



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **127872** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)**A61K 31/4748** (2006.01)**A61K 31/5386** (2006.01)**A61P 1/16** (2006.01)**A61P 3/00****A61P 7/06** (2006.01)**A61P 9/00****A61P 11/00****A61P 13/12** (2006.01)**A61P 25/00****A61P 29/00****A61P 35/00****A61P 43/00****C07D 471/18** (2006.01)**C07D 491/22** (2006.01)**C07D 498/18** (2006.01)**C07D 498/22** (2006.01)

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2021 02856	(72) Винахідник(и):	Мацумото Сігеміцу (JP), Хара Рьома (JP), Ногуті Наойосі (JP), Фукусі Хідето (JP), Нііда Аюму (JP), Сасаки Сатосі (JP), Ікома Мінору (JP), Кобаясі Тосітаке (JP), Маскава Цуйосі (JP)
(22) Дата подання заявки:	04.12.2019	(73) Володілець (володільці):	СКОХІЯ ФАРМА, ІНК., 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa 2518555, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	01.02.2024	(74) Представник:	Шляховецький Ілля Олександрович, реєстр. №190
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	2018-228234	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2018/181345 A1, 04.10.2018 WO 2018/140876 A1, 02.08.2018 WO 2015/092713 A1, 25.06.2015
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	05.12.2018		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву:	JP		
(41) Публікація відомостей про заяву:	25.08.2021, Бюл.№ 34		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	31.01.2024, Бюл.№ 5		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/JP2019/048593, 04.12.2019		

(54) МАКРОЦИКЛІЧНА СПОЛУКА ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ**(57)** Реферат:**UA 127872 C2**

Сполука, відображена наведеною формулою (I): де кожен символ у формулі є таким, як описано в цьому описі, або її сіль, що має активність щодо активації NRF2 і, як очікується, буде корисною як профілактичний або терапевтичний засіб при захворюваннях пов'язаних з оксидативним стресом, зокрема, захворюванні печінки (наприклад, неалкогольний жировий стеатогепатит (NASH)), серцево-судинному захворюванні (наприклад, серцева недостатність або легенева артеріальна гіпертензія), захворюванні легенів (наприклад, хронічне обструктивне захворювання легенів (COPD)), хворобах нирок (наприклад, хронічна хвороба нирок (CKD) або гостре ниркове ураження (AKI)), захворюванні центральної нервової системи (наприклад, хвороба Паркінсона), мітохондріальному захворюванні (наприклад, атаксія Фрідрейха, мітохондріальна міопатія), запальному захворюванні (наприклад, розсіяний склероз (MS), запальне захворювання кишечника (IBD)), серпоподібноклітинному захворюванні, раку тощо.

Цей винахід стосується макроциклічної сполуки, яка має активність щодо активації пов'язаного з ядерним фактором еритроїду 2 фактора 2 (у цьому описі може бути скорочений як "NRF2"), і, як очікується, може бути корисною для лікування захворювань, пов'язаних з оксидативним стресом.

Відомий рівень техніки

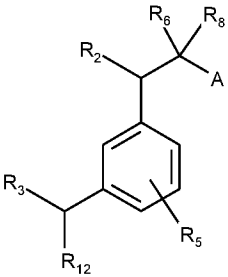
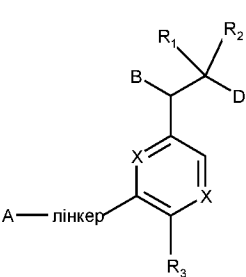
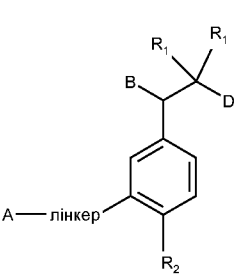
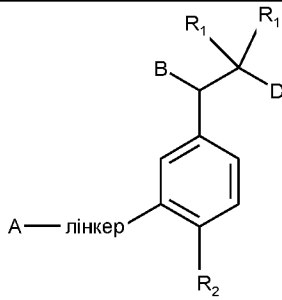
Оксидативний стрес означає стан, коли оксидация та антиоксидация виходять з рівноваги, і надмірна реакція оксидации негативно впливає на організми, і виявляється, що оксидативний стрес є тісно пов'язаним з патогенезом різних типів. Живий організм забезпечує захисний механізм проти оксидативного стресу, і NRF2 (пов'язаний з ядерним фактором еритроїду 2 фактор 2) відіграє центральну роль у цьому механізмі. У стаціонарному стані NRF2 є зв'язаним з KEAP1 (Kelch-подібний ECH-асоційований білок 1), а його внутрішньоклітинна концентрація підтримується на низькому рівні завдяки регулюванню деградації протеасомою. Однак, під впливом будь-якого оксидативного стресу, NRF2 дисоціює від KEAP1, транслокується всередину ядра, і зв'язується з транскрипційною ділянкою, званою ARE (елемент антиоксидантної відповіді), індукуючи тим самим експресію генів різноманітних антиоксидантних речовин (активація NRF2). Система NRF2-KEAP1 є біологічним захисним механізмом для швидкої реакції на оксидативний стрес (Free Radical Biology and Medicine 2015 88:362-372; Непатентна література 1). Відповідно, очікується, що активатори NRF2 забезпечують сильну антиоксидантну активність шляхом активації системи NRF2-KEAP1. Серед активаторів NRF2 є один тип, який модифікує залишок Cys KEAP1, і є інший тип, який інгібує білок-білкову взаємодію NRF2-KEAP1, але відомо, що обидва активують NRF2 (Med Res Rev. 2016 36(5): 924-63; Непатентна література 2).

Вважається, що активатори NRF2 демонструють ефективність у профілактиці та лікуванні різних захворювань, що спричиняються оксидативним стресом. Зокрема, приклади цих захворювань охоплюють захворювання печінки (неалкогольний жировий стеатогепатит (NASH) або подібні), жовчнокам'яну хворобу (первинний склерозуючий холангіт (PSC) або подібні), захворювання легенів (хронічне обструктивне захворювання легенів (COPD) або подібні), захворювання нирок (хронічна хвороба нирок (CKD), гостре ниркове ураження (AKI) або подібні), захворювання серця (серцева недостатність, легенева артеріальна гіпертензія або подібні), захворювання центральної нервової системи (хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, мозковий інсульт або подібні), мітохондріальне захворювання (атаксія Фрідрейха, мітохондріальна міопатія або подібні), запальне захворювання (наприклад, розсіяний склероз (MS), запальне захворювання кишечника (IBD)), серпоподібноклітинне захворювання, рак тощо (Clin Sci Lond). 2015 129(12): 989-99; Непатентна література: 3).

Бардоксолон метил (CDDO-Me), який активує NRF2 шляхом модифікації залишку Cys KEAP1, продемонстрував ефект покращення функції нирок у широкомасштабному клінічному дослідженні хворих на CKD з діабетом 2 типу; однак були підтверджені серйозні побічні ефекти, такі як погіршення серцево-судинних подій та початок серцевої недостатності, і тому клінічне дослідження було зупинено на ранній стадії (N Engl J Med. 2013 26; 369(26): 2492-2503; Непатентна література 4). Очікується, що низькомолекулярні сполуки, які інгібують білок-білкову взаємодію NRF2-KEAP1, продемонструють ефективність при перелічених вище захворюваннях, спричинюваних оксидативним стресом, активуючи NRF2 через механізм, відмінний від механізму CDDO-Me.

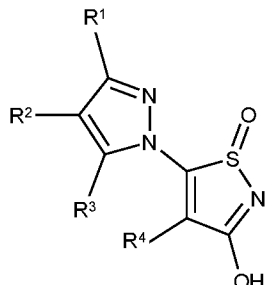
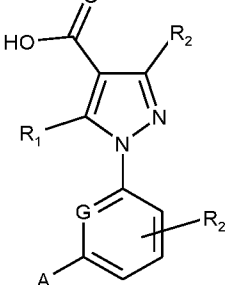
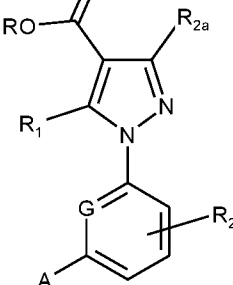
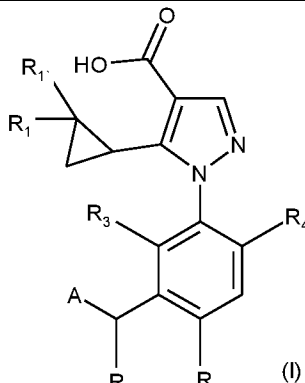
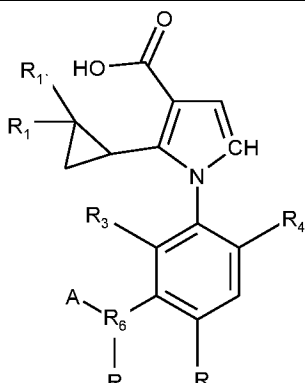
На сьогоднішній день відомі сполуки моноциклічного типу, сполуки з двома зв'язаними кільцями та сполуки з конденсованими кільцями, які мають регуляторну активність NRF2.

(1) Наведені нижче сполуки відомі як сполуки моноциклічного типу.

WO2015/092713	WO2016/202253	WO2016/203400	WO2016/203401
 (I)	 (I)	 (I)	 (I)

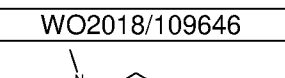
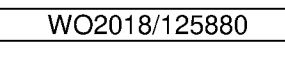
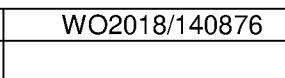
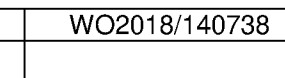
WO2018/109643	WO2018/109649	WO2018/109647	WO2018/109648
(I)	(I)	(I)	(I)

(2) Наведені нижче сполуки відомі як сполуки з двома зв'язаними кільцями.

WO2017/026516  (I)	WO2017/060855  (I)	WO2017/060854  (I)
WO2018/109642  (I)	WO2018/109641  (I)	

5

(3) Наведені нижче сполуки відомі як сполуки з конденсованими кільцями.

WO2018/109646	WO2018/125880	WO2018/140876	WO2018/140738
			

(Щодо символів у формулах, дивись відповідні публікації).

10

Мета цього винаходу полягає у наданні сполуки, яка має активність щодо активації NRF2, має нову структуру і, як очікується, буде корисною як профілактичний або терапевтичний засіб для різних захворювань, пов'язаних з оксидативним стресом, зокрема, захворювання печінки

(наприклад, неалкогольний жировий стеатогепатит (NASH)), жовчнокам'яної хвороби (первинний склерозуючий холангіт (PSC) або подібні), серцево-судинного захворювання (наприклад, серцева недостатність або легенева артеріальна гіпертензія), захворювання легенів (наприклад, хронічне обструктивне захворювання легенів (COPD)), захворювання нирок (наприклад, хронічна хвороба нирок (CKD) або гостре ниркове ураження (AKI)), захворювання центральної нервової системи (наприклад, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, мозковий інсульт), мітохондріального захворювання (наприклад, атаксія Фрідрейха, мітохондріальна міопатія), запального захворювання (наприклад, розсіяний склероз (MS), запальне захворювання кишечника (IBD)), серпоподібноклітинного захворювання, раку або подібних.

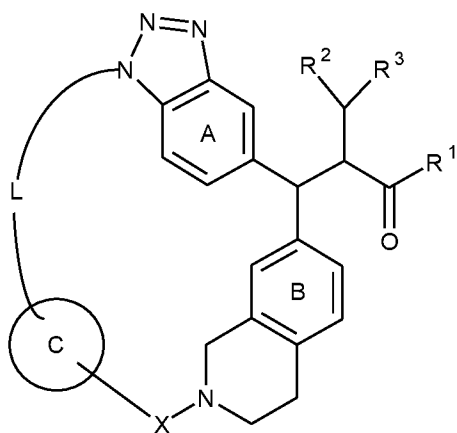
Суть винаходу

В результаті екстенсивних досліджень для вирішення описаних вище проблем, автори цього винаходу виявили, що макроциклічна сполука, зображена наведеною нижче формулою (I), має активність щодо активації NRF2, а, отже, очікується, що вона буде корисною як профілактичний або терапевтичний засіб для захворювань, пов'язаних з оксидативним стресом, зокрема, захворювання печінки (наприклад, неалкогольний жировий стеатогепатит (NASH)), жовчнокам'яної хвороби (первинний склерозуючий холангіт (PSC) або подібні), серцево-судинного захворювання (наприклад, серцева недостатність або легенева артеріальна гіпертензія), захворювання легенів (наприклад, хронічне обструктивне захворювання легенів (COPD)), захворювання нирок (наприклад, хронічна хвороба нирок (CKD) або гостре ниркове ураження (AKI)), захворювання центральної нервової системи (наприклад, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, мозковий інсульт), мітохондріального захворювання (наприклад, атаксія Фрідрейха, мітохондріальна міопатія), запального захворювання (наприклад, розсіяний склероз (MS), запальне захворювання кишечника (IBD)), серпоподібноклітинного захворювання, раку або подібних, тим самим роблячи цей винахід таким, що відбувся.

Тобто цей винахід полягає в наступному:

<1>

Сполука, яка зображена наведеною нижче формулою (I):



(I),

де

R¹ - це OH, OR_y або NHR_y;

R_y - це факультативно заміщена C₁₋₆ алкільна група або факультативно заміщена циклічна група;

R² і R³, які можуть бути однаковими або різними, є атомом водню або факультативно заміщеною C₁₋₆ алкільною групою, або R² і R³ поєднані разом з утворенням C₃₋₆ циклоалкільної групи;

X - це C(=O), SO₂ або CR^{x1}R^{x2};

R^{x1} і R^{x2}, які можуть бути однаковими або різними, є атомом водню або факультативно заміщеною C₁₋₆ алкільною групою;

кільце A - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники;

кільце B - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники;

кільце C - це факультативно заміщене 5- або 6-членне ароматичне кільце, яке може містити гетероатом або гетероатоми в кільці; і

L - це факультативно заміщений, насичений або ненасичений лінійний C₄₋₈ алкілен, факультативно введений через гетероатом,

або її сіль.

<2>

Сполука за наведеним вище <1> або її сіль, де у формулі (I)

L - це $-(CR^4R^5)_n-Y^1-(CR^6R^5)_m-Y^2-*$,

5 де * означає приєднання до кільця C;

n - це ціле число, що становить 2 або більше і 4 або менше;

m - це ціле число, що становить 1 або більше і 4 або менше;

10 R^4 і R^5 є однаковими або різняться один від іншого, і кожен являє собою атом водню, атом галогену, OH, факультативно заміщену C_{1-6} алкільну групу або факультативно заміщену C_{1-6} алкоксильну групу, або R^4 і R^5 поєднані з утворенням факультативно заміщеної C_{3-6} циклоалкільної групи, і сукупність R^4 або сукупність R^5 можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, і сусідні R^4 або R^5 можуть бути поєднані один з іншим з утворенням подвійного зв'язку;

15 R^6 і R^7 є однаковими або різняться один від іншого, і кожен являє собою атом водню, атом галогену, OH, факультативно заміщену C_{1-6} алкільну групу або факультативно заміщену C_{1-6} алкоксильну групу, або ж R^6 і R^7 поєднані з утворенням факультативно заміщеної C_{3-6} циклоалкільної групи, і, якщо m становить 2 або більше, то сукупність R або сукупність R можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, і сусідні R^6 або R^7 можуть бути поєднані один з іншим з утворенням подвійного зв'язку;

20 Y^1 і Y^2 , які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою зв'язок, атом кисню, атом сірки, SO, SO₂ або NR⁸, за умови, що, якщо Y^1 являє собою зв'язок, то m становить 1 або 4; і

25 R^8 являє собою атом водню, факультативно заміщену C_{1-6} алкільну групу або факультативно заміщену C_{1-6} алкоксильну групу, за умови, що, якщо сукупність R^8 наявна, то ця сукупність R може бути однаковою або різнитись один від іншого.

<3>

Сполука за наведеними вище <1> або <2> або її сіль, де у формулі (I)

L вибраний із групи, яку складають фрагменти за такими формулами;

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁶R⁷-CR⁶R⁷-CR⁶R⁷-CR⁶R⁷-*;

30 -CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁶R⁷-*;

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁶R⁷-O-*;

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-O-CR⁶R⁷-*;

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-O-CR⁶R⁷-CR⁶R⁷-*.

<4-1>

35 Сполука за будь-яким з наведених вище від <1> до <3> або її сіль, де у формулі (I)

R¹ - це OH або OR_y;

R_y - це факультативно заміщена циклічна група;

R² і R³, які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом водню або факультативно заміщену C_{1-6} алкільну групу;

40 X - це C(=O);

кільце A - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники;

кільце B - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники;

i

кільце C - це факультативно заміщене бензольне кільце.

45 <4-2>

Сполука за будь-яким з наведених вище від <1> до <3> або її сіль, де у формулі (I)

R¹ - це OH або OR_y;

R_y - це C_{1-6} алкільна група;

50 R² і R³, які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом водню або C_{1-3} алкільну групу;

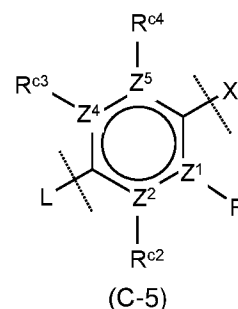
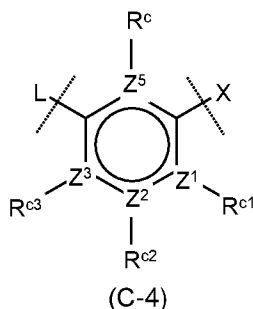
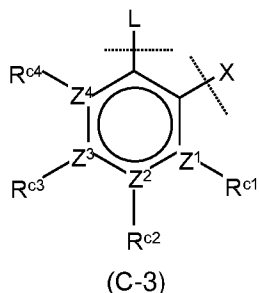
X - це C(=O);

55 кільце A - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники з атому фтору, атому хлору, C_{1-3} алкільної групи, факультативно заміщеної 1-3 замісниками (вибраними з-посеред атому галогену та C_{1-3} алкоксильної групи) або C_{1-3} алкоксильної групи, факультативно заміщеної 1-3 замісниками (вибраними з-посеред атома галогену та C_{1-3} алкоксильної групи);

кільце B - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники з атому фтору, атому хлору, ціаногрупи, C_{1-3} алкільної групи, факультативно заміщеної 1-3 замісниками (вибраними з-посеред атома галогену та C_{1-3} алкоксильної групи), або C_{1-3} алкоксильної групи,

факультативно заміщеної 1-3 замісниками (вибраними з-посеред атому галогену та C₁₋₃ алкоксильної групи); і

кільце С - це група, відображена такою формулою:



5

де Z¹, Z², Z³, Z⁴ та Z⁵, які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом вуглецю або атом азоту;

R^c - це атом водню, атом галогену, нітрогрупа, ціаногрупа, гідроксильна група, факультативно галогенована C₁₋₆ алкільна група, факультативно галогенована C₁₋₆ алкоксильна група або C₃₋₁₀ циклоалкільна група; і

10

R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} та R^{c4}, які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом водню, атом галогену, нітрогрупу, ціаногрупу, гідроксильну групу, факультативно галогеновану C₁₋₆ алкільну групу, факультативно галогеновану C₁₋₆ алкоксильну групу або C₃₋₁₀ циклоалкільну групу; або два сусідні з-посеред R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} та R^{c4} можуть бути поєднані один з іншим з утворенням факультативно заміщеного кільця за умови, що, якщо Z¹, Z², Z³, Z⁴ або Z⁵ є атомом азоту, то R^c, R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} або R^{c4} є відсутнім.

15

<5>

Сполука за будь-яким з наведених вище від <1> до <4> або її сіль, де у формулі (I)

R¹ - це OH;

20

R² і R³, які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом водню або C₁₋₃ алкільну групу;

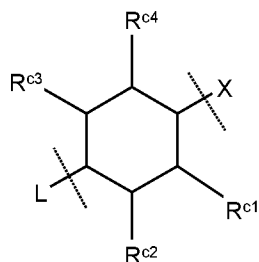
X - це C(-O);

кільце А - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник з C₁₋₃ алкільної групи;

кільце В - це бензольне кільце, яке не має додаткового замісника; і

25

кільце С - це група, відображена такою формулою:



де

30

R^{c1} і R^{c4}, які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом водню, факультативно галогеновану C₁₋₆ алкільну групу, факультативно галогеновану C₁₋₆ алкоксильну групу, атом хлору або атом фтору, і кожен з-посеред R^{c2} і R^{c3} - це атом водню; і

L - це -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-*,

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-*,

35

-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-, або

-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-*.

<6>

Сполука за будь-яким з наведених вище від <1> до <5> або її сіль, де у формулі (I)

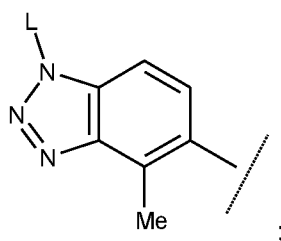
R¹ - це OH;

40

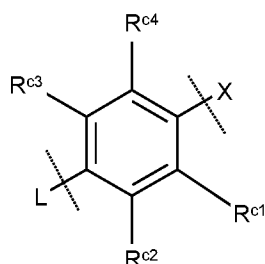
R² і R³ які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом водню або метильну групу;

X - це C(=O);

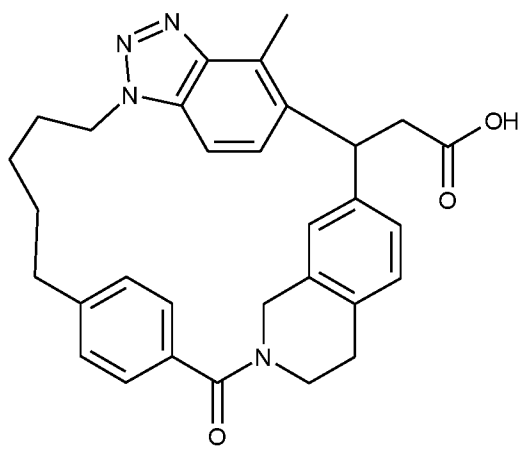
кільце А - це субструктура, відображена такою формулою:



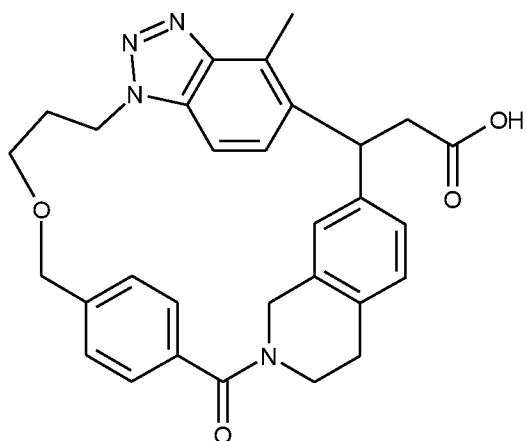
- 5 кільце В - це бензольне кільце, яке не має додаткового замісника;
кільце С - це група, відображена такою формулою:



- 10 де
 R^{c1} і R^{c4} , які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом водню, атом хлору або метильну групу, і кожен з-посеред R^{c2} і R^{c3} - це атом водню; і
 L - це $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-^*$,
 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-^*$,
15 $-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-^*$, або
 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-^*$.
<7>
Сполука, вибрана із групи, яку складають наведені нижче:
[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-
20 1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота:

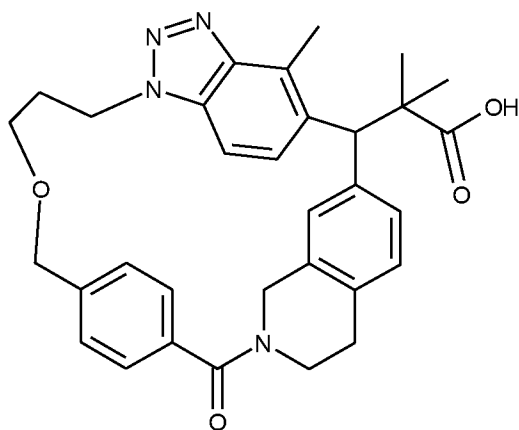


- 25 [32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21 -
тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-
декаен-2-іл]оцтова кислота:



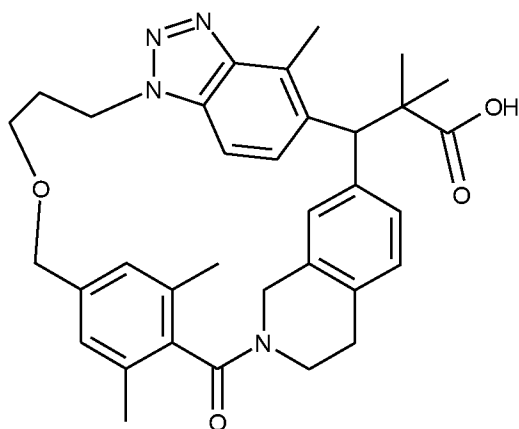
;

2-метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропіонова кислота:



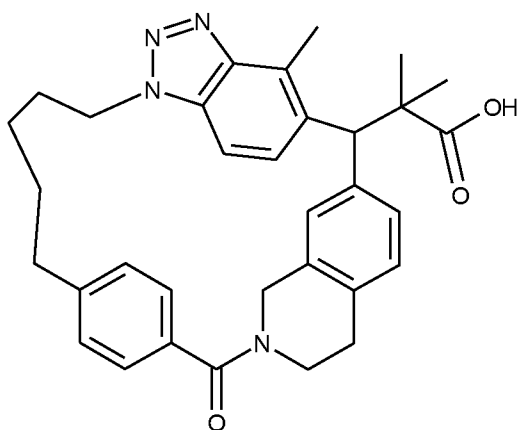
;

2-метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропіонова кислота:



;

2-метил-2-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропіонова кислота

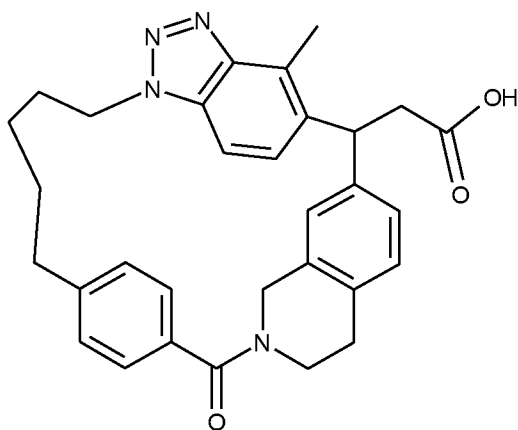


;

або її сіль.

<7-2>

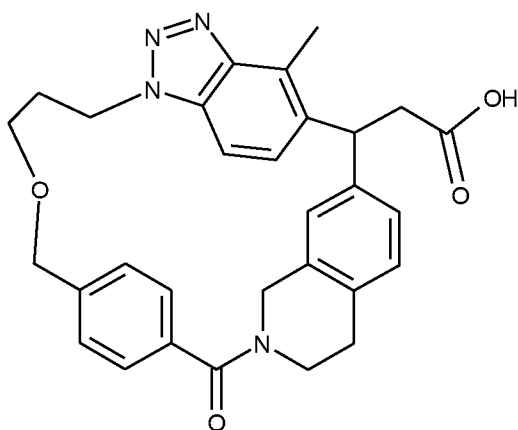
- 5 [32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}] дотриаконта -
1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота:



- 10 або її сіль.

<7-3>

- [32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}] дотриаконта -1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота:



- 15

або її сіль.

<8>

Лікарський засіб, який містить сполуку за будь-яким з <1>-<7>, або її сіль.

- 20

<9>

Лікарський засіб за наведеним вище <8>, при цьому цей лікарський засіб є активатором NRF2.

<10>

Лікарський засіб за наведеним вище <9>, при цьому цей лікарський засіб є профілактичним або терапевтичним засобом при захворюванні печінки та жовчних шляхів, серцево-судинному захворюванні, захворюванні легенів, захворюванні нирок, захворюванні центральної нервової системи, раку, серпоподібноклітинному захворюванні, мітохондріальному захворюванні або запальному захворюванні.

<11>

Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з наведених вище <1>-<7> або її фармацевтично прийнятну сіль, для застосування в профілактиці або лікуванні захворювання печінки та жовчних шляхів, серцево-судинного захворювання, захворювання легенів, захворювання нирок, захворювання центральної нервової системи, раку, серпоподібноклітинного захворювання, мітохондріального захворювання або запального захворювання.

<12>

Спосіб активації NRF2 у ссавця, що включає введення ссавцю сполуки за будь-яким з наведених вище <1>-<7> або її солі в ефективній кількості.

<13> Спосіб профілактики або лікування захворювання печінки та жовчних шляхів, серцево-судинного захворювання, захворювання легенів, захворювання нирок, захворювання центральної нервової системи, раку, серпоподібноклітинного захворювання, мітохондріального захворювання або запального захворювання у ссавця, що включає введення ссавцю сполуки за будь-яким з <1>-<7> або її солі.

<14>

Застосування сполуки за будь-яким з наведених вище <1>-<7> або її солі для виготовлення профілактичного або терапевтичного засобу для захворювання печінки та жовчних шляхів, серцево-судинного захворювання, захворювання легенів, захворювання нирок, захворювання центральної нервової системи, раку, серпоподібноклітинного захворювання, мітохондріального захворювання або запального захворювання.

Цей винахід може надати сполуку, яка має чудову активність щодо активації NRF2, і, як очікується, може бути корисною як профілактичний або терапевтичний засіб при захворюваннях, пов'язаних з оксидативним стресом, зокрема, при захворюванні печінки та жовчних шляхів, такому як захворювання печінки (наприклад, неалкогольний жировий стеатогепатит (NASH)) і жовчнокам'яна хвороба (первинний склерозуючий холангіт (PSC) або подібні), серцево-судинному захворюванні (наприклад, серцева недостатність або легенева артеріальна гіпертензія), захворюванні легенів (наприклад, хронічне обструктивне захворювання легенів (COPD)), захворюванні нирок (наприклад, хронічна хвороба нирок (CKD) або гостре ниркове ураження (AKI)), захворюванні центральної нервової системи (наприклад, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, мозковий інсульт), мітохондріальному захворюванні (наприклад, атаксія Фрідрейха, мітохондріальна міопатія), запальному захворюванні (наприклад, розсіяний склероз (MS), запальне захворювання кишечника (IBD)), серпоподібноклітинному захворюванні, раку тощо.

Докладний опис варіантів здійснення цього винаходу, яким віддають перевагу

(Докладний опис винаходу)

Далі цей винахід буде описаний докладно.

Далі будуть докладно описані визначення кожного замісника у значенні, вживаному в цьому описі. Якщо не зазначено інше, кожен замісник має наведене нижче визначення.

Приклади "атома галогену" у значенні, вживаному в цьому описі, охоплюють фтор, хлор, бром та йод.

Приклади "C₁₋₆ алкільної групи" у значенні, вживаному в цьому описі, охоплюють метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пептид, ізопентил, неопентил, 1-етилпропіл, гексил, ізогексил, 1,1-диметилбутіл, 2,2-диметилбутіл, 3,3-диметилбутіл та 2-етилбутіл.

Приклади "циклічної групи" в "факультативно заміщеній циклічній групі" охоплюють C₃₋₁₀циклоалкільну групу, C₃₋₁₀циклоалкенільну групу, C₆₋₁₄ арильну групу, ароматичну гетероциклічну групу та неароматичну гетероциклічну групу.

Слід підкреслити, що "факультативно заміщене кільце" означає кільце, яке не має зв'язувального елементу циклічної групи, визначеної як "факультативно заміщена циклічна група".

Приклади "C₃₋₁₀ циклоалкільної групи" у значенні, вживаному в цьому описі, охоплюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[3.2.1]октил і адамантил.

5 C₃₋₁₀ циклоалкільна група може бути конденсована з бензольним кільцем, і приклади такого конденсованого кільця охоплюють тетрагідронафтил та дигідроінденіл.

Приклади "C₃₋₁₀ циклоалкенільної групи" охоплюють циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл та циклооктеніл.

Приклади "C₆₋₁₄ арильної групи" охоплюють феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрил, 2-антрил та 9-антрил.

10 Описана вище C₆₋₁₄ арильна група може бути сконденсована з C₃₋₁₀ циклоалкаповим кільцем (за варіантом, якому віддають перевагу, C₅₋₆ циклоалкановим кільцем (наприклад, циклопентаном та циклогексаном)), і приклади такого конденсованого кільця охоплюють тетрагідронафтил та дигідроінденіл.

15 Ароматична гетероциклічна група в "циклічній групі" "факультативно заміщеної циклічної групи", за варіантом, якому віддають перевагу, являє собою 5-14-членну ароматичну гетероциклічну групу і за варіантом, якому віддають більшу перевагу, 5-6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піридил, тіазоліл, оксазоліл, піразоліл, триазоліл та тієніл), або 8-14-членну конденсовану поліциклічну (за варіантом, якому віддають перевагу, біциклічну або трициклічну) ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, індазоліл, індоліл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, бензотієніл та бензофурил).

20 Неароматична гетероциклічна група в "циклічній групі" "факультативно заміщеної циклічної групи", за варіантом, якому віддають перевагу, являє собою 3-14-членну неароматичну гетероциклічну групу і за варіантом, якому віддають більшу перевагу, 3-8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, оксетаніл і тетрагідропіраніл), або 9-14-членну конденсовану поліциклічну (за варіантом, якому віддають перевагу, біциклічну або трициклічну) неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, дигідрокуменіл, дигідробензофурил, дигідробензодіоксифеніл, тетрагідрохіноліл, тефагідроізохіноліл, індолініл, дигідробензодіоксиніл, дигідробензоксазиніл та дигідробензоксазепініл).

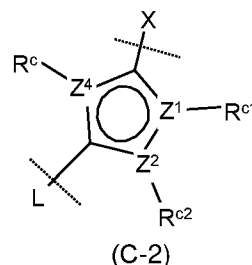
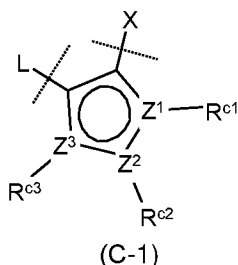
30 Крім того, неароматична гетероциклічна група може бути спіро-кільцем, і приклади такого спіро-кільця охоплюють спіро[1-бензофуран-2,1'-циклопропан]-іл, спіро[1-бензофуран-2, 1'-циклогексан]-іл, тетрагідро-3H-спіро[1-бензофуран-2,4'-піран]-іл, спіро[1-бензофуран-2,1'-циклопентан]-іл та дигідроспіро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклобутан]-іл.

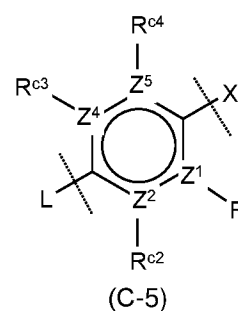
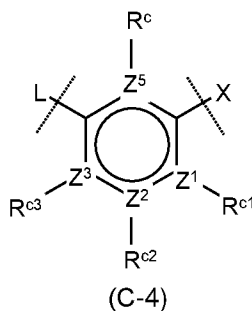
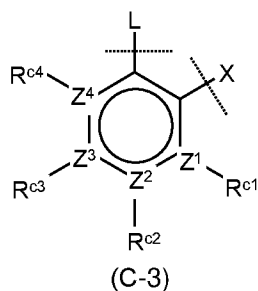
Приклади "C₃₋₆ циклоалкільної групи" у значенні, вживаному в цьому описі, охоплюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил.

35 Приклади "C₁₋₆ алкоксильної групи" у значенні, вживаному в цьому описі, охоплюють метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу, ізопропоксигрупу, бутоксигрупу, ізобутоксигрупу, втор-бутоксигрупу, трет-бутоксигрупу, пентилоксигрупу та гексилоксигрупу.

40 Приклади "5- або 6-членного ароматичного кільця, яке може містити гетероатом або гетероатоми у кільці" у значенні, вживаному в цьому описі, охоплюють 5- або 6-членне ароматичне гетероциклічне кільце, яке містить, крім атомів вуглецю, від 1 гетероатома до 4 гетероатомів, вибраних з-посеред атому азоту, атому сірки та атому кисню, як атоми, що є складовими кільця, або 5-6-членне ароматичне карбоциклічне кільце, яке не містить гетероатомів.

45 Крім того, "факультативно заміщене 5- або 6-членне ароматичне кільце, яке може містити гетероатом або гетероатоми в кільці", конкретно відображене такими формулами:





де Z1, Z2, Z3, Z4 та Z5, які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом вуглецю або атом азоту;

5 R^c - це атом водню або атом галогену, нітрогрупа, ціаногрупа, гідроксильна група, факультативно галогенована C_{1-6} алкільна група, факультативно галогенована C_{1-6} алкоксильна група, або C_{3-10} циклоалкільна група; і

10 R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} та R^{c4} , які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом водню або атом галогену, нітрогрупу, ціаногрупу, гідроксильну групу, факультативно галогеновану C_{1-6} алкільну групу, факультативно галогеновану C_{1-6} алкоксильну групу, або C_{3-10} циклоалкільну групу; або два сусідні R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} і R^{c4} , взяті разом, можуть утворювати факультативно заміщене кільце за умови, що, якщо Z1, Z2, Z3, Z4 або Z5 являє собою атом азоту, то R^c , R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} або R^{c4} є відсутнім.

Слід зазначити, що формули (C-1)-(C-5) приєднані до X та L у формулі (I) у певних положеннях зв'язування.

15 "Факультативно галогенований" у значенні, вживаному в цьому описі, означає, наприклад, факультативно заміщений від 1 до 7, за варіантом, якому віддають перевагу, від 1 до 5 атомами галогену.

20 Відповідні приклади такого 5- або 6-членного ароматичного гетероциклічного кільця охоплюють тіофен, фуран, пірол, імідазол, піразол, тіазол, ізотіазол, оксазол, ізоксазол, піридин, піразин, піримідин, піридазин, 1,2,4-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,2,4-тіадіазол, 1,3,4-тіадіазол, триазол, тетразол та фіазин, а 6-членне ароматичне карбоциклічне кільце, що не містить гетероатомів, - це бензольне кільце.

25 "Насичений або ненасичений лінійний C_{4-8} алкілен, факультативно введений через гетероатомом" у значенні, вживаному в цьому описі, означає насичену або ненасичену лінійну алкіленову групу, в якій один або два гетероатоми, вибрані з-посеред атому азоту, або NR^c (R^c - це атом водню або C_{1-6} алкільна група, яка факультативно має замісник), а тому сірки, SO, SO_2 та атому кисню, введені у довільне положення C_{4-8} алкілену, тим самим поділяючи цей алкілен на два або більше; насичену або ненасичену лінійну алкіленову групу, яка заміщена гетероатомом, описаним вище; або насичену чи ненасичену лінійну C_{4-8} алкіленову групу.

30 Крім того, конкретно, це група, відображена такою формулою; $-(CR^4R^5)_n-Y^1-(CR^6R^7)_m-Y^2-*$, де * відображає приєднання до кільця C;

n - це ціле число, яке становить 2 або більше і 4 або менше;

m - це ціле число, яке становить 1 або більше і 4 або менше;

35 R^4 і R^5 , які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом водню, атом галогену, OH, факультативно заміщену C_{1-6} алкільну групу або факультативно заміщену C_{1-6} алкоксильну групу, або R^4 і R^5 поєднані один з іншим з утворенням факультативно заміщеної C_{3-6} циклоалкільної групи, причому сукупність R^4 , або сукупність R^5 можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, а сусідні R^4 або R^5 можуть бути поєднані один з іншим з утворенням подвійного зв'язку;

40 R^6 і R^7 , які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом водню, атом галогену, OH, факультативно заміщену C_{1-6} алкільну групу або факультативно заміщену C_{1-6} алкоксильну групу, або R^6 і R^7 поєднані один з іншим з утворенням факультативно заміщеної C_{3-6} циклоалкільної групи і, якщо m становить 2 або більше, то сукупність R^6 , або сукупність R^7 можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, а сусідні R^6 або R^7 можуть бути поєднані один з іншим з утворенням подвійного зв'язку;

45 Y^1 і Y^2 , які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою зв'язок, атом кисню, NR^8 , атом сірки, SO або SO_2 , за умови, що, коли Y^1 - це зв'язок, то m становить 1 або 4; і R^8 - це атом водню або факультативно заміщена C_{1-6} алкільна група, за умови, що коли сукупність R^8 наявна, то ця сукупність R^8 може бути однаковою або різнитись один від іншого.

"R⁴ і R⁵ поєднані разом з утворенням факультативно заміщеної C₃₋₆ циклоалкільної групи", або "R⁶ і R⁷ поєднані з утворенням факультативно заміщеної C₃₋₆ циклоалкільної групи" означає факультативно заміщений C₃₋₆ циклоалкіл, що містить атом вуглецю, до якого приєднуються R⁴ і R⁵, або атом вуглецю, до якого приєднуються R⁶ і R⁷ як складовий елемент кільця.

5 "Сусідні R⁶ або R⁷ можуть бути поєднані один з іншим з утворенням подвійного зв'язку" означає, наприклад, у випадку -CR⁶R⁷-CR⁶R⁷- існування -CR⁶=CR⁷-, -CR⁷=CR⁶-, -CR⁷=CR⁷- або -CR⁶=CR⁶-.

Зокрема, перевага віддається групам, відображеним формулою: $-(CR^4R^5)-N-Y'-(CR^6R^6)m-Y^*$, причому символи у цій формулі відповідають наведеному вище визначенню, і це групи, наведені у наведеній нижче Таблиці 1.

Таблица 1

[illegible]

Таблиця 1

-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -O-*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -O-CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -O-*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -O-CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -NR ⁸ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -O-CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -NR ⁸ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -O-CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -NR ⁸ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -O-CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -NR ⁸ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -O-CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -NR ⁸ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -O-CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -NR ⁸ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -O-CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -NR ⁸ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -O-CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -NR ⁸ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -O-CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -NR ⁸ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁶ R ⁷ -O-*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁶ R ⁷ -O-*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*
-CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁴ R ⁵ -CR ⁶ R ⁷ -NR ⁸ -*

За варіантом, якому віддають перевагу, це будь-яка з груп, відображена наведеними нижче формулами:

- 5 -CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁶R⁷-*;
 -CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁶R⁷-O-*;
 -CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-O-CR⁶R⁷-*;
 -CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-O-CR⁶R⁷-CR⁶R⁷-*.

За варіантом, якому віддають більшу перевагу, це будь-яка з груп, відображених такими формулами:

- 10 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-*;
 -CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-*.

Приклади замісника в "факультативно заміщеній C₁₋₆ алкільній групі", "факультативно заміщеній циклічній групі", "бензольному кільці, яке може мати додатковий замісник або замісники", "факультативно заміщеному 5- або 6-членному ароматичному кільці, яке може містити гетероатом або гетероатоми у кільці", і "факультативно заміщений, насичений або ненасичений лінійний C₄₋₈ алкілен, факультативно введений через гетероатом" у значенні, вживаному в цьому описі, охоплюють замісники, вибрані з описаної нижче Групи А Замісників, і кількість замісників становить, наприклад, від 1 до 5 (переважно від 1 до 3). Якщо кількість замісників становить два або більше, то ці замісники можуть бути однаковими або різнитись один від іншого.

Група А Замісників

- (1) Атом галогену;
 (2) Ціаногрупа;
 (3) Нітрогрупа;
 25 (4) Факультативно заміщена вуглеводнева група;
 (5) Факультативно заміщена гетероциклічна група;
 (6) Ацильна група;
 (7) Факультативно заміщена аміногрупа;
 (8) Факультативно заміщена карбамоїльна група;
 30 (9) Факультативно заміщена тіокарбамоїльна група;

- (10) Факультативно заміщена сульфамойльна група;
- (11) Факультативно заміщена гідроксильна група;
- (12) Факультативно заміщена сульфанільна (SH) група; і
- (13) Факультативно заміщена силільна група.

5 Приклади "вуглеводневої групи" "факультативно заміщеної вуглеводневої групи" в Групі А Замісників охоплюють C₁₋₆ алкільну групу, C₂₋₆ алкенільну групу, C₂₋₆ алкінільну групу, C₃₋₁₀ циклоалкільну групу, C₃₋₁₀циклоалкенільну групу, C₆₋₁₄арильну групу та C₇₋₁₆ аралкільну групу.

Приклади "C₂₋₆ алкенільної групи" охоплюють етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 10 4-пентеніл, 4-метил-3-пентеніл, 1-гексеніл, 3-гексеніл і 5-гексеніл.

Приклади "C₂₋₆ алкінільної групи" охоплюють етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл, 5-гексиніл та 4-метил-2-пентиніл.

15 Приклади "C₇₋₁₆ аралкільної групи" охоплюють бензил, фенетил, нафтилметил та фенілпропіл.

Приклади "факультативно заміщеної вуглеводневої групи" в Групі А Замісників охоплюють вуглеводневу групу, яка факультативно має замісник, вибраний з описаної нижче Групи В Замісників.

Група В Замісників

- 20 (1) Атом галогену;
- (2) Нітрогрупа;
- (3) Ціаногрупа;
- (4) Оксогрупа;
- (5) Гідроксильна група;
- 25 (6) Факультативно галогенована C₁₋₆алкоксильна група;
- (7) C₆₋₁₄ арилоксигрупа (наприклад, феноксигрупа, нафтоксигрупа);
- (8) C₇₋₁₆ аралкілоксигрупа (наприклад, бензилоксигрупа);
- (9) 5-14-членна ароматична гетероциклічна кільцева оксигрупа (наприклад, пиридилоксигрупа);
- 30 (10) 3-14-членна неароматична гетероциклічна кільцева оксигрупа (наприклад, морфолінілоксигрупа, піперидинілоксигрупа);
- (11) C₁₋₆ алкілкарбонілоксигрупа (наприклад, ацетоксигрупа, пропаноїлоксигрупа);
- (12) C₆₋₁₄ арилкарбонілоксигрупа (наприклад, бензоїлоксигрупа, 1 -нафтоїлоксигрупа, 2-нафтоїлоксигрупа);
- 35 (13) C₁₋₆ алкоксикарбонілоксигрупа (наприклад, метоксикарбонілоксигрупа, етоксикарбонілоксигрупа, пропоксикарбонілоксигрупа, бутоксикарбонілоксигрупа);
- (14) Моно- або ди- C₁₋₆ алкілкарбамоїлоксигрупа (наприклад, метилкарбамоїлоксигрупа, етилкарбамоїл оксигрупа, диметилкарбамоїлоксигрупа, діетилкарбамоїлоксигрупа);
- (15) C₆₋₁₄ арилкарбамоїлоксигрупа (фенілкарбамоїлоксигрупа, нафтилкарбамоїлоксигрупа);
- 40 (16) 5-14-членна ароматична гетероциклічна кільцева карбонілоксигрупа (наприклад, нікотинілоксигрупа);
- (17) 3-14-членна неароматична карбонілоксигрупа (наприклад, морфолінілкарбонілоксигрупа, піперидинілкарбонілоксигрупа);
- (18) Факультативно галогенована C₁₋₆ алкілсульфонілоксигрупа (наприклад, метилсульфонілоксигрупа, трифторметилсульфонілоксигрупа);
- 45 (19) C₆₋₁₄ арилсульфонілоксигрупа, факультативно заміщена C₁₋₆ алкільною групою (наприклад, фенілсульфонілоксигрупа, толуолсульфонілоксигрупа);
- (20) Факультативно галогенована C₁₋₆ алкілтіогрупа;
- (21) 5-14-членна ароматична гетероциклічна група;
- 50 (22) 3-14-членна неароматична гетероциклічна група;
- (23) Формільна група;
- (24) Карбоксильна група;
- (25) Факультативно галогенована C₁₋₆ алкілкарбонільна група;
- (26) C₆₋₁₄ арилкарбонільна група;
- 55 (27) 5-14-членна ароматична гетероциклічна кільцева карбонільна група;
- (28) 3-14-членна неароматична гетероциклічна кільцева карбонільна група;
- (29) C₁₋₆ алкоксикарбонільна група;
- (30) C₆₋₁₄ арилоксикарбонільна група (наприклад, фенілоксикарбоніл, 1-нафтилоксикарбоніл, 2-нафтилоксикарбоніл);

- (31) C₇₋₁₆ аралкілоксикарбонільна група (наприклад, бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл);
- (32) Карбамоїльна група;
- (33) Тіокарбамоїльна група;
- 5 (34) Моно- або ди- C₁₋₆ алкілкарбамоїльна група;
- (35) C₆₋₁₄ арилкарбамоїльна група (наприклад, фенілкарбамоїл);
- (36) 5-14-членна ароматична гетероциклічна кільцева карбамоїльна група (наприклад, піридил карбамоїл, тієнілкарбамоїл);
- (37) 3-14-членна неароматична гетероциклічна кільцева карбамоїльна група (наприклад, морфолінілкарбамоїл, піперидинілкарбамоїл);
- 10 (38) Факультативно галогенована C₁₋₆ алкілсульфонільна група;
- (39) C₆₋₁₄ арилсульфонільна група;
- (40) 5-14-членна ароматична гетероциклічна кільцева сульфонільна група (наприклад, піридилсульфоніл, тієнілсульфоніл);
- 15 (41) Факультативно галогенована C₁₋₆ алкілсульфінільна група;
- (42) C₆₋₁₄ арилсульфінільна група (наприклад, фенілсульфініл, 1-нафтилсульфініл, 2-нафтилсульфініл);
- (43) 5-14-членна ароматична гетероциклічна кільцева сульфінільна група (наприклад, піридилсульфініл, тієнілсульфініл);
- 20 (44) Аміногрупа;
- (45) Моно- або ди- C₁₋₆ алкіламіногрупа (наприклад, метиламіногрупа, етиламіногрупа, пропіламіногрупа, ізопропіламіногрупа, бутиламіногрупа, диметиламіногрупа, діетиламіногрупа, дипропіламіногрупа, дибутиламіногрупа, N-етил-N-метиламіногрупа);
- (46) Моно- або ди- C₆₋₁₄ ариламіногрупа (наприклад, феніламіногрупа);
- 25 (47) 5-14-членна ароматична гетероциклічна кільцева аміногрупа (наприклад, піридиламіногрупа);
- (48) C₇₋₁₆ аралкіламіногрупа (наприклад, бензил аміногрупа);
- (49) Форміламіногрупа;
- (50) C₁₋₆ алкілкарбоніламіногрупа (наприклад, ацетиламіногрупа, пропаноїламіногрупа, бутаноїламіногрупа);
- 30 (51) (C₁₋₆ алкіл) (C₁₋₆ алкілкарбоніл)аміногрупа (наприклад, N-ацетил-N-метиламіногрупа);
- (52) C₆₋₁₄ арилкарбоніламіногрупа (наприклад, фенілкарбоніламіногрупа, нафтилкарбоніламіногрупа);
- (53) C₁₋₆ алкоксикарбоніламіногрупа (наприклад, метоксикарбоніламіногрупа, етоксикарбоніламіногрупа, пропоксикарбоніламіногрупа, бутоксикарбоніламіногрупа, трет-бутоксикарбоніламіногрупа);
- 35 (54) C₇₋₁₆ аралкілоксикарбоніламіногрупа (наприклад, бензилоксикарбоніламіногрупа);
- (55) C₁₋₆ алкілсульфоніламіногрупа (наприклад, метилсульфоніламіногрупа, етилсульфоніл аміногрупа);
- 40 (56) C₆₋₁₄ арилсульфоніламіногрупа, факультативно заміщена C₁₋₆ алкільною групою (наприклад, фенілсульфоніламіногрупа, толуолсульфоніламіногрупа);
- (57) Факультативно галогенована C₁₋₆ алкільна група;
- (58) C₂₋₆ алкенільна група;
- (59) C₂₋₆ алкінільна група;
- 45 (60) C₃₋₁₀ циклоалкільна група;
- (61) C₃₋₁₀ циклоалкенільна група; і
- (62) C₆₋₁₄ арильна група.

Кількість замісників, вибраних з описаної вище Групи В Замісників, у "факультативно заміщеній вуглеводневій групі" Групи А Замісників становить, наприклад, від 1 до 5, а переважно - від 1 до 3. Коли кількість замісників становить два або більше, ці замісники можуть бути однаковими або різнитись один від іншого.

Приклади "гетероциклічної групи" в "факультативно заміщеній гетероциклічній групі" Групи А Замісників охоплюють (i) ароматичну гетероциклічну групу, (ii) неароматичну гетероциклічну групу, і (iii) 7-10-членну місткову гетероциклічну групу, кожна з яких містить, окрім атомів вуглецю, від 1 гетероатома до 4 гетероатомів, вибраних з-посеред атому азоту, атому сірки та атому кисню, як атоми, що є складовими кільця.

Приклади "ароматичної гетероциклічної групи" в "гетероциклічній групі" Групи А Замісників (в тому числі "5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи") охоплюють 5-14-членну (переважно 5-10-членну) ароматичну гетероциклічну групу, що містить, окрім атомів вуглецю,

від 1 гетероатома до 4 гетероатомів, вибраних з-посеред атому азоту, атому сірки та атому кисню, як атоми, що є складовими кільця.

Відповідні приклади такої "ароматичної гетероциклічної групи" охоплюють: 5-6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, таку як тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл та фіазиніл; і 8-14-членну конденсовану поліциклічну (переважно біциклічну або трициклічну) ароматичну гетероциклічну групу, таку як бензотіофеніл, бензофураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензотриазоліл, імідазопіридиніл, тієнопіридиніл, фуропіридиніл, піролопіридиніл, піразолопіридиніл, оксазолопіридиніл, тіазолопіридиніл, імідазопіразиніл, імідазопіримідиніл, тієнопіримідиніл, фуропіримідиніл, піролопіримідиніл, піразолопіримідиніл, оксазолопіримідиніл, тіазолопіримідиніл, піразолотриазиніл, нафто[2,3-*b*]тієніл, феноксатіїніл, індоліл, ізоіндоліл, 1*H*-індазоліл, пуриніл, ізохіноліл, хіноліл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалиніл, хіназолиніл, цинолініл, карбазоліл, β -карболініл, фенантридиніл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл та феноксазиніл.

Приклади "неароматичної гетероциклічної групи" в "гетероциклічній групі" Групи А Замісників (в тому числі "3-14-членної неароматичної гетероциклічної групи") охоплюють 3-14-членну (переважно 4-10-членну) неароматичну гетероциклічну групу, що містить, окрім атомів вуглецю, від 1 гетероатома до 4 гетероатомів, вибраних з-посеред атому азоту, атому сірки та атому кисню, як атоми, що є складовими кільця.

Відповідні приклади такої "неароматичної гетероциклічної групи" охоплюють: 3-8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, таку як азиридиніл, оксираніл, тіїраніл, азетидиніл, оксетаніл, тієтаніл, тетрагідротієніл, тетрагідрофураніл, піролініл піролідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, піразолініл, піразолідиніл, тіазолініл, тіазолідиніл, тетрагідрізотіазоліл, тетрагідрооксазоліл, тетрагідрізоксазоліл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіридиніл, дигідротіопіраніл, тетрагідропіримідиніл, тетрагідропіридазиніл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, морфолініл, тіоморфолініл, азепаніл, діазепаніл, азепініл, оксепаніл, азоканіл та діазоканіл; і 9-14-членну конденсовану поліциклічну (переважно біциклічну або трициклічну) неароматичну гетероциклічну групу, таку як дигідробензофураніл, дигідробензімідазоліл, дигідробензоксазоліл, дигідробензотіазоліл, дигідробензізотіазоліл, дигідронафто[2,3-*b*]тієніл, тетрагідрізохіноліл, тетрагідрохіноліл, 4*H*-хінолізиніл, індолініл, ізоіндолініл, тетрагідротієно[2,3-*c*]піридиніл, тетрагідробензазепініл, тетрагідрохіноксалиніл, тетрагідрофенантридиніл, гексагідрофенотіазиніл, гексагідрофеноксазиніл, тетрагідроксалазиніл, тетрагідронафтиридиніл, тетрагідрохіназолініл, тетрагідрочинолініл, тетрагідрокарбазоліл, тетрагідро- β -карболініл, тетрагідроакридиніл, тетрагідрофеназиніл, тетрагідротіоксантиєніл та октагідрізохіноліл.

Відповідні приклади "7-10-членної місточної гетероциклічної групи" в "гетероциклічній групі" Групи А Замісників охоплюють хінуклідиніл та 7-азабіцикло[2.2.1]гептаніл.

Приклади "факультативно заміщеної гетероциклічної групи" у значенні, вживаному в цьому описі, охоплюють гетероциклічну групу, яка факультативно має замісник, вибраний з описаної вище Групи В Замісників.

Кількість замісників у "факультативно заміщеній гетероциклічній групі" становить, наприклад, від 1 до 3. Якщо кількість замісників становить два або більше, то ці замісники можуть бути однаковими або різнитись один від іншого.

Приклади "факультативно заміщеної аміногрупи" Групи А Замісників охоплюють аміногрупу, яка факультативно має "1 замісник або 2 замісники, вибрані з-посеред C_{1-6} алкільної групи, C_{2-6} алкенільної групи, C_{3-10} циклоалкільної групи, C_{6-14} арильної групи, C_{7-16} аралкільної групи, C_{1-6} алкілкарбонільної групи, C_{6-14} арилкарбонільної групи, C_{7-16} аралкілкарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної кільцевої карбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклічної кільцевої карбонільної групи, C_{1-6} алкоксикарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ди- C_{1-6} алкілкарбамоїльної групи, моно- або ди- C_{7-16} аралкілкарбамоїльної групи, C_{1-6} алкілсульфонільної групи і C_{6-14} арилсульфонільної групи, всі з яких, факультативно мають від 1 замісника до 3 замісників, вибраних із Групи А Замісників".

Відповідні приклади факультативно заміщеної аміногрупи охоплюють аміногрупу, моно- або ди-(факультативно галогеновану C_{1-6} алкіл)аміногрупу (наприклад, метиламіно, трифторметиламіно, диметиламіно, етиламіно, діетиламіно, пропіламіно, дибутиламіно), моно- або ди- C_{2-6} алкеніламіногрупу (наприклад, діаліламіно), моно- або ди- C_{3-10} циклоалкіламіногрупу

(наприклад, циклопропіламіно, циклогексиламіно), моно- або ди- C_{6-14} ариламіногрупу (наприклад, феніламіно), моно- або ди- C_{7-16} аралкіламіногрупу (наприклад, бензиламіно, дибензиламіно), моно- або ди-(факультативно галогеновану C_{1-6} алкіл)-карбоніламіногрупу (наприклад, ацетиламіно, пропіоніламіно), моно- або ди- C_{6-14} арилкарбоніламіногрупу (наприклад, бензоїламіно), моно- або ди- C_{7-16} аралкілкарбоніламіногрупу (наприклад, бензилкарбоніл аміно), моно- або ди-5-14-членну ароматичну гетероциклічну кільцеву карбоніламіногрупу (наприклад, нікотиноїламіно, ізонікотиноїламіно), моно- або ди-3-14-членну неароматичну гетероциклічну кільцеву карбоніламіногрупу (наприклад, піперидинілкарбоніламіно), моно- або ди- C_{1-6} алкоксикарбоніламіногрупу (наприклад, трет-бутоксикарбоніламіно), 5-14-членну ароматичну гетероциклічну кільцеву аміногрупу (наприклад, піридиламіно), карбамоїламіногрупу, (моно- або ди- C_{1-6} алкілкарбамоїл)аміногрупу (наприклад, метилкарбамоїламіно), (моно- або ди- C_{7-16} аралкілкарбамоїл)аміно групу (наприклад, бензилкарбамоїламіно), C_{1-6} алкілсульфоніламіногрупу (наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно), C_{6-14} арилсульфоніламіногрупу (наприклад, фенілсульфоніламіно), (C_{1-6} алкіл) (C_{1-6} алкілкарбоніл)аміногрупу (наприклад, N-ацетил-N-метиламіно) та (C_{1-6} алкіл)(C_{6-14} арилкарбоніл)аміногрупу (наприклад, N-бензоїл-N-метиламіно).

Приклади "факультативно заміщеної карбамоїльної групи" Групи А Замісників охоплюють карбамоїльну групу, яка факультативно має "1 замісник або 2 замісники, вибрані з-посеред C_{1-6} алкільної групи, C_{2-6} алкенільної групи, C_{3-10} циклоалкільної групи, C_{6-14} арильної групи, C_{7-16} аралкільної групи, C_{1-6} алкілкарбонільної групи, C_{6-14} арилкарбонільної групи, C_{7-16} аралкілкарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної кільцевої карбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклічної кільцевої карбонільної групи, C_{1-6} алкоксикарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ди- C_{1-6} алкілкарбамоїльної групи та моно- або ди- C_{7-16} -аралкілкарбамоїльної групи, всі з яких, факультативно мають від 1 замісника до 3 замісників, вибраних із Групи В Замісників".

Відповідні приклади факультативно заміщеної карбамоїльної групи охоплюють карбамоїльну групу, моно- або ди- C_{1-6} -алкілкарбамоїльну групу, моно- або ди- C_{2-6} -алкенілкарбамоїльну групу (наприклад, діалілкарбамоїл), моно- або ди- C_{3-10} циклоалкілкарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілкарбамоїл, циклогексилкарбамоїл), моно- або ди- C_{6-14} арилкарбамоїльну групу (наприклад, фенілкарбамоїл), моно- або ди- C_{7-16} аралкілкарбамоїльну групу, моно- або ди- C_{1-6} алкілкарбонілкарбамоїльну групу (наприклад, ацетилкарбамоїл, пропіонілкарбамоїл), моно- або ди- C_{6-14} арилкарбонілкарбамоїльну групу (наприклад, бензоїлкарбамоїл) і 5-14-членну ароматичну гетероциклічну кільцеву карбамоїльну групу (наприклад, піридилкарбамоїл).

Приклади "факультативно заміщеної тіокарбамоїльної фури" Групи А Замісників охоплюють тіокарбамоїльну групу, яка факультативно має "1 замісник або 2 замісники, вибрані з-посеред C_{1-6} алкільної фури, C_{2-6} алкенільної групи, C_{3-10} циклоалкільної групи, C_{6-14} арильної групи, C_{7-16} аралкільної групи, C_{1-6} алкілкарбонільної групи, C_{6-14} арилкарбонільної групи, C_{7-16} аралкілкарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної кільцевої карбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклічної кільцевої карбонільної групи, C_{1-6} алкоксикарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ди- C_{1-6} алкілкарбамоїльної групи та моно- або ди- C_{7-16} аралкілкарбамоїльної групи, всі з яких, факультативно мають від 1 замісника до 3 замісників, вибраних із Групи В Замісників".

Відповідні приклади факультативно заміщеної тіокарбамоїльної групи охоплюють тіокарбамоїльну групу, моно- або ди- C_{1-6} алкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, метилтіокарбамоїл, етилтіокарбамоїл, диметилтіокарбамоїл, діетилтіокарбамоїл, N-етил-N-метилтіокарбамоїл), моно- або ди- C_{2-6} алкенілтїокарбамоїльну групу (наприклад, діалілтїокарбамоїл), моно- або ди- C_{3-10} циклоалкілтїокарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілтїокарбамоїл, циклогексилтїокарбамоїл), моно- або ди- C_{6-14} арилтїокарбамоїльну групу (наприклад, фенілтїокарбамоїл), моно- або ди- C_{7-16} аралкілтїокарбамоїльну групу (наприклад, бензилтїокарбамоїл, феноетилтїокарбамоїл), моно- або ди- C_{1-6} алкілкарбонілтїокарбамоїльну групу (наприклад, ацетилтїокарбамоїл, пропіонілтїокарбамоїл), моно- або ди- C_{6-14} арилкарбонілтїокарбамоїльну групу (наприклад, бензоілтїокарбамоїл) і 5-14-члеїну ароматичну гетероциклічну кільцеву карбамоїльну групу (наприклад, піридилтїокарбамоїл).

Приклади "факультативно заміщеної сульфаміної групи" Групи А Замісників охоплюють сульфаміноїльну групу, яка факультативно має "1 замісник або 2 замісники, вибрані з-посеред C_{1-6} алкільної групи, C_{2-6} алкенільної групи, C_{3-10} циклоалкільної групи, C_{6-14} арильної групи, C_{7-16}

аралкільної групи, C₁₋₆ алкілкарбонільної групи, C₆₋₁₄ арилкарбонільної групи, C₇₋₁₆ аралкілкарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної кільцевої карбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклічної кільцевої карбонільної групи, C₁₋₆ алкоксикарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ди-C₁₋₆ алкілкарбамоїльної групи та моно- або ди-C₇₋₁₆ аралкілкарбамоїльної групи, всі з яких, факультативно мають від 1 замісника до 3 замісників, вибраних із Групи В Замісників".

Відповідні приклади факультативно заміщеної сульфамойльної групи охоплюють сульфамойльну групу, моно- або ди-C₁₋₆ алкілсульфамойльну групу (наприклад, метилсульфамойл, етилсульфамойл, диметилсульфамойл, діетилсульфамойл, N-етил-N-метилсульфамойл), моно- або ди-C₂₋₆ алкенілсульфамойльну групу (наприклад, діалілсульфамойл), моно- або ди-C₃₋₁₀ циклоалкілсульфамойльну групу (наприклад, циклопропілсульфамойл, циклогексилсульфамойл), моно- або ди-C₆₋₁₄ арилсульфамойльну групу (наприклад, фенілсульфамойл), моно- або ди-C₇₋₁₆ аралкілсульфамойльну групу (наприклад, бензилсульфамойл, фенетилсульфамойл), моно- або ди-C₁₋₁₆ алкілкарбонілсульфамойльну групу (наприклад, ацетилсульфамойл, пропіонілсульфамойл), моно- або ди-C₆₋₁₄ арилкарбонілсульфамойльну групу (наприклад, бензоїлсульфамойл) та 5-14-членну ароматичну гетероциклічну кільцеву сульфамойльну групу (наприклад, піридилсульфамойл).

Приклади "факультативно заміщеної гідроксильної групи" Групи А Замісників охоплюють гідроксильну групу, яка факультативно має "замісник, вибраний з-посеред C₁₋₆ алкільної групи, C₂₋₆ алкенільної групи, C₃₋₁₀ циклоалкільної групи, C₆₋₁₄ арильної групи, C₇₋₁₆ аралкільної групи, C₁₋₆ алкілкарбонільної групи, C₆₋₁₄ арилкарбонільної групи, C₇₋₁₆ аралкілкарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної кільцевої карбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклічної кільцевої карбонільної групи, C₁₋₆ алкоксикарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ди-C₁₋₆ алкілкарбамоїльної групи, моно- або ди-C₇₋₁₆ аралкілкарбамоїльної групи, C₁₋₆ алкілсульфонільної групи і C₆₋₁₄ арилсульфонільної групи, всі з яких, факультативно мають від 1 замісника до 3 замісників, вибраних із Групи В Замісників".

Відповідні приклади факультативно заміщеної гідроксильної групи охоплюють гідроксильну групу, C₁₋₆ алкоксильну групу, C₂₋₆ алкенілоксигрупу (наприклад, алілокси, 2-бутенілокси, 2-пентенілокси, 3-гексенілокси), *C₃₋₁₀ циклоалкілоксигрупу (наприклад, циклогексилокси), C₆₋₁₄ арилоксигрупу (наприклад, фенокси, нафтилокси), C₇₋₁₆ аралкілоксигрупу (наприклад, бензилокси, фенетілокси), C₁₋₆ алкілкарбонілоксигрупу (наприклад, ацетилокси, пропіонілокси, бутирилокси, ізобутирилокси, півалоілокси), C₆₋₁₄ арилкарбонілоксигрупу (наприклад, бензоїлокси), C₇₋₁₆ аралкілкарбонілоксигрупу (наприклад, бензилкарбонілокси), 5-14-членну ароматичну гетероциклічну кільцеву карбонілоксигрупу (наприклад, ніотиноілокси), 3-14-членну неароматичну гетероциклічну кільцеву карбонілоксигрупу (наприклад, піперидинілкарбонілокси), C₁₋₆ алкоксикарбонілоксигрупу (наприклад, трет-бутоксикарбонілокси), 5-14-членну ароматичну гетероциклічну кільцеву оксигрупу (наприклад, піридилокси), карбамоїлоксигрупу, C₁₋₆ алкілкарбамоїлоксигрупу (наприклад, метил карбамоїлокси), C₇₋₁₆ аралкілкарбамоїлоксигрупу (наприклад, бензилкарбамоїлокси), C₁₋₆ алкілсульфонілоксигрупу (наприклад, метилсульфонілокси, етилсульфонілокси) та C₆₋₁₄ арилсульфонілоксигрупу (наприклад, фенілсульфонілокси).

Приклади "факультативно заміщеної сульфанільної групи" Групи А Замісників охоплюють сульфанільну групу, яка факультативно має "замісник, вибраний з-посеред C₁₋₆ алкільної групи, C₂₋₆ алкенільної групи, C₃₋₁₀ циклоалкільної групи, C₆₋₁₄ арильної групи, C₇₋₁₆ аралкільної групи, C₁₋₆ алкілкарбонільної групи, C₆₋₁₄ арилкарбонільної групи і 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, всі з яких, факультативно мають від 1 замісника до 3 замісників, вибраних з Групи В Замісників", і галогенованої сульфанільної групи.

Відповідні приклади факультативно заміщеної сульфанільної групи охоплюють сульфанільну (-SH) групу, C₁₋₆ алкілтіогрупу, C₂₋₆ алкенілтіогрупу (наприклад, алілтіо, 2-бутенілтіо, 2-пентенілтіо, 3-гексенілтіо), C₃₋₁₀ циклоалкілтіогрупу (наприклад, циклогексилтіо), C₆₋₁₄ арилтіогрупу (наприклад, фенілтіо, нафтилтіо), C₇₋₁₆ аралкілтіогрупу (наприклад, бензилтіо, фенетилтіо), C₁₋₆ алкілкарбонілтіогрупу (наприклад, ацетилтіо, пропіонілтіо, бутирилтіо, ізобутирилтіо, півалоїлтіо), C₆₋₁₄ арилкарбонілтіогрупу (наприклад, бензоїлтіо), 5-14-членну ароматичну гетероциклічну кільцеву тіогрупу (наприклад, піридилтіо) і галогеновану тіогрупу (наприклад, пентафтортіо).

Приклади "C₃₋₁₀ циклоалкілоксигрупи" у значенні, вживаному в цьому описі, охоплюють циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси та циклооктилокси.

Приклади "C₁₋₆ алкілтіогрупи" у значенні, вживаному в цьому описі, охоплюють метилтіо, етилтіо, пропілтіо, ізопропілтіо, бутилтіо, втор-бутилтіо, трет-бутилтіо, пентилтіо та гексилтіо.

Приклади "факультативно заміщеної силільної групи" Групи А Замісників охоплюють силільну групу, яка факультативно має "1-3 замісники, вибрані з-посеред C₁₋₆ алкільної групи, C₂₋₆ алкенільної групи, C₃₋₁₀ циклоалкільної групи, C₆₋₁₄ арильної групи та C₇₋₁₆ аралкільної групи, всі з яких факультативно мають від 1 замісника до 3 замісників, вибраних із Групи В Замісників".

Відповідні приклади факультативно заміщеної силільної групи охоплюють три-C₁₋₆ алкілсилільну групу (наприклад, триметилсиліл, трет-бутил(диметил)силіл).

Далі будуть докладно описані визначення кожного символу у формулі (I).

R¹ за варіантом, якому віддають перевагу, є OH або OR_y.

R_y за варіантом, якому віддають перевагу, є C₁₋₆ алкільною групою.

R¹ за варіантом, якому віддають більшу перевагу, є OH.

R² і R³ за варіантом, якому віддають перевагу, однакові або різняться один від іншого, і кожен являє собою атом водню або факультативно заміщену C₁₋₆ алкільну групу (наприклад, метил).

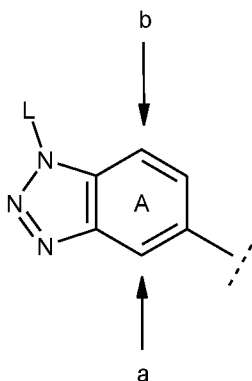
R² і R³ за варіантом, якому віддають більшу перевагу, є однаковими або різняться один від іншого, і кожен являє собою атом водню або C₁₋₃ алкільну групу (наприклад, метил).

За варіантом, якому віддають особливу перевагу, кожен з R² і R³ являє собою атом водню або метильну групу.

X переважно є C(=O).

"Бензольне кільце" "бензольного кільця, яке може мати додатковий замісник або замісники", позначене як кільце А, може бути додатково заміщене, наприклад, замісником або замісниками, вибраними з описаної вище Групи А Замісників, і кількість замісників становить, наприклад, від 1 до 3. Якщо кількість замісників становить два або більше, то ці замісники можуть бути однаковими або різнитись один від іншого.

У даному разі, коли бензольне кільце кільця А має додатковий замісник або замісники, то положення заміщення за варіантом, якому віддають перевагу, охоплює положення, вибране з положень а і b, позначених наведеними нижче стрілками:



де символи у формулі відповідають наведеному вище визначенню.

Кільце А за варіантом, якому віддають перевагу, - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники з атому фтору, атому хлору, C₁₋₃ алкільної групи, факультативно заміщеної 1-3 замісниками (вибраними з-посеред атому галогену та C₁₋₃ алкоксильної групи), або C₁₋₃ алкоксильної групи, факультативно заміщеної 1-3 замісниками (вибраними з-посеред атому галогену та C₁₋₃ алкоксильної групи).

Далі, за варіантом, якому віддають перевагу, кільце А - це бензольне кільце, яке може мати від 1 додаткового замісника до 3 додаткових замісників, вибраних з-посеред:

(а) C₁₋₆ алкільної групи (наприклад, метил); і

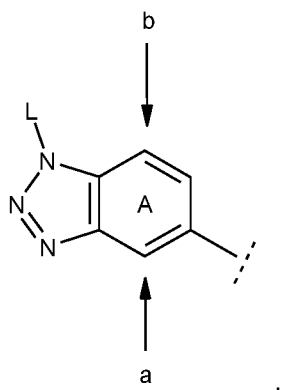
(b) C₁₋₆ алкоксильної групи (наприклад, метоксигрупа).

За варіантом, якому віддають більшу перевагу, кільце А - це бензольне кільце, яке має додатковий замісник або замісники, вибрані з-посеред:

(а) C₁₋₃ алкільної групи (наприклад, метил); і

(b) C₁₋₃ алкоксильної групи (наприклад, метоксифура).

У даному разі положенням заміщення на бензольному кільці кільця А, за варіантом, якому віддають перевагу, є положення а або b, позначене наведеними нижче стрілками:



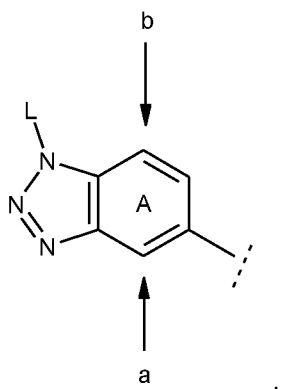
де символи у формулі відповідають наведеному вище визначенню.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу кільце А за варіантом, якому віддають більшу перевагу, - це бензольне кільце, яке має 1 додатковий замісник або 2 додаткових замісників, вибрані з-посеред:

(а) C_{1-3} алкільної групи (наприклад, метил); і

(b) C_{1-3} алкоксильної групи (наприклад, метоксигрупа).

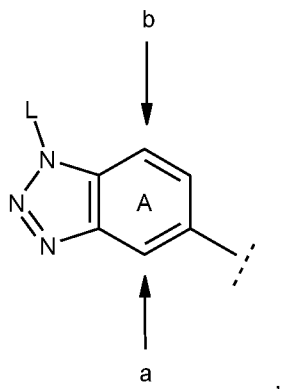
У даному разі положенням заміщення на бензольному кільці кільця А за варіантом, якому віддають перевагу, є положення, вибране з-посеред положень а або b, позначених наведеними нижче стрілками:



де символи у формулі відповідають наведеному вище визначенню.

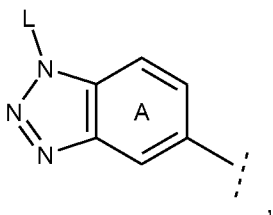
В одному з таких варіантів здійснення цього винаходу кільце А за ще одним варіантом, якому віддають перевагу, - це бензольне кільце, яке має додатковий замісник у вигляді C_{1-3} алкільної групи (наприклад, метил).

У даному разі положенням заміщення на бензольному кільці кільця А за варіантом, якому віддають перевагу, є положення а, позначене наведеною нижче стрілкою:

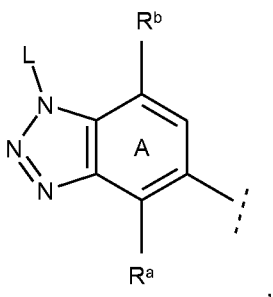


де символи у формулі відповідають наведеному вище визначенню.

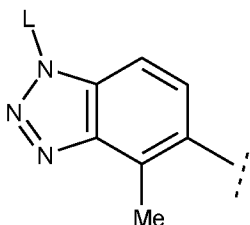
Субструктура, відображена наведеною нижче формулою:



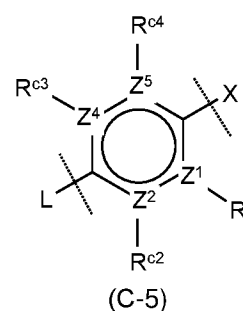
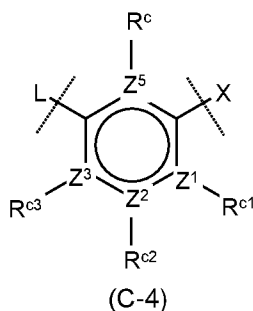
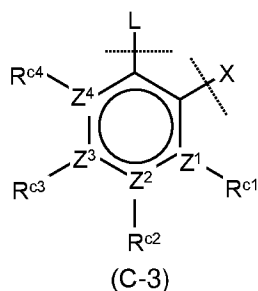
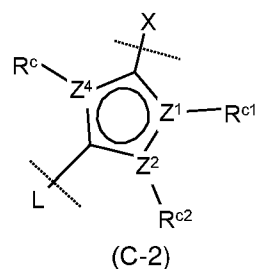
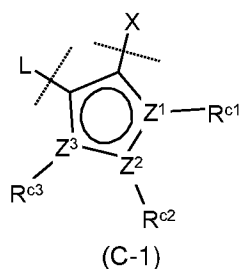
5 де символи у формулі відповідають наведеному вище визначенню, переважно є субструктурою, відображеною наведеною нижче формулою:



10 де
 R^a - це атом водню або C_{1-6} алкільна група;
 R^b - це атом водню або C_{1-6} алкоксильна група; і
 L має таке саме значення, як описано вище.
 У даному разі R^a за варіантом, якому віддають перевагу, - це C_{1-3} алкільна група (наприклад, метил), і за варіантом, якому віддають більшу перевагу, метил. R^b за варіантом, якому віддають
 15 перевагу, - це атом водню або C_{1-3} алкоксильна група (наприклад, метоксигрупа).
 Далі, переважно кільце А є субструктурою, відображеною наведеною нижче формулою:



20 "Бензольне кільце" "бензольного кільця, яке може мати додатковий замісник або замісники", позначене як кільце В, може мати додатковий замісник або замісники, наприклад, замісник, вибраний з описаної вище Групи А Замісників, і кількість замісників становить, наприклад, від 1 до 3. Якщо кількість замісників становить два або більше, то ці замісники можуть бути однаковими або різнитись один від іншого.
 25 Кільце В за варіантом, якому віддають перевагу, - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники з атому фтору, атому хлору, ціаногрупи, C_{1-3} алкільної групи, факультативно заміщеної 1-3 замісниками (вибраними з-посеред атому галогену та C_{1-3} алкоксильної групи). або C_{1-3} алкоксильної групи, факультативно заміщеної 1-3 замісниками (вибраними з-посеред атому галогену та C_{1-3} алкоксильної групи).
 30 Кільце В за варіантом, якому віддають більшу перевагу, - це бензольне кільце, яке не має додаткового замісника. У даному разі "яке не має додаткового замісника" означає, що кільце в є таким самим, як кільце В, описане у формулі I, і не має замісника окрім замісників на кільці В, охарактеризованих у формулі I.
 35 "Факультативно заміщене 5- або 6-членне ароматичне кільце, яке може містити гетероатом або гетероатоми у кільці", позначене як кільце С, за варіантом, якому віддають перевагу, - це кільце, відображене наведеною нижче формулою:



де Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 і Z^5 , які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом вуглецю або атом азоту;

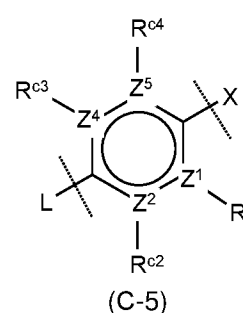
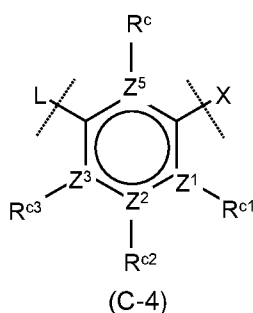
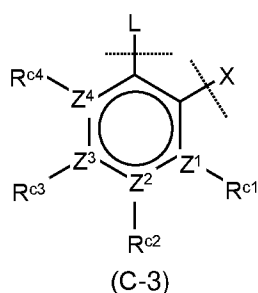
5 R^c - це H, атом галогену, нітрогрупа, ціаногрупа, гідроксильна група, факультативно галогенована C_{1-6} алкільна група, факультативно галогенована C_{1-6} алкоксильна група або C_{3-10} циклоалкільна група; і

R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} і R^{c4} , які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою H, атом галогену, нітрогрупу, ціаногрупу, гідроксильну групу, факультативно галогеновану C_{1-6} алкільну групу, факультативно галогеновану C_{1-6} алкоксильну групу або C_{3-10} циклоалкільну групу; або

два сусідні R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} і R^{c4} можуть бути поєднані один з іншим з утворенням факультативно заміщеного кільця, за умови, що, якщо Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 або Z^5 є атомом азоту, то R^c , R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} або R^{c4} відсутній.

15 Крім того, фрагменти за формулами (C-1)-(C-5) приєднуються до X та L у формулі (I) у певних положеннях зв'язування.

Переважно кільце C - це будь-яка з груп, відображених наведеними нижче формулами:



20 де Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 і Z^5 , які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом вуглецю або атом азоту.

Крім того, кільце C - це група, де кожен з-посеред Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 і Z^5 є атомом вуглецю; і R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} і R^{c4} , які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою H або атом галогену, нітрогрупу, ціаногрупу, гідроксильну групу, факультативно галогеновану C_{1-6} алкільну групу, факультативно галогеновану C_{1-6} алкоксильну групу або C_{3-10} циклоалкільну групу; або два сусідні R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} і R^{c4} можуть бути поєднані один з іншим з утворенням факультативно заміщеного кільця.

Крім того, переважно кільце C - це кільце, відображене формулою (C-5), і являє собою групу, де два сусідні R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} і R^{c4} можуть бути поєднані один з іншим з утворенням факультативно заміщеного кільця.

Термін "насичене кільце" згаданого "факультативно заміщеного насиченого кільця" означає C_{5-8} циклоалкільне кільце або насичене гетероциклічне кільце, а таке насичене гетероциклічне

кільце означає 5- або 8-членне насичене гетероциклічне кільце, яке містить, окрім атомів вуглецю, від 1 гетероатома до 4 гетероатомів, вибраних з-посеред атому азоту, атому сірки та атому кисню, як атоми, що є складовими кільця. Їх приклади, яким віддають перевагу, охоплюють 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце (наприклад, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, 1,3-діоксолан, морфолін). За варіантом, якому віддають більшу перевагу, це факультативно заміщений тетрагідропіран або факультативно заміщений морфолін.

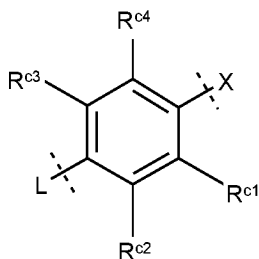
Замісник у "факультативно заміщеному насиченому кільці" означає від 1 замісника до 3 замісників, які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, і бути вибраними з-посеред атому галогену, нітрогрупи, ціаногрупи, гідроксильної групи, оксогрупи, факультативно галогенованої C₁₋₆ алкільної групи, факультативно галогенованої C₁₋₆ алкоксильної групи, C₃₋₁₀ циклоалкільної групи та C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₆ алкільної групи.

За варіантом, якому віддають більшу перевагу, кільце C - це кільце, відображене формулою (C-5), де всі Z¹, Z², Z³, Z⁴ і Z⁵ являють собою атоми вуглецю; і в одній із комбінацій, R^{c1} і R^{c2} або R^{c3} і R^{c4}, ці дві групи можуть бути однаковими або різнитись одна від іншої, і являють собою H, або атом галогену, нітрогрупу, ціаногрупу, гідроксильну групу, факультативно галогеновану C₁₋₆ алкільну групу, факультативно галогеновану C₁₋₆ алкоксильну групу або C₃₋₁₀ циклоалкільну групу; а в іншій комбінації дві з-посеред сусідніх R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} і R^{c4} поєднані один з іншим з утворенням 5- або 6-членного гетероциклічного кільця, яке містить, окрім атомів вуглецю, від 1 гетероатома до 4 гетероатомів, вибраних з-посеред атому азоту, атому сірки і атому кисню, як атоми, що є складовими кільця.

Описане вище гетероциклічне кільце може бути ароматичним гетероциклічним кільцем або неароматичним гетероциклічним кільцем. Приклади ароматичного гетероциклічного кільця охоплюють, серед тих, які згадані вище і описані як моноциклічне ароматичне гетероциклічне кільце, наприклад, піридил, тіазоліл, оксазоліл, піразоліл, триазоліл та тієніл. Приклади неароматичного гетероциклічного кільця охоплюють, серед тих, які згадані вище і описані як 5- або 6-членні моно циклічні неароматичні гетероциклічні кільця, такі як тетрагідротієніл, тетрагідрофураніл, піролініл, піролідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, піразолініл, піразолідиніл, тіазолініл, тіазолідиніл, тетрагідроізотіазоліл, тетрагідрооксазоліл, тетрагідроізоксазоліл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіридиніл, дигідротіопіраніл, тетрагідропіримідиніл і тетрагідропіридазиніл. Переважно це тетрагідрофуран або морфолін.

Коли описане вище кільце є заміщеним, воно може бути замішеним 1-3 замісниками, які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, і бути вибраними з-посеред атому галогену, нітрогрупи, ціаногрупи, гідроксильної групи, оксогрупи, факультативно галогенованої C₁₋₆ алкільної групи, факультативно галогенованої C₁₋₆ алкоксильної групи, C₃₋₁₀ циклоалкільної групи та C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₆ алкільної групи.

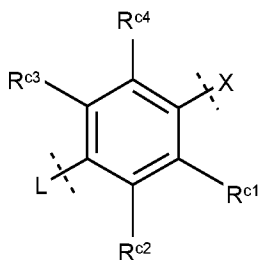
Більшо конкретно, кільце C переважно - це група, відображена такою формулою:



де

R^{c1} і R^{c2}, які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом водню, факультативно галогеновану C₁₋₆ алкільну групу, атом хлору, факультативно галогеновану C₁₋₆ алкоксильну групу або атом фтору, і кожен з-посеред R^{c2} і R^{c3} являє собою атом водню.

Далі, конкретно, кільце C переважно - це група, відображена такою формулою:



де

R^{c1} і R^{c4}, які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом водню, метильну групу або атом хлору, і кожен з-посеред R^{c2} і R^{c3} являє собою атом водню.

L переважно є -(CR⁴R⁵)_n-Y¹-(CR⁶R⁷)_m-Y²-*

де * представляє приєднання до кільця С;

n - це ціле число, яке становить 2 або більше і 4 або менше;

m - це ціле число, яке становить 1 або більше і 4 або менше;

кожен з-посеред R⁴ і R⁵, які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом водню, атом галогену, ОН, факультативно заміщену С₁₋₆ алкільну групу або факультативно заміщену С₁₋₆ алкоксильну групу, або R⁴ і R⁵ поєднані один з іншим з утворенням факультативно заміщеної С₃₋₆ циклоалкільної групи, і сукупність R⁴ або сукупність R⁵ можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, а сусідні R⁴ або R⁵ можуть бути поєднані один з іншим з утворенням подвійного зв'язку;

кожен з-посеред R⁶ і R⁷, які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом водню, атом галогену, ОН, факультативно заміщену С₁₋₆ алкільну групу або факультативно заміщену С₁₋₆ алкоксильну групу, або R⁶ і R⁷ поєднані один з іншим з утворенням факультативно заміщеної С₃₋₆ циклоалкільної групи і, якщо m становить 2 або більше, то сукупність R⁶ або сукупність R⁷ можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, а сусідні R⁶ або R⁷ можуть бути поєднані один з іншим з утворенням подвійного зв'язку;

Y¹ і Y², які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою зв'язок, атом кисню або NR⁸, за умови, що, якщо Y¹ - це зв'язок, то m становить 1 або 4; і

R⁸ - це атом водню або факультативно заміщена С₁₋₆ алкільна група.

Далі, L переважно являє собою будь-яку з груп, відображених такими формулами:

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁶R⁷-*;

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁶R⁷-O-*;

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-O-CR⁶R⁷-*;

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-O-CR⁶R⁷-CR⁶R⁷-*.

За варіантом, якому віддають найбільшу перевагу, L - це

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-*, або

-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-*.

Приклади сполуки, відображеної формулою (I) (на яку у подальшому посилаються як на сполуку (I)), охоплюють наведені нижче сполуки A-D або їх сіль.

[Сполука A]

Сполука або її сіль, де:

R¹ - це ОН;

R² і R³, які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом водню або факультативно заміщену С₁₋₆ алкільну групу;

X - це C(=O);

кільце A - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники;

кільце B - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники;

кільце C - це факультативно заміщене бензольне кільце; і

L-це

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁶R⁷-CR⁶R⁷-CR⁶R⁷-CR⁶R⁷-*;

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁶R⁷-*;

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁶R⁷-O-*;

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-O-CR⁶R⁷-*;

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-O-CR⁶R⁷-CR⁶R⁷-*.

[Сполука B]

Сполука або її сіль, де:

R¹ - це NHRy;

R_y - це факультативно заміщена циклічна група;
 R^2 і R^3 , які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом водню або факультативно заміщену C_{1-6} алкільну групу;

X - це $C(=O)$;

5 кільце A - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники;

кільце B - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники;

кільце C - це факультативно заміщене бензольне кільце; і

L-це - $CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-*$;

- $CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;

10 - $CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*$;

- $CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$; або

- $CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*$.

[Сполука C]

Сполука або її сіль, де:

15 R^1 - це OH;

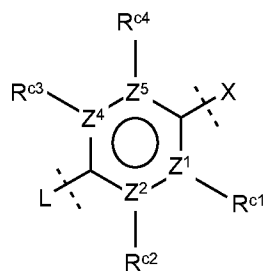
R^2 і R^3 , які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом водню або факультативно заміщену C_{1-6} алкільну групу;

X - це $C(=O)$;

кільце A - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники;

20 кільце B - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники;

кільце C - це група, відображена такою формулою:



(C-5)

25 де всі Z^1 , Z^2 , Z^4 and Z^5 являють собою атоми вуглецю; і в одній із комбінацій R^{c1} і R^{c2} або R^{c3} і R^{c4} , ці дві групи можуть бути однаковими або різнитись одна від іншої, і являють собою атом водню, або атом галогену, нітрогрупу, ціаногрупу, гідроксильну групу, факультативно галогеновану C_{1-6} алкільну групу, факультативно галогеновану C_{1-6} алкоксильну групу або C_{3-10} циклоалкільну групу; а в іншій комбінації два з-посеред сусідніх R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} , R^{c4} поєднані один з іншим з утворенням факультативно заміщеного кільця; і

30 L-це - $CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-*$;

- $CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;

- $CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*$;

- $CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$; або

35 - $CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*$.

[Сполука D]

Сполука або її сіль, де:

R^1 - це OR_y ;

R_y - це факультативно заміщена C_{1-6} алкільна група;

40 R^2 і R^3 , які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом водню або факультативно заміщену C_{1-6} алкільну групу;

X - це $C(=O)$;

кільце A - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники;

кільце B - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники;

45 кільце C - це факультативно заміщене бензольне кільце; і

L-це - $CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-*$;

- $CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;

- $CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*$;

- $CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$; або

50 - $CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*$.

За варіантом, якому віддають перевагу, сполукою (I) є сполука А або її сіль.

Конкретні приклади сполуки (I) охоплюють сполуки Прикладів 1-68 та їх солі.

Якщо сполука (I) являє собою сіль, то приклади такої солі охоплюють солі металів, сіль амонію, солі з органічними основами, солі з неорганічними кислотами, солі з органічними кислотами та солі з основними або кислими амінокислотами. Відповідні приклади солі металу охоплюють солі лужних металів, такі як натрієва сіль і калієва сіль; солі лужноземельних металів, такі як сіль кальцію, сіль магнію та сіль барію; і алюмінієву сіль. Відповідні приклади солі з органічною основою охоплюють солі з триметиламіном, триетиламіном, піридином, піколіном, 2,6-лүтидином, етаноламіном, діетаноламіном, триетанол аміном, циклогексиламіном, дициклогексиламіном та N,N'-добензилетилендіаміном. Відповідні приклади солі з неорганічною кислотою охоплюють солі з хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, азотною кислотою, сірчаною кислотою та фосфорною кислотою. Відповідні приклади солі з органічною кислотою охоплюють солі з мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, фталевою кислотою, фумаровою кислотою, щавлевою кислотою, винною кислотою, малеїною кислотою, лимонною кислотою, бурштиною кислотою, яблучною кислотою, метансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою та п-толуолсульфоною кислотою. Відповідні приклади солі з основною амінокислотою охоплюють солі з аргініном, лізином та орнітином, а відповідні приклади солі з кислою амінокислотою охоплюють солі з аспарагіною кислотою та глютаміною кислотою. Серед них перевага віддається фармацевтично прийнятним солям. Наприклад, коли згадана сполука містить кислотну функціональну групу, приклади солей охоплюють неорганічні солі, такі як солі лужних металів (наприклад, натрієва сіль, калієва сіль) та солі лужноземельних металів (наприклад, кальцієва сіль, магнієва сіль, барієва сіль), амонійну сіль тощо, і коли згадана сполука містить основну функціональну групу, приклади солей охоплюють солі з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота та фосфорна кислота, або солі з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, фталева кислота, фумарола кислота, щавлева кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота, метансульфонова кислота та п-толуолсульфонова кислота.

Коли сполука (I) має ізомери, такі як таутомери, енантіомери, стереоізомери, регіоізомери та ротамери, як будь-який із ізомерів, так і їх суміш охоплюються сполукою за цим винаходом. Крім того, коли сполука (I) має енантіомери, то енантіомер, виділений з рацемату, також охоплюється сполукою (I).

Сполука (I) може бути кристалічною, і, незалежно від того, чи вона має лише одну кристалічну форму або суміш кристалічних форм, вони охоплюються сполукою (I).

Сполука (I) може бути фармацевтично прийнятною кокристалічною сполукою або кокристалічною сіллю. У даному разі, згадана кокристалічна сполука або кокристалічна сіль означає кристалічний матеріал, що складається з двох або більше унікальних твердих речовин при кімнатній температурі, причому кожна тверда речовина має різні фізичні властивості (наприклад, структуру, температуру плавлення, теплоту плавлення, гігроскопічність, розчинність та стабільність). Згадана кокристалічна сполука або кокристалічна сіль можуть бути одержані методами кокристалізації, відомими *per se*.

Сполука (I) може бути сольватом (наприклад, гідратом) або не сольватом (наприклад, негідратом), і будь-яка з них охоплюється сполукою (I).

Крім того, дейтеровані продукти, одержані шляхом заміни ^1H на $^2\text{H(D)}$, також охоплюються сполукою (I).

Сполуки, мічені або заміщені ізотопом (наприклад, ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) або подібні, також охоплюються сполукою (I). Наприклад, сполуки, мічені або заміщені ізотопом, можуть бути використані як мітка для застосування в позитронно-емісійній томографії (PET) (PET-мітка) і можуть бути корисними в таких галузях, як медична діагностика.

Далі буде описаний спосіб одержання сполуки за цим винаходом.

Інгредієнти та реагенти, що використовуються на кожному етапі наведеного нижче способу одержання, і одержані сполуки можуть бути у своїх сольових формах. Приклади таких солей охоплюють солі або подібні форми, які є такими самими, як солі згаданої вище сполуки за цим винаходом.

Коли сполука, одержана на кожному етапі, є вільною сполукою, вона може бути перетворена на сіль, що становить інтерес, із застосуванням способу, відомого *per se*. З іншого боку, якщо сполука, одержана на кожному етапі, є сіллю, то вона може бути перетворена на вільну форму або іншу сіль, що становить інтерес, із застосуванням способу, відомого *per se*.

Сполука, одержана на кожному етапі, може залишатись у формі реакційного розчину або використовуватись для наступної реакції після одержання у вигляді неочищеного продукту. Як альтернатива, сполука, одержана на кожному етапі, може бути, відповідно до звичайного методу, виділена та/або очищена з реакційної суміші із застосуванням таких способів виділення, як концентрація, кристалізація, дистиляція, екстракція розчинником, фракційна дистиляція та хроматографія. Рацемічна сполука може бути розділена на хіральні сполуки із застосуванням хіральної колонки для очищення.

Якщо інгредієнти та реагентні сполуки для кожного етапу наявні у продажу, то наявні у продажу продукти можна використовувати такими, як вони є.

У реакції на кожному етапі час реакції може бути різним, залежно від використовуваних реагентів та розчинників, але зазвичай він становить від 1 хв до 7 днів, а переважно - від 10 хв до 8 год., якщо немає конкретного опису.

У реакції на кожному етапі температура реакції може бути різною залежно від використовуваних реагентів та розчинників, але зазвичай вона становить від -78 °C до 300 °C, а переважно - від -78 °C до 150 °C, якщо немає конкретного опису.

У реакції на кожному етапі тиск може бути різним в залежності від використовуваних реагентів та розчинників, але зазвичай він становить від 1 атм до 20 атм, а переважно - від 1 атм ($1,01 \times 10^5$ Па) до 3 атм ($3,04 \times 10^5$ Па), якщо немає конкретного опису.

Наприклад, для реакції кожного етапу може використовуватись апарат для мікрохвильового синтезу, такий як Initiator виробництва Biotage. Температура реакції може бути різною в залежності від використовуваних реагентів та розчинників, але зазвичай вона знаходиться у межах від кімнатної температури до 300 °C, а переважно – від 50 °C до 250 °C, якщо немає конкретного опису. Час реакції може бути різним, залежно від використовуваних реагентів та розчинників, але зазвичай він становить від 1 хв до 48 год., а переважно - від 1 хв до 8 год., якщо немає конкретного опису.

У реакції кожного етапу використовується реагент у кількості від 0,5 еквівалента до 20 еквівалентів, переважно від 0,8 еквівалента до 5 еквівалентів відносно субстрату, якщо немає конкретного опису. Якщо реагент використовується як каталізатор, то цей реагент використовується в кількості від 0,001 еквівалента до 1 еквівалента, а переважно - від 0,01 еквівалента до 0,2 еквівалента відносно субстрату. Якщо реагент також діє як реакційний розчинник, то цей реагент використовують в кількості розчинника.

У реакції на кожному етапі, цю реакцію здійснюють без розчинника або у розчиненому або суспендованому стані у відповідному розчиннику, якщо немає конкретного опису. Конкретні приклади розчинника охоплюють розчинники, описані в Прикладах, або такі:

спирти: метанол, етанол, трет-бутиловий спирт, 2-метоксіетанол тощо;
прості ефіри: діетиловий ефір, дифеніловий простий ефір, тетрагідрофуран, 1,2-диметоксіетан тощо, циклопентилметиловий простий ефір;
ароматичні вуглеводні: хлорбензол, толуол, ксилол тощо;
насичені вуглеводні: циклогексан, гексан тощо;
аміди: N,N-диметилформамід, N-метил піролідон тощо;
галогеновані вуглеводні: дихлорметан, дихлоретан, тетрахлорид вуглецю тощо;
нітрили: ацетонітрил тощо;
сульфоксиди: диметилсульфоксид тощо;
ароматичні органічні основи: піридин тощо;
ангідриди кислоти: ангідрид оцтової кислоти тощо;
органічні кислоти: мурашину кислоту, оцтову кислоту, трифторооцтову кислоту тощо;
неорганічні кислоти: хлористоводневу кислоту, сірчану кислоту тощо;
складні ефіри: етилацетат тощо;
кетони: ацетон, метилетилкетон тощо; і
воду.

Два або декілька описаних вище розчинників для застосування можуть бути змішані у відповідній пропорції.

На кожному етапі, якщо в реакції використовується основа, то використовують, наприклад, основи, наведені нижче, або основи, описані в Прикладах:

неорганічні основи: гідроксид натрію, фосфат калію, фосфат натрію, гідроксид калію, гідроксид магнію, карбонат натрію, карбонат кальцію, карбонат цезію, бікарбонат натрію тощо;

органічні основи: триетиламін, діетиламін, піридин, 4-диметиламінопіридин, N,N-диметиламінолілін, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-7-ундецен, імідазол, піперидин, триметилсиланолат калію тощо;

алкоксиди металів: етоксид натрію, трет-бутоксид калію тощо;

гідриди лужних металів: гідрид натрію тощо;
аміди металів: амід натрію, діізопропіламід літію, гексаметилдисилазид літію тощо; і
літійорганічні сполуки: μ - бутиллітій тощо.

На кожному етапі, якщо в реакції використовується кислота або кислотний каталізатор, то використовують, наприклад, кислоти або кислотні каталізatori, наведені нижче, або кислоти чи кислотні каталізatori, описані в Прикладах:

неорганічні кислоти: хлористоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота тощо;

органічні кислоти: оцтова кислота, трифтороцтова кислота, лимонна кислота, *n*-толуолсульфонова кислота, 10-камфорсульфонова кислота тощо; і

кислоти Льюїса: комплекс трифторид бору-діетиловий ефір, йодид цинку, безводний хлорид алюмінію, безводний хлорид цинку, хлорид титану, безводний хлорид заліза тощо.

Реакцію кожного етапу здійснюють за методикою, відомою *per se*, наприклад, за методиками описаними в The Fifth Series of Experimental Chemistry, vol. 13 to 19 (edited by The Chemical Society of Japan); The New Experimental Chemistry, vol. 14 to 15 (edited by The Chemical Society of Japan); Fine Organic Chemistry, Revised 2nd Edition (L.F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions; The Reaction Mechanism and Essence, Revised Edition (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume 1 to VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (written by Jie Jack Li, published by OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1 to Vol. 14 (Elsevier, Inc.); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translated by Kiyoshi Tomioka, issued by Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), issued in 1989 тощо; або методиками, описаними у Прикладах.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію гідролізу, то як реагент використовують кислоту або основу. Крім того, коли здійснюють реакцію кислотного гідролізу для трет-бутилового складного ефіру, для відновлювального поглинання утвореного під час реакції трет-бутилового катіона можуть бути додані мурашина кислота, триетилсилан тощо.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію одержання складного ефіру, реакцію амідування або реакцію уреації, приклади використовуваного реагенту охоплюють ацилгалогенідні форми, такі як хлорангідриди та бромангідриди; і активовані карбонові кислоти у формі ангідриду кислоти, активного складного ефіру, ефіру сірчаної кислоти або тому подібного. Приклади активатора карбонової кислоти охоплюють конденсуючі реагенти на основі карбодііміду, такі як 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (WSCD); конденсуючі реагенти на основі триазину, такі як 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінію хлорид- μ -гідрат (DMT-MM); конденсуючі реагенти на основі карбонатного ефіру, такі як 1,1 -карбонілдіімідазол (CDI); дифенілфосфорилазид (DPPA); сіль бензотриазол-1 -ілокси-трисдиметиламінофосфонію (реагент BOP); 2-хлор-1-метил-піридинію йодид (реагент Mukayama); тіонілхлорид; нижчі алкілгалогенформіати, такі як етилхлорформіат; 0-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU); 3-оксид тетрафторборату 1-[біс(диметиламіно)метиле]-1H-бензотриазолію (TBTU); сірчана кислота: та їх комбінації. У разі використання конденсуючого реагенту на основі карбодііміду, до реакційної суміші можуть додатково додаватись такі домішки, як 1-гідроксибензотриазол (HOBt), N-гідроксисукцинімід (HOSu) та диметиламінопіридин (DMAP).

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію алкілювання, як реагенти використовують електрофіли, такі як галогенований алкіл або факультативно заміщена сульфонілоксигрупа (наприклад, метансульфонілокси, етансульфонілокси, трифторметансульфонілокси, бензолсульфонілокси, *n*-толуолсульфонілокси тощо) і нуклеофіли (наприклад, амін, спирт, сполука з активною метиленовою групою, сусідньою до електронпритягувальної групи тощо) та основи (наприклад, органічної основи, алкоксиду металу, неорганічної основи тощо). Крім того, алкілювання також можна здійснювати після перетворення спирту на активний складний ефір у присутності силіленолового простого ефіру та кислоти, такої як 1,1,1-трифтор-N-[(трифторметил)сульфоніл]метансульфонамід. Більше того, алкілювання також може бути здійснене у присутності спирту, силіленолового простого ефіру та кислоти Льюїса.

На кожному етапі реакцію захисту або деблокування функціональної групи здійснюють за методикою, відомою *per se*, наприклад, за методиками, описаними в "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed." (written by Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), Wiley-Interscience, issued in 2007; "Protecting Groups 3rd Ed." (written by P.J. Kocienski), Thieme, issued in 2004; і т.п., або за методами, описаними у Прикладах.

Приклади захисної групи гідроксильної групи спирту та подібних сполук, а також фенольної гідроксильної групи охоплюють захисні групи на основі простих ефірів, такі як

метоксиметилловий простий ефір, бензиловий простий ефір, трет-бутилдиметилсиліловий простий ефір і тетрагідропіраніловий простий ефір; карбоксилатні складноефірні захисні групи, такі як ацетатний складний ефір; сульфонатні складноефірні захисні групи, такі як метансульфонатний складний ефір; і захисні групи на основі складного ефіру вугільної кислоти, такі як трет-бутилкарбонат.

Приклади захисної групи карбонільної групи альдегіду охоплюють ацетальні захисні групи, такі як диметилацеталь; і циклічні ацетальні захисні групи, такі як 1,3-діоксан.

Приклади захисної групи карбонільної групи кетону охоплюють кеталеві захисні Групи, такі як диметилкеталь; циклічні кеталеві захисні групи, такі як 1,3-діоксан; оксимові захисні групи, такі як О-метилоксим; і гідразонові захисні групи, такі як N,N-диметилгідразон.

Приклади захисної групи карбоксильної групи охоплюють складноефірні захисні групи, такі як метиловий складний ефір; і амідні захисні групи, такі як N,N-диметиламід.

Приклади захисної групи тіолу охоплюють захисні групи на основі простих ефірів, такі як бензилтіоефір; і складноефірні захисні групи, такі як тіоацетатний складний ефір, тіокарбонат і тіокарбамат.

Приклади захисної групи аміногрупи та ароматичного гетероциклу, такі як імідазол, пірол та індол, охоплюють карбаматні захисні групи, такі як бензилкарбамат та трет-бутилкарбамат; амідні захисні групи, такі як ацетамід; алкіламінові захисні групи, такі як N-трифенілметиламін; і сульфонамідні захисні групи, такі як метансульфонамід.

Захисну групу можна видалити способом, відомим *per se*, наприклад, способом із застосуванням кислоти, основи, ультрафіолетового світла, гідразину, феніл гідразину, N-метилдитіокарбамату натрію, фториду тетрабутиламонію, ацетату паладію або галогеніду триалкілсилілу (наприклад, триметилсилілідиду, триметилсилілброміду), способом відновлення та подібними. При перетворенні сполуки алкілового складного ефіру на сполуку карбонової кислоти, перетворення може бути здійснено із застосуванням сильної основи (триметилсиланолату калію), воднево-паладієвого каталізатора або нульвалентного паладієвого каталізатора.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію сполучення, приклади застосовуваного металевого каталізатора охоплюють сполуки паладію, такі як ацетат паладію(II),

тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0),
дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II),
дихлорбіс(триетилфосфін)паладій(II),
трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) та 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладій(II) хлорид; сполуки нікелю, такі як

тетракіс(трифенілфосфін)нікель(0); сполуки родію, такі як хлор(1,5-циклооктадієн)родій(I) (димер) та трис(трифенілфосфін)родію(III) хлорид; сполуки кобальту; сполуки міді, такі як оксид міді та йодид міді(I); і сполуки платини. Крім того, до реакційної суміші може бути доданий фосфіновий ліганд, і приклади такого фосфіну охоплюють трифенілфосфін, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен і три-о-толілфосфін. Крім того, до реакційної суміші може бути додана основа, і приклади такої основи охоплюють органічні основи, неорганічні основи тощо.

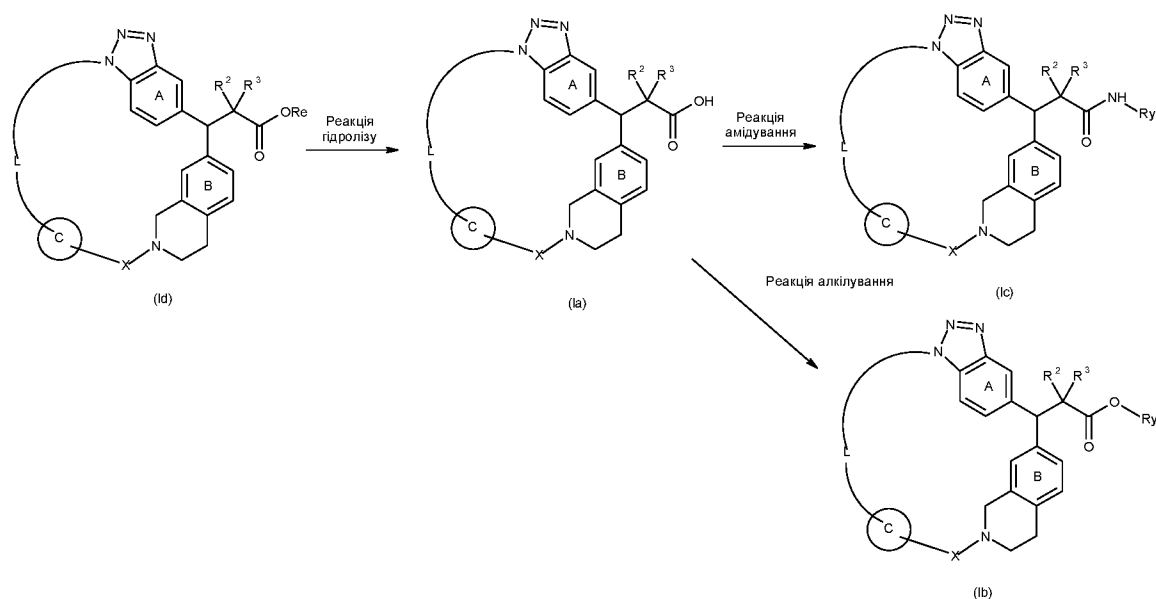
На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію борування, то приклади використовуваного металевого каталізатора охоплюють сполуки паладію, такі як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) та 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладій(II) хлорид. Крім того, до реакційної суміші може бути додана основа, і приклади такої основи охоплюють органічні основи, неорганічні основи тощо. Крім того, до прикладів джерела бору належить пінаколдиборан. Більше того, боратна складноефірна група може бути перетворена на борнокислотну групу, із застосуванням як реагентів ацетату амонію та періодату натрію.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію ціанування, приклади використовуваного металевого каталізатора охоплюють сполуки паладію, такі як ацетат паладію, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) та 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладій(II) хлорид; і ціаніди, такі як ціанід натрію, ціанід цинку та ціанід міді. Крім того, до реакційної суміші може бути доданий фосфіновий ліганд, такий як 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен або цинковий порошок.

Сполуку (I) можна одержати, наприклад, таким способом.

Спосіб одержання 1

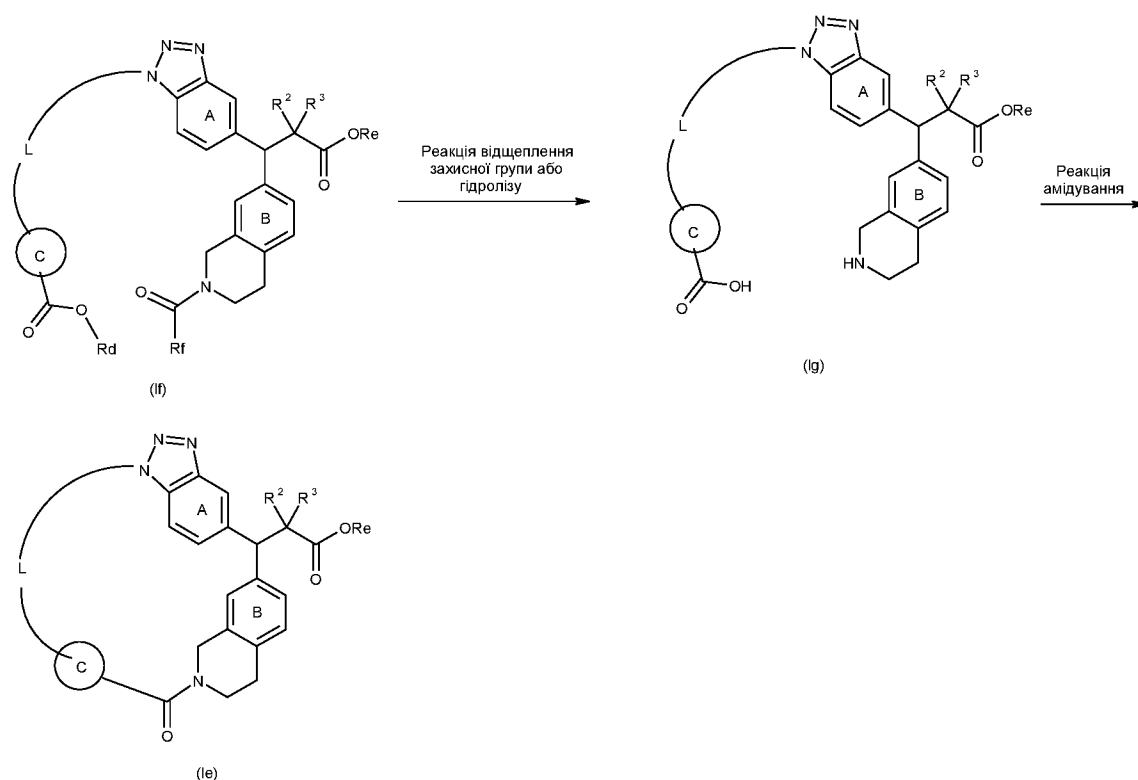
Сполука (1a), сполука (1b) та сполука (1c), де R¹ сполуки (I) - це гідроксильна група, ORy та NHRy, відповідно, можуть бути одержані наведеним нижче способом.



де Re - це факультативно заміщена C₁₋₆ алкільна група (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутил), алільна група або бензильна група, а інші символи відповідають наведеному вище визначенню.

Спосіб одержання 2

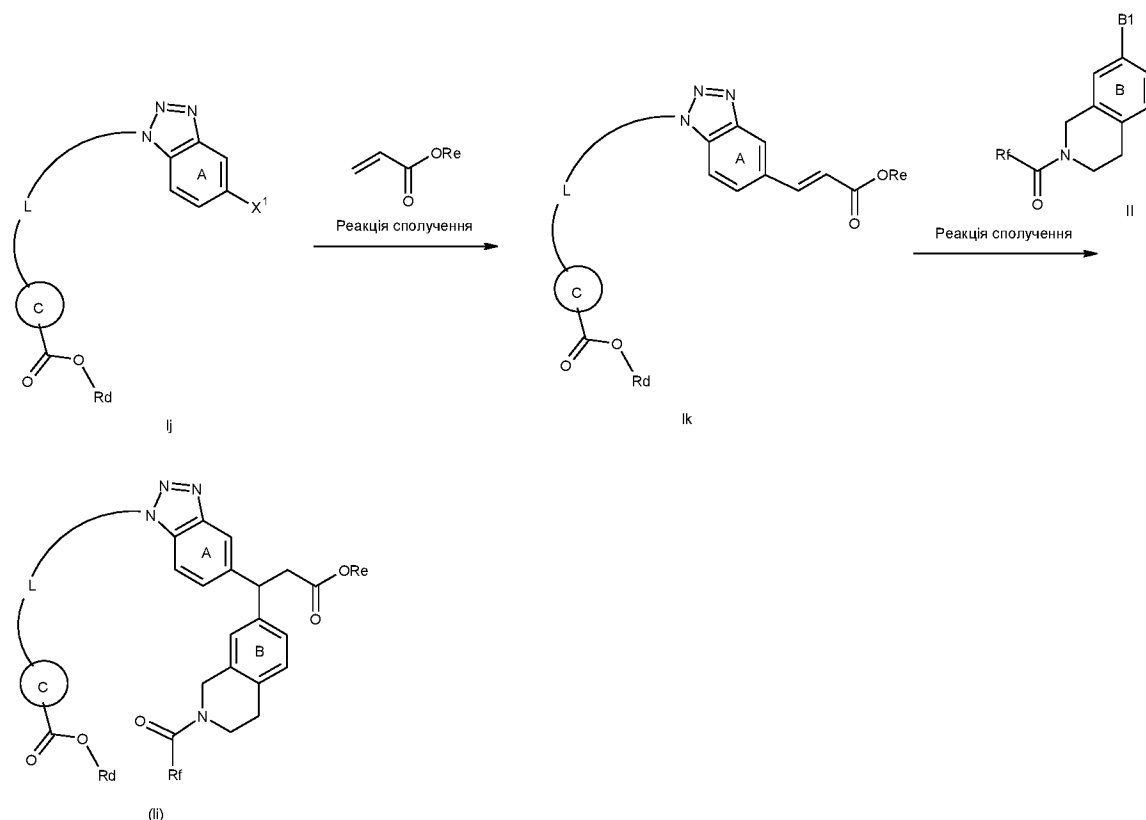
Сполука (le), де X сполуки (ld) це C(=O), може бути одержана таким способом.



де Rd це факультативно заміщена C₁₋₆ алкільна група (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутил) алільна група або бензильна група; Rf - це трет-бутоксильна група або бензилоксигрупа; а інші символи відповідають наведеному вище визначенню.

Спосіб одержання 3

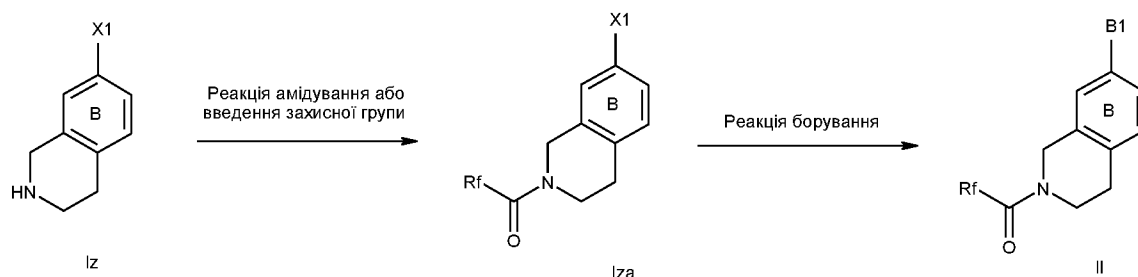
Сполука (li), де R² і R³ сполуки (lf) являють собою водень, може бути одержана наведеним нижче способом.



де X1 являє собою атом хлору, атом бром, атом йоду, факультативно заміщена сульфонілоксигрупа (наприклад, метансульфонілокси, етансульфонілокси, трифторметансульфонілокси, бензолсульфонілокси, п-толуолсульфонілокси тощо). B1 являє собою групу бору (наприклад, трифторборатом калію (-BF₃K), борнокислотною групою (-B(OH)₂), боратною складноефірною групою (-B(OR')₂, де R' - це C₁₋₆ алкільна група) або його циклічну групу (наприклад, 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл або подібні); а інші символи відповідають наведеному вище визначенню.

Спосіб одержання 4

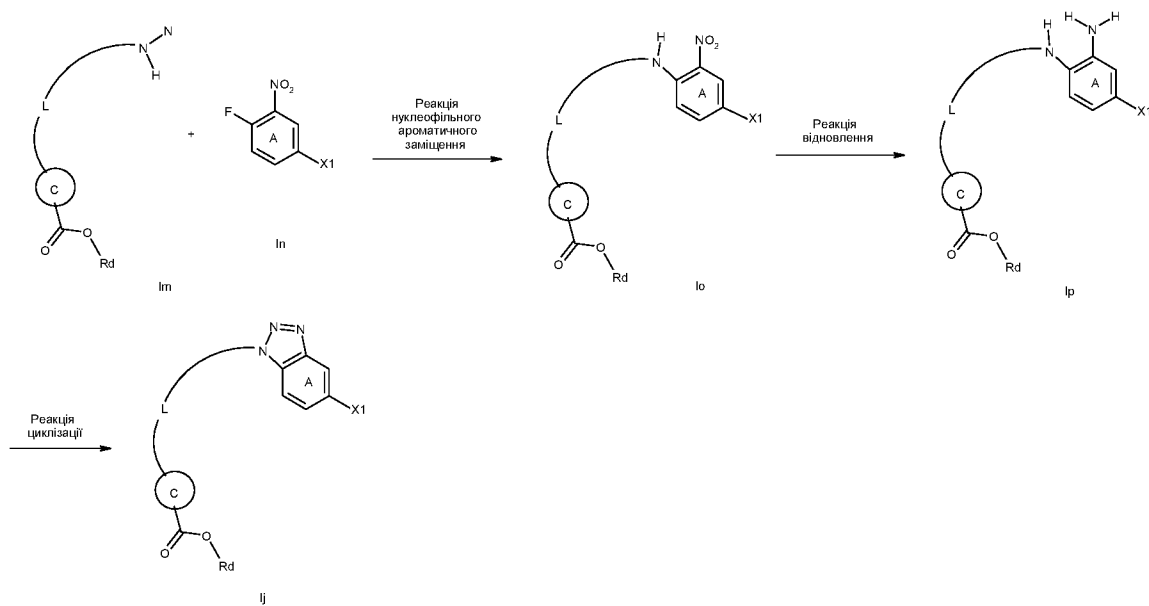
Сполука (II) може бути одержана наведеним нижче способом.



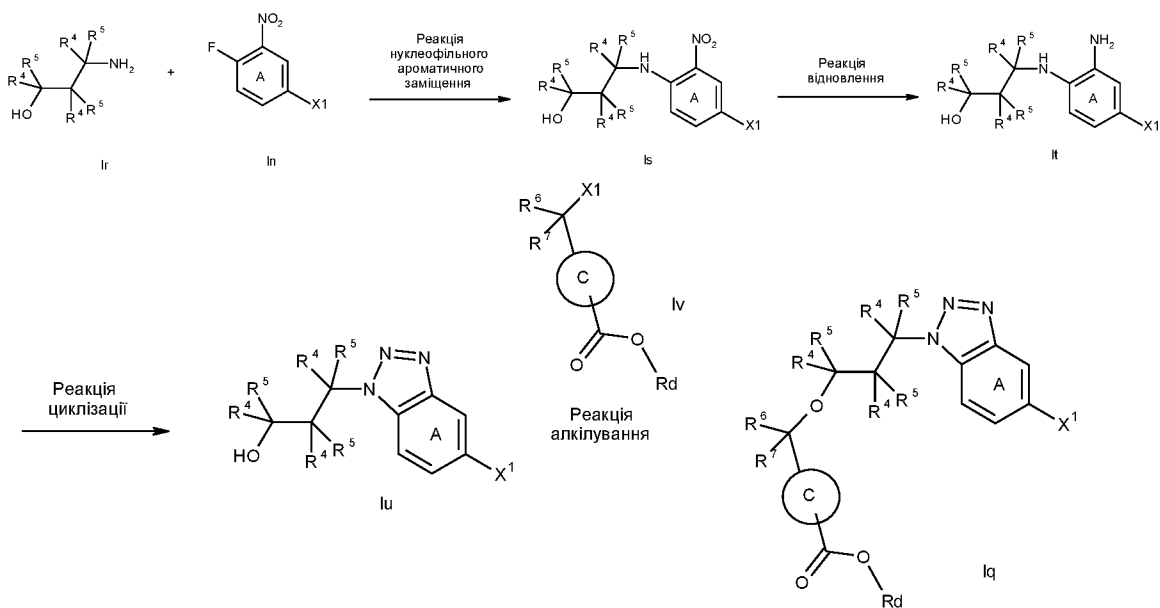
де символи у формулі відповідають наведеному вище визначенню.

Спосіб одержання 5

Сполука (Ij) може бути одержана наведеним нижче способом.

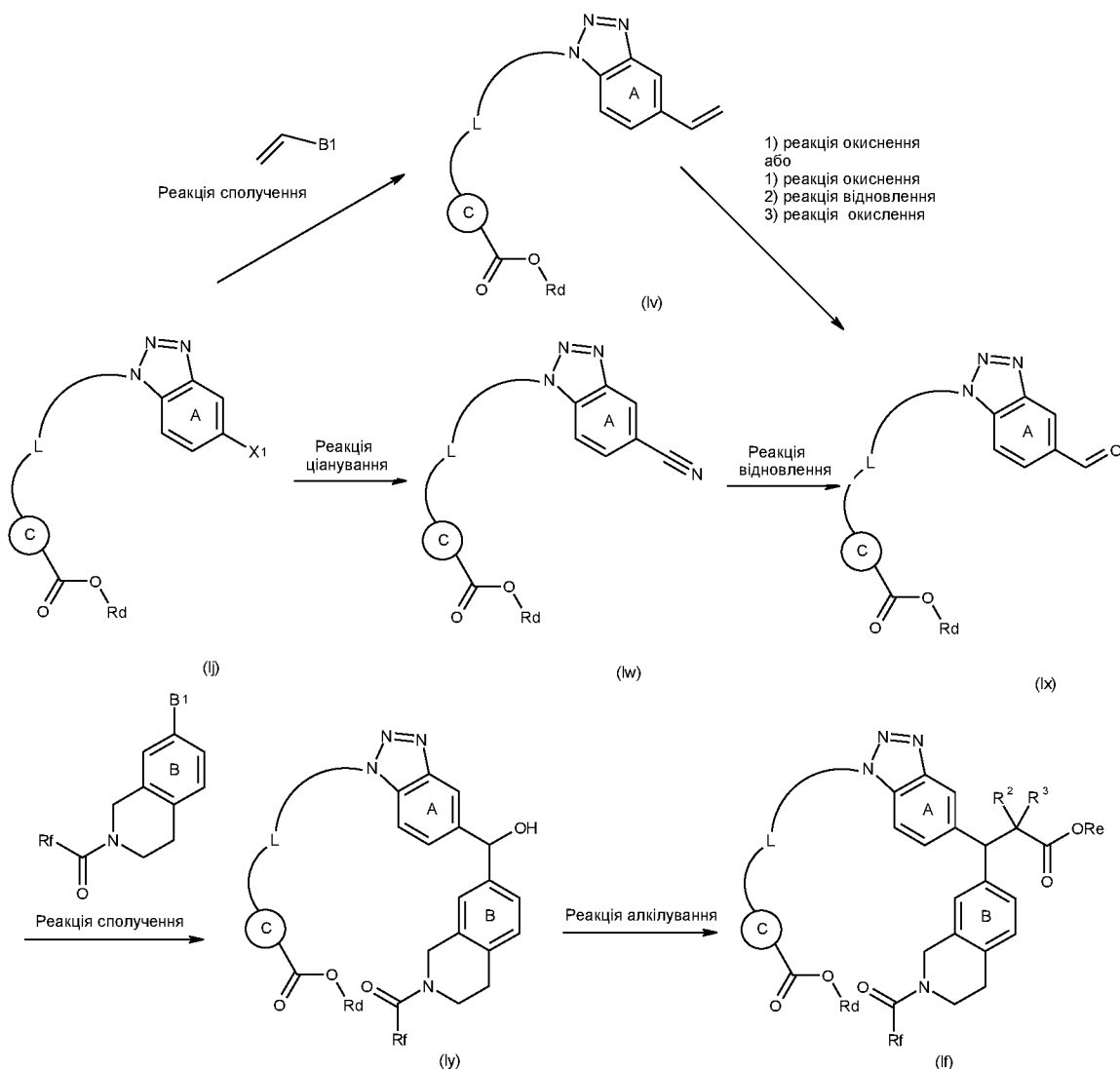


- Спосіб одержання 6
5. Сполука (Iq), де L сполуки (Ij) - це $-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{O}-\text{CR}^6\text{R}^7-$, може бути одержана наведеним нижче способом.



10

- Спосіб одержання 7
- Сполука (If) може бути одержана наведеним нижче способом.



де символи у формулі відповідають наведеному вище визначенню.

Крім того, на етапі одержання сполуки (I) зі сполук-інгредієнтів та/або одержання проміжних сполук сполуки (I), сполука (I) може бути синтезована, за бажанням, шляхом окремою здійснення реакції відновлення, реакції окиснення, реакції Віттіга, реакції Хорнера-Еммонса, реакції введення захисної групи, реакції нуклеофільного ароматичного заміщення, реакції нуклеофільного приєднання карбаніону, реакції Грин'єра, реакції азидування, реакції відновного амінування, реакції перегрупування Клайзена, реакції Міцунобу, реакції Воля-Циглера, реакції етерифікації сульфонатів, реакції Штаудінгера, реакції галогенування гідроксильної групи, реакції дегідратації, реакції циклізації або реакції метатезису із закриттям циклу, або шляхом проведення двох або декількох з них у комбінації, залежно від різних замісників, які сполука (I) може мати.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію відновлення, то приклади використовуваних відновників охоплюють залізо; гідриди металів, такі як алюмогідрид літію, триацетоксиборогідрид натрію, ціаноборогідрид натрію, гідрид диізобутилалюмінію (DIBAL-H), борогідрид натрію та триацетоксиборогідрид тетраметиламонію; борани, такі як боран-тетрагідрофурановий комплекс; нікель Ренея; кобальт Ренея; Pd/C; PtO₂; цинк; водень; мурашину кислоту; і триетилсилан. Коли відновлюють подвійний або потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок, реакція відновлення може також бути здійснена методом із застосуванням каталізатора, такого як палладій-вуглецевий каталізатор, каталізатор Ліндлара тощо. Якщо відновлюють нітрогрупу, реакція відновлення може також бути здійснена із застосуванням хлориду заліза та амонію. Якщо відновлюють ціаногрупу, реакція відновлення може також бути здійснена із застосуванням описаних вище відновників та фосфіна натрію. Якщо відновлюють карбонову кислоту, реакція відновлення може також бути здійснена із застосуванням борогідриду натрію, після одержання змішаною ангідриду кислоти з ізобутилхлороформіатом

тощо. Цей етап може бути здійснений із застосуванням лише одного з реагентів, або із застосуванням двох або декількох з них у комбінації.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію окиснення, то приклади використовуваних окиснювачів охоплюють такі надкислоти, як м-хлорпербензойна кислота (mCPBA), перекис водню та трет-бутилгідропероксид; перхлорати, такі як перхлорат тетрабутиламонію; хлорати, такі як хлорат натрію; хлорити, такі як хлорит натрію; перйодати, такі як перйодат натрію; високовалентні йодні реагенти, такі як йодосилбензол; реагенти, що містять марганець, такі як діоксид марганцю та перманганат калію; свинець, наприклад, тетраацетат свинцю; реагенти, що містять хром, такі як хлорхромат піридинію (PCC), дихромат піридинію (PDC) та реагент Джонса; галогенні сполуки, такі як N-бромсукцинімід (NBS); кисень; озон; комплекс піридину з триоксидом сірки; оксалілхлорид-диметилсульфоксид; тетраоксид осмію; діоксид селену; та 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон (DDQ).

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію Віттіга, то приклади використовуваного реагенту Віттіга охоплюють алкіліденфосфорани. Алкіліденфосфорани можуть бути приготовлені способом, відомим *per se*, наприклад, шляхом надання можливості прореагувати солі фосфонію з сильною основою.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію Хорнера-Еммонса, то приклади використовуваного реагенту охоплюють фосфонацетатні складні ефіри, такі як метилдиметилфосфонацетат та етилдїетилфосфонацетат; і основи, такі як гідриди лужних металів та літїйорганічні сполуки.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію нуклеофільного ароматичного заміщення, то як реагент використовують нуклеофіл (наприклад, амін) та основу (наприклад, неорганічну основу, органічну основу тощо).

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію нуклеофільного приєднання карбаніону, нуклеофільну реакцію 1-4-присднання карбаніону (реакція приєднання Міхаеля) або реакцію нуклеофільного заміщення карбаніоном, то приклади основи, що використовується для одержання карбаніону, охоплюють літїйорганічні сполуки, алкоксиди металів, неорганічні основи та органічні основи.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію Гриньяра, то приклади реактиву Гриньяра охоплюють галогеніди арилмагнію, такі як фенілмагнійбромід; і галогеніди алкілмагнію, такі як метилмгнійбромід. Реактив Гриньяра може бути одержаний способом, відомим *per se*, наприклад, наданням можливості прореагувати алкілгалогеніду або арилгалогеніду з металевим магнієм в ефірі або тетрагідрофурані як розчиннику.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію азидування спирту, алкілгалогеніду або складного ефіру сульфонату, то приклади використовуваного агента азидування охоплюють дифенілфосфорилазид (DPPA), триметилсилілазид та азид натрію. Наприклад, коли азиднують спирт, реакція азидування може бути здійснена за методом із застосуванням дифенілфосфорилазиду та 1,8-дізабіцікло[5,4,0]ундец-7-ену (DBU), методом із застосуванням триметилсилілазиду та кислоти Льюїса тощо.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію відновного амінування, то приклади використовуваного відновника охоплюють триацетоксиборогідрид натрію, ціаноборогідрид натрію, водень та мурашину кислоту. Якщо субстрат являє собою аміну сполуку, то приклади використовуваної карбонільної сполуки охоплюють, окрім параформальдегіду, альдегіди, такі як ацетальдегід, та кетони, такі як циклогексанон. Якщо субстрат являє собою карбонільну сполуку, то приклади використовуваного аміну охоплюють аміак: первинні аміни, такі як метиламін; і вторинні аміни, такі як диметиламін.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію Міцунобу, то як реагенти використовують азодикарбоксилатні складні ефіри (наприклад, діетилазодикарбоксилат (DEAD), діізопропілазодикарбоксилат (DIAD) тощо) та трифенілфосфін.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію Воля-Циглера, то приклади використовуваного галогенувального агента охоплюють N-йодосукцинімід, N-бромсукцинімід (NBS), N-хлорсукцинімід (NCS), бром і сульфурилхлорид. Далі, реакцію можна прискорити, додаючи в реакцію тепло, світло, радикальні ініціатори, такі як пероксид бензоїлу та азобісізобутиронітрил.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію галогенування гідроксильної групи, то приклади використовуваного галогенувального реагента охоплюють галогенводневу кислоту та галогенангідрид неорганічної кислоти; зокрема, хлористоводневу кислоту, тіонілхлорид та оксихлорид фосфору для хлорування та 48 % бромистоводневу кислоту для бромовання. Крім того, може бути застосований спосіб одержання алкілгалогенідної форми зі спирту шляхом взаємодії між трифенілфосфіном та тетрахлоридом вуглецю, тетрабромідом вуглецю тощо. Як альтернатива, також може бути застосований метод синтезу алкілгалогенідної форми в ході

двоетапної реакції, що включає перетворення спирту на сульфонатний складний ефір та надання останньому можливості прореагувати з бромідом літію, хлоридом літію або йодидом натрію.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію сульфонатної етерифікації, то приклади використуваного сульфонілювального реагента охоплюють метансульфонілхлорид, п-толуолсульфонілхлорид, метансульфонової ангідрид та п-толуолсульфонової ангідрид.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію дегідратації, то приклади використуваного дегідратаційного реагента охоплюють сірчану кислоту, пентаоксид фосфору, оксихлорид фосфору, N,N'-дициклогексилкарбодіімід, глинозем та поліфосфорну кислоту.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію циклізації, то нітрит натрію застосовують як реагент, а кислий розчинник, такий як оцтова кислота і хлористоводнева кислота, застосовують як розчинник.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію Штаудінгера, то приклади реагенту охоплюють фосфіни, такі як трифенілфосфін, і воду.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію метатезису із закриттям циклу, то для використуваного металевого каталізатора використують сполуку рутенію, таку як каталізатор Граббса 1-го покоління, каталізатор Граббса 2-го покоління та каталізатор Граббса-Ховейди 2-го покоління.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію перегруповування Клайзена, то вказану реакцію можна здійснювати нагріванням реакційного розчину, утвореного з інгредієнтів та розчинника.

На кожному етапі, якщо здійснюють реакцію нуклеофільного приєднання карбаніону, нуклеофільну реакцію 1-4-приєднання карбаніону (реакція приєднання Міхаеля) або реакцію нуклеофільного заміщення карбаніоном, то приклади основи, що використується для одержання карбаніону, охоплюють літіюорганічні сполуки, алкоксида металів, неорганічні основи та органічні основи.

Сполуки-інгредієнти та/або проміжні продукти тощо для одержання сполуки (I) можуть бути у сольових формах, і незважаючи на те, що вони не особливо обмежуються доти, доки забезпечується проходження реакції, наприклад, використуються солі і інші сполуки, які є аналогічними солям, які може утворити сполука (I).

У сполуках-інгредієнтах та/або проміжних продуктах тощо для одержання сполуки (I) можуть утворюватись конфігураційні ізомери (форми E, Z), і в момент утворення конфігураційних ізомерів (форми E, Z) їх можна виділити та очистити звичайними способами відокремлення, такими як екстракція, перекристалізація, дистиляція та хроматографія, для одержання чистої сполуки. Крім того, ізомеризація подвійного зв'язку може бути поглиблена із застосуванням нагрівання, кислотного каталізатора, комплексу перехідних металів, металевого каталізатора, каталізатора радикального типу, фотовипромінювання, сильноосновного каталізатора тощо, для одержання відповідного чистого ізомеру за методами, описаними в The New Experimental Chemistry, vol. 14 (edited by The Chemical Society of Japan), pp.251 to 253; The Fourth Series of Experimental Chemistry, vol. 19 (edited by The Chemical Society of Japan), pp.273 to 274, та еквівалентних для цього методів.

Коли із застосуванням описаних вище реакцій одержана цільова сполука у вільній формі, вона може бути перетворена на сіль за звичайним способом, а коли цільова сполука одержана у формі солі, вона може бути перетворена на вільну форму або іншу сіль за звичайним способом. Сполуку (I), отриману як таку, можна виділити або очистити з реакційного розчину будь-якими відомими способами, наприклад, переходом з розчинника, концентрацією, екстракцією розчинником, фракційною дистиляцією, кристалізацією, перекристалізацією, хроматографією тощо.

Сполука (I), отримана як така, інші проміжні реакційні сполуки та сполуки-інгредієнти можуть бути виділені або очищені з реакційної суміші за способом, відомим *per se*, наприклад, із застосуванням таких засобів, як екстракція, концентрування, нейтралізація, фільтрація, дистиляція, перекристалізація, колонкова хроматографія, хроматографія у тонкому шарі, препаративна високоефективна рідинна хроматографія (препаративна HPLC) та препаративна рідинна хроматографія середнього тиску (препаративна LC середньою тиску).

Сполука (I) може бути у формі солі, і сіль сполуки (I) може бути одержана із застосуванням способу, відомого *per se*. Наприклад, якщо сполука (I) є основною сполукою, то сіль може бути одержана шляхом додавання неорганічної кислоти або органічної кислоти або, якщо сполука (I) є кислотою сполукою, то сіль може бути одержана шляхом додавання органічної основи або неорганічної основи.

Якщо сполука (I) є сольватом (наприклад, гідратом), то сольват цільової сполуки може бути виділений з реакційної суміші різними методами, такими як дистиляція та кристалізація, після

того, як сполукам-інгредієнтам нададуть можливість прореагувати у відповідному розчиннику. Несольват може бути одержаний шляхом десольватаційного переходу сольвату через підвищення температури, сушіння тощо.

5 Якщо сполука (I) може мати енантіомери, то окремі енантіомери та їх суміші, звичайно, всі охоплюються обсягом цього винаходу, і ці ізомери, за бажанням, можуть бути розділені на оптичні ізомери чи одержані індивідуально, за методом, відомим *per se*.

Якщо сполука (I) наявна у вигляді конфігураційних ізомерів, діастереомерів, конформерів тощо, то вони, за бажанням, можуть бути виділені за описаними вище методами розділення або очищення. Крім того, якщо сполука (I) є рацематом, то її можна виділити в S-формі та R-формі за звичайною методикою оптичного розщеплення.

10 Якщо сполука (I) має стереоізомери, то цей винахід охоплює окремі стереоізомери та їх суміш.

Сполука (I) може бути пролінами. Проліки являють собою сполуку, яка перетворюється на сполук (I) в результаті реакції з ферментом, шлунковою кислотою тощо за фізіологічних умов *in vivo*, тобто сполуку, яка для перетворення на сполуку (I) має зазнати ферментативного окиснення, відновлення, гідролізу тощо, і сполуку, яка перетворюється на сполуку (I) унаслідок гідролізу під впливом шлункової кислоти або подібного.

Приклади проліків для сполуки (I) охоплюють сполуки з аміногрупою у сполуці (I) ацильованою, алкільованою та фосфорильованою (наприклад, сполуки з аміногрупою у сполуці (I) ейкозаноїльованою, аланільованою, пентиламінокарбонільованою, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл) метоксикарбонільованою, тетрагідрофуранільованою, піролідилметильованою, півалоїлоксиметильованою, трет-бутильованою тощо); сполуки з гідроксильною групою у сполуці (I) ацильованою, алкільованою, фосфорильованою та борованою (наприклад, сполуки з гідроксильною групою у сполуці (I) ацетильованою, пальмітоїльованою, пропаноїльованою, півалоїльованою, сукцинільованою, фумарильованою, аланільованою, диметиламінометилкарбонільованою тощо); і сполуки з карбоксильною групою у сполуці (I), естерифікованою та амідованою (наприклад, сполуки карбоксильною групою у сполуці (I) етилестерифікованою, фенілестерифікованою, карбоксиметилестерифікованою, диметиламінометилестерифікованою, півалоїлоксиметилестерифікованою, етоксикарбонілоксетилестерифікованою, фталідилестерифікованою, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метилестерифікованою, циклогексилоксикарбонілетилестерифікованою, метиламідованою тощо). Ці сполуки можуть бути одержані зі сполуки (I) за відомим методом. Крім того, проліками сполуки (I) можуть бути також проліки, які перетворюються на сполуку (I) у фізіологічних умовах так, як описано в "Pharmaceutical Research and Development", vol. 7, Design of Molecules, pp. 163-198, issued in 1990 by HIROKAWA SHOTEN.

35 Сполука (I) або її проліки (у подальшому може бути просто скорочувано позначатись як сполука за цим винаходом) може мати чудову активність щодо активації NRF2 *in vivo* і може бути корисною як профілактичний або терапевтичний засіб при захворюваннях, пов'язаних з оксидативним стресом.

40 Очікується, що сполука за цим винаходом буде мати чудові фармакокінетичні властивості (наприклад, здатність всмоктуватися перорально, період напіввиведення лікарського препарату з крові, внутрішньомозкове переміщення, метаболічна стабільність), мати низьку токсичність (наприклад, гостру токсичність, хронічну токсичність, генетичну токсичність, репродуктивну токсичність, кардіотоксичність, взаємодію з лікарськими речовинами, канцерогенність) і може 45 бути безпечно введена пероральним або парентеральним шляхами ссавцю (наприклад, людині, мавпі, великій рогатій худобі, коню, свині, миші, пацюку, хом'яку, кролику, коту, собаці, вівці, козі) як лікарський засіб без змін або у вигляді фармацевтичної композиції, створеної змішуванням сполуки за цим винаходом з фармацевтично прийнятним носієм або подібним. Приклади "парентерального" введення охоплюють сублінгвальне, внутрішньовенне, 50 внутрішньом'язове, підшкірне, внутрішньоорганне, інтраназальне, внутрішньошкірне, інсталяційне, внутрішньомозкове, інтаректальне, інтравагінальне, інтраперитонеальне та внутрішньопухлинне введення, введення поблизу пухлини тощо, та безпосереднє введення в ушкоджене місце.

Вважається, що сполука за цим винаходом має фіксовану конформацію, оскільки вона має 55 макроциклічну структуру і має чудову активність щодо активації NRF2, і, отже, вона може продемонструвати ефективність у профілактиці або лікуванні захворювань, пов'язаних з оксидативним стресом і викликаних оксидативним стресом, таких як захворювання печінки (наприклад, гепатит (наприклад, неалкогольний стеатогепатит, жирова інфільтрація печінки, 60 алкогольний гепатит, гепатит В, гепатит С, печінкова венооклюзивна хвороба), цироз печінки, жовчнокам'яна хвороба (наприклад, первинний склерозуючий холангіт (PSC)), серцево-судинне

захворювання (наприклад, серцева недостатність, легенева артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарду, атеросклероз, стенокардія, інфаркт головного мозку, внутрішньомозковий крововилив, аневризма аорти, розшарування аорти, нефросклероз (наприклад, гіпертензивний нефросклероз), захворювання периферичних артерій (PAD), облітеруючий атеросклероз, диєритмія), захворювання легенів (наприклад, хронічне обструктивне захворювання легенів (COPD)), ідіопатичний легеневий фіброз (IPF), муковісцидоз, астма, пневмонія, аспіраційна пневмонія, інтерстиціальна пневмонія, респіраторна інфекція, гостре ураження легенів, гострий респіраторний дистрес-синдром (ARDS), дефіцит α 1-антитрипсину), захворювання нирок (наприклад, хронічна хвороба нирок (CKD), діабетична хвороба нирок (DKD), гостре ниркове ураження (AKI), гломерулярний нефрит, пієлонефрит, інтерстиціальний нефрит, гломерулосклероз, нефротичний синдром, вовчаковий нефрит, синдром Альпорта, IgA-нефропатія, полікістоз нирок), захворювання центральної нервової системи (наприклад, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, деменція, мозковий інсульт, бічний аміотрофічний склероз (ALS), спиноцеребелярна дегенерація (SCD) сітківки, поліглутамінове захворювання, пріонна хвороба, хвороба Хантінгтона, черепно-мозкова травма, епілепсія, аутизм, депресія, адренолейкодистрофія), мітохондріальне захворювання (наприклад, атаксія Фрідрейха, мітохондріальна міопатія), запальне захворювання (наприклад, розсіяний склероз, хронічний ревматизм, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, склеродермія, аутоімунний гепатит, цукровий діабет I типу, виразковий коліт, хвороба Крона, запальні захворювання кишечника (IRD), спондилоартрит, поліоз, колагенова хвороба), захворювання, пов'язане із способом життя (наприклад, цукровий діабет, гіперліпідемія, ожиріння, високий кров'яний тиск, гіперхолістеринемія) та їх ускладнення (наприклад, діабетична ретинопатія, DKD, діабетична нейропатія), серпоподібноклітинне захворювання, таласемія, анемія (наприклад, апластична анемія, гемолітична анемія), рак (наприклад, рак печінки, рак легенів, рак нирок, рак ободової кишки, меланома, медулобластома, нейробластома, лейкемія), кахексія, шлунково-кишкові захворювання (наприклад, функціональні розлади шлунково-кишкового тракту, виразка шлунка, рефлюкс-езофагіт, панкреатит), ендокринне захворювання (наприклад, синдром Кушинга, хвороба Хашимото), захворювання очей (наприклад, вікова дегенерація жовтої плями, ендотеліальний розлад рогівки, ендотеліальна дистрофія рогівки Фукса (FECD), запалення очей, офтальмалгія, ретинопатія недоношених, катаракта, ксерофтальмія), шкірні захворювання (наприклад, псоріаз, дерматит, променевий дерматит, бульозний епідермоліз, атонічний дерматит, стоматит), недостатність загоєння ран, захворювання кісток (наприклад, остеопороз, системне захворювання кісток, перелом кісток), вірусна інфекція (наприклад, вірус ВІЛ, цитомегаловірус, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус грипу), отруєння важкими металами (наприклад, отруєння свинцем, отруєння ртуттю), отруєння пестицидами (наприклад, отруєння гербіцидом, отруєння фосфорорганічними речовинами), розлад, спричинений лікарськими засобами (наприклад, розлад нирок, спричинений лікарськими засобами, розлад печінки, спричинений лікарськими засобами (наприклад, розлад печінки, спричинений ацетамінофеном), розлад легенів, спричинений лікарськими засобами, ортопедичне захворювання (наприклад, біль у попереку, сіднична невралгія, зміщення міжхребцевих дисків, біль у шиї, скутість плеча), біль (наприклад, фіброміалгія, нейропатичний біль), ішемічно-реперфузійне ушкодження та шок при трансплантації органів та хірургічному втручанні, старіння, прогерія, гіперанакінезія (наприклад, саркопенія), урологічне захворювання (наприклад, порушення сечовипускання), захворювання зубів (наприклад, пародонтоз), отоларингологічне захворювання (наприклад, порушення слуху), висотна хвороба, синдром хронічної втоми та стоншення волосся. Крім того, сполука за цим винаходом може демонструвати посилення ефекту від лікування раку та ефекту підвищення рівня виживаності шляхом комбінованого застосування з імунним протипухлинним агентом (наприклад, з антитілом, яке інгібує контрольну зв'язальну точку). Крім того, вона може проявляти активність, що сприяє регенерації (наприклад, засіб, що сприяє регенерації печінки після гепатектомії).

Зокрема, сполука за цим винаходом може бути, беручи до уваги її активність щодо активації NRF2, корисною як профілактичний або терапевтичний засіб при захворюванні печінки (наприклад, неалкогольний стеатогепатит (NASH), алкогольний гепатит, розлад печінки, спричинений лікарськими засобами), жовчнокам'яній хворобі (наприклад, первинний склерозуючий холангіт (PSC)), серцево-судинному захворюванні (наприклад, серцева недостатність або легенева артеріальна гіпертензія), захворюванні легенів (наприклад, хронічне обструктивне захворювання легенів (COPD)), захворюванні нирок (наприклад, хронічна хвороба нирок (CKD) або гостре ниркове ураження (AKI)), отруєнні ацетамінофеном, захворюванні центральної нервової системи (наприклад, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, мозковий інсульт), мітохондріальному захворюванні (наприклад, атаксія Фрідрейха,

мітохондріальна міопатія), запальному захворюванні (наприклад, розсіяний склероз, запальне захворювання кишечника (IBD)), серпоподібноклітинного захворювання тощо.

Дозування сполуки за цим винаходом варіюється в залежності від шляху введення, симптому тощо. Наприклад, для перорального введення пацієнту з гепатитом (дорослий, маса тіла від 40 кг до 80 кг, наприклад, 60 кг) доза становить, наприклад, від 0,001 мг/кг маси тіла/добу до 1000 мг/кг маси тіла/добу, за варіантом, якому віддають перевагу, від 0,01 мг/кг маси тіла/добу до 100 мг/кг маси тіла/добу, і за ще одним варіантом, якому віддають перевагу, від 0,1 мг/кг маси тіла/добу до 10 мг/кг маси тіла/добу. Цю кількість можна вводити однією-трьома порціями на день.

Лікарський засіб, що містить сполуку за цим винаходом, може бути застосований у вигляді окремої сполуки за цим винаходом або у вигляді фармацевтичної композиції, яку одержують шляхом змішуванням сполуки за цим винаходом з фармацевтично прийнятним носієм за способом (наприклад, способами, описаними у Фармакопеї Японії), який є відомим *per se* як спосіб виготовлення фармацевтичної композиції. Лікарський засіб, що містить сполуку за цим винаходом, може бути безпечно введений пероральним або парентеральним шляхом (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньоорганно, інтраназально, інтрадермально, інстиляційно, інтрацеребрально, інтраректально, інтравагінально та інтраперитонеально, а також в ушкоджене місце) у формі, наприклад, таблетки (в тому числі таблетки, вкритої сахарною оболонкою, таблетки, вкритої плівковою оболонкою, сублінгвальної таблетки, таблетки, що диспергується у ротовій порожнині, букальної тощо), драже, порошку, гранули, капсули (в тому числі м'якої капсули, мікрокапсули), пастилки, сиропу, рідини, емульсії, суспензії, композиції з контрольованим вивільненням (наприклад, композиції з негайним вивільненням, композиції з пролонгованим вивільненням, мікрокапсули з пролонгованим вивільненням), аерозолі, плівки (наприклад, плівки, що розпадається у ротовій порожнині, плівки, що прилипає до слизової оболонки ротової порожнини), ін'єкції (наприклад, підшкірної ін'єкції, внутрішньовенної ін'єкції, внутрішньом'язової ін'єкції, інтраперитонеальної ін'єкції), краплинної інфузії, композиції для трансдермального всмоктування, мазі, лосьйону, пластира, супозиторія (наприклад, ректального супозиторія, вагінального супозиторія), гранули, назальної композиції, легеневої композиції (засобу для інгаляції), очних крапель тощо.

Для "фармацевтично прийнятного носія", описаного вище, використовують різноманітні органічні або неорганічні носії, які традиційно використовують як матеріали для композицій (вихідні матеріали). Наприклад, наповнювач, змащувальна речовина, в'язуча речовина, розпушувальна речовина тощо використовуються для твердої композиції, а розчинник, допоміжна речовина, що сприяє розчиненню, суспендувальний засіб, ізотонізуючий засіб, буферна сполука, заспокійливий засіб тощо використовуються для рідкої композиції. Крім того, за необхідності можуть також використовуватись рецептурні домішки, такі як консервант, антиоксидант, барвник та підсолоджувач.

Приклади наповнювача охоплюють лактозу, білий цукор, D-маніт, крохмаль, кукурудзяний крохмаль, кристалічну целюлозу та легку безводну кремнієву кислоту.

Приклади змащувальної речовини охоплюють стеарат магнію, стеарат кальцію, тальк і колоїдний діоксид кремнію.

Приклади в'язучої речовини охоплюють кристалічну целюлозу, білий цукор, D-маніт, декстрин, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, полівінілпіролідон, крохмаль, сахарозу, желатин, метилцелюлозу та натрію карбоксиметилцелюлозу.

Приклади розпушувальної речовини охоплюють крохмаль, карбоксиметилцелюлозу, кальцію карбоксиметилцелюлозу, натрію карбоксиметил крохмаль та L-гідроксипропілцелюлозу.

Приклади розчинника охоплюють воду для ін'єкцій, спирт, пропіленгліколь, макрогол, кунжутну олію, кукурудзяну олію та оливкову олію.

Приклади допоміжної речовини, що сприяє розчиненню, охоплюють поліетиленгліколь, пропіленгліколь, D-маніт, бензилбензоат, етанол, трис-амінометан, холестерин, триетаноламін, карбонат натрію та цитрат натрію.

Приклади суспендувального засобу охоплюють поверхнево-активні речовини, такі як стеарилтриетаноламін, лаурилсульфат натрію, лауриламінопропіонова кислота, лецитин, бензалконію хлорид, бензетонію хлорид і гліцерину моностеарат; і гідрофільні полімери, такі як полівініловий спирт, полівінілпіролідон, натрію карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксietил целюлоза та гідроксипропілцелюлоза.

Приклади ізотонізуючого засобу охоплюють глюкозу, D-сорбіт, хлорид натрію, гліцерин та D-маніт.

Приклади буферної речовини охоплюють буферні розчини фосфатної солі, ацетатної солі карбонатної солі та цитратної солі.

До прикладів заспокійливого засобу належить бензиловий спирт.

Приклади консерванту охоплюють складні пара-оксибензоатні ефіри, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенілетиловий спирт, дигідрооцтову кислоту та сорбінову кислоту.

Приклади антиоксиданту охоплюють сульфїтну сіль, аскорбінову кислоту, α -токоферол.

5 Фармацевтична композиція може бути виготовлена за звичайним способом шляхом додавання сполуки за цим винаходом у пропорції, яка зазвичай становить від 0,01 % до 100 % (мас.) і переважно від 0.1 % до 95 % (мас.) відносно всієї кількості композиції, хоча ця пропорція варіюється в залежності від лікарської форми, способу введення, носія тощо.

10 Сполука за цим винаходом може бути використана в комбінації з іншим активним інгредієнтом (далі скорочено як супутній лікарський засіб).

Як супутній лікарський засіб сполука, яка може мати профілактичний та/або терапевтичний вплив щодо захворювань, спричинених оксидативним стресом, або її сіль, може бути змішана відповідним чином залежно від захворювання, яке є ціллю лікування. Приклади сполуки, яка може мати профілактичний та/або терапевтичний вплив щодо захворювань, спричинених оксидативним стресом, або її солі, охоплюють кардіотонічні засоби, такі як дигоксин, β -агоністи, такі як добутамін, β -інгібітори, такі як карведилол, судинорозширювальні препарати, такі як нітрогліцерин, простациклін та ріоцигуат, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, такі як раміприл, антагоністи рецепторів ангіотензину II, такі як кандесартан, діуретичні препарати, такі як гідрохлортиазид та фуросемід, антагоністи рецепторів кальцію, такі як амлодипін, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, такі як еплеренон, антагоністи рецепторів ендотеліну, такі як бозентан, антикоагулянти і лікарські засоби, такі як ривароксабан, антитромбоцитарні лікарські засоби, такі як клопідогрель, протидіабетичні лікарські засоби, такі як метформін, алогліптин, піоглітазон та іпрагліфлозин, лікарські засоби, що покращують дисліпідемію, такі як аторвастатин, фенофібрат, езетиміб та ніацин, протизапальні лікарські засоби, такі як рофлуміласт, агоністи β 2-адренергічного рецептора, такі як сальбутамол, стероїдні композиції, попередники дофаміну, такі як леводопа, інгібітори моноаміноксидази В, такі як селегілін, та антихолінергічні препарати, такі як біпериден. Інші приклади супутнього лікарського препарату охоплюють інгібітори імунної зв'язальної точки, такі як антитіла проти PD-1, антитіла проти PD-11 та антитіла проти CTLA-4.

30 Завдяки комбінуванню сполуки за цим винаходом із супутнім лікарським засобом можна досягти чудових результатів, а саме:

(1) може бути зменшена доза порівняно з одноразовим введенням сполуки за цим винаходом або супутнього лікарського засобу;

35 (2) згаданий лікарський засіб, призначений для комбінування зі сполукою за цим винаходом, може бути вибраний залежно від симптомів пацієнта (легкий симптом, тяжкий симптом тощо):

(3) тривалість лікування може бути подовжена шляхом вибору супутнього лікарського засобу, який має механізм дії, відмінний від механізму дії сполуки за цим винаходом:

(4) тривалий ефект лікування може бути забезпечений вибором супутнього лікарського засобу, що має механізм дії, відмінний від механізму дії сполуки за цим винаходом: і

40 (5) синергетичний ефект може бути забезпечений комбінованим застосуванням сполуки за цим винаходом та супутнього лікарського засобу.

У подальшому застосування сполуки за цим винаходом у комбінації із супутнім лікарським засобом позначаються як "комбінований засіб за цим винаходом".

45 При застосуванні комбінованого засобу за цим винаходом час введення сполуки за цим винаходом та супутнього лікарського засобу не обмежується, і сполука за цим винаходом або її фармацевтична композиція та супутній лікарський засіб або його фармацевтична композиція можуть бути призначені суб'єкту для введення одночасно, або можуть бути введені з різницею у часі. Дозування супутнього лікарського засобу може визначатись відповідно до дози, яка застосовується клінічно, і може відповідним чином підбиратись залежно від суб'єкта введення, шляху введення, захворювання, комбінації тощо.

50 Режим введення комбінованого засобу за цим винаходом особливо не обмежується, і достатньо, щоб сполука за цим винаходом та супутній лікарський засіб поєднувались після введення. Приклади такого режиму введення охоплюють (1) введення однієї композиції, одержаної одночасним приготуванням сполуки за цим винаходом та супутнього лікарського засобу, (2) одночасне введення композицій двох видів, одержаних шляхом окремого приготування сполуки за цим винаходом та супутнього лікарського засобу, однаковим шляхом введення, (3) введення композицій двох видів, одержаних шляхом окремого приготування сполуки за цим винаходом та супутнього лікарського засобу, однаковим шляхом введення, але з різницею у часі, (4) одночасне введення композицій двох видів, одержаних шляхом окремого приготування сполуки за цим винаходом та супутнього лікарського засобу різними шляхами

введення, (5) введення композицій двох видів, одержаних шляхом окремого приготування сполуки за цим винаходом та супутнього лікарського засобу, різними шляхами введення з різницею у часі (наприклад, введення сполуки за цим винаходом та супутнього лікарського засобу в описаному порядку, або в зворотному порядку) тощо.

5 Комбінований засіб за цим винаходом має низьку токсичність. Наприклад, сполука за цим винаходом або (і) супутній лікарський засіб, описаний вище, можуть бути скомбіновані з фармакологічно прийнятним носієм за відомим способом для одержання фармацевтичної композиції, такої як таблетка (в тому числі таблетка, вкрита сахарною оболонкою, і таблетка, вкрита плівковою оболонкою), порошок, гранули, капсули (в тому числі м'яка капсула), рідина, 10 лікарська форма для ін'єкцій, супозиторій, засіб з пролонгованим вивільненням тощо. Ці композиції можна безпечно вводити пероральним або парентеральним шляхами (наприклад, місцеве, ректальне, внутрішньовенне введення). Лікарську форму для ін'єкцій можна вводити шляхом внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного або внутрішньоорганного введення або шляхом безпосереднього введення в ушкоджене місце.

15 Приклади фармакологічно прийнятного носія, який може використовуватись для одержання комбінованого засобу за цим винаходом, охоплюють різноманітні органічні або неорганічні речовини-носії, які традиційно використовуються як матеріали для композицій. Наприклад, наповнювач, змащувальна речовина, в'язуча речовина, розпушувач можуть використовуватись для твердої композиції. Для рідкої композиції може використовуватись розчинник, допоміжна 20 речовина, що сприяє розчиненню, суспендувальний засіб, ізотонізуючий засіб, буферна сполука, заспокійливий засіб тощо. Крім того, за необхідності, відповідним чином та у відповідній кількості можуть також використовуватись звичайні домішки, такі як консервант, антиоксидант, барвник, підсолоджувач, адсорбент і зволожувальний компонент.

25 Приклади наповнювача охоплюють лактозу, білий цукор, D-маніт, крохмаль, кукурудзяний крохмаль, кристалічну целюлозу та легку безводну кремнієву кислоту.

Приклади змащувальної речовини охоплюють стеарат магнію, стеарат кальцію, тальк і колоїдний діоксид кремнію.

30 Приклади в'язучої речовини охоплюють кристалічну целюлозу, білий цукор, D-маніт, декстрин, гідроксипропіл целюлозу, гідроксипропілметил целюлозу, полівінілпіролідон, крохмаль, сахарозу, желатин, метилцелюлозу та натрію карбоксиметилцелюлозу.

Приклади розпушувача охоплюють крохмаль, карбоксиметилцелюлозу, кальцію карбоксиметилцелюлозу, натрію карбоксиметил крохмаль та L-гідроксипропілцелюлозу.

Приклади розчинника охоплюють воду для ін'єкцій, спирт, пропіленгліколь, макрогол, кунжутну олію, кукурудзяну олію та оливкову олію.

35 Приклади допоміжної речовини, що сприяє розчиненню, охоплюють поліетиленгліколь, пропіленгліколь, D-маніт, бензилбензоат, етанол, трис-амінометан, холестерин, триетаноламін, карбонат натрію та цитрат натрію.

40 Приклади суспендувального засобу охоплюють поверхнево-активні речовини, такі як стеарилтриетаноламін, лаурилсульфат натрію, лауриламінпропіонова кислота, лецитин, бензалконію хлорид, бензетонію хлорид і гліцерину моностеарат; і гідрофільні полімери, такі як полівініловий спирт, полівінілпіролідон, натрію карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза та гідроксипропілцелюлоза.

Приклади ізотонізуючого засобу охоплюють глюкозу, D-сорбіт, хлорид натрію, гліцерин та D-маніт.

45 Приклади буферної речовини охоплюють буферні розчини фосфатної солі, ацетатної солі, карбонатної солі та цитратної солі.

До прикладів заспокійливого засобу належить бензиловий спирт.

Приклади консерванту охоплюють складні пара-оксибензоатні ефіри, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенілетиловий спирт, дигідрооцтову кислоту та сорбінову кислоту.

50 Приклади антиоксиданту охоплюють сульфітну сіль, аскорбінову кислоту, α -токоферол.

Співвідношення для змішування сполуки за цим винаходом та супутнього лікарського засобу в комбінованому засобі за цим винаходом може бути відповідним чином вибрано залежно від суб'єкта введення, шляху введення, захворювання тощо.

55 Наприклад, вміст сполуки за цим винаходом у комбінованому засобі за цим винаходом змінюється у залежності від лікарської форми композиції, але звичайно становить від 0,01 % (мас.) до 100 % (мас), за варіантом, якому віддають перевагу, від приблизно 0,1 % (мас.) до 50 % (мас), і за те одним варіантом, якому віддають перевагу, від приблизно 0,5 % (мас.) до 20 % (мас.) відносно композиції у цілому.

60 Вміст супутнього лікарського засобу у складі комбінованого засобу за ним винаходом змінюється у залежності від лікарської форми композиції, але звичайно становить від 0,01 %

(мас.) до 100 % (мас), за варіантом, якому віддають перевагу, від приблизно 0,1 % (мас.) до 50 % (мас), і, за ще одним варіантом, якому віддають перевагу, від приблизно 0,5 % (мас.) до 20 % (мас.) відносно композиції у цілому.

Вміст домішок, таких як носій, у комбінованому засобі за цим винаходом змінюється залежно від лікарської форми композиції, але зазвичай становить приблизно від 1 % (мас.) до 99,99 % (мас), і переважно приблизно від 10 % (мас.) до 90 % (мас.) відносно композиції у цілому.

Крім того, якщо сполука за цим винаходом та супутній лікарський засіб приготують окремо, то їх вміст може бути таким, як зазначено вище.

Приклади

Далі цей винахід буде докладно описаний з посиланням на наведені нижче Приклади, Приклади тестів та Приклади композицій. Однак вони не обмежують цей винахід і можуть варіюватися у межах, які не виходять за обсяг цього винаходу.

У наведених нижче прикладах "кімнатна температура" зазвичай означає від приблизно 10 °C до приблизно 35 °C. Співвідношення, наведені в змішаних розчинниках, означають об'ємні співвідношення, якщо не зазначено інше. % означає % (мас), якщо не зазначено інше.

Елюювання в колонковій хроматографії в Прикладах здійснювали у дослідженні із застосуванням TLC (хроматографія у тонкому шарі), якщо не зазначено інше. У дослідженні із застосуванням TLC як TLD пластина була використана 60 F254, виготовлена Merck KGaA, а розчинник, який застосовували як елюючий розчинник у колонковій хроматографії, використовувати як проявник. Крім того, для детектування був застосований УФ-детектор. У колонковій хроматографії на силікагелі при описуванні NH застосовували силікагель, що зв'язує амінопропілсилан, а при описуванні діолу застосовувати силікагель, що зв'язує 3-(2,3-дигідроксипропокси)пропілсилан. У HPLC (високоєфективна рідинна хроматографія) при описуванні C18 застосовували силікагель, що зв'язує октадецил. Співвідношення розчинників для елюювання вказують об'ємні співвідношення, якщо не зазначено інше.

У наведених нижче прикладах будуть вжиті скорочення, описані нижче,

mp: температура плавлення

MS: мас-спектр

M: молярна концентрація

n: нормальність

CDCl₃: дейтерований хлороформ

DMSO-d₆: дейтерований диметилсульфоксид

¹H ЯМР: протонний ядерний магнітний резонанс

LC/MS: рідинна хроматографія/мас-спектрометрія

ESI: іонізація електророзпиленням

EtOAc: етилацетат

APCI: хімічна іонізація при атмосферному тиску

DMF: N,N-диметилформамід

DMSO: диметилсульфоксид

DMAP: N',N'-диметиламіно-4-амінопіридин

Et: етил

EDCl: 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодииміду гідрохлорид

HATU: 2-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат

HOBT: 1-гідроксибензотриазол

PPh₃: трифенілфосфін

THF: тетрагідрофуран

CPME: циклопентилметиловий складний ефір

AcOH: оцтова кислота

HPLC: високоєфективна рідинна хроматографія

Boc: трет-бутоксикарбоніл

Ts: n-толуолсульфоніл

TBTU: 3-оксид тетрафторборату 1-[біс(диметиламіно)метиле]-1H-бензотриазолію

KHMDS: калію гексаметилдисилазид

BuLi: бутиллітій

COD: 1,5-циклооктадієн

DCM: дихлорметан

DEAD: діетилазодикарбоксилат

DIPEA: діізопропілетиламін

DMA: N,N-диметилацетамід

dba: дибензиліденацетон
 drpf: 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
 iPr: ізопропіл
 NBS: N'-бромсукцинімід
 NMM: N-метилморфолін
 TFA: Трифторооцтова кислота
 TLC: хроматографія в тонкому шарі
 TMS: триметилсиліл

Препаративна HPLC з оберненою фазою: Метод А

Препаративну HPLC здійснювали на системі Waters AutoPurification. Назва колонки: YMC Triart C18 (100×30 мм, 5 мкм), що працює при температурі навколишнього середовища та швидкості потоку 30 мл/хв. Рухома фаза: A=20 мМ розчин бікарбонату амонію у воді: B=ацетонітрил; Градієнтний профіль: початковий склад рухомої фази 80 % А і 20 % В, потім 60 % А і 40 % В протягом 2 хв. потім до 20 % А і 80 % В протягом 12 хв. потім до 5 % А і 95 % В протягом 13 хв з утриманням цього складу до 15 хв для промивання колонки, з подальшим поверненням до початкового складу протягом 16 хв і утриманням до 18 хв.

Препаративна HPLC з оберненою фазою: Метод В

Препаративну HPLC здійснювали на системі Waters AutoPurification. Назва колонки: REFLECT I CELLULOSE C (250×21,2 мм, 5 мкм), що працює при температурі навколишнього середовища та швидкості потоку 16 мл/хв. Рухома фаза: A=0,1 % розчин TFA у воді: B=ацетонітрил; Градієнтний профіль: початковий склад рухомої фази 80 % А і 20 % В, потім 70 % А і 30 % В протягом 2,5 хв, потім до 55 % А і 45 % В протягом 6 хв, потім до 15 % А і 85 % В протягом 25 хв. потім до 5 % А і 95 % В протягом 26 хв. з утриманням цього складу до 30 хв для промивання колонки, з подальшим поверненням до початкового складу протягом 30,5 хв і утриманням до 36 хв.

Хіральна препаративна HPLC з нормальною фазою: Метод С

Препаративну HPLC здійснювали на системі Agilent Prep-HPLC. Назва колонки: Chiralpak IA (21,0×250 мм, 5 мкм), що працює при температурі навколишнього середовища та швидкості потоку 21 мл/хв. Рухома фаза: гексан/DCM/EtOH/TFA:70/15/15/0,1; Градієнтний профіль: початковий склад рухомої фази 80 % А і 20 % В, потім 70 % А і 30 % В протягом 2,5 хв, потім до 55 % А і 45 % В протягом 6 хв, потім до 15 % А і 85 % В протягом 25 хв, потім до 5 % А і 95 % В протягом 26 хв, з утриманням цього складу до 30 хв для промивання колонки, з подальшим поверненням до початкового складу протягом 30,5 хв і утриманням до 36 хв.

Хіральна препаративна HPLC з нормальною фазою: Метод D

Хіральну HPLC здійснювали на системі Waters Manual purification з четвертинним градієнтним насосом 2545 та УФ-детектором 2489. Назва колонки: Chiralpak IA (250×21,2 мм, 5 мкм), що працює при температурі навколишнього середовища та швидкості потоку 26 мл/хв. Рухома фаза: А-етанол, В=0,1 % розчин TEA у н-гексані; ізократичний профіль: А:В 30 %:70 %, такий самий склад підтримувався протягом усього робочою часу тривалістю 35 хв. Детектор було запрограмовано на довжині хвилі сполюки, тобто 293 нм, і підготовку зразків здійснювані із застосуванням метанолу та DCM.

Щодо ¹H ЯМР, то для вимірювання застосовували ЯМР-спектроскопію з фурье-перетворенням. Для аналізу використовують ACD/SpecManager (назва продукту) або подібне. Дуже слабкі піки протонів, такі як для гідроксильних груп або аміногруп, не описані.

MS вимірювали із застосуванням LC7MS. Для методу іонізації застосовували метод ESI або метод APCL. Для даних описані виміряні (встановлені) значення. Зазвичай спостерігаються піки молекулярних іонів (такі як [-+H]⁺ і [M-H]), але, наприклад, у випадку сполюки, що має трет-бутоксикарбонільну групу, пік, для якого десорбується трет-бутоксикарбонільна група або трет-бутильна група, може спостерігатись як фрагментарний іон, а у випадку сполюки, що має гідроксильну групу, пік, для якого десорбується H₂O, може спостерігатись як фрагментарний іон. У випадку солі зазвичай спостерігається молекулярний іонний пік вільної форми або фрагментами іонний пік.

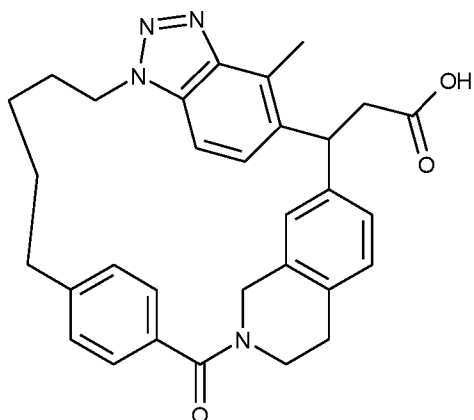
Одиниця концентрації зразка (с) при оптичному обертанні ([α]_D) становить г/100 мл.

Для значень елементного аналізу (Anal.) наводяться обчислені значення (Calcd) та виміряні значення (Found).

Порошкову рентгенограму визначали із застосуванням характерного рентгенівського випромінювання Cu-Kα Rigaku Ultima IV з описанням характерних піків.

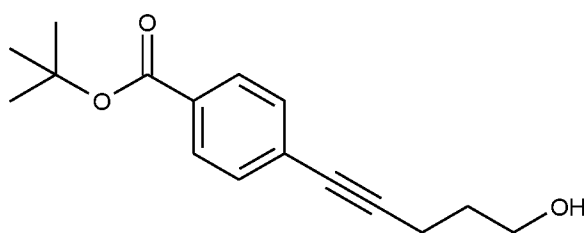
Приклад 1

[32-Метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота



А) трет-Бутил-4-(5-гідроксипент-1-ин-1-іл)бензоат

5



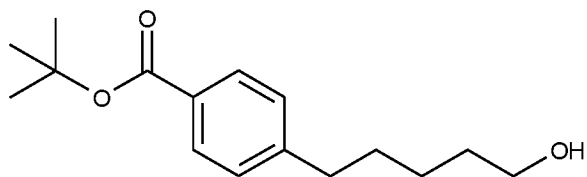
Суміш трет-бутил-4-йодобензоату (3,68 г), 4-пентин-1-олу (1,32 г), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (425 мг), йодиду міді (46,1 мг) та триетиламіну (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали етилацетат при кімнатній температурі, і реакційну суміш промивали насиченим водним розчином хлориду амонію і насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (3,15 г).

10

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,54 (9H, s), 1,64-1,76 (2H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 3,47-3,56 (2H, m), 4,56 (1H, t, $J=5,2$ Гц), 7,49 (2H, d, $J=8,1$ Гц), 7,85 (2H, d, $J=8,1$ Гц).

15

В) трет-Бутил-4-(5-гідроксипентил)бензоат



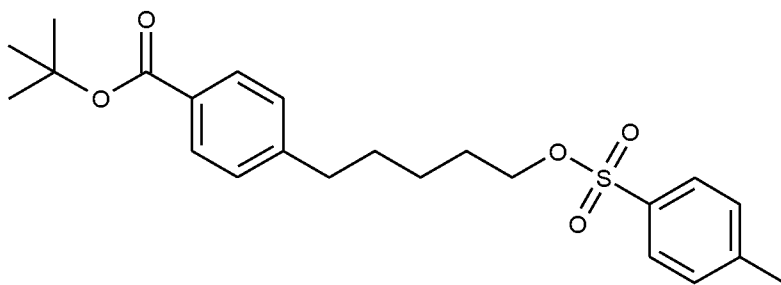
20

трет-Бутил-4-(5-гідроксипент-1-ил-1-іл)бензоат (3,15 г) та суспензію паладію/вуглецю (500 мг) у етанолі (50 мл) перемішували в атмосфері водню протягом ночі. Паладій/вуглець видаляли, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і одержували вказану в заголовку сполуку (3,05 г).

25

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,23-1,34 (2H, m), 1,37-1,49 (2H, m), 1,51-1,65 (11H, m), 2,63 (2H, t, $J=7,3$ Гц), 3,34-3,41 (2H, m), 4,34 (1H, t, $J=4,9$ Гц), 7,31 (2H, d, $J=7,9$ Гц), 7,81 (2H, d, $J=8,0$ Гц).

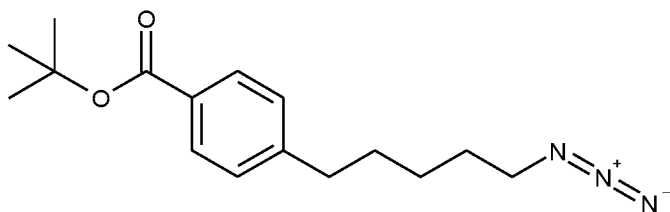
С) трет-Бутил-4-{5-[(4-метилбензол-1-сульфоніл)окси]пентил}бензоат



До розчину трет-бутил-4-(5-гідроксипентил)бензоату (22,4 г) у тетрагідрофурані (200 мл), при кімнатній температурі додавали триетиламін (17,2 г), п-толуолсульфонілхлорид (19,4 г) та 4-диметиламінопіридин (1,04 г), і реакційну суміш перемішувати при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім до цієї суміші додавали п-толуолсульфоніл хлорид (19,4 г) і триетиламін (8,6 г), і реакційну суміш додатково перемішували при температурі 60 °С протягом 3 год. Далі до реакційного розчину додавали триетиламін (8,6 г) та п-толуолсульфонілхлорид (19,4 г), і реакційний розчин перемішували при температурі 50 °С протягом 5 год. До суміші додавали етилацетат при кімнатній температурі, і реакційну суміш промивати водою і насиченим розсоллом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (30,2 г).

¹H ЯМР(300МГц, DMSO-d₆) δ 1,19-1,32 (2H, m), 1,39-1,67 (13H, m), 2,41 (3H, s), 2,56 (2H, br t, J=7,5 Гц), 4,00 (2H, t, J=6,2 Гц), 7,26 (2H, d, J=7,8 Гц), 7,47 (2H, br d, J=7,9 Гц), 7,79 (4H, br t, J=9,0 Гц).

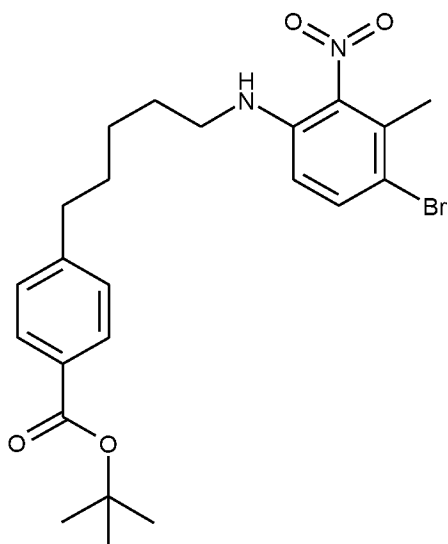
D) трет-Бутил-4-(5-азидопентил)бензоат



До розчину трет-бутил-4-{5-[(4-метилбензол-1-сульфоніл)окси]пентил}бензоату (30,2 г) у N,N-диметилформаміді (150 мл) додавали йодид натрію (10,8 г) та азид натрію (9,39 г), і реакційну суміш перемішували при температурі 90 °С протягом 3 год. До суміші додавали етилацетат при кімнатній температурі, і реакційну суміш промивали водою і насиченим розсоллом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (18,8 г).

¹H ЯМР(300МГц, DMSO-d₆) δ 1,27-1,40 (2H, m), 1,47-1,69 (13H, m), 2,64 (2H, br t, J=7,5 Гц), 3,27-3,33 (2H, m), 7,32 (2H, d, J=7,7 Гц), 7,82 (2H, d, J=7,9 Гц).

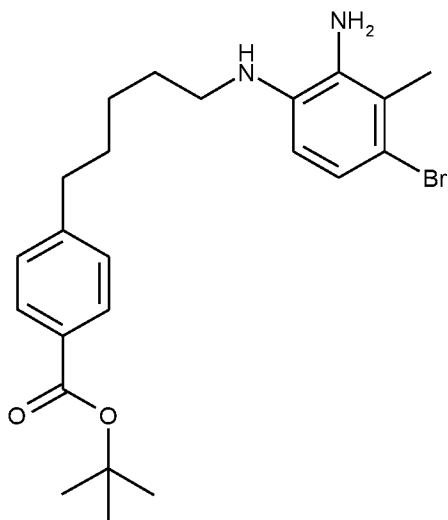
E) трет-Бутил-4-[5-(4-бром-3-метил-2-нітроанілін)пентил]бензоат



До розчину трет-бутил-4-(5-азидопентил)бензоату (141мг) у тетрагідрофурані (1 мл) та воді (1 мл) додавали трифенілфосфін (128 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 4 год., і потім концентрували. До розчину залишку в МТВ-диметилформаміді (3 мл) при кімнатній температурі додають карбонат калію (135 мг) і 1-бром-4-фтор-2-метил-3-нітро-бензол (101 мг), і реакційну суміш перемішували при температурі 80 °С протягом ночі. До цієї суміші додавали воду при температурі 0 °С, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (189 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,35-1,52 (2H, m), 1,59 (9H, s), 1,61-1,78 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,67 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,13 (2H, q, J=6,5 Гц), 5,68 (1H, br s), 6,52 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,21 (2H, d, J=7,9 Гц), 7,46 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,90 (2H, d, J=8,0 Гц).

Г) трет-бутил-4-[5-(2-аміно-4-бром-3-метиланілін)пентил]бензоат

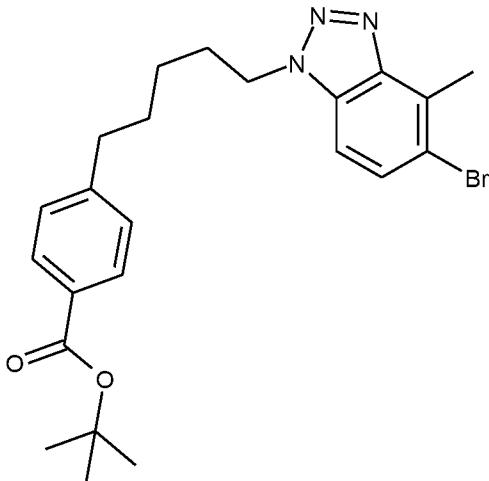


Суміш трет-бутил-4-[5-(4-бром-3-метил-2-нітроанілін)пентил]бензоату (9,27 г), хлориду амонію (5,19г), заліза (5,42г), етанолу (100 мл), етилацетату (30 мл) і води (50 мл) перемішували при температурі 85 °С протягом 4 год. Суміш фільтрували, і фільтрат концентрували до половини об'єму. До одержаної таким чином суміші додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрувати при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (7,4 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,27-1,69 (15H, m), 2,16 (3H, s), 2,65 (2H, brt, $J=7,3$ Гц), 2,86-3,14 (2H, m), 4,44-4,71 (3H, m), 6,23 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 6,70 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 7,31 (2H, d, $J=7,9$ Гц), 7,81 (2H, d, $J=7,9$ Гц).

MS m/z 447,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Г) трет-Бутил-4-[5-(5-бром-4-метил-1H-бензотриазол-1-іл)пентил]бензоат



10 До суміші трет-бутил-4-[5-(2-аміно-4-бром-3-метиланілін)пентил]бензоату (7,4 г) з оцтовою кислотою (80 мл) додавали водний розчин (25 мл) нітриту натрію (2,28 г) при кімнатній температурі протягом 1 год. До цієї суміші додавали лід, і суміш екстрагувати етилацетатом. Екстрагований розчин промивали водою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим розсоллом, і потім сушили над безводним сульфатом магнію, та концентрували при зниженому тиску. Затишок очищати хроматографією на колонці з силікагелем

15 (етилацетат/гексан) та хроматографією на колонці з силікагелем (NH. етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (4,9 г).

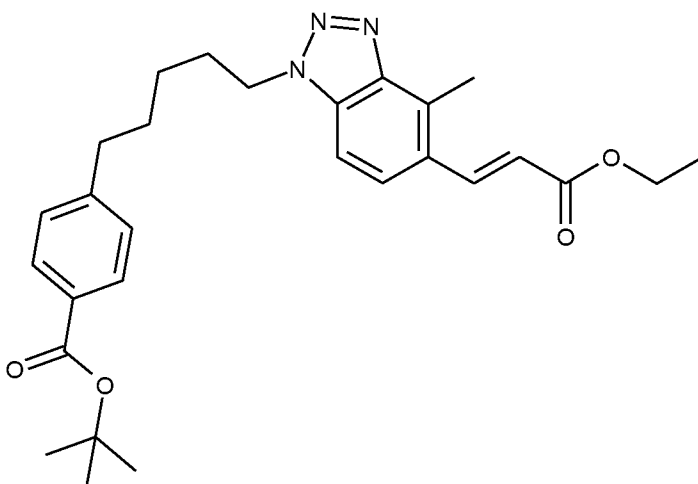
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,07-1,28 (2H, m), 1,49-1,65 (11 H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,57

(2H, br t, $J=7,6$ Гц), 2,72 (3H, s), 4,69 (2H, t, $J=6,7$ Гц), 7,21 (2H, d, $J=7,8$ Гц), 7,69 (2H, s), 7,75 (2H,

d, $J=7,9$ Гц).

20 MS m/z 458,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Н) трет-Бутил-4-(5-{5-[(1E)-3-етокси-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-4-метил-1H-бензотриазол-1-іл}пентил)бензоат



25

До розчину трет-бутил-4-[5-(5-бром-4-метил-1H-бензотриазол-1-іл)пентил]бензоату (4,8 г), етилакрилату (6,85 мл) та N,N-диізопропілетиламіну (7,72 мл) в N,N-диметилформаміді (50 мл) додавали три(о-толіл)фосфін (0,96 г), і ацетат паладію (353 мг), і реакційну суміш перемішували при температурі 120 °C протягом 4 год у атмосфері азоту. Далі до реакційної суміші додавали

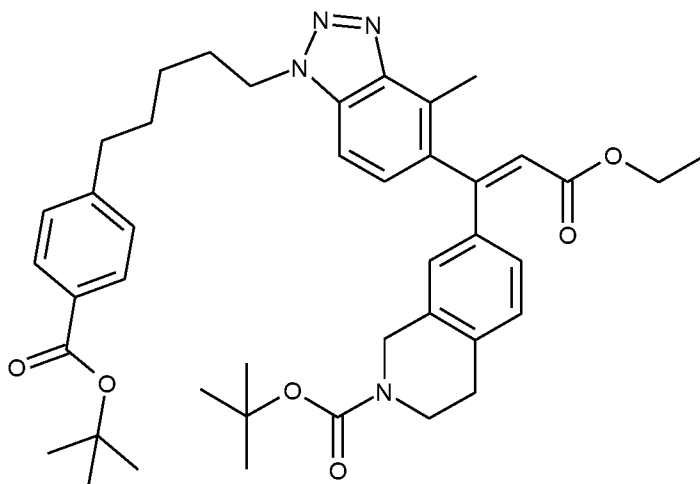
30 етилакрилат (6,9 мл), N,N-диізопропілетиламін (7,72 мл), три(о-толіл)фосфін (0,96 г) і ацетат

паладію (353 мг), і реакційну суміш перемішували при температурі 120 °С протягом 1 год в атмосфері азоту. До одержаної таким чином суміші додавали воду, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали водою, і насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан) та хроматографією на колонці з силікагелем (NH, етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (4,84 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,10-1,33 (5H, m), 1,44-1,67 (11H, m), 1,85-1,98 (2H, m), 2,58 (2H, br t, J=7,2 Гц), 2,81 (3H, s), 4,22 (2H, q, J=7,2 Гц), 4,69 (2H, br t, J=6,6 Гц), 6,66 (1H, d, J=16,0 Гц), 7,21 (2H, br d, J=7,7 Гц), 7,61-7,78 (3H, m), 7,91-8,14 (2H, m).

MS m/z 478,3 [M+H]⁺.

І) трет-бутил-7-[1-(1-{5-[4-(трет-бутоксикарбоніл)феніл]пентил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-іл)-3-етокси-3-оксопропіл]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат

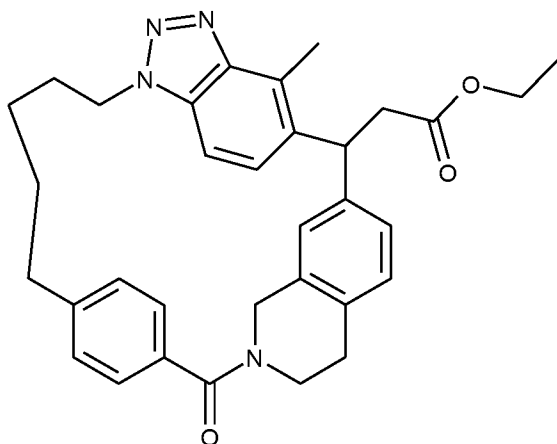


До суміші трет-бутил-4-(5-{5-[(1E)-3-етокси-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-4-метил-1H-бензотриазол-1-іл}пентил)бензоату (4,8 г), трет-бутил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоксилату (10,8 г), додецилсульфату натрію (1,45 г) та триетиламіну (4,2 мл) в СРМЕ (100 мл) та воді (50 мл) додавали димер хлор(1,5-циклооктадієн)родію(І) (496 мг). Суміш перемішували при температурі 100 °С протягом 4 год в атмосфері аргону. До одержаної таким чином суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (6,55 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,10 (3H, t, J=7,2 Гц), 1,32-1,43 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,54-1,60 (9H, m), 1,62-1,76 (2H, m), 1,93-2,03 (2H, m), 2,62 (2H, br t, J=7,3 Гц), 2,71-2,79 (2H, m), 2,86 (3H, s), 2,95-3,22 (2H, m), 3,49-3,69 (2H, m), 4,02 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,45-4,51 (2H, m), 4,56 (2H, br t, J=6,8 Гц), 4,88-5,09 (1H, m), 6,89-6,96 (1H, m), 7,03 (2H, s), 7,17 (2H, br d, J=7,8 Гц), 7,26 (1H, s), 7,31-7,39 (1H, m), 7,88 (2H, d, J=8,0 Гц).

MS m/z 711,5 [M+H]⁺

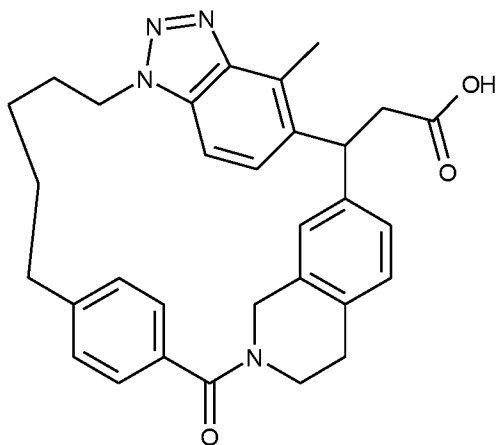
Ж) Етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетат



До розчину трет-бутил-7-[1-(1-{5-[4-(трет-бутоксикарбоніл)феніл]пентил}-4-метил-1H-бензотриазол-5-іл)-3-етокси-3-оксopopіл]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилату (6,55 г) в CPME (10 мл) додавали 4н розчин HCl/CPME (70мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і потім концентрували. До одержаної таким чином суміші додавали тетрагідрофуран, і суміш концентрували. Розчин одержаного таким чином залишку та N,N-диізопропілетиламіну (9,65 мл) у N,N-диметилформаміді (30 мл) краплями додавали до розчину HATU (5,25г) у N,N-диметилформаміді (150 мл) протягом 1год. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. До цієї суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали водою і насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (2,59 г).

MS m/z 537,4 [M+H]⁺.

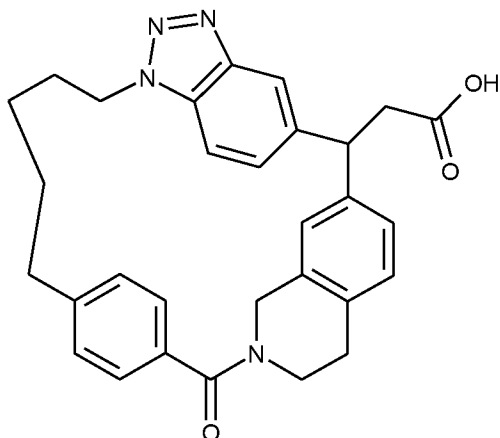
К) [32-Метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота



До розчину етил[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (280 мг) у тетрагідрофурані (4 мл) та етанолі (4 мл) додавали 2н водний розчин гідроксиду натрію (4 мл), і реакційну суміш перемішувати при кімнатній температурі протягом 3 год. При зниженому тиску видаляли органічні розчинники, після чого реакційну суміш нейтралізовували при температурі 0 °C 2н хлористоводневою кислотою. Осад відфільтровували, промивали водою, і одержували вказану в заголовку сполуку (265 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,76-1,16 (2H, m), 1,35-1,62 (2H, m), 1,79-2,21 (2H, m), 2,37-2,73 (5H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 2,91-3,21 (2H, m), 3,58-4,23 (4H, m), 4,48-4,91 (3H, m), 5,89 (1H, s), 6,77-7,00 (4H, m), 7,08-7,19 (1H, m), 7,27-7,47 (2H, m), 7,60 (1H, br d, J=8,9 Гц), 12,30(1H, br s).

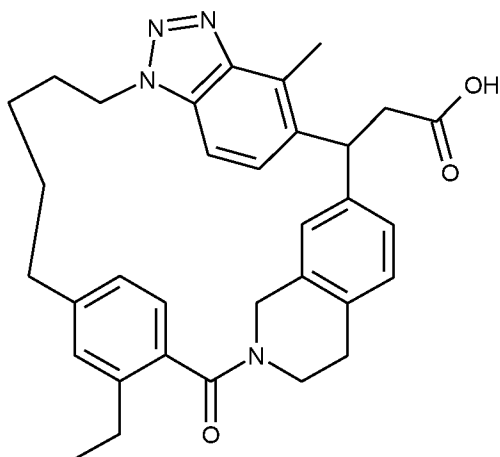
Приклад 2
 [20-Оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2^{16,19,13,7,0^{6,10,0}24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота



5

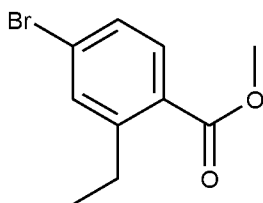
Синтез здійснювали за методами, показаними у Прикладі 9, або методами, еквівалентними їм.

Приклад 3
 [18-Етил-32-мстил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0^{6,10,0}24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота



15

А) Метил-4-бром-2-етилбензоат

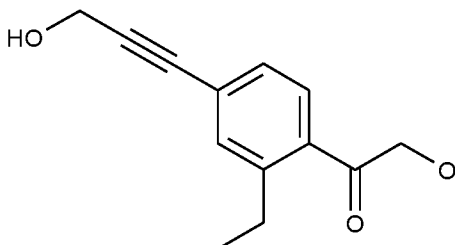


До суміші 4-бром-2-фторбензойної кислоти (10,2 г) і тетрагідрофурану (50 мл) краплями додавали приблизно 1М розчин етилмагнію хлориду в тетрагідрофурані (140 мл) при температурі 0 °С. Після перемішування реакційної суміші при температурі 0 °С протягом 4 год додавали 1н хлористоводневу кислоту при температурі 0 °С. При зниженому тиску видаляли органічні розчинники, після чого залишок екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрувати при зниженому тиску. До суміші залишку та метанолу (100 мл) додавали

концентровану сірчану кислоту (5,00 мл) при кімнатній температурі, і реакційну суміш перемішували протягом ночі при нагріванні та кип'ятінні зі зворотним холодильником. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і потім екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (3,26 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,15 (3H, t, $J=7,6$ Гц), 2,88 (2H, q, $J=7,5$ Гц), 3,83 (3H, s), 7,53 (1H, br d, $J=8,6$ Гц), 7,57-7,60 (1H, s), 7,71 (1H, d, $J=8,6$ Гц).

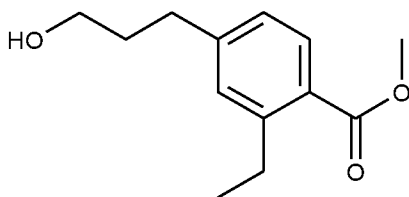
В) Метил-2-етил-4-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)бензоат



До суміші метил-4-бром-2-етилбензоату (3,26 г), 4-пентин-1-олу (3,74 мл) та триетиламіну (35,0 мл), додавали дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II) (0,941 г) та йодид міді(I) (0,255 г) при кімнатній температурі. Потім суміш деаерували шляхом багаторазового зниження тиску і продування газоподібним азотом. Суміш перемішували при температурі 70 °С протягом 3 год., і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (2,78 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,14 (3H, t, $J=7,5$ Гц), 2,88 (2H, q, $J=7,6$ Гц), 3,83 (3H, s), 4,32 (2H, d, $J=5,7$ Гц), 5,36-5,42 (1H, m), 7,35 (1H, br d, $J=7,8$ Гц), 7,40 (1H, s), 7,76 (1H, d, $J=8,0$ Гц).

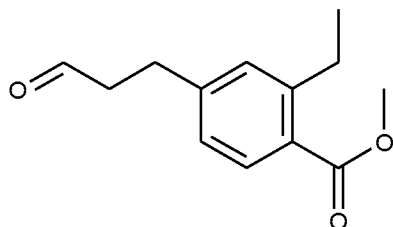
С) Метил-2-етил-4-(3-гідроксипропіл)бензоат



Суміш метил-2-етил-4-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)бензоату (2,78 г), 10 % паладію/вуглецю (зволоженого приблизно 50 % води) (1,50 г) і метанолу (50 мл) перемішували в атмосфері водню протягом 2 год. Паладій/вуглець відфільтровували, залишок промивали етилацетатом, після чого фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (1,47 г).

MS m/z 223,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Д) Метил-2-етил-4-(3-оксопропіл)бензоат



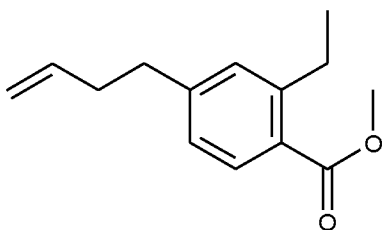
До суміші метил-2-етил-4-(3-гідроксипропіл)бензоату (1,47г), триетиламіну (4,60 мл) і DMSO (30 мл) додавали комплекс триоксид сірки-піридин (3,15 г), після чого реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, після чого суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому

тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (0,420г).

MS m/z 221,2 [M+H]⁺.

Е) Мстил-4-(бут-3-ен-1-іл)-2-етилбензоат

5



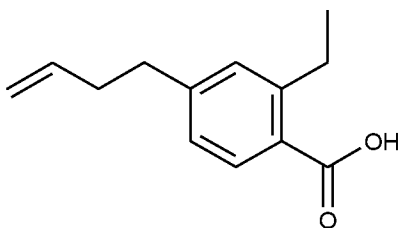
10

До суміші броміду метилтрифенілфосфонію (1,02 г) і тетрагідрофурану (5,00 мл) додавали 1,6М розчин н-бутиллітію в гексані (1,79 мл) при температурі 0 °С, і цю реакційну суміш перемішували при температурі 0 °С протягом 30 хв. Потім при температурі 0 °С додавали розчин метил-2-етил-4-(3-оксопропіл)бензоату (420 мг) у тетрагідрофурані (5,00 мл). Після перемішування реакційної суміші при температурі 0 °С протягом 1 год до неї додавали насичений водний розчин хлориду амонію, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (254 мг).

15

MS m/z 219,2 [M+H]⁺.

Ф) 4-(бут-3-ен-1-іл)-2-етилбензойна кислота



20

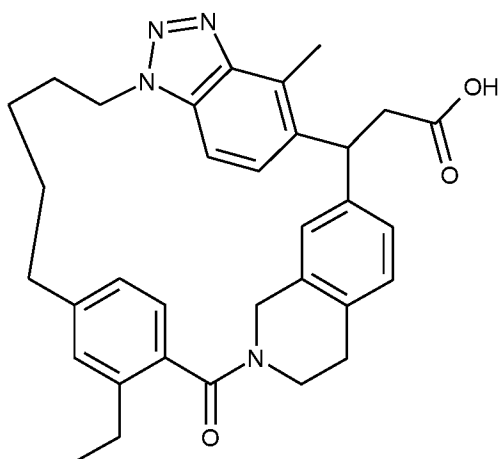
До суміші метил-4-(бут-3-ен-1-іл)-2-етилбензоату (254 мг), етанолу (5,00 мл) і тетрагідрофурану (5,00 мл) додавали 1н водний розчин гідроксиду натрію (5,00 мл) при кімнатній температурі, і реакційну суміш перемішували при температурі 50 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок нейтралізувати 1М хлористоводневою кислотою, а потім екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску, Залишок очищати хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (187 мі).

25

30

MS m/z 205,2 [M+H]⁺.

Г) [18-Етил-32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота

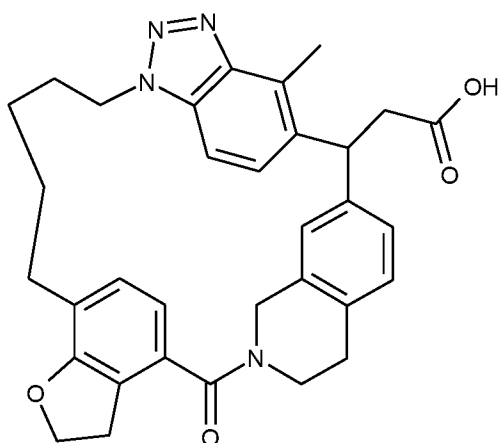


Вказану в заголовку сполуку одержували із застосуванням 4-(бут-3-ен-1-іл)-2-етилбензойної кислоти за методами, показаними у Прикладі 9, або методами, еквівалентними їм.

5 Приклад 4

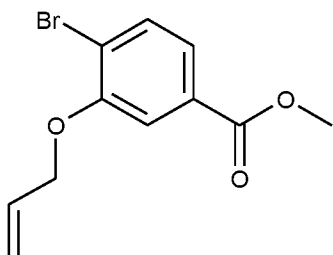
[33-метил-2-оксо-7-окса-1,15,16,17-

тетраазагептацикло[22.5.3.2^{3,9}.1^{18,22}.0^{4,8}.0^{15,19}.0^{27,31}]пентатриаконта-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31, 34-декаен-23-іл]оцтова кислота



10

А) Метил-4-бром-3-[(проп-2-ен-1-іл)окси]бензоат



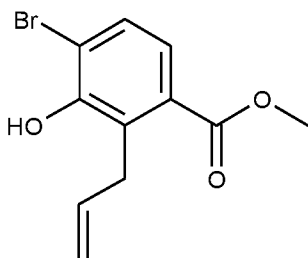
15

Суміш метил-4-бром-3-гідроксибензоату (5,07 г), карбонату калію (4,55 г), 3-бромпроп-1-ену (2,28 мл) і N,N-диметилформаміду (50 мл) перемішували при температурі 60 °С протягом 3 год. До реакційної суміші додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали водою та насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (5,93 г).

20

MS m/z 271,0 [M+H]⁺.

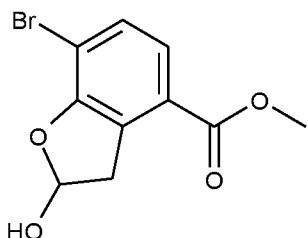
В) Метил-4-бром-3-гідрокси-2-(проп-2-ен-1-іл)бензоат



Суміш метил-4-бром-3-[(проп-2-ен-1-іл)окси]бензоату (2,06 г) і N-метил-2-піролідону (12 мл) перемішували при температурі 200 °С протягом 3 год. при мікрохвильовому опроміненні. До реакційної суміші додавали воду, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали водою та насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (1,38 г).

MS m/z 271,0 [M+H]⁺.

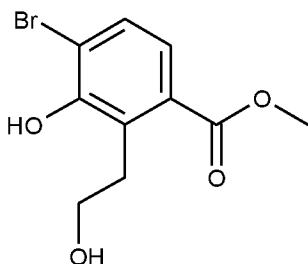
С) Метил-7-бром-2-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-карбоксилат



Суміш метил-4-бром-3-гідрокси-2-(проп-2-ен-1-іл)бензоату (1,38 г), перйодату натрію (2,17 г), мікроінкапсульованого тетроксиду осмію (7,00 %, 923 мг), тетрагідрофурану (25 мл) і води (25 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. Реакційну суміш фільтрували, і фільтрат концентрували. До залишку додавали воду, і цей залишок екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали водою та насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (711 мг).

MS m/z 273,0 [M+H]⁺.

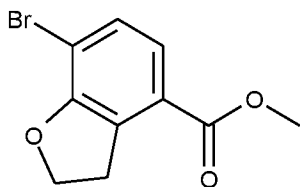
D) Метил-4-бром-3-гідрокси-2-(2-гідроксіетил)бензоат



До суміші метил-7-бром-2-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-карбоксилату (711 мг), тетрагідрофурану (10 мл) і метанолу (10 мл) додавали борогідрид натрію (98,5 мг) при температурі 0 °С, і цю реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1 год. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію при температурі 0 °С, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (640 мг).

MS m/z 275,0 [M+H]⁺.

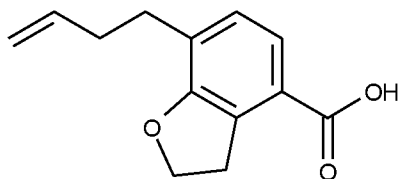
E) Метил-7-бром-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-карбоксилат



До суміші метил-4-бром-3-гідрокси-2-(2-гідроксіетил)бензоату (640 мг), трифенілфосфіну (733 мі) і тетрагідрофурану (20 мл) додавали діізопропілазодикарбоксилат (1,9М розчин у толуолі, 1,47 мл) при кімнатній температурі, і цю реакційну суміш перемішували при температурі 50 °С протягом 5 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (590 мг).

MS m/z 257,0 [M+H]⁺.

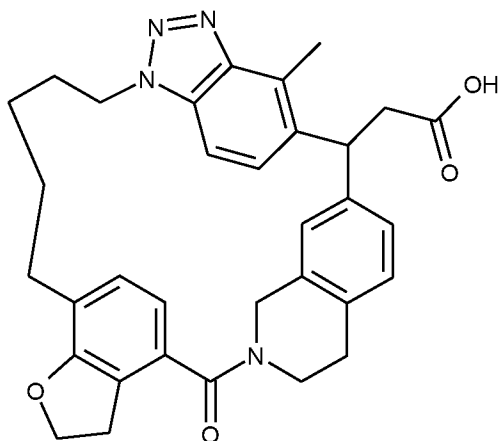
F) 7-(бут-3-ен-1-іл)-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-карбонова кислота



Вказану в заголовку сполуку одержують з використанням метил-7-бром-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-карбоксилату за методами, показаними у Прикладі 3, або методами, еквівалентними їм.

MS m/z 219,2 [M+H]⁺.

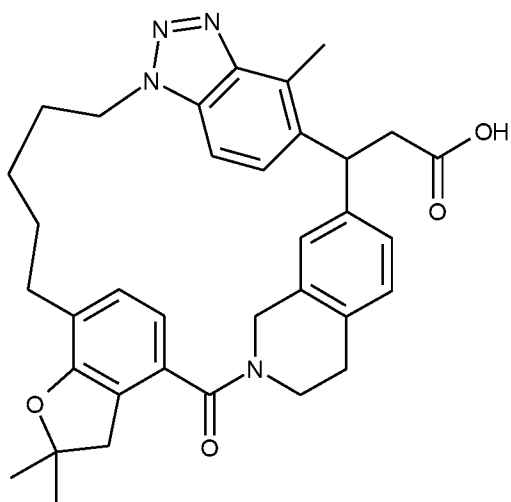
G) [33-Метил-2-оксо-7-окса-1,15,16,17-тетраазагептацикло[22.5.3.2^{3,9}.1^{18,22}.0^{4,8}.0^{15,19}.0^{27,31}] пентатриаконта-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-декаен-23-іл)оцтова кислота



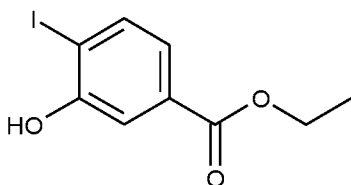
Вказану в заголовку сполуку одержували з використанням 7-(бут-3-ен-1-іл)-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-карбонової кислоти за методами, показаними у Прикладі 9, або методами, еквівалентними їм.

Приклад 5

[6,6,33-Триметил-2-оксо-7-окса-1,15,16,17-тетраазагептацикло[22.5.3.2^{3,9}.1^{18,22}.0^{4,8}.0^{15,19}.0^{27,31}] пентатриаконта-3,8,16,18(33), 19,21,24,26,31,34-декаен-23-іл)оцтова кислота



А) Етил-3-гідрокси-4-йодобензоат

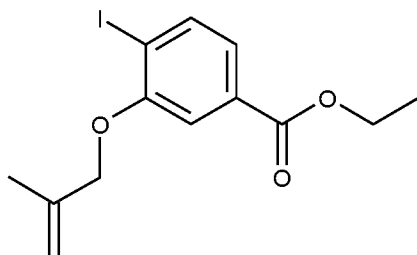


5

Суміш 3-гідрокси-4-йодобензойної кислоти (5,00 г), концентрованої сірчаної кислоти (1,01 мл) та етанолу (50 мл) перемішували при температурі 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали воду і насичений водний розчин бікарбонату натрію, і цей залишок екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали водою та насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (4,67 г).

MS m/z 293,0 [M+H]⁺.

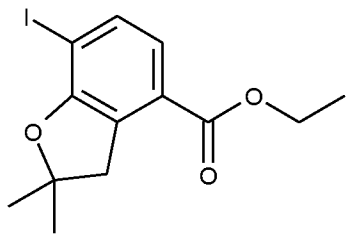
В) Етил 4-йодо-3-[(2-метилпроп-2-ен-1-іл)окси]бензоат



Суміш етил-3-гідрокси-4-йодобензоату (4,67 г), карбонату калію (4,42 г), 3-хлор-2-метилпроп-1-ену (2,35 мл) і N,N-диметилформаміду (50 мл) перемішували при температурі 70 °С протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали водою та насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (5,48 г).

MS m/z 347,1 [M+H]⁺.

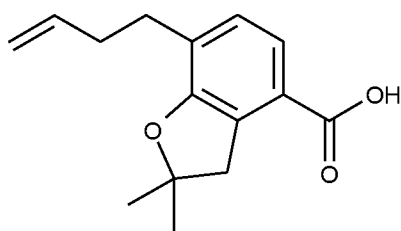
С) Етил-7-йодо-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-карбоксилат



Суміш етил-4-йодо-3-[(2-метилпроп-2-ен-1-іл)окси]бензоату (5,48 г) і N-метил-2-піролідону (50 мл) перемішували при температурі 190 °С протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали водою та насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (1,69 г).

MS m/z 347,1 [M+H]⁺.

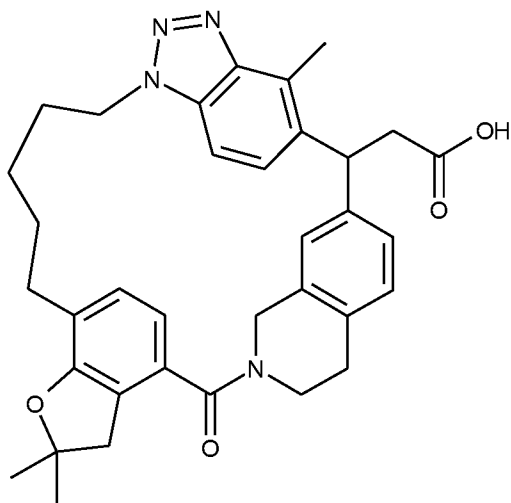
D) 7-(бут-3-ен-1-іл)-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-карбонова кислота



Вказану в заголовку сполуку одержували з використанням етил-7-йодо-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-карбоксилату за методами, показаними у Прикладі 3, або методами, еквівалентними їм.

MS m/z 247,2 [M+H]⁺.

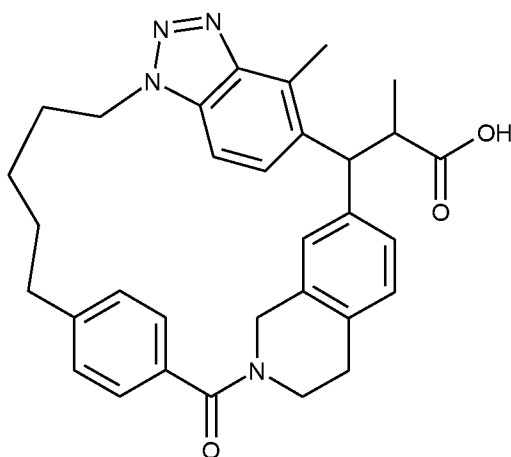
E) [6,6,33-триметил-2-оксо-7-окса-1,15,16,17-тетраазагептацикло[22.5.3.2^{3,9}.1^{18,22}.0^{4,8}.0^{15,19}.0^{27,31}]пентатриаконта-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-декаен-23-іл]оцтова кислота



Вказану в заголовку сполуку одержували з використанням 7-(бут-3-ен-1-іл)-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-карбонової кислоти за методами, показаними у Прикладі 9, або методами, еквівалентними їм.

Приклад 6

2-[32-Метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]пропанова кислота



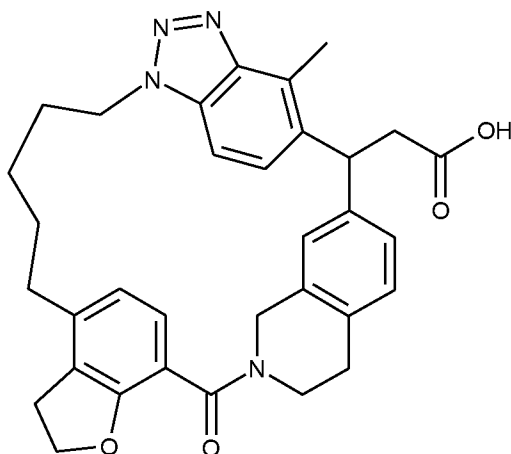
До розчину етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (90 мг) у тетрагідрофурані (2 мл), краплями додавали 1М розчин KHMDS/тетрагідрофуран (0,389 мл) при температурі -78 °С. Після перемішування суміші при температурі -78 °С протягом 45 хв краплями додавали метилйодид (0,0242 мл). При перемішуванні суміші температуру підвищують з -78 °С до 0 °С протягом 1 год. До реакційного розчину додавали насичений водний розчин хлориду амонію, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонні з силікагелем (етилацетат/гексан).

До розчину одержаного таким чином залишку в тетрагідрофурані (1 мл) та етанолі (1 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (1 мл), і цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційний розчин нейтралізовували при температурі 0 °С 2н хлористоводневою кислотою, і концентрували. Залишок очищали препаративною HPLC (YMC-Actus Triart C18, рухома фаза: вода/ацетонітрил (0,1 % система, що містить TFA), і одержували вказану в заголовку сполуку (4 мг).

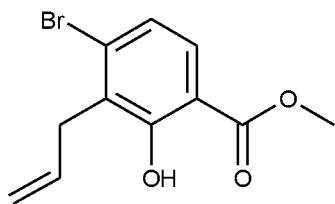
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,76-1,21 (6H, m), 1,37-1,74 (2H, m), 1,79-2,22 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,54-2,68 (1H, m), 2,71-2,96 (2H, m), 3,09-3,33 (2H, m), 3,87-4,05 (1H, m), 4,08-4,49 (3H, m), 4,52-4,94 (2H, m), 6,26 (1H, br s), 6,76-6,96 (4H, m), 7,02-7,38 (2H, m), 7,47-7,76 (2H, m), 12,16 (1H, br s).

Приклад 7

[33-Метил-2-оксо-5-окса-1,15,16,17-тетраазагептацикло[22.5.3.2^{3,9}.1^{18,22}.0^{4,8}.0^{15,19}.0^{27,31}]пентатриаконта-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-декаен-23-іл]оцтова кислота



А) Метил-4-бром-2-гідрокси-3-(проп-2-ен-1-іл)бензоат

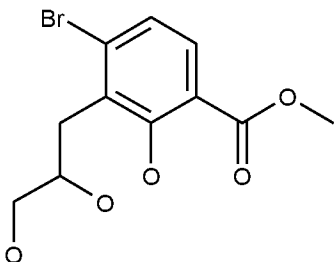


Вказану в заголовку сполуку одержували з використанням метил-4-бром-2-гідроксибензоату за методами, показаними у Прикладі 4. або методами, еквівалентними їм.

5

MS m/z 271,0 [M+H]⁺.

В) Метил-4-бром-3-(2,3-дигідроксипропіл)-2-гідроксибензоат



10

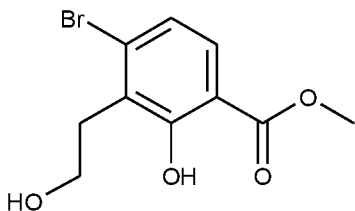
Суміш метил-4-бром-2-гідрокси-3-(проп-2-ен-1-іл)бензоату (1,50 г), мікроінкапсульованого тетроксиду осмію (7,00 %. 1,00 г), N-метилморфолін-N-оксиду (1,94 г), ацетонітрилу (10 мл), ацетону (10 мл) і води (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували, і фільтрат концентрували. До залишку додавали воду, і залишок екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали водою та насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (1,18 г).

15

MS m/z 305,1 [M+H]⁺.

С) Метил-4-бром-2-гідрокси-3-(2-гідроксиетил)бензоат

20



25

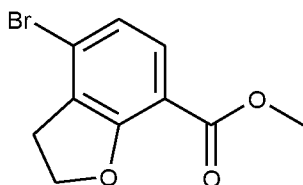
До суміші метил-4-бром-3-(2,3-дигідроксипропіл)-2-гідроксибензоату (1,18 г), тетрагідрофурану (15 мл) і води (15 мл) при температурі 0 °С додавали періодат натрію (2,49 г), і цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. До реакційної суміші додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали водою та насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. До суміші залишку, тетрагідрофурану (15 мл) і метанолу (15 мл) додавали борогідрид натрію (147 мг) при температурі 0 °С, і цю реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1 год. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію при температурі 0 °С, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (870 мг)

30

35

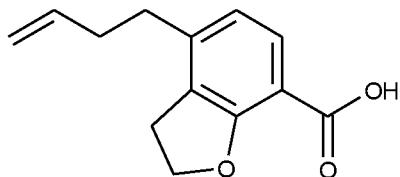
MS m/z 275,1 [M+H]⁺

Д) Метил-4-бром-2,3-дигідро-1-бен'юфуран-7-карбоксилат



- 5 Вказану в заголовку сполуку одержували з використанням метил-4-бром-2-гідрокси-3-(2-гідроксіетил)бензоату за методами, показаними у Прикладі 4, або методами, еквівалентними їм.
MS m/z 257,1 [M+H]⁺.

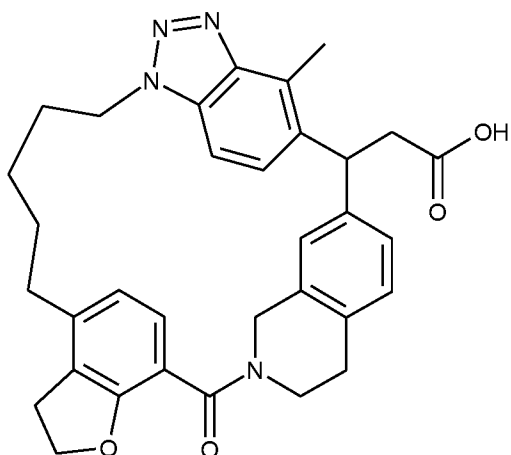
Е) 4-(Бут-3-ен-1-іл)-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-карбонова кислота



- 10 Вказану в заголовку сполуку одержували з використанням метил-4-бром-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-карбоксилату за методами, показаними у Прикладі 3, або методами, еквівалентними їм.

MS m/z 219,2 [M+H]⁺.

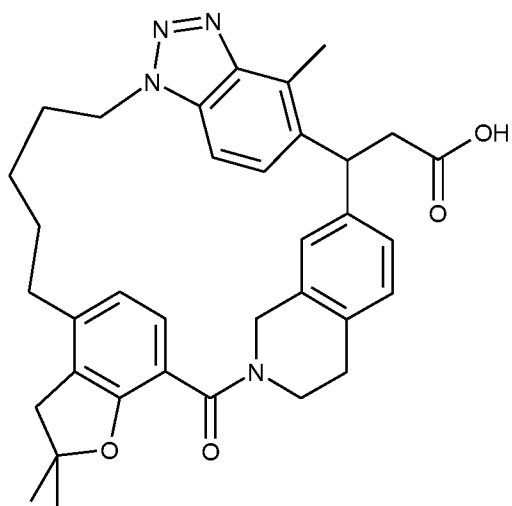
- 15 F)(33-Метил-2-оксо-5-окса-1,15,16,17-тетраазагептацикло[22.5.3.2^{3,9}.1^{18,22}.0^{4,8}.0^{15,19}.0^{27,31}]пентатриаконта-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-декаен-23-іл]оцтова кислота



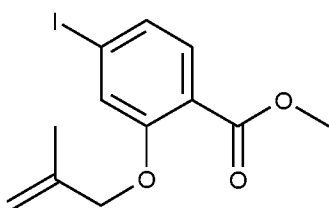
- 20 Вказану в заголовку сполуку одержували з використанням 4-(бут-3-ен-1-іл)-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-карбонової кислоти за методами, показаними у Прикладі 9, або методами, еквівалентними їм.

Приклад 8

- 25 [6,6,33-Триметил-2-оксо-5-окса-1,15,16,17-тетраазагептацикло[22.5.3.2^{3,9}.1^{18,22}.0^{4,8}.0^{15,19}.0^{27,31}]пентатриаконта-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-декаен-23-іл]оцтова кислота



А) Метил-4-йодо-2-[(2-метилпроп-2-ен-1-іл)окси]бензоат



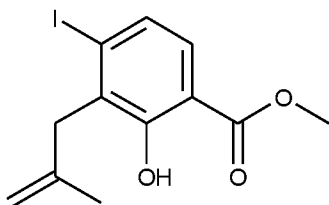
5

Вказану в заголовку сполуку одержували з використанням метил-2-гідрокси-4-йодобензоату за методами, показаними у Прикладі 5, або методами, еквівалентними їм.

MS m/z 333,0 [M+H]⁺.

10

В) Метил-2-гідрокси-4-йодо-3-(2-метилпроп-2-ен-1-іл)бензоат



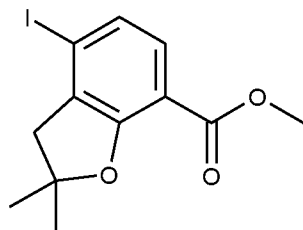
15

Суміш метил-4-йодо-2-[(2-метилпроп-2-ен-1-іл)окси]бензоату (5,93 г) і N-метил-2-піролідону (50 мл) перемішували при температурі 190 °С протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали водою та насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (3,97 г).

20

MS m/z 333,1 [M+H]⁺.

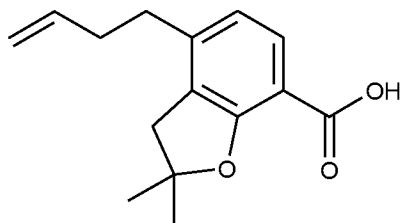
С) Метил-4-йодо-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-карбоксилат



Суміш метил-2-гідрокси-4-йодо-3-(2-метилпроп-2-ен-1-іл)бензоату (310 мг) та мурашиної кислоти (3 мл) перемішували при температурі 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (212 мг)

5 MS m/z 333,0 [M+H]⁺.

D) 4-(бут-3-ен-1-іл)-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-карбонова кислота



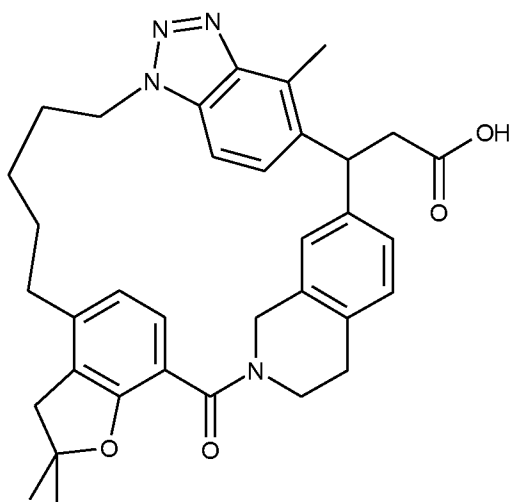
10 Вказану в заголовку сполуку одержували з використанням метил-4-йодо-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-карбоксилату за методами, показаними у Прикладі 3, або методами, еквівалентними їм.

MS m/z 247,2 [M+H]⁺.

E)

[6,6,33-Триметил-2-оксо-5-окса-1,15,16,17-

15 тетраазагептацикло[22.5.3.2^{3,9}.1^{18,22}.0^{4,8}.0^{15,19}.0^{27,31}]пентатриаконта-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-декаен-23-іл]оцтова кислота

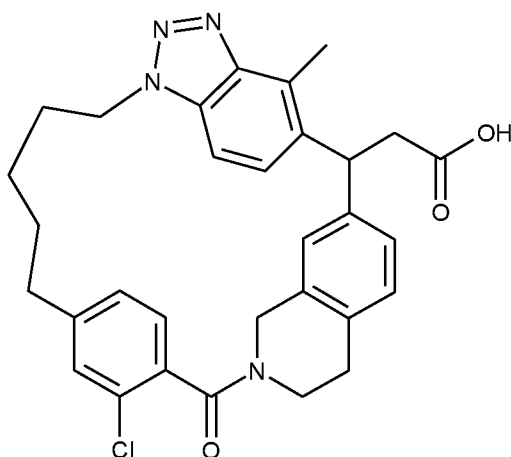


20 Вказану в заголовку сполуку одержували з використанням 4-(бут-3-ен-1-іл)-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-карбонової кислоти за методами, показаними у Прикладі 9, або методами, еквівалентними їм.

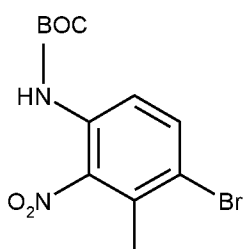
Приклад 9

[18-Хлор-32-метил-20-оксо-8,9,10,21-

25 тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота



А) трет-Бутил-(4-бром-3-метил-2-нітрофеніл)карбамат



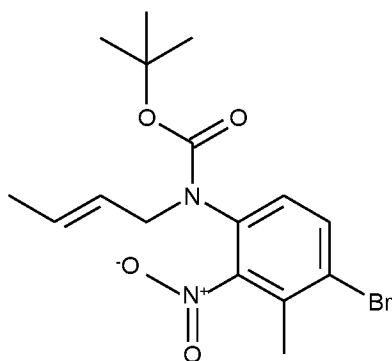
5

До суміші 4-бром-3-метил-2-нітроаніліну (2 г) та ди-трет-бутилдикарбонату (3,97 г) у тетрагідрофурани (20 мл), додавали N,N-диметил-4-амінопіридин (106 мг), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Після концентрування реакційного розчину додавали тетрагідрофуран (20 мл), додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (5,2 мл), і реакційну суміш перемішували при температурі 70 °С протягом ночі. До одержаної таким чином суміші додавали воду, і суміш екстрагували діізопропіловим ефіром. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолем, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (2,13 г).

15

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,42 (9H, s), 2,30 (3H, s), 7,32 (1H, d, $J=8,9$ Гц), 7,82 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 9,35 (1H, s).

В) трет-Бутил-(4-бром-3-метил-2-нітрофеніл)(2E)-бут-2-ен-1-ілкарбамат



20

До розчину 4-бром-3-метил-2-нітроаніліну (8,5 г) та ди-трет-бутилдикарбонату (17,7 г) у тетрагідрофурани (80 мл). Додавали N,N-диметил-4-амінопіридин (900 мг), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційного розчину додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (37 мл), і цю реакційну суміш перемішували при температурі 70 °С протягом ночі. До одержаної таким чином суміші додавали воду, і суміш екстрагували діетиловим ефіром. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолем, після чого сушили

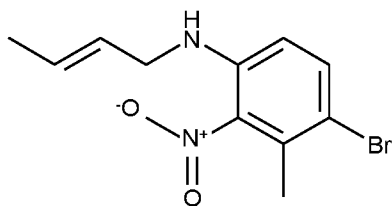
25

над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували Вос-форму (11,4 г).

До розчину Вос-форми (10 г) у N,N-диметилформаміді (70 мл) додавали гідрид натрію (50 %, 1,59г) при температурі 0 °С. Після перемішування реакційної суміші при температурі 0 °С протягом 30 хв додавали кротилбромід (4,48 г) при температурі 0 °С. Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 4 год. додавали додаткову кількість кротилброміду (4,48 г) при температурі 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію при температурі 0 °С, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали водою та насиченим розсолем, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержувати вказану в заголовку сполуку (7 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,37 (9H, br s), 1,66 (3H, br s), 2,37 (3H, s), 3,43-4,00 (1H, m), 4,15-4,61 (1H, m), 5,41-5,71 (2H, m), 6,97 (1H, br d, J=7,7 Гц), 7,64 (1H, d, J=8,5 Гц).

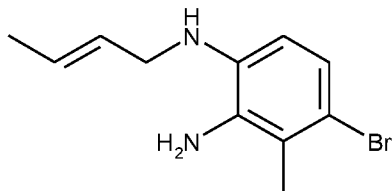
С) 4-Бром-N-[(2E)-бут-2-ен-1-іл]-3-метил-2-нітроанілін



До суміші трет-бутил-(4-бром-3-метил-2-нітрофеніл)(2E)-бут-2-ен-1-ілкарбамату (7 г) в етилацетаті (10 мл) додавали 4н розчин HCl/етилацетат (30 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, та концентрували. До одержаного таким чином залишку додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали насиченим розсолем, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, та концентрували при зниженому тиску, і одержували вказану в заголовку сполуку (4,9 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,58-1,74 (3H, m), 2,24 (3H, s), 3,61-3,87 (2H, m), 5,24-5,72 (2H, m), 6,24-6,43 (1H, m), 6,55-6,74 (1H, m), 7,45-7,65 (1H, m).

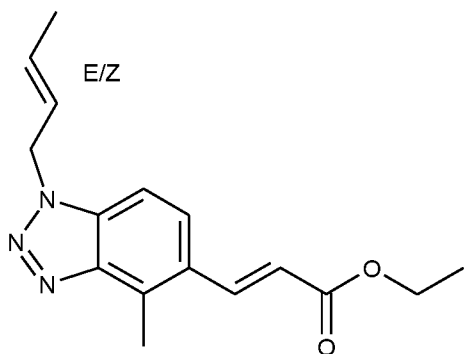
Д) 4-Бром-N-1-[(2E)-бут-2-ен-1-іл]-3-метилбензол-1,2-діамін



Суміш 4-бром-N-[(2E)-бут-2-ен-1-іл]-3-метил-2-нітроаніліну (4,9 г), хлориду амонію (9,19 г) та заліза (4,8 г) у етанолі (50 мл) і воді (10 мл) перемішували при температурі 85 °С протягом 6 год. Суміш фільтрували, до фільтрату додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолем, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці і силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (3,8 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,72 (3H, br d, J=5,9 Гц), 2,31 (3H, s), 3,02-3,31 (1H, m), 3,35-3,58 (2H, m), 3,59-3,78 (2H, m), 5,53-5,89 (2H, m), 6,45 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,00 (1H, d, J=8,5 Гц).

Е) Етил-(2E)-3-[1-(бут-2-ен-1-іл)-4-метил-1H-бензотриазол-5-іл]проп-2-еноат (суміш E/Z-ізомерів)



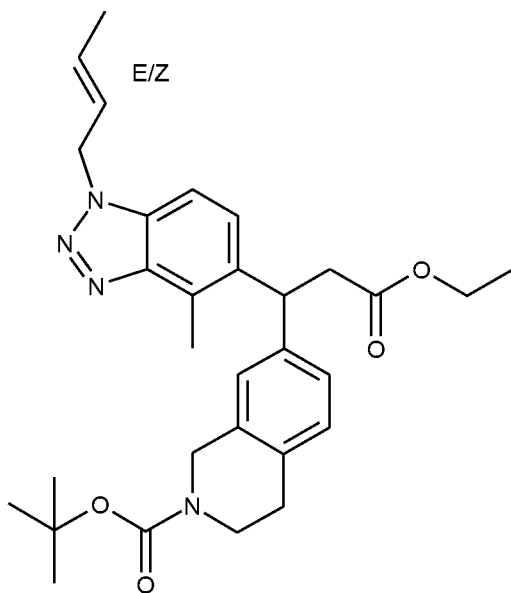
До суміші 4-бром-N-1-[(2E)-бут-2-ен-1-іл]-3-метилбензол-1,2-діаміну (3,6 г) у 6М
хлористоводневій кислоті (38 мл) повільно додавали розчин нітриту нагрію (2,06 г) у воді (4 мл)
при температурі 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До
реакційного розчину додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію при температурі 0 °С, і
суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолем,
після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску.
Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували
циклізовану форму (3,2 г).

До розчину циклізованої форми (3,13 г). етилакрилату (7,7 мл) та N,N-диізопропілетиламіну
(8,11 мл) у N,N-диметилформаміді (14 мл) додавали три(о-толіл)фосфін (1,07 г) та ацетат
паладію (396 мг), і реакційну суміш перемішували при температурі 120 °С протягом 6 год. Далі,
після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, до неї додавали воду, і цю
суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали водою і насиченим
розсолем, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому
тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і
одержували вказану в заголовку сполуку (3,2 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,28 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,62-1,98 (3H, m), 2,81 (3H, s), 4,22 (2H, q,
J=7,1 Гц), 5,22-5,44 (2H, m), 5,56-5,94 (2H, m), 6,65 (1H, d, J=15,9 Гц), 7,58-7,72 (1H, m), 7,87-8,19
(2H, m).

MS m/z 286,2 [M+H]⁺.

Ф) трет-Бутл-7-[1-[1-(бут-2-ен-1-іл)-4-метил-1H-бензотриазол-5-іл]-3-етокси-3-оксопропіл]-
3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат (суміш E/Z-ізомерів)



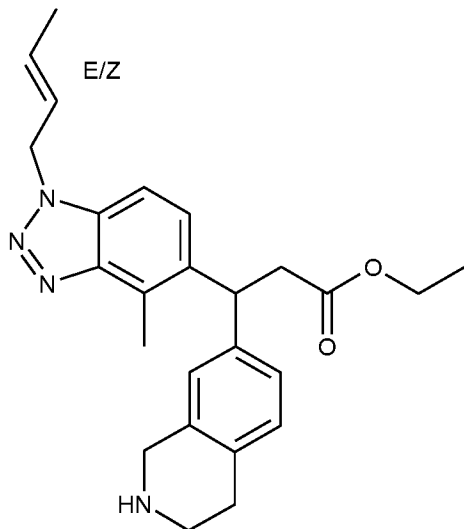
До суміші етил-(2E)-3-[1-(бут-2-ен-1-іл)-4-метил-1H-бензотриазол-5-іл]проп-2-еноату (суміш
E/Z-ізомерів) (3,1 г), трет-бутил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідро-1H-
ізохінолін-2-карбоксилату (5,85 г), додецилсульфату натрію (1,57 г) та триетиламіну (4,54 мл) у
CPME (50 мл) та воді (25 мл) додавали димер хлор(1,5-циклооктадієн)родію(I) (536 мг) при

кімнатній температурі. Суміш перемішували при температурі 90 °С протягом 4 год. в атмосфері азоту. До одержаної таким чином суміші додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (4,27 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,01 (3H, brt, J=7,0 Гц), 1,41 (9H, s), 1,59-1,88 (3H, m), 2,68 (2H, brt, J=5,7 Гц), 2,77 (3H, s), 3,16 (2H, br d, J=7,6 Гц), 3,49 (2H, br t, J=5,4 Гц), 3,93 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,43 (2H, br s), 4,82 (1H, br t, J=7,8 Гц), 5,14-5,41 (2H, m), 5,50-5,93 (2H, m), 6,96-7,24 (3H, m), 7,53 (2H, q, J=8,5 Гц).

MS m/z 519,4 [M+H]⁺.

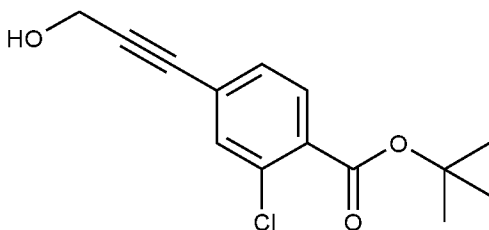
Г) Етил 3-[1-(бут-2-ен-1-іл)-4-метил-1H-бензотриазол-5-іл]-3-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)пропаноат (суміш E/Z-ізомерів)



До суміші трет-бутил-7-[1-[1-(бут-2-ен-1-іл)-4-метил-1H-бензотриазол-5-іл]-3-етокси-3-оксипропіл]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилату (суміш E/Z-ізомерів) (4,2 г) в етилацетаті (5 мл) додавали 4н розчин HCl у етилацетаті (40 мл), і цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Суміш концентрували, і до одержаного таким чином залишку додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (2,4 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,01 (3H, t, J=6,8 Гц), 1,53-1,87 (3H, m), 2,22-2,43 (1H, m), 2,54-2,61 (2H, m), 2,75 (3H, s), 2,87 (2H, br t, J=5,3 Гц), 3,12 (2H, br d, J=7,6 Гц), 3,74 (2H, s), 3,93 (2H, q, J=7,1 Гц), 4,79 (1H, brt, J=7,7 Гц), 5,13-5,40 (2H, m), 5,54-5,90 (2H, m), 6,81-7,11 (3H, m), 7,35-7,67 (2H, m).

Н) трет-Бутил-2-хлор-4-(3-гідроксипроп-1-ин-1-іл)бензоат

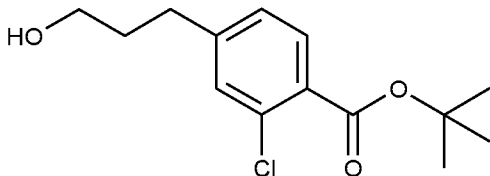


трет-Бутил-4-бром-2-хлорбензоат (3,67 г). 2-пропін-1-ол (2,117 г). йодид міді(І) (120 мг), триетиламін (3,54 мл) та біс(трифенілфосфін)паладію(ІІ) дихлорид (442 мг) суспендували в DMF (30 мл), і цю реакційну суміш перемішували при температурі 80 °С протягом 8 год. в атмосфері азоту. Реакційний розчин розбавляли етилацетатом, і промивали насиченим

розсоллом, після чого сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (1,85 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,60 (9H, s), 4,51 (2H, d, J=6,1 Гц), 7,30-7,36 (1H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,68 (1H, d, J=8,0 Гц).

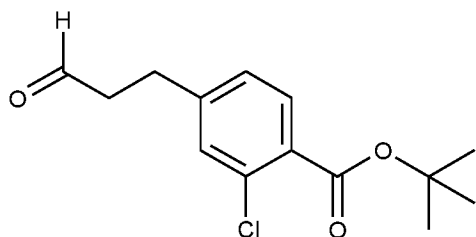
І) трет-Бутил-2-хлор-4-(3-гідроксипропіл)бензоат



трет-Бутил-2-хлор-4-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)бензоат (1,2 г) та трис(трифенілфосфін)родію(І) хлорид (208 мг) розчиняли у толуолі (100 мл), і цю реакційну суміш перемішували при температурі 60 °С протягом 20 год. в атмосфері водню. Реакційний розчин охолоджували, а потім концентрували при зниженому тиску, і одержаний таким чином залишковий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (1,047 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,54 (9H, s), 1,64-1,78 (2H, m), 2,65 (2H, br t, J=7,7 Гц), 3,39 (2H, q, J=5,9 Гц), 4,51 (1H, t, J=5,0 Гц), 7,26 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,38 (1H, s), 7,60-7,67 (1H, m).

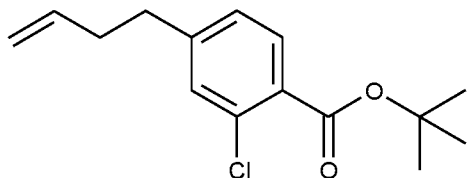
Ж) трет-Бутил-2-хлор-4-(3-оксопропіл)бензоат



Розчин трет-бутил-2-хлор-4-(3-гідроксипропіл)бензоату (600 мг) та триетиламіну (2,49 мл) у DMSO (30 мл) охолоджували до температури 0 °С, декількома порціями додавали комплекс триоксид сірки-піридин (1,746 г). і цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год. Реакційний розчин розбавляли етилацетатом, а потім промивали водою. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, концентрували при зниженому тиску, і одержаний таким чином залишковий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (476 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,60 (9H, s), 2,75-2,84 (2H, m), 2,90-3,01 (2H, m), 7,12 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,26 (1H, s), 7,68 (1H, d, J=8,0 Гц), 9,81 (1H, s).

К) трет-Бутил-4-(бут-3-ен-1-іл)-2-хлорбензоат

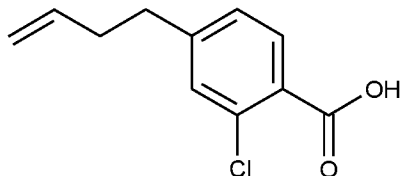


Суспензію метилтрифенілфосфонійброміду (2924 мг) у THF (30 мл) охолоджували до температури 0 °С, і декількома порціями додавали трет-бутоксид калію (835 мг). Після підвищення температури реакційного розчину до кімнатної температури розчин додатково перемішували протягом 1 год. Реакційний розчин знову охолоджували до температури 0 °С, і краплями додавали туди розчин трет-бутил-2-хлор-4-(3-оксопропіл)бензоату (400 мг) у THF (1 мл). Температуру реакційної суміші підвищували до кімнатної температури, після чого суміш перемішували протягом 15 год. Реакційний розчин виливали в насичений водний розчин хлориду амонію, і цю реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію, і потім концентрували при

зниженому тиску. Одержаний таким чином залишковий продукт очищали хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (270 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,55-1,66 (9H, m), 2,25-2,45 (2H, m), 2,61-2,77 (2H, m), 4,90-5,11 (2H, m), 5,68-5,90 (1H, m), 7,10 (1H, d, $J=7,9$ Гц), 7,33 (1H, s), 7,68 (1H, d, $J=7,9$ Гц),

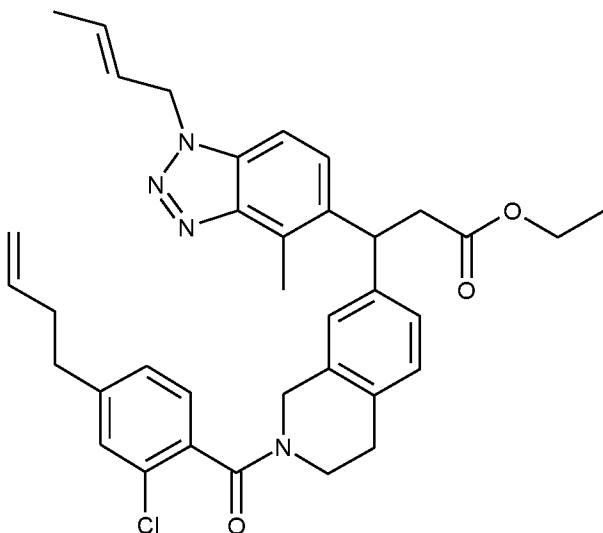
5 L) 4-(Бут-3-ен-1-іл)-2-хлорбензойна кислота



10 До розчину трет-бутил-4-(бут-3-ен-1-іл)-2-хлорбензоату (200 мг) у толуолі (2,0 мл) краплями додавали трифтороцтову кислоту (2,0 мл) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішували при тій самій температурі протягом 2 год., потім концентрували при зниженому тиску, і одержували вказану в заголовку сполуку (150 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 2,27-2,41 (2H, m), 2,72 (2H, t, $J=7,6$ Гц), 4,93-5,08 (2H, m), 5,70-5,91 (1H, m), 7,27 (1H, d, $J=7,9$ Гц), 7,41 (1H, s), 7,72 (1H, d, $J=7,9$ Гц), 13,02-13,34 (1H, m).

15 М) Етил-3-{2-[4-(бут-3-ен-1-іл)-2-хлорбензоїл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл}-3-{1-[(2Е)-бут-2-ен-1-іл]-4-метил-1Н-бензотриазол-5-іл}пропаноат

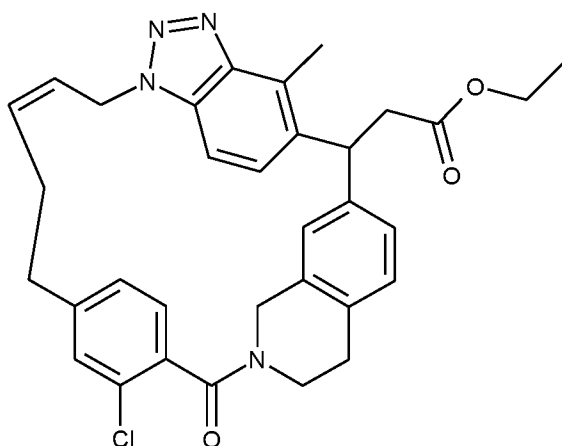


20 До розчину етил-3-[1-(бут-2-ен-1-іл)-4-метил-1Н-бензотриазол-5-іл]-3-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)пропаноату (суміш Е/З-ізомерів) (25 мг), 4-(бут-3-ен-1-іл)-2-хлорбензойної кислоти (18,5 мг), безводного 1-гідроксибензотриазолу (16,1мг) та триетиламіну (0,025 мл) в DMF (1 мл) додавали 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етілкарбодіімід (18,5 мг), і цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год. Реакційний розчин розбавляли етилацетатом, а потім промивали насиченим розсолем. Органічний шар сушили над безводним сульфатом нагрію, концентрували при зниженому тиску, і одержаний таким

25 чином неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (30 мг).

MS m/z 611,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

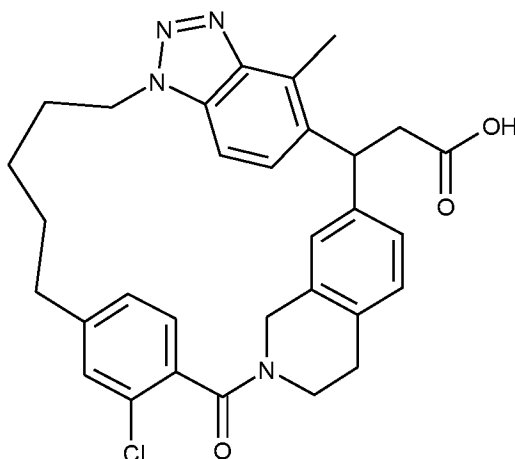
30 N) Етил-[(12Z)-18-хлор-32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,12,16,18,24,27,30-ундекаен-2-іл] ацетат



Етил-3-{2-[4-(бут-3-ен-1-іл)-2-хлорбензоіл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл}-3-{1-[(2Е)-бут-2-
 5 ен-1-іл]-4-метил-1Н-бензотриазол-5-іл}пропаноат (30 мг) розчиняли у 1,2-дихлоретані (35 мл),
 додавали (1,3-біс-(2,4,6-триметилфеніл)-2-імідазолідиніліден)дихлор(о-
 ізопропоксифенілметилен)рутений (6,15 мг), і цю реакційну суміш перемішували при температурі
 50 °С протягом 15 год. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску, і одержаний
 таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (етилац етат/гексан), і
 одержували вказану в заголовку сполуку (15 мг).

MS m/z 569,3 [M+H]⁺

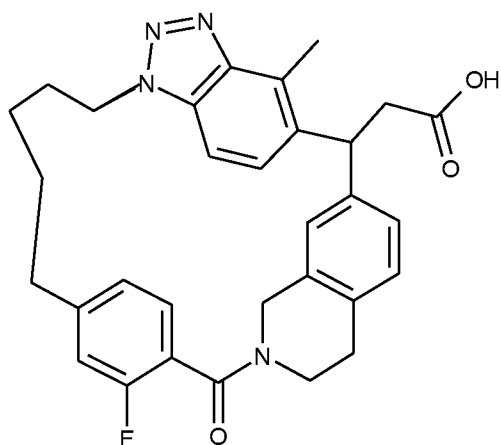
O) [18-Хлор-32-метид-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло
 [19.5.3.2^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}дотриаконта]1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова
 кислота



Етил-[(12Z)-18-хлор-32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло
 [19.5.3.2^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,12,16,18,24,27,30-ундекаен-2-іл]ацетат
 (33 мг) і трис(трифенілфосфін)родію(I) хлорид (3,0 мг) розчиняли в толуолі (10 мл), і цю
 20 реакційну суміш перемішувати при температурі 60 °С протягом 20 год в атмосфері водню, після
 чого концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі
 (етилацетат/гексан). Одержаний таким чином неочищений продукт розчиняли в суміші етанолу
 (1 мл) і THF (1 мл), додавали 2М водний розчин гідроксиду нагрію (1 мл), і реакційну суміш
 перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. До реакційного розчину для
 25 підкислення розчину додавали 1М HCl (2,1 мл), а потім суміш екстрагували етилацетатом.
 Екстрагований розчин сушили над безводним сульфатом магнію, потім концентрували при
 зниженому тиску, і одержувати вказану в заголовку сполуку (12,0 мг).

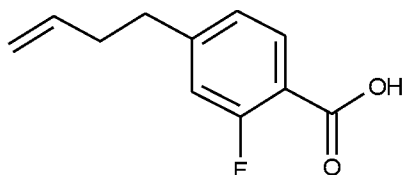
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,29-1,68 (2H, m), 1,88-2,14 (2H, m), 2,45 (3H, m), 2,85 (2H, m),
 2,90-3,17 (3H, m), 3,57-3,77 (3H, m), 3,80-4,07 (3H, m), 4,60-4,89 (4H, m), 5,68-5,90 (1H, m), 6,56
 30 (2H, m), 6,91-7,07 (1H, m), 7,11-7,23 (1H, m), 7,25-7,44 (2H, m), 7,55-7,66 (1H, m), 12,12-12,34 (1H,
 m).

Приклад 10
 [18-Фтор-32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]
 дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота



5

А) 4-(Бут-3-ен-1-іл)-2-фторбензойна кислота



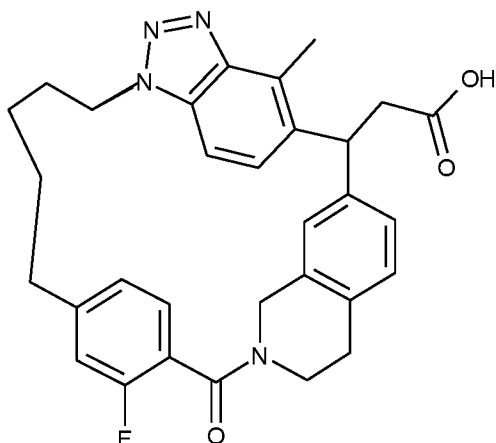
10

Вказана в заголовку сполука була одержана шляхом піддавання трет-бутил 4-бром-2-фтор-бензоату такому самому процесу, як у Прикладі 9.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,24-2,43 (2H, m), 2,67-2,81 (2H, m), 4,87-5,13 (2H, m), 5,82 (1H, ddt, J=16,7 Гц, 10,1 Гц, 6,5 Гц), 7,06-7,25 (2H, m), 7,78 (1H, br t, J=8,0 Гц), 13,08 (1H, br s),

15

В) [18-Фтор-32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]
 дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота



20

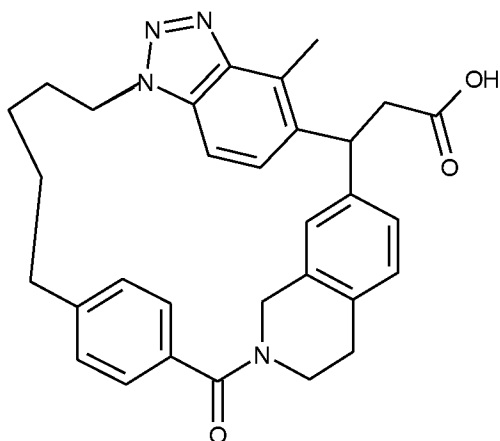
Вказана в заголовку сполука була одержана шляхом піддавання 4-(бут-3-ен-1-іл)-2-фторбензойної кислоти такому самому процесу, як у Прикладі 9.

Приклад 11

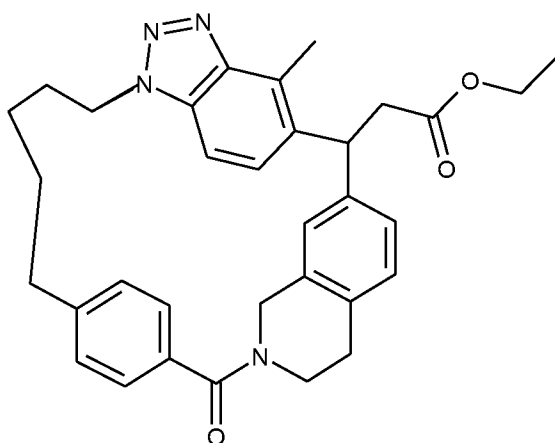
[32-Метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]
 дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота.

25

<Хіральна, синтез з хірального етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]
 дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (короткий час утримування)>



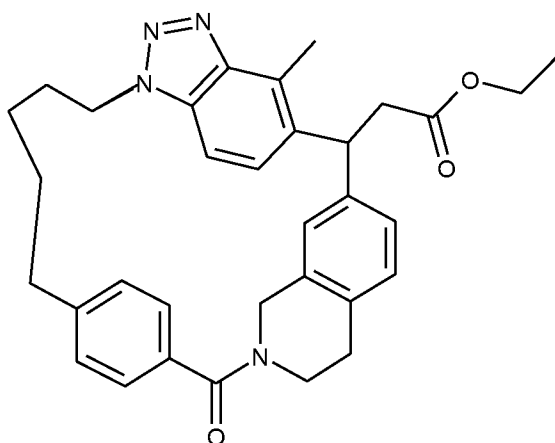
- А) Етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19.1}3,7.0^{6,10.0}24,28] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетат (хіральний, тривалий час утримування)



- 10 Рацемат етил-2-(32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19.1}3,7.0^{6,10.0}24,28] дотриаконта-1(26),3,5,7(32),8,16(31),17,19(30),24,27-декаен-2-іл]ацетат (2.59 г) фракціонували із застосуванням системи препаративної надкритичної флюїдної CO₂ хроматографії (колонка: Cellulose-C (5 мкм) 250×30 мм I.D., рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол =65/35). Одержану таким чином фракцію концентрували при зниженому тиску, і одержували вказану в заголовку
- 15 сполуку (1,22 г) (хіральна, тривати час утримування).

Умови дослідження: час утримування: 4.997 хв (колонка: Alcyon SFC CSP Cellulose-C (5 мкм). 250×4,6 мм I.D., рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол =65/35, швидкість потоку: 3,0 мл/хв. температура: 35 °С, детектування: УФ 210 нм. Концентрація зразка: 1 мг/мл, об'єм впорскування: 0,005 мл).

- 20 В) Етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19.1}3,7.0^{6,10.0}24,28] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетат (хіральний, короткий час утримування)

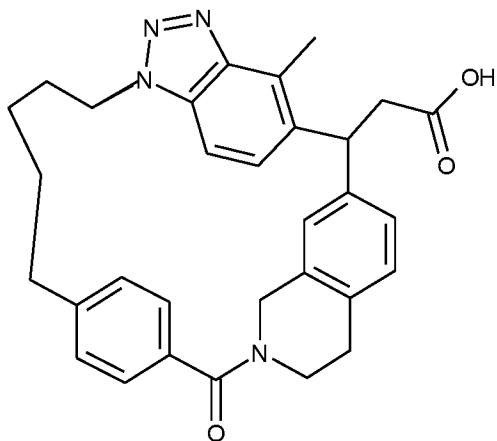


Рацемат етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (2,59 г) фракціонували із застосуванням системи препаративної надкритичної флюїдної СО₂ хроматографії (колонка: Cellulose-C (5 мкм) 250×30 мм I.D., рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол =65/35). Одержану таким чином фракцію концентрували при зниженому тиску, і одержували вкачану в заголовку сполуку (1,23 г) (хіральна, короткий час утримування).

Умови дослідження: час утримування: 3,795 хв (колонка: Alcyon SFC CSP Cellulose-C (5 мкм), 250×4.6 мм I.D., рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол =65/35, швидкість потоку: 3,0 мл/хв. температура: 35 °С, детектування: УФ 210 нм, концентрація зразка: 1 мг/мл, об'єм впорскування: 0,005 мл).

С) [32-Метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота

<Хіральна, синтез з хірального етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (короткий час утримування)>



До розчину етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (хіральний, короткий час утримування) (1,23 г) у тетрагідрофурані (12 мл) і етанолі (6 мл), додавали 1н водний розчин гідроксиду натрію (11,5 мл), і цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. Реакційний розчин концентрували для видалення органічних розчинників. Згодом розчин розбавляли водою, а потім злегка підкислювали (pH 4-7) 1н хлористоводневою кислотою при температурі 0 °С. Осад фільтрували, промивали водою, і одержували вказану в заголовку сполуку (1 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,70-1,12 (2H, m), 1,30-1,66 (2H, m), 1,80-2,21 (2H, m), 2,50 (5H, br s), 2,75-2,88 (2H, m), 2,91-3,18 (2H, m), 3,57-4,20 (4H, m), 4,55-4,89 (3H, m), 5,89 (1H, s), 6,80-6,94 (4H, m), 7,14 (1H, br d, J=7,0 Гц), 7,27-7,45 (2H, m), 7,60 (1H, d, J=9,1 Гц), 12,25 (1H, s).

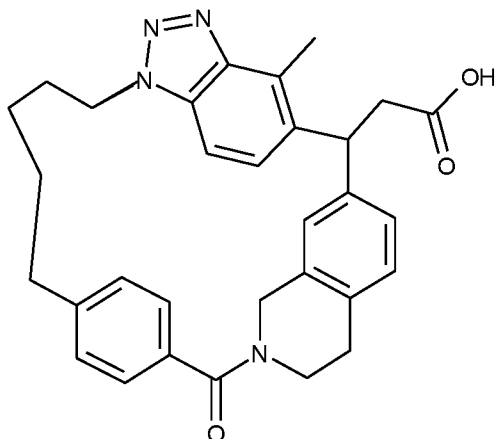
Умови дослідження: час утримування: 19,0 хв (колонка: DAICEL CHIRALPAK IB N-5 (5 мкм), 250×4,6 мм I.D., рухома фаза: A/B=82,5/17,5, A=гексан (0,1 % трифтороцтової кислоти),

В=етанол (0,1 % трифтороцтової кислоти), температура вимірювання: кімнатна температура, швидкість потоку: 2,0 мл/хв, детектування: УФ 220 нм і 254 нм, концентрація зразка: 0,5 мг/мл, об'єм впорскування: 0,01 мл).

Приклад 12

[32-Метил-20-оксо-8,9,10,21 - тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота

<Хіральна, синтез з хірального етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (тривалий час утримування)



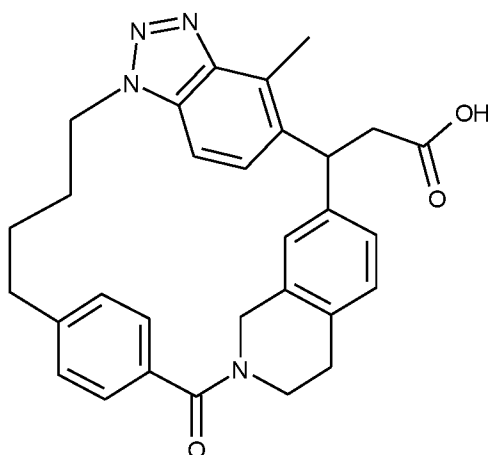
До розчину етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (хіральний, тривалий час утримування) (1,22 г) у тетрагідрофурані (12 мл) і етанолі (6 мл), додавали 1М водний розчин гідроксиду натрію (11 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. Реакційний розчин концентрували для видалення органічних розчинників. Згодом розчин розбавляли водою, а потім злегка підкислювали (рН 4-7) 1н хлористоводневою кислотою при температурі 0 °С. Осад фільтрували, промивали водою, і одержували вказану в заголовку сполуку (1,12г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,72-1,09 (21H, m), 1,38-1,64 (2H, m), 1,71-2,25 (2H, m), 2,42-2,63 (5H, m), 2,83 (2H, br t, J=6,1 Гц), 2,92-3,20 (2H, m), 3,67 (1H, dt, J=13,0, 6,4 Гц), 3,81-4,24 (3H, m), 4,42-5,07 (3H, m), 5,89 (1H, s), 6,77-6,98 (4H, m), 7,14 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,28-7,47 (2H, m), 7,61 (1H, d, J=8,6 Гц), 12,21 (1H, br s).

Умови дослідження: час утримування: 29,9 хв (колонка: DAICEL CHIRALPAK IB N-5 (5 мкм), 250×4,6 мм I.D., рухома фаза: A/B=82,5/17,5, A=гексан (0,1 % трифтороцтової кислоти). В=етанол (0,1 % трифтороцтової кислоти), температура вимірювання: кімнатна температура, швидкість потоку: 2,0 мл/хв, детектування: УФ 220 нм і 254 нм, концентрація зразка: 0,5 мі/мл, об'єм впорскування: 0,01 мл).

Приклад 13

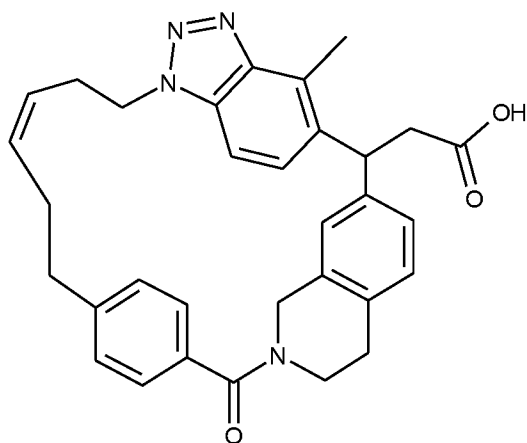
[31-Метил-19-оксо-8,9,10,20-тетраазагексацикло[18.5.3.2^{15,18}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{23,27}]гентриаконта-1(25),3(31),4,6,8,15,17,23,26,29-декаен-2-іл]оцтова кислота



Синтез здійснювали за методами, показаними у Прикладі 9, або методами, еквівалентними їм.

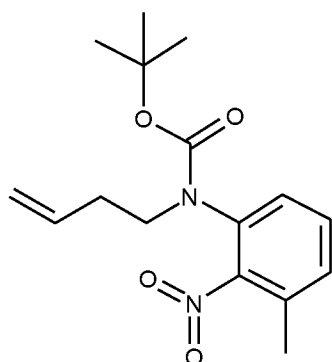
5 Приклад 14

[(13Z)-33-Метил-21-оксо-8,9,10,22-тетраазагексацикло[20.5.3.2^{17,20}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{25,29}]-тритриаконта-1(27),3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-ундекаен-2-іл]оцтова кислота



10

А) трет-Бутил-бут-3-ен-1-іл(3-метил-2-нітрофеніл)карбамат



15

До розчину трет-бутил-N-(3-метил-2-нітро-феніл)карбамату (7 г) в N,N-диметилформаміді (70 мл) додавали гідрід натрію (50 %, 1,33 г) при температурі 0 °С. Після перемішування реакційної суміші при температурі 0 °С протягом 20 хв додавали 4-бром-1-бутен (3,75 г) при температурі 0 °С. Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 4 год додавали додаткову кількість 4-бром-1-бутену (3,75 г) при температурі 0 °С. Реакційну суміш перемішували при температурі 60 °С протягом ночі. До суміші додавали насичений водний

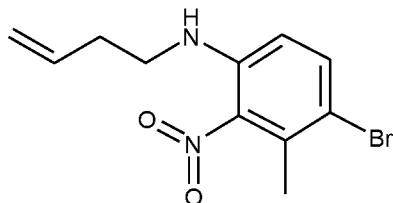
20

розчин хлориду амонію при температурі 0 °С, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали водою та насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку

5

сполуку (4,33 г).
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,27 (9H, br s), 2,14-2,38 (5H, s), 3,25-3,85 (2H, m), 4,92-5,19 (2H, m), 5,65-5,87 (1H, m), 7,29-7,48 (2H, m), 7,49-7,60 (1H, m).

В) 4-Бром-N-(бут-3-ен-1-іл)-3-метил-2-нітроанілін



10

До суміші трет-бутил-бут-3-ен-1-іл(3-метил-2-нітрофеніл)карбамату (4,33 г) в етилацетаті (10 мл) додавали 4н розчин HCl в етилацетаті (40 мл) при температурі 0 °С. Суміш перемішували при температурі 0 °С протягом 20 хв, перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, і потім концентрували. До одержаного таким чином залишку додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрувати при зниженому тиску.

15

До розчину одержаного таким чином залишку в N,N-диметилформаміді (25 мл) додавати N-бромсукцинімід (2,5 г) при температурі 0 °С. Після перемішування реакційного розчину при кімнатній температурі протягом ночі до нього додавати воду при температурі 0 °С, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювати, і промивали водою та насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, та концентрувати при зниженому тиску. Залишок очищати хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержувати вказану в заголовку сполуку (3,38 г).

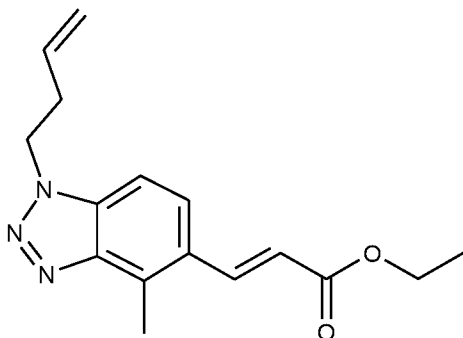
20

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,18-2,36 (5H, m), 3,20 (2H, q, J=6,6 Гц), 4,92-5,16 (2H, m), 5,81 (1H, ddt, J=17,1 Гц, 10,3 Гц, 6,6 Гц), 6,09 (1H, br t, J=5,3 Гц), 6,76 (1H, d, J=9,1 Гц), 7,55 (1H, d, J=9,1 Гц). MS m/z 285,0 [M+H]⁺

25

С) Етил-(2Е)-3-[1-(бут-3-ен-1-іл)-4-метил-1Н-бензотриазол-5-іл]проп-2-еноат

30



До суміші 4-бром-N-(бут-3-ен-1-іл)-3-метил-2-нітроаніліну (3,18 г) в етанолі (40 мл) додавати дигідрат хлориду олова (2,53 г). Після перемішування суміші при температурі 90 °С протягом 3 год додавали додаткову кількість дигідрату хлориду олова (2,53 г). Реакційну суміш перемішували при температурі 90 °С протягом 3 год, після чого концентрували. До одержаного таким чином залишку додавали лід. Далі до суміші для нейтралізації додавали 1М гідроксид натрію, і потім цю суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан).

35

40

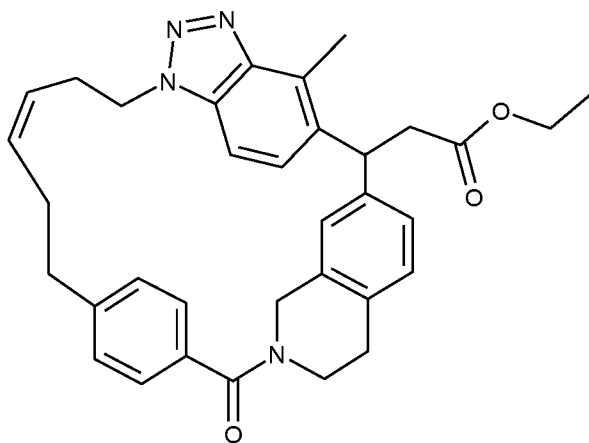
До суміші одержаною таким чином залишку (1,6 г) у 6М хлористоводневій кислоті (16 мл) повільно додавали розчин нітриту натрію (865 мг) у воді (2 мл) при температурі 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційного розчину додавали 2М

водний розчин гідроксиду натрію, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивати насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрувати при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержувати похідну бензотриазолу (1,23 г).

5 До розчину похідної бензотриазолу (1,23 г), етилакрилату (2,78 г), N,N-диізопропілетиламіну (2,39 г) та три(о-толіл)фосфіну (422 мг) у N,N-диметилформаміді (20 мл) додавали ацетат паладію (156 мг), і реакційну суміш перемішували при температурі 120 °C протягом 4 год при мікрохвильовому опроміненні. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури до неї додавали воду та етилацетат, і відфільтровувати нерозчинний матеріал. До фільтрату
10 додавали воду, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивати водою і насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрувати при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержувати вказану в заголовку сполуку (490 мг).

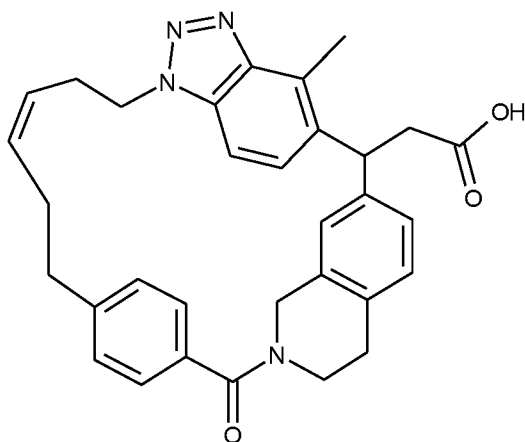
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,28 (3H, t, J=7,1 Гц), 2,68 (2H, q, J=6,7 Гц), 2,80 (3H, s), 4,22 (2H, q, J=7,1 Гц), 4,78 (2H, t, J=6,8 Гц), 4,89-5,09 (2H, m), 5,79 (1H, ddt, J=17,1 Гц, 10,1 Гц, 6,8 Гц), 6,65 (1H, d, J=15,9 Гц), 7,74 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,90-8,09 (2H, m). MS m/z 286,2 [M+H]⁺

D) Етил-[(13Z)-33-метил-21-оксо-8,9,10,22-тетраазагексацикло[20.5.3.2^{17,20}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{25,29}]тритриаконта-1(27),3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-ундекаен-2-іл]ацетат



Синтез здійснювали з використанням етил-(2E)-3-[1-(бут-3-ен-1-іл)-4-метил-1H-бензотриазол-5-іл]проп-2-еноату за методами, показаними у Прикладі 9, або методами, еквівалентними їм.

25 E) [(13Z)-33-Метил-21-оксо-8,9,10,22-тетраазагексацикло[20.5.3.2^{17,20}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{25,29}]тритриаконта-1(27)3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-ундекаен-2-іл]оцтова кислота

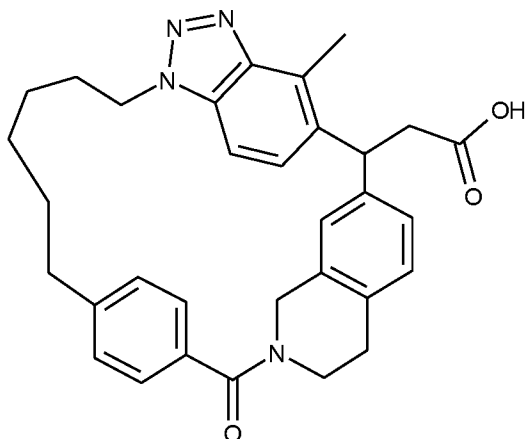


30 До розчину етил-[(13Z)-33-метил-21-оксо-8,9,10,22-тетраазагексацикло[20.5.3.2^{17,20}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{25,29}]тритриаконта-1(27),3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-ундекаен-2-іл]ацетату (40 мг) у тетрагідрофурані (1 мл) та етанолі (1 мл) додавали 2M водний розчин гідроксиду натрію (2 мл), і реакційну суміш перемішувати при кімнатній температурі протягом ночі.

Реакційний розчин концентрували для видалення органічних розчинників, а потім нейтралізують 1н хлористоводневою кислотою при температурі 0 °С. Осад фільтрували, промивали водою, і одержувати вказану в заголовку сполуку (30 мг).

Приклад 15

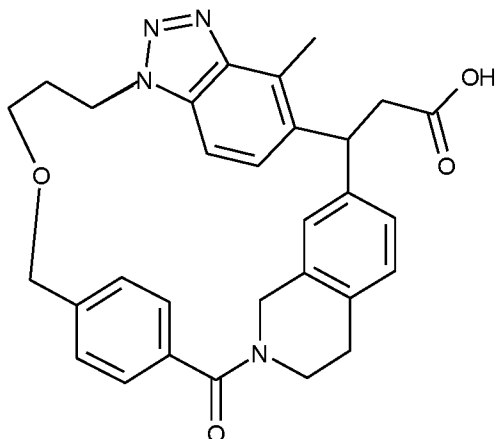
- 5 [33-Метил-21-оксо-8,9,10,22-тетраазагексацикло[20.5.3.2^{17,20}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{25,29}]]тритриаконта-1(27),3(33),4,6,8,17,19,25,28,31-декаен-2-іл]оцтова кислота



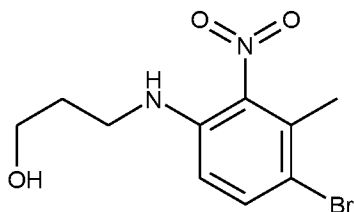
- 10 Синтез здійснювали за методами, показаними у Прикладі 9 або Прикладі 14, або методами, еквівалентними їм.

Приклад 16

- 15 [32-Метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота



А) 3-(4-Бром-3-метил-2-нітроаніліно)пропан-1-ол



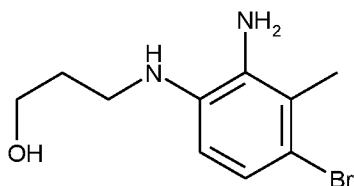
20

- 25 До розчину 1-бром-4-фтор-2-метил-3-нітробензолу (2 г) у N,N-диметилформаміді (15 мл) додавали карбонат калію (2,36 г) та 3-аміно-1-пропанол (0,83 г) при кімнатній температурі, і цю реакційну суміш перемішували при температурі 80 °С протягом ночі. До суміші при температурі 0 °С додавати воду (80 мл). Осад відфільтровують, потім промивали водою, і одержували вказану в заголовку сполуку (2,4 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,67 (2H, quin, J=6,3 Гц), 2,25 (3H, s), 3,19 (2H, q, J=6,1 Гц), 3,47 (2H, q, J=5,5 Гц), 4,59 (1H, t, J=4,9 Гц), 6,08-6,35 (1H, m), 6,74 (1H, d, J=9,2 Гц), 7,54 (1H, d, J=9,1 Гц).

В) 3-(2-аміно-4-бром-3-метиланілін)пропан-1-ол

5

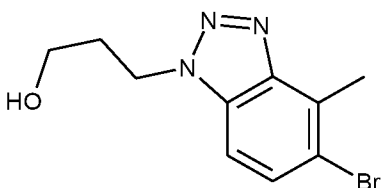


Суміш 3-(4-бром-3-метил-2-нітроанілін)пропан-1-олу (7,53 г), хлориду амонію (13,9 г), заліза (7,27 г), етанолу (54 мл) і води (20 мл) перемішували при температурі 85 °С протягом ночі. Суміш фільтрували, і фільтрат концентрували. До одержаної таким чином суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивший насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок промивали етилацетатом, і одержували вказану в заголовку сполуку. Промивну рідину концентрували, одержаний таким чином залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), для додаткового одержання вказаної в заголовку сполуки. Загалом було одержано 4,8 г вказаної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,73 (2H, quin, J=6,6 Гц), 2,16 (3H, s), 3,04 (2H, q, J=6,5 Гц), 3,51 (2H, q, J=5,6 Гц), 4,40-4,67 (4H, m), 6,25 (1H, d, J=8,6 Гц), 6,71 (1H, d, J=8,5 Гц).

С) 3-(5-Бром-4-метил-1Н-бензотриазол-1-іл)пропан-1-ол

20



До суміші 3-(2-аміно-4-бром-3-метиланілін)пропан-1-олу (4,8 г) у 6н хлористоводневій кислоті (45 мл) повільно додавати розчин нітриту натрію (2,56 г) у воді (10 мл) при температурі 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До реакційного розчину додавали 4н водний розчин гідроксиду натрію при температурі 0 °С для нейтралізації, і цю суміш екстрагували етилацетатом.

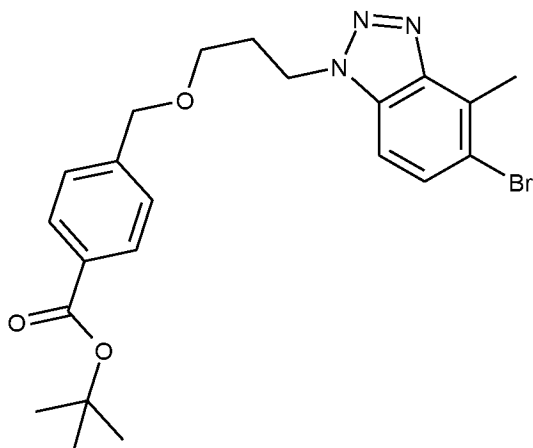
Екстрагований розчин промивали насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (4 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,04 (2H, quin, J=6,4 Гц), 2,72 (3H, s), 3,39 (2H, q, J=5,5 Гц), 4,67 (1H, br t, J=4,7 Гц), 4,74 (2H, t, J=6,9 Гц), 7,69 (2H, s).

MS m/z 270,1 [M+H]⁺.

Д) трет-Бутил-4-[[3-(5-бром-4-метил-1Н-бензотриазол-1-іл)пропокси]метил}бензоат

35

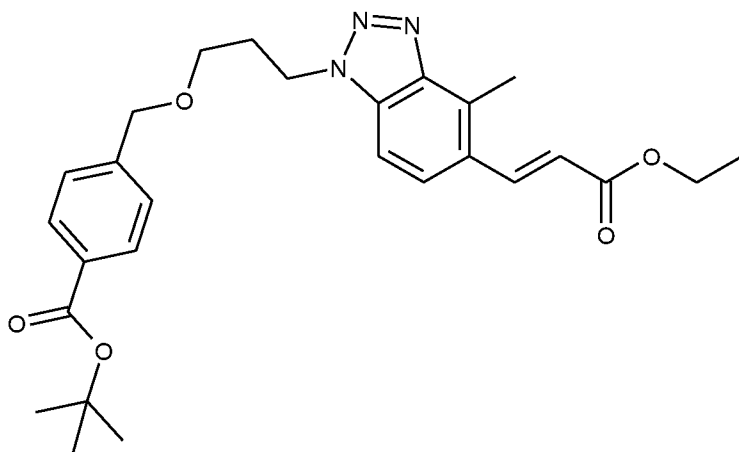


До розчину 3-(5-бром-4-метил-1H-бензотриазол-1-іл)пропан-1-олу (6,55 г) в N,N-диметилформаміді (100 мл) додавали гідрид натрію (маслянистий, 50 %, 1,51 г) при температурі 0 °С в атмосфері азоту. Після перемішування реакційної суміші при температурі 0 °С протягом 30 хв додавали трет-бутил-4-(бромметил)бензоат (7,23 г) при температурі 0 °С. Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 2 год до неї додавали насичений водний розчин хлориду амонію, і цю суміш екстрагувати етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Затишок очищати хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (8,61 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,55 (9H, s), 2,21 (2H, quin, J=6,1 Гц), 2,69 (3H, s), 3,43 (2H, br t, J=5,6 Гц), 4,43 (2H, s), 4,79 (2H, t, J=6,5 Гц), 7,26 (2H, br d, J=7,8 Гц), 7,66 (2H, s), 7,81 (2H, d, J=7,8 Гц).

MS m/z 460,2 [M+H]⁺

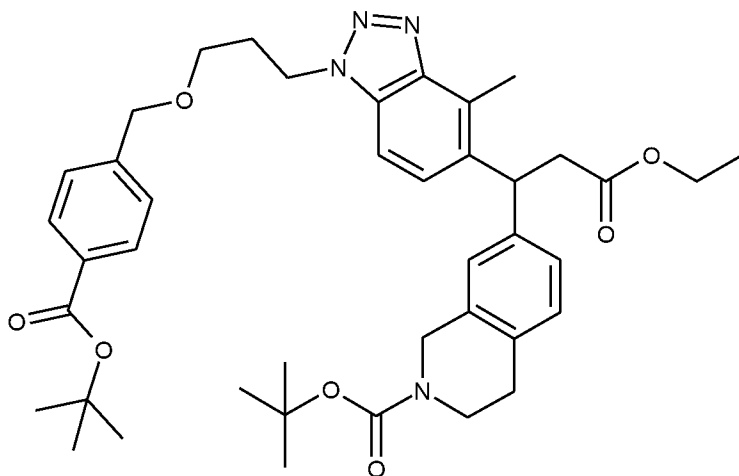
Е) трет-Бутил-4-[(3-{5-[(1E)-3-етокси-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-4-метил-1H-бензотриазол-1-іл}пропокси)метил]бензоат



До розчину трет-бутил-4-[(3-(5-бром-4-метил-1H-бензотриазол-1-іл)пропокси)метил]бензоату (9 г), етилакрилату (11,7 г) та N,N-диізопропілетиламіну (13,5 мл) в N,N-диметилформаміді (200 мл) додавати три(о-толіл)фосфін (1,79 г) і ацетат паладію (658 мг), і цю реакційну суміш перемішувати при температурі 120 °С протягом 4 год в атмосфері аргону. Реакційну суміш концентрували, до неї додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивати водою і насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержувати вказану в заголовку сполуку (7,9 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,28 (3H, t, J=7,2 Гц), 1,54 (9H, s), 2,10-2,32 (2H, m), 2,79 (3H, s), 3,43 (2H, br t, J=5,5 Гц), 4,22 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,44 (2H, s), 4,79 (2H, br t, J=6,4 Гц), 6,64 (1H, d, J=15,8 Гц), 7,28 (2H, d, J=7,9 Гц), 7,59-7,84 (3H, m), 7,87-8,14 (2H, m).

F) трет-бутил-7-{1-[1-(3-{[4-(трет-бутоксикарбоніл)феніл]метокси}пропіл)-4-метил-1H-бензотриазол-5-іл]-3-етокси-3-оксопропіл}-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат



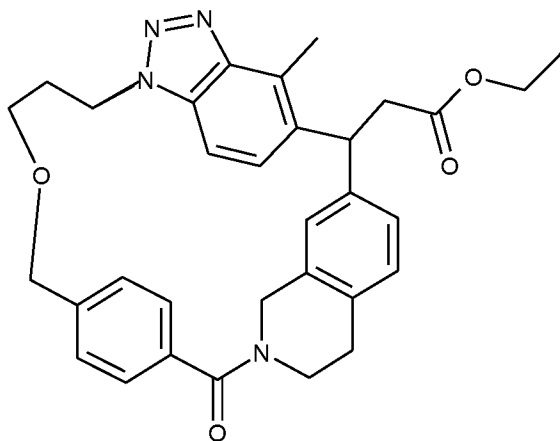
5

До суміші трет-бутил-4-[(3-{5-[(1E)-3-етокси-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-4-метил-1H-бензотриазол-1-іл}пропокси)метил]бензоату (6,88 г), трет-бутил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоксилату (15,5 г), додецилсульфату натрію (2,07 г), триетиламіну (6 мл), СРМЕ (200 мл) і води (100 мл) додавали димер хлор (1,5-циклооктадієн)родію(I) (707 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при температурі 100 °С протягом 3 год в атмосфері аргону. До одержаної таким чином суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (10,2 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,00 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,40 (9H, s), 1,54 (9H, s), 2,06-2,32 (2H, m), 2,63-2,72 (2H, m), 2,77 (3H, s), 3,06-3,20 (2H, m), 3,37-3,55 (4H, m), 3,92 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,36-4,50 (4H, m), 4,73 (2H, br t, J=6,3 Гц), 4,76-5,00 (1H, m), 6,99-7,20 (3H, m), 7,33 (2H, br d, J=7,7 Гц), 7,42-7,65 (2H, m), 7,83 (2H, d, J=7,7 Гц).

MS m/z 713,4 [M+H]⁺.

G) Етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл] ацетат



25

До розчину трет-бутил-7-{1-[1-(3-{[4-(трет-бутоксикарбоніл)феніл]метокси}пропіл)-4-метил-1H-бензотриазол-5-іл]-3-етокси-3-оксопропіл}-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилату (6,55 г) в СРМЕ (10 мл) додавали 4н розчин HCl в СРМЕ (69 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год, і потім концентрували. До одержаної таким чином суміші додавали тетрагідрофуран, і цю суміш концентрували. До розчину одержаного таким чином залишку в N,N-диметилформаміді (50 мл), додавали N,N-диізопропілетиламін (8,35 мл) при температурі 0 °С. Одержаний таким чином розчин повільно

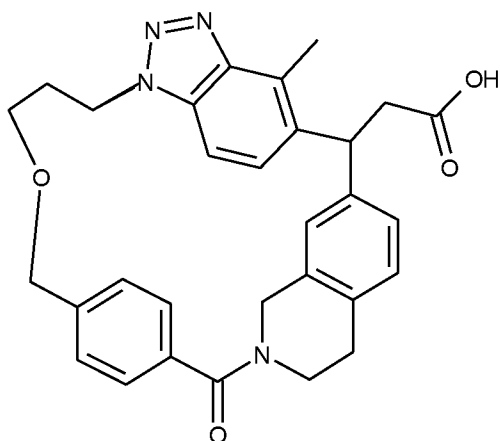
30

краплями додавали до розчину HATU (4,55 г) у N,N-диметилформаміді (350 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. До суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали водою і насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію і концентрувати при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (3,35 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,05 (3H, t, $J=7,1$ Гц), 2,35 (2H, br s), 2,55 (3H, s), 2,90 (2H, br t, $J=6,4$ Гц), 3,02-3,48 (4H, m), 3,79 (2H, br t, $J=6,6$ Гц), 3,85-4,09 (4H, m), 4,18-4,50 (2H, m), 4,67-5,06 (3H, m), 6,08 (1H, s), 6,59-6,87 (4H, m), 7,20 (1H, d, $J=7,7$ Гц), 7,38 (2H, br d, $J=8,1$ Гц), 7,66 (1H, d, $J=8,7$ Гц).

MS m/z 539,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Н) [32-Метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота

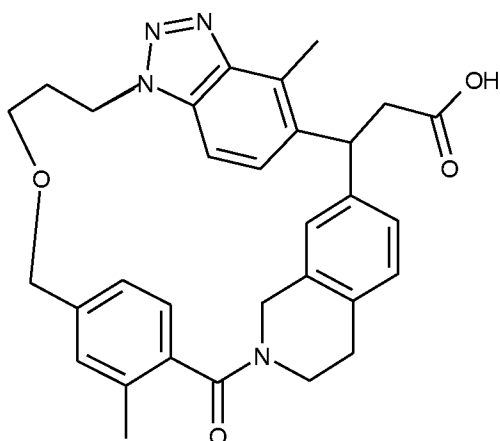


До розчину етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (19 мг) у тетрагідрофурані (0,5 мл) та етанолі (0,5 мл) додавали 2н водний розчин гідроксиду натрію (0,5 мл), і цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Реакційний розчин нейтралізовували 2н хлористоводневою кислотою, а потім концентрували. Залишок очищали препаративною HPLC (YMC-Actus Triart C18, рухома фаза: 10 мМ водний розчин бікарбонат амонію/ацетонітрил), і одержували вказану в заголовку сполуку (11 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,34-2,60 (2H, m), 2,68 (3H, s), 2,88-3,08 (3H, m), 3,12-3,27 (1H, m), 3,30-3,53 (2H, m), 3,69-3,88 (1H, m), 3,97-4,15 (3H, m), 4,25 (1H, d, $J=13,2$ Гц), 4,52 (1H, d, $J=12,7$ Гц), 4,61-4,83 (2H, m), 4,85-4,98 (1H, m), 6,04 (1H, s), 6,70-6,80 (2H, m), 6,88 (2H, D, $J=8,2$ Гц), 7,10-7,25 (2H, m), 7,35 (2H, br t, $J=9,2$ Гц).

Приклад 17

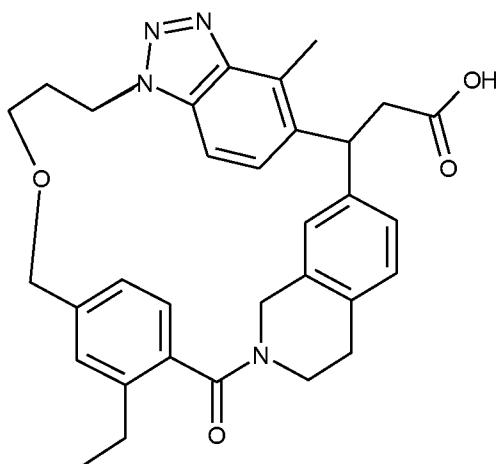
[18,32-Диметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота



Синтез здійснювали за методами, показаними у Прикладі 16, або методами, еквівалентними їм.

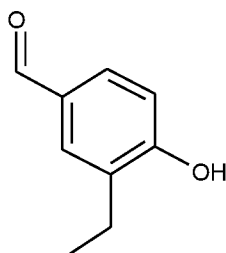
5 Приклад 18

[18-Етил-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота



10

А) 3-етил-4-гідроксибензальдегід



15

До суміші 3-бром-4-гідроксибензальдегіду (10.0 г), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (3,64 г), карбонату цезію (48,6 г) і тетрагідрофурану (150 мл) додавали 1М розчин триетилборану в гексані (100 мл). Реакційну суміш деаерували шляхом багаторазового зниження тиску і продування азотом, і потім перемішували при температурі 70 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при

20

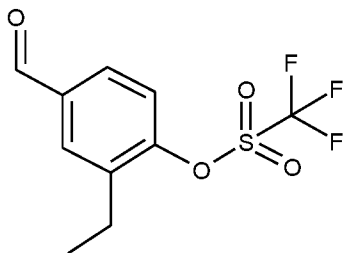
зниженому тиску, і потім до залишку додавали воду та етилацетат. Після видалення нерозчинного матеріалу фільтруванням та промивання залишку етилацетатом, фільтрат екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при

зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (3,71 г).

MSm/z 151,1 [M+H]⁺.

В) 2-Етил-4-формілфеніл-трифторметансульфонат

5



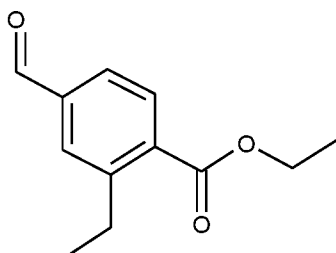
До суміші 3-етил-4-гідроксибензальдегіду (2,10 г), N,N-диізопропілетиламіну (4,89 мл), 4-диметиламіноміридину (0,171 г) та тетрагідрофурану (25 мл) додавали N-фенілбіс(трифторметансульфонімід) (5,00 г), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду та етилацетат, і потім цю суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолем, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (3,22 г).

10

15

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, t, J=7,6 Гц), 2,78 (2H, q, J=7,6 Гц), 7,64 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,95 (1H, brd, J=8,6 Гц), 8,07 (1H, s), 10,05 (1H, s).

С) Етил-2-етил-4-формілбензоат



20

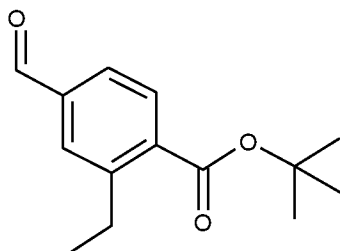
Суміш 2-етил-4-формілфеніл-трифторметансульфонату (3,22г), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (0,835 г), триетиламіну (1,59 мл), етанолу (30 мл) і DMF (30 мл) перемішувати протягом ночі при нагріванні і кип'ятінні зі зворотним холодильником і в атмосфері монооксиду вуглецю. Потім до реакційної суміші додавати воду та етилацетат. Після видалення нерозчинного матеріалу фільтруванням та промивання затишку етилацетатом, фільтрат екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивати насиченим розсолем, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (0,577 г).

25

30

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, t, J=7,4 Гц), 1,33 (3H, t, J=7,1 Гц), 2,94 (2H, q, J=7,4 Гц), 4,34 (2H, q, J=7,0 Гц), 7,80-7,86 (1H, m), 7,87-7,93 (2H, m), 10,06 (1H, s).

Д) трет-Бутил-2-етил-4-формілбензоат

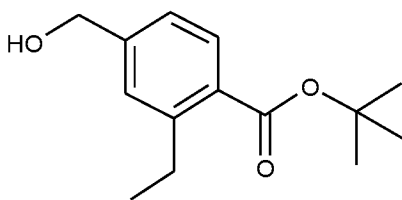


35

До суміші етил-2-етил-4-формілбензоату (577 мг), етанолу (10,0 мл) і тетрагідрофурану (10,0 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (5,00 мл) при кімнатній температурі, і цю реакційну суміш перемішували при температурі 50 °С протягом ночі. Органічні розчинники видаляли під зниженим тиском, після чого залишок нейтралізовували 1М хлористоводневою кислотою. Одержаний таким чином осад відфільтровували, промивали водою, і одержували тверду речовину. До суміші одержаної таким чином твердої речовини та толуолу (10 мл) при температурі 100 °С додавали N,N-диметилформамід-ди-трет-бутилацеталь (2,22 мл), після чого реакційну суміш перемішували при температурі 100 °С протягом 1 год. Додавали додаткову кількість N,N-диметилформамід-ди-трет-бутилацеталю (2,22 мл). цю реакційну суміш перемішували при температурі 100 °С протягом 2 год, після чого додавали додаткову кількість N,N-диметилформамід-ди-трет-бутилацеталю (2,22 мл) при температурі 100 °С. Реакційну суміш перемішували при температурі 100 °С протягом 30 хв, і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержувати вказану в заголовку сполуку (420 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,13-1,24 (3H, m), 1,56 (13H, d, J=2,0 Гц), 2,83-2,97 (2H, m), 7,69-7,88 (3H, m), 10,05 (1H, s).

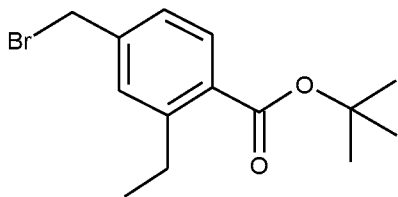
Е) трет-Бутил-2-етил-4-(гідроксиметил)бензоат



До суміші трет-бутил-2-етил-4-формілбензоату (420 мг) і метанолу (10 мл) додавали борогідрид натрію (102 мг), і цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Додатково додавали борогідрид натрію (33,9 мг), і цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (191 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,10-1,20 (3H, m), 1,54 (9H, s), 2,86 (2H, q, J=7,4 Гц), 4,51 (2H, d, J=5,6 Гц), 5,28 (1H, t, J=5,7 Гц), 7,17-7,26 (2H, m), 7,63 (1H, d, J=7,9 Гц).

Ф) трет-Бутил-4-(бромметил)-2-етилбензоат

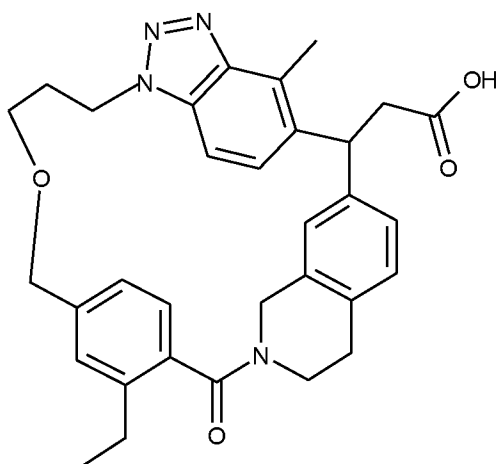


До суміші трет-бутил-2-етил-4-(гідроксиметил)бензоату (191 мг), трифенілфосфіну (318 мг) і тетрагідрофурану (5 мл) додавали тетрабромід вуглецю (402 мг), і цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрувати при зниженому тиску. Залишок двічі очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (178 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,15 (3H, t, J=7,4 Гц), 1,54 (9H, s), 2,84 (2H, q, J=7,3 Гц), 4,70(2H, s), 7,31-7,41 (2H, m), 7,64(1H, d, J=7,7 Гц).

Г)

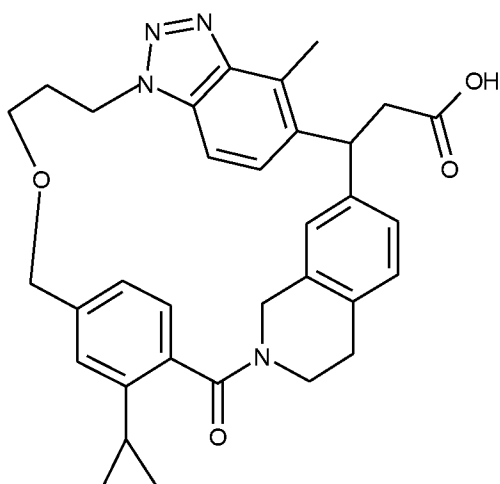
[18-етил-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота



Синтез здійснювали з використанням трет-бутил-4-(бромметил)-2-етилбензоату за методами, показаними у Прикладі 16, або методами еквівалентними їм.

5 Приклад 19

[18-Циклопропіл-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл) оцтова кислота

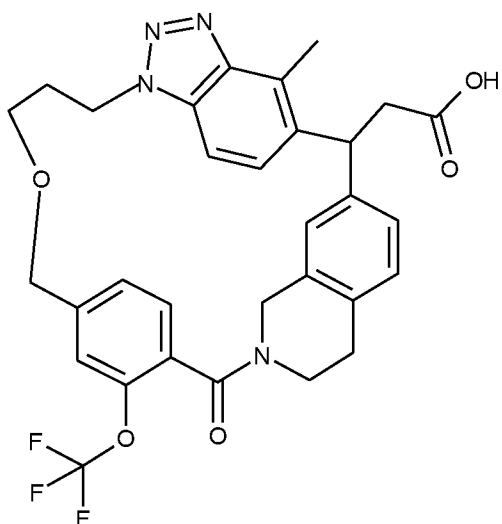


10

Синтез здійснювали з використанням 3-циклопропіл-4-гідроксибензальдегіду за методами, показаними у Прикладі 18, або методами, еквівалентними їм.

Приклад 20

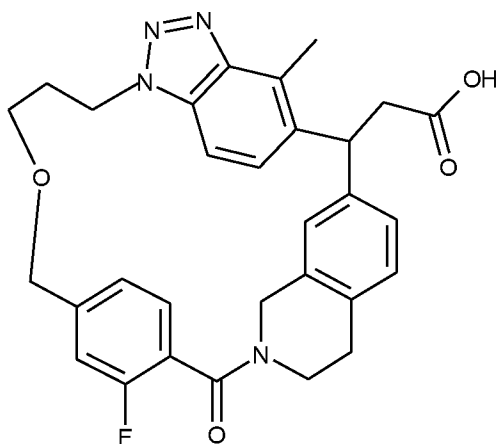
15 [32-Метил-20-оксо-18-(трифторметокси)-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота



Синтез здійснювали за методами, показаними у Прикладі 16, або методами, еквівалентними їм.

5 Приклад 21

[18-Фтор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26)3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота

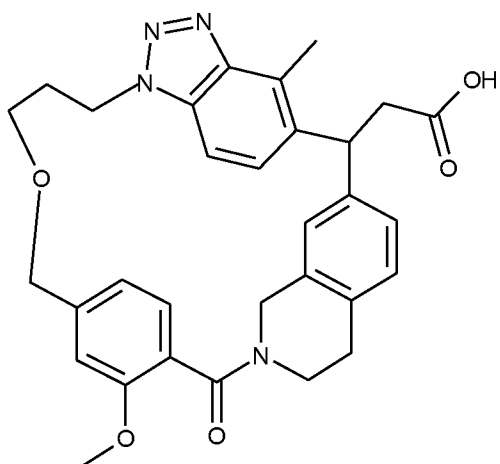


10

Синтез здійснювали за методами, показаними у Прикладі 16, або методами, еквівалентними їм.

Приклад 22

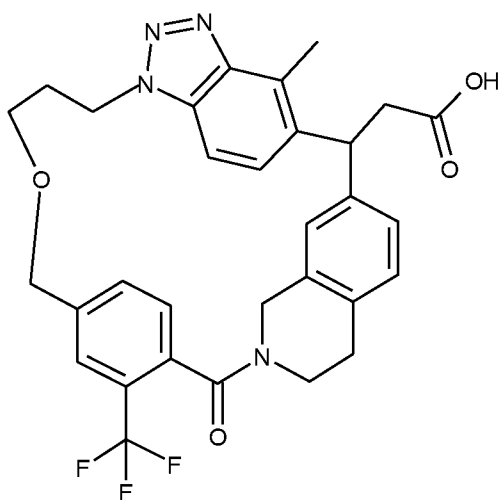
15 [18-Метокси-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота



Синтез здійснювали за методами, показаними у Прикладі 16, або методами, еквівалентними їм.

5 Приклад 23

[32-Метил-20-оксо-18-(трифторметил)-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло
[19.5.3.2^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова
кислота

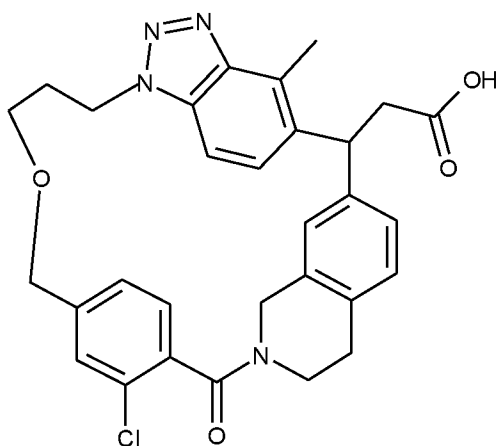


10

Синтез здійснювати за методами, показаними у Прикладі 16, або методами, еквівалентними їм.

15 Приклад 24

[18-Хлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова
кислота

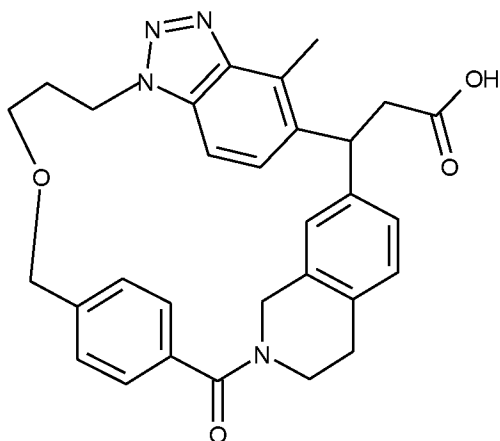


Синтез здійснювати за методами, показаними у Прикладі 16, або методами, еквівалентними їм.

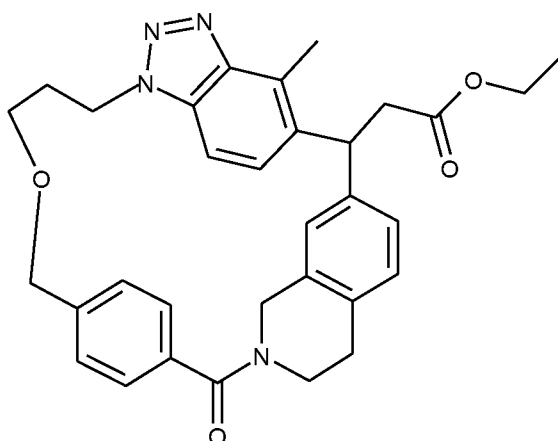
5 Приклад 25

[32-Метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26)3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота

10 <Синтез з хірального етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (короткий час утримування)>



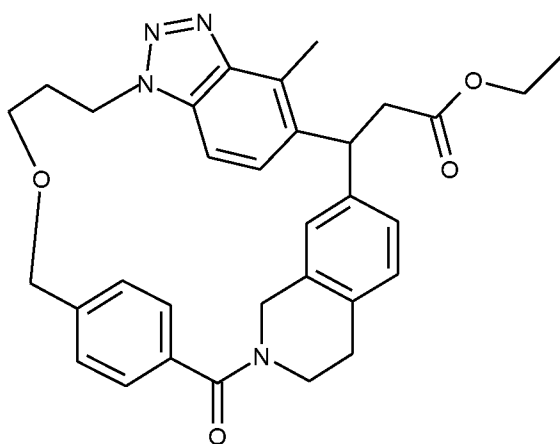
15 А) Етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетат (хіральний, тривалий час утримування)



Рацемат етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло
[19.5.3.2^{16,19.13,7.0^{6,10.0^{24,28}}}дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,4,27,30-декаен-2-іл]ацетат (3,2 г)
5 фракціонувати із застосуванням системи препаративної надкритичної флюїдної CO₂
хроматографії (колонка: Cellulose-C (5 мкм) 250×30 мм I.D., рухома фаза: діоксид
вуглецю/метанол=70/30). Одержану таким чином фракцію концентрували при зниженому тиску, і
одержували етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-
тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19.13,7.0^{6,10.0^{24,28}}}дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-
декаен-2-іл]ацетат (1,5 г) (хіральний, тривалий час утримування).

10 Умови дослідження: час утримування: 5,706 хв (колонка: Alcyon SFC CSP Cellulose-C (5
мкм), 250×4,6 мм I.D., рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол =70/30, швидкість потоку: 3,0
мл/хв, температура: 35 °С, детектування: УФ 210 нм, концентрація зразка: 1 мг/мл, об'єм
впорскування: 0,005 мл).

В) Етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-
15 тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19.13,7.0^{6,10.0^{24,28}}}дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-
декаен-2-іл]ацетат (хіральний, короткий час утримування)

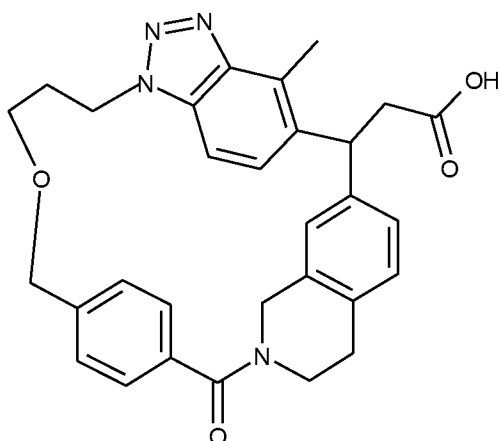


20 Рацемат етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-
тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19.13,7.0^{6,10.0^{24,28}}}дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-
декаен-2-іл]ацетату (3,2 г) фракціонували із застосуванням системи препаративної
надкритичної флюїдної CO₂ хроматографії (колонка: Cellulose-C (5 мкм) 250×30 мм I.D., рухома
фаза: діоксид вуглецю/метанол=70/30). Одержану таким чином фракцію концентрували при
25 зниженому тиску, і одержували етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексациклої
[19.5.3.2^{16,19.13,7.0^{6,10.0^{24,28}}}дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетат (1,5 г)
(хіральний, короткий час утримування).

Умови дослідження: час утримування: 4,465 хв (колонка: Alcyon SFC CSP Cellulose-C (5
мкм), 250×4,6 мм I.D., рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол =70/30, швидкість потоку: 3,0
30 мл/хв, температура: 35 °С, детектування: УФ 210 нм, концентрація зразка: 1 мг/мл, об'єм
впорскування: 0,005 мл).

С) 132-Метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-
тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19.13,7.0^{6,10.0^{24,28}}}дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-
декаен-2-іл]оцтова кислота

35 <Хіральна, синтез з карального етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-
тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19.13,7.0^{6,10.0^{24,28}}}дотриаконта-1(26),3(32),-4,6,8,16,18,24,27,30-
декаен-2-іл]ацетату (короткий час утримування>



До розчину етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (хіральний, короткий час утримування) (1,5 г) в тетрагідрофурані (15 мл) та етанолі (7,5 мл) додавали 1н водний розчин гідроксиду натрію (14 мл), і цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. При зниженому тиску видаляли органічні розчинники. Згодом реакційний розчин розбавляли водою, а потім підкислювали 1н хлористоводневою кислотою при температурі 0 °С. Осад відокремлювали фільтруванням, промивали водою, після чого перекристалізовували із суміші етанолу (50 мл) і води (45 мл), і одержували вказану в заголовку сполуку (1,37 г).

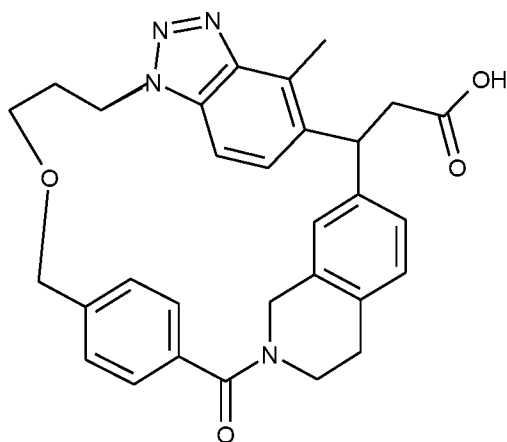
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,35 (2H, br s), 2,54 (3H, s), 2,90 (2H, br t, J=6,5 Гц), 2,96-3,20 (2H, m), 3,35-3,47 (2H, m), 3,72-3,83 (2H, m), 3,84-4,09 (2H, m), 4,19-4,32 (1H, m), 4,36-4,46 (1H, m), 4,66-4,90 (3H, m), 6,07 (1H, s), 6,66-6,85 (4H, m), 7,20 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,33-7,45 (2H, m), 7,65 (1H, d, J=8,5 Гц), 11,86-12,62 (1H, m).

Умови дослідження: час утримування: 22,3 хв, колонка: DAICEL CHIRALPAK IB N-5 (5 мкм, 250 × 4,6 мм I.D.), рухома фаза: A/B=82,5/17,5, A=гексан (0,1 % трифтороцтової кислоти), B=етанол (0,1 % трифтороцтової кислоти), швидкість потоку: 2,0 мл/хв, детектування: УФ 220 нм і 254 нм, температура вимірювання: кімнатна температура, концентрація зразка: 0,5 мг/мл, об'єм впорскування: 0,01 мл.

Приклад 26

[32-Метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота

<Хіральна, синтез з хірального етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (тривалий час утримування)>



До розчину етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (хіральний, тривалий час утримування) (1,5 г) у тетрагідрофурані (15 мл) та

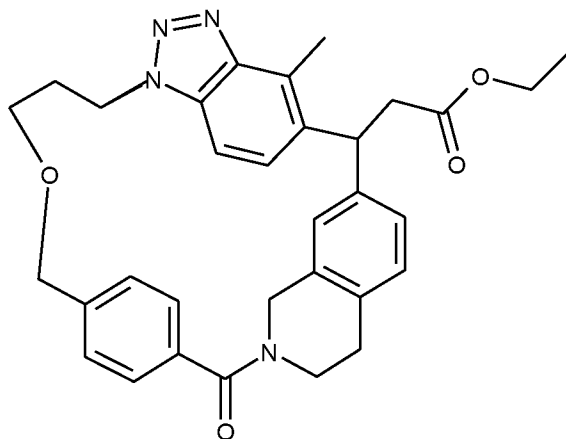
етанолі (7,5 мл) додавали 1М водний розчин гідроксиду натрію (13,9 мл), і цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. При зниженому тиску видаляли органічні розчинники. Згодом реакційний розчин розбавляли водою, і потім підкислювали 1н хлористоводневою кислотою при температурі 0 °С. Осад відокремлювали фільтруванням, та перекристалізовували із застосуванням етанолу (38 мл) та води (38 мл), і одержували вказану в заголовку сполуку (1,38 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,35-2,36 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,87-3,18 (4H, m), 3,25-3,51 (2H, m), 3,79 (2H, br t, J=6,3 Гц), 3,85-4,09 (2H, m), 4,20-4,52 (2H, m), 4,71-4,91 (3H, m), 6,07 (1H, s), 6,66-6,82 (4H, m), 7,20 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,34-7,44 (2H, m), 7,65 (1H, d, J=8,3 Гц), 12,27 (1H, s).

Умови дослідження: час утримання: 32,4 хв, колонка: DAICEL CHIRALPAK IB N-5 (5 мкм, 250 × 4,6 мм I.D.), рухома фаза: A/B=82,5/17,5, A=гексан (0,1 % трифтороцтової кислоти), B=етанол (0,1 % трифтороцтової кислоти), швидкість потоку: 2,0 мл/хв, детектування: УФ 220 нм і 254 нм, температура вимірювання: кімнатна температура, концентрація зразка: 0,5 мг/мл, об'єм впорскування: 0,01 мл.

Приклад 27

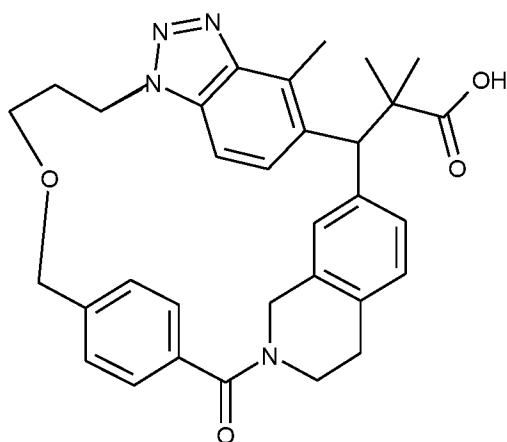
Етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл] ацетат



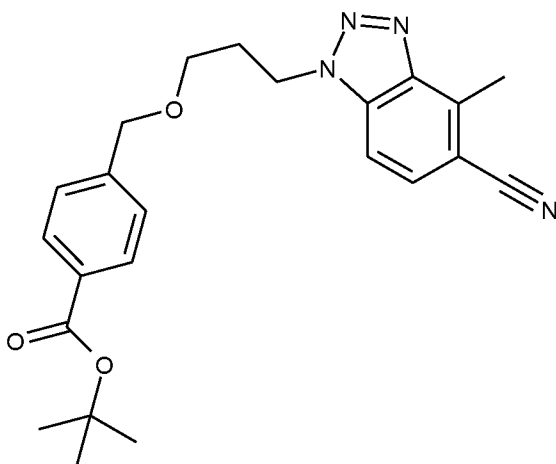
Синтез здійснювали за методами, показаними у Прикладі 16, або методами, еквівалентними їм.

Приклад 28

2-Метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]пропанова кислота



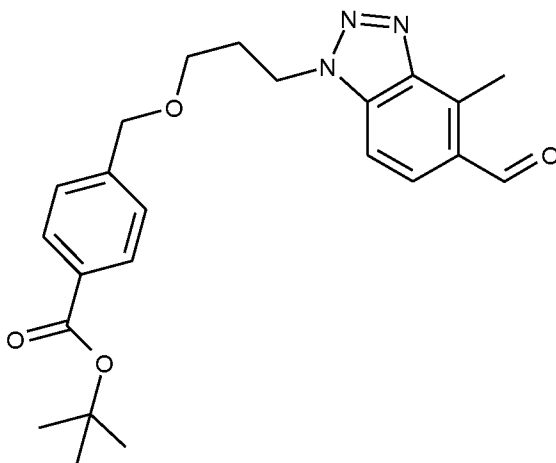
А) трет-Бутил-4-[[3-(5-ціано-4-метил-1Н-бензотриазол-1-іл)пропокси]метил]бензоат



До розчину трет-бутил-4-[[3-(5-бром-4-метил-1H-бензотриазол-1-іл)пропокси]метил]бензоату (1,4 г) у N,N-диметилформаміді (20 мл) додавали 5 тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (351 мг) і ціанід цинку (1,07 г), і цю реакційну суміш перемішували при температурі 120 °С протягом ночі. До реакційного розчину додавали насичений водний розчин хлориду амонію, і цю реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин відокремлювали, і промивали водою та насиченим розсолон, після чого 10 сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (NH, етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (1,16 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,61 (9H, s), 2,32 (2H, quin, J=6,2 Гц), 3,01 (3H, s), 3,43 (2H, t, J=5,6 Гц), 4,48 (2H, s), 4,79 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,32 (2H, d, J=8,3 Гц), 7,40 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,58 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,89-8,05 (2H, m).

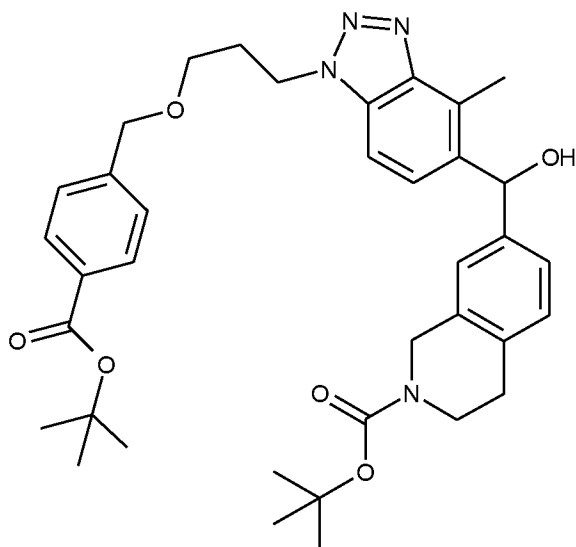
15 В) трет-Бутил-4-[[3-(5-форміл-4-метил-1H-бензотриазол-1-іл)пропокси]метил]бензоат



До суміші трет-бутил-4-[[3-(5-ціано-4-метил-1H-бензотриазол-1-іл)пропокси]метил]бензоат 20 (1 г), оцтової кислоти (7 мл), піридину (7 мл) і води (7 мл) додавали водну суспензію нікелю Ренея (1,5 мл), і цю реакційну суміш перемішували протягом ночі в атмосфері водню. Після відфільтровування нікелю Ренея, до реакційного розчину додавали воду, і цей розчин екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим водним розчином 25 бікарбонату натрію та розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (450 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,60 (9H, s), 2,23-2,41 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,44 (2H, t, J=5,6 Гц), 4,48 (2H, s), 4,79 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,30-7,43 (3H, m), 7,96 (3H, dd, J=8,5 Гц, 2,0 Гц), 10,52 (1H, s). MS m/z 410,3 [M+H]⁺.

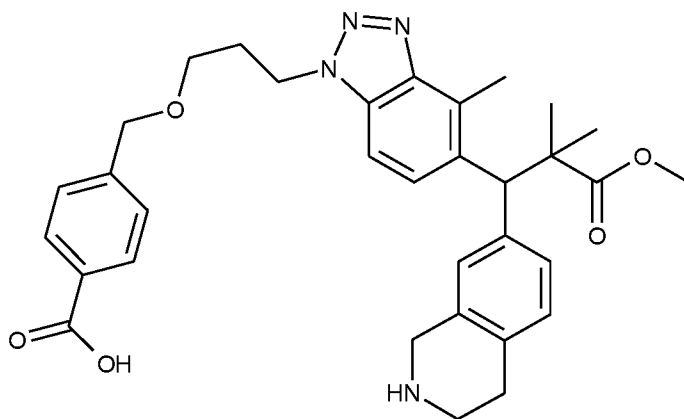
30 С) трет-Бутил-7-[[1-(3-[[4-(трет-бутоксикарбоніл)феніл]метокси)пропіл]-4-метил-1H-бензотриазол-5-іл](гідрокси)метил]-3,4-дигідроізохінолін-2 (1H)-карбоксилат



До суміші трет-бутил-4-[[3-(5-форміл-4-метил-1H-бензотриазол-1-іл)пропокси]метил]бензоату (330 мг), фосфату калію (513 мг), трет-бутил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоксилату (2 г), СРМЕ (20 мл) та води (4 мл) додавали димер хлор(1,5-циклооктадієн)родію(I) (80 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при температурі 110 °С протягом 1 год. в атмосфері аргону. До одержаної таким чином суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан) та хроматографією на колонці з силікагелем (NH, етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (260 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,47 (9H, s), 1,57-1,63 (9H, m), 2,20-2,41 (2H, m), 2,60 (1H, br d, J=2,0 Гц), 2,70-2,89 (5H, m), 3,29-3,51 (2H, m), 3,62 (2H, br t, J=5,7 Гц), 4,40-4,57 (4H, m), 4,73 (2H, t, J=6,6 Гц), 6,23 (1H, d, J=3,2 Гц), 7,04-7,18 (3H, m), 7,27-7,37 (3H, m), 7,64 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,89 (2H, d, J=8,3 Гц).

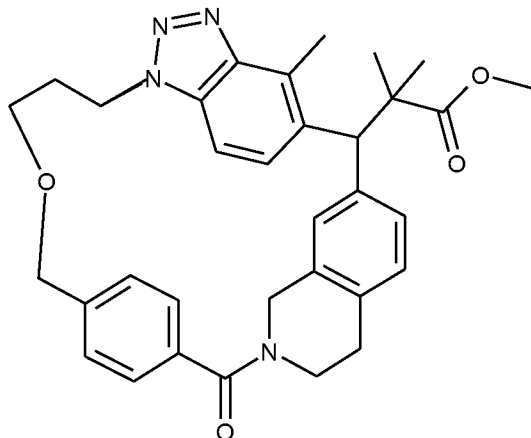
D) 4-[(3-{5-[3-метокси-2,2-диметил-3-оксо-1-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)пропіл]-4-метил-1H-бензотриазол-1-іл}пропокси)метил]бензойна кислота



До розчину трет-бутил-7-[[1-(3-[[4-{трет-бутоксикарбоніл}феніл]метокси}пропіл)-4-метил-1H-бензотриазол-5-іл](гідрокси)метил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилату (50 мг) в ацетонітрилі (0,5 мл) додавали 2,2,2-трихлорацетонітрил (22,5 мг) при кімнатній температурі. Після перемішування реакційної суміші протягом 5 хв до неї додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-7-ундецен (2,4 мг). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, і до нього додавали (1-метокси-2-метил-проп-1-єнокси)-триметил-силан (79 мкл) і 1,1,1-трифтор-N-[(трифторметил)сульфоніл]метансульфонамід (5 мг). Після перемішування реакційного розчину при кімнатній температурі протягом 2 год. до нього додавали насичений водний розчин

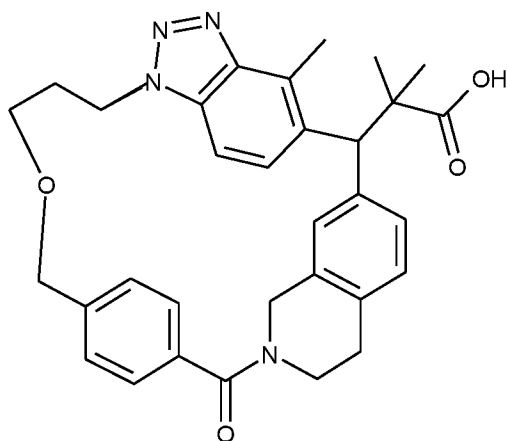
бікарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали водою і насиченим розсолем, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (NH, етилацетат/гексан, етилацетат/метанол), і одержували суміш. До цієї суміші

Е) Метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]пропаноат



До розчину одержаного на попередньому етапі залишку в N,N-диметилформаміді (1,5 мл) додавали N,N-диізопропілетиламін (0,062 мл) при температурі 0 °С. Одержаний таким чином розчин краплями додавали до розчину НАТУ (40 мг) у N,N-диметилформаміді (2 мл) при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. До суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали водою і насиченим розсолем, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку. Одержаний таким чином залишок використовували для наступної реакції без подальшого очищення.

Ф) 2-метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]пропанова кислота



До розчину одержаного на попередньому етапі залишку в диметилсульфоксиді (0,25 мл) додавали триметилсиланолат калію (16,2 мг) при кімнатній температурі. Після перемішування цієї суміші при температурі 50 °С протягом 8 год. додавали додаткову кількість триметилсиланолату калію (8 мг) при кімнатній температурі. Після перемішування суміші при температурі 50 °С протягом ночі до цієї суміші додавали воду, і цю суміш екстрагували

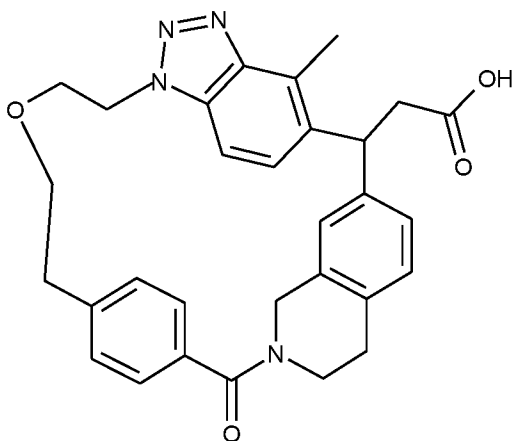
етилацетатом. Екстрагований розчин промивали водою і насиченим розсолем, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/метанол). До одержаного таким чином залишку додавали воду, і осад відокремлювали фільтруванням, і одержували вказану в заголовку сполуку (7 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,18 (3H, s), 1,32 (3H, s), 2,31-2,42 (3H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,36-3,44 (3H, m), 3,57-3,76 (1H, m), 3,83-4,15 (3H, m), 4,23-4,45 (2H, m), 4,73-4,82 (3H, m), 6,13 (1H, s), 6,63-6,80 (4H, m), 7,17 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,33-7,42 (1H, m), 7,44-7,53 (1H, m), 7,61 (1H, d, J=9,0 Гц), 12,36 (1H, s).

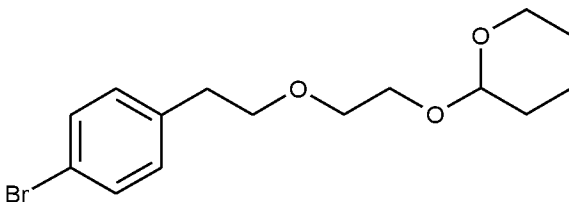
Приклад 29

[32-Метил-20-оксо-13-окса-8,9,10,21-

тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота



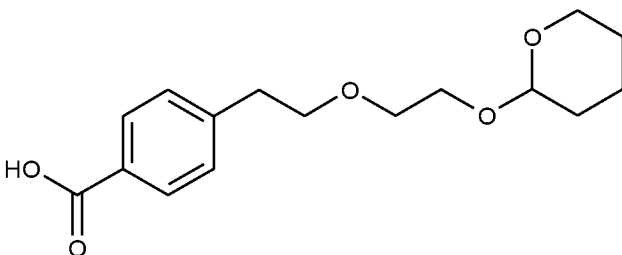
А) 2-{2-[2-(4-Бромфеніл)етокси]етокси}оксан



До розчину 2-(4-бромфеніл)етанолу (1 г) у N,N-диметилформаміді (20 мл) додавали гідрид натрію (50 %, 597 мг) при температурі 0 °С. Після перемішування реакційної суміші при температурі 0 °С протягом 1 год. додавали 2-(2-брометокси)тетрагідропіран (2,08 г) при температурі 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали насиченим розсолем, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (907 мг).

MS m/z 353,2 [M+Na]⁺.

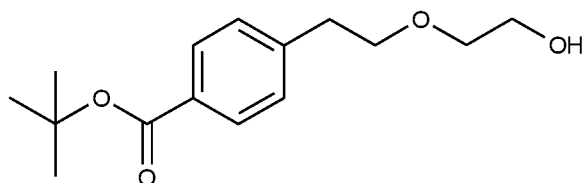
В) 4-(2-{2-[(Оксан-2-іл)окси]етокси}етил)бензойна кислота



До розчину 2-[2-(4-бромфеніл)етокси]етоксиоксану (2,81 г) у тетрагідрофурані (30 мл) додавали розчин н-бутиллітію (1,6 М розчин у гексані, 8,01 мл) при температурі -78 °С, і цю реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1 год. Діоксид вуглецю, одержаний із сухого льоду, пропускали через реакційний розчин при температурі -78 °С, і цей розчин перемішували при тій самій температурі протягом 1 год., і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші для нейтралізації додавали 1М хлористоводневу кислоту, після чого суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали насиченим розсоллом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (1,76 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,30-1,78 (6H, m), 2,88 (2H, br t, J=6,6 Гц), 3,24-3,60 (4H, m), 3,61-3,76 (4H, m), 4,53 (1H, br s), 7,37 (2H, d, J=7,9 Гц), 7,85 (2H, d, J=8,0 Гц), 12,59-12,88 (1H, m).

С) трет-Бутил-4-[2-(2-гідроксиетокси)етил]бензоат

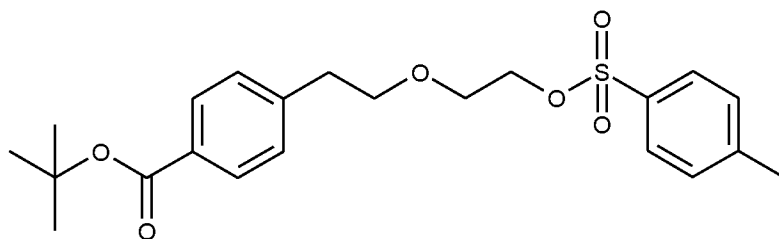


До розчину 4-(2-[2-[(оксан-2-іл)окси]етокси]етил)бензойної кислоти (1,76 г) у толуолі (20 мл) додавали 1,1-ди-трет-бутоксид-N,N-диметилметанамін (6,08 г) при температурі 100 °С, і цю реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1 год. Далі, додавали 1,1-ди-трет-бутоксид-N,N-диметилметанамін (6,08 г) при температурі 100 °С, і цю реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 2 год. Реакційний розчин концентрували, залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (1,47 г). Одержаний таким чином залишок використовували для наступної реакції без подальшого очищення.

До суміші одержаного таким чином залишку (1,47 г) з етанолом (15 мл) додавали піридинію п-толуолсульфонат (105 мг) при температурі 50 °С, і реакційну суміш перемішували при тій же самій температурі протягом 2 год. До реакційного розчину додавали триетиламін при кімнатній температурі, і розчин концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (1,1 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,54 (9H, s), 2,88 (2H, t, J=6,8 Гц), 3,37-3,52 (4H, m), 3,62 (2H, t, J=6,6 Гц), 4,57 (1H, t, J=5,1 Гц), 7,37 (2H, br d, J=7,9 Гц), 7,81 (2H, d, J=8,0 Гц).

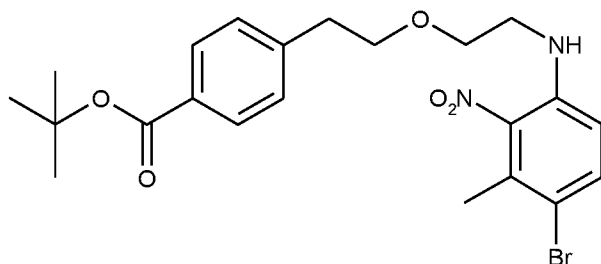
D) трет-Бутил-4-(2-[2-[(4-метилбензол-1-сульфоніл)окси]етокси]етил)бензоат



Суміш трет-бутил-4-[2-(2-гідроксиетокси)етил]бензоату (1,14 г), п-толуолсульфонілхлориду (1,63 г), 4-диметиламінопіридину (52,3 мг), триетиламіну (2,39 мл) та тетрагідрофурану (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. До реакційного розчину додавали триетиламін (1,2 мл) і п-толуолсульфонілхлорид (815 мг), і реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. До реакційного розчину додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали насиченим розсоллом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (1,62 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,54 (9H, s), 2,42 (3H, s), 2,80 (2H, br t, J=6,5 Гц), 3,50-3,59 (4H, m), 4,05-4,13 (2H, m), 7,30 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,47 (2H, br d, J=8,1 Гц), 7,72-7,83 (4H, m). MS m/z 443,2 [M+Na]⁺.

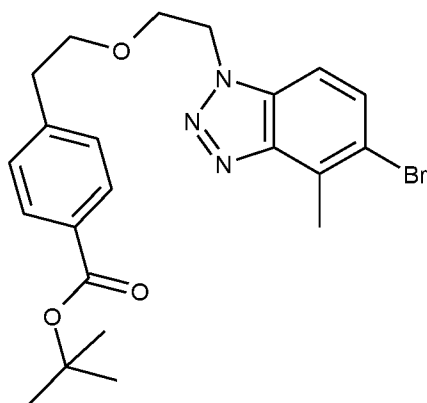
Е) трет-Бутил-4-{2-[2-(4-бром-3-метил-2-нітроанілін)етокси]етил}бензоат



5 Розчин трет-бутил-4-(2-[2-[(4-метилбензол-1-сульфоніл)окси]етокси]етил)бензоату (1,32 г), 4-бром-3-метил-2-нітроаніліну (869 мг) і карбонату цезію (2,04 г) у N,N-диметилформаміді (15 мл) перемішували при температурі 80 °С протягом ночі. До суміші додавали воду, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, і промивали насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (761 мг).

MS m/z 501,2 [M+Na]⁺.

Ф) трет-Бутил-4-{2-[2-(5-бром-4-метил-1H-бензотриазол-1-іл)етокси]етил}бензоат



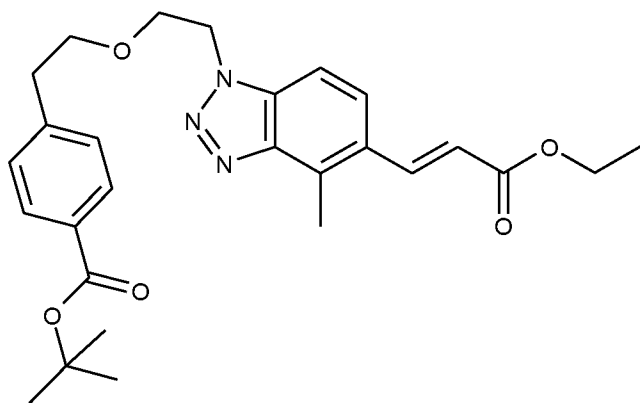
15

Суміш трет-бутил-4-{2-[2-(4-бром-3-метил-2-нітроанілін)етокси]етил}бензоату (761 мг), хлориду амонію (849 мг), заліза (443 мг), етанолу (10 мл) і води (2 мл) перемішували при температурі 80 °С протягом 3 год. До одержаної таким чином суміші додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (299 мг). Одержаний таким чином залишок використовували для наступної реакції без подальшого очищення.

25 До суміші одержаного таким чином залишку в оцтовій кислоті (3 мл) та воді (0,5 мл) додавали розчин нітриту натрію (91,8 мг) у воді (1 мл) при температурі 0 °С. Після перемішування суміші при температурі 0 °С протягом 30 хв до суміші додавали воду, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали водою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим розсолон після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), та хроматографією на колонці з силікагелем (NH, етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (223 г).

30 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,60 (9H, s), 2,74-2,82 (2H, m), 2,84 (3H, s), 3,59 (2H, t, J=6,5 Гц), 3,89 (2H, t, J=5,0 Гц), 4,74 (2H, t, J=5,0 Гц), 7,07 (2H, br d, J=7,9 Гц), 7,21 (1H, br d, J=8,5 Гц), 7,51 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,82 (2H, br d, J=7,8 Гц). MS m/z 460,1 [M+H]⁺.

35 Г) трет-Бутил-4-[2-(2-{[(1E)-3-етокси-3-оксипроп-1-ен-1-іл]-4-метил-1H-бензотриазол-1-іл}етокси)етил]бензоат

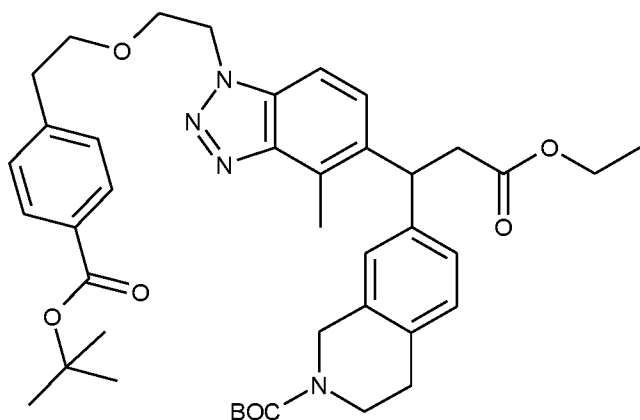


До розчину трет-бутил-4-[2-[2-(5-бром-4-метил-1H-бензотриазол-1-іл)етокси]етил]бензоату (148 мг), етилакрилату (0,211 мл) та N,N-диізопропілетиламіну (0,225 мл) у N,N-диметилформаміді (2,5 мл), додавали три(о-толіл)фосфін (29,4 мг) та ацетат паладію (11 мг), і цю реакційну суміш перемішували при температурі 120 °С протягом 4 год. при мікрохвильовому опроміненні. До одержаної таким чином суміші додавали воду, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (163 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,36 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,58 (9H, s), 2,74-2,83 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,60 (2H, t, J=6,5 Гц), 3,90 (2H, br t, J=4,9 Гц), 4,30 (2H, q, J=7,2 Гц), 4,75 (2H, t, J=4,8 Гц), 6,42 (1H, d, J=16,0 Гц), 7,07 (2H, br d, J=8,0 Гц), 7,34 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,64 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,81 (2H, br d, J=8,0 Гц), 8,15 (1H, d, J=16,0 Гц).

MS m/z 480,3 [M+H]⁺.

Н) трет-Бутил-7-[1-[1-(2-[2-[4-(трет-бутоксикарбоніл)феніл]етокси]етил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-іл]-3-етокси-3-окспропіл]-3,4-дигідропохінолін-2 (1H)-карбоксилат



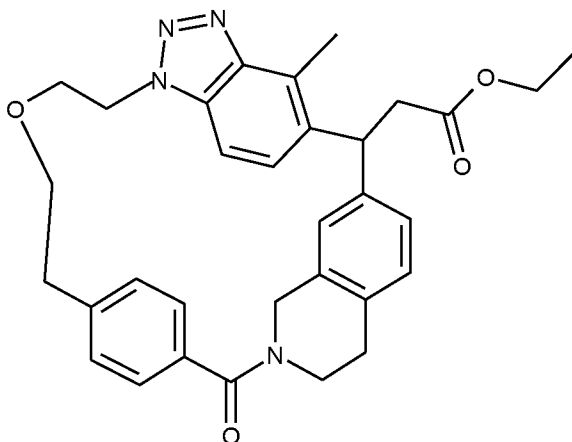
До суміші трет-бутил-4-[2-(2-{5-[(1E)-3-етокси-3-окспроп-1-ен-1-іл]-4-метил-1H-бензотриазол-1-іл}етокси)етил]бензоату (163 мг), трет-бутил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоксилату (147 мг), додецилсульфату натрію (49,1 мг), триетиламіну (0,14 мл), CPME (2 мл) та води (1 мл), додавали димер хлор(1,5-циклооктадієн)родію(I) (16,8 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при температурі 100 °С протягом ночі. До одержаної таким чином суміші додавали воду, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолом, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрувати при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (NH, етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (126 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,10 (3H, t, J=7,1 Гц), 1,46 (9H, s), 1,59 (9H, s), 2,70-2,83 (4H, m), 2,86 (3H, s), 2,98-3,19 (2H, m), 3,59 (4H, br t, J=6,2 Гц), 3,89 (2H, br t, J=5,0 Гц), 4,02 (2H, q, J=7,1

Гц), 4,42-4,52 (2H, m), 4,72 (2H, t, J=5,0 Гц), 4, % (1H, br t, J=7,8 Гц), 6,91-6,97 (1H, m), 7,00-7,06 (2H, m), 7,11 (2H, br d, J=8,0 Гц), 7,30-7,36 (2H, m), 7,84 (2H, d, J=8,1 Гц).

MS m/z 713,4 [M+H]⁺.

- І) Етил-[32-метил-20-оксо-13-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетат



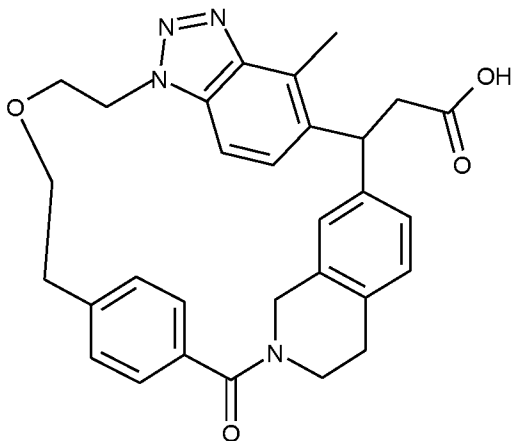
- До розчину трет-бутил-7-{1-[1-(2-{2-[4-(трет-бутоксикарбоніл)феніл]етокси}етил)-4-метил-1H-бензотриазол-5-іл]-3-етокси-3-окспропіл}-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилату (139 мг) у СРМЕ (1,5 мл) додавали 4н розчин НСІ/СРМЕ (1,27 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., після чого концентрували. Одержаний таким чином залишок використовували для наступної реакції без очищення.

- Розчин одержаного таким чином залишку та N,N-діізопропілетиламіну (0,17 мл) у N,N-диметилформаміді (10 мл) краплями додавали до розчину HATU (111 мг) у N,N-диметилформаміді (10 мл) при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 год. До вказаної суміші додавали воду, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Екстрагований розчин промивали насиченим розсолон, після чого сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан, метанол/етилацетат), та хроматографією на колонці з силікагелем (NH, етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (80 мг).

- ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,13 (3H, t, J=7,1 Гц), 2,68-2,91 (5H, m), 2,94-3,11 (3H, m), 3,17-3,29 (1H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 3,66-3,76 (1H, m), 3,77-3,90 (1H, m), 3,91-4,19 (7H, m), 4,63-4,78 (1H, m), 4,91-5,05 (2H, m), 6,29 (1H, s), 6,76-6,85 (4H, m), 7,19 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,30-7,40 (2H, m), 7,49 (1H, d, J=8,7 Гц).

MS m/z 539,3 [M+H]⁺.

- Ј) [32-Метил-20-оксо-13-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота

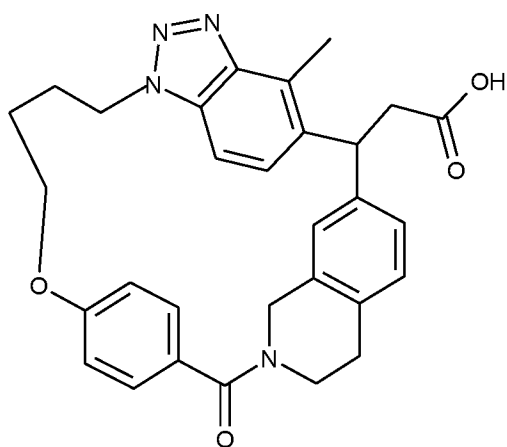


До розчину етил-[32-метил-20-оксо-13-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19.13,7.0^{6,10.0^{24,28}}}дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (105 мг) у тетрагідрофурани (1,5 мл) та етанолі (1,5 мл) додавали 4М водний розчин гідроксиду літію (0,5 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До реакційного розчину додатково додавали 4М водний розчин гідроксиду літію (0,5 мл), і цей реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційний розчин концентрували, до залишку додавали воду (3 мл), і розчин нейтралізовували при температурі 0 °С 2н хлористоводневою кислотою. Осад відфільтровували, і одержували вказану в заголовку сполуку (72,5 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,58 (3H, s), 2,68-2,79 (2H, m), 2,87-2,96 (2H, m), 2,96-3,08 (1H, m), 3,08-3,20 (1H, m), 3,50-3,68 (2H, m), 3,69-3,81 (2H, m), 3,94-4,10 (4H, m), 4,74-4,84 (1H, m), 4,87-4,96 (2H, m), 6,30 (1H, s), 6,59-6,66 (2H, m), 6,69-6,77 (2H, m), 7,21 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,38-7,50 (2H, m), 7,70 (1H, d, J=8,5 Гц), 12,19-12,34 (1H, m).

Приклад 30

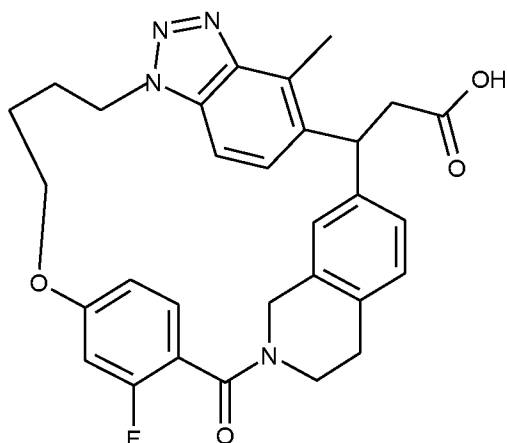
[32-Метил-20-оксо-15-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19.13,7.0^{6,10.0^{24,28}}}дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота



Синтез здійснювали за методами, показаними у Прикладі 9, або методами, еквівалентними їм.

Приклад 31

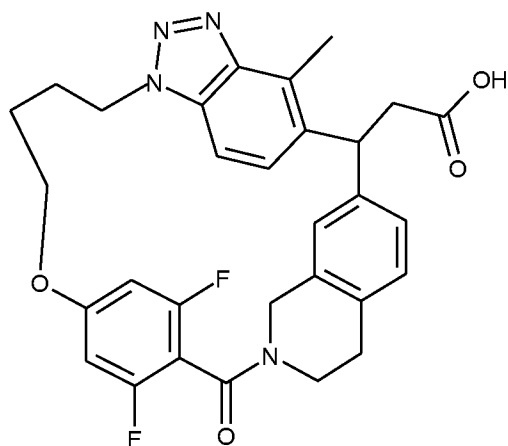
[18-Фтор-32-метил-20-оксо-15-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19.13,7.0^{6,10.0^{24,28}}}дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота



Синтез здійснювали за методами, показаними у Прикладі 9, або методами, еквівалентними їм.

Приклад 32
 [18,30-Дифтор-32-метил-20-оксо-15-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло
 [19.5.3.2^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова
 кислота

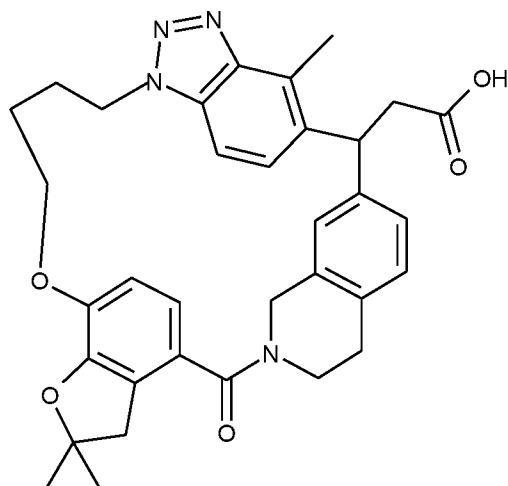
5



Синтез здійснювали за методами, показаними у Прикладі 9, або методами, еквівалентними їм.

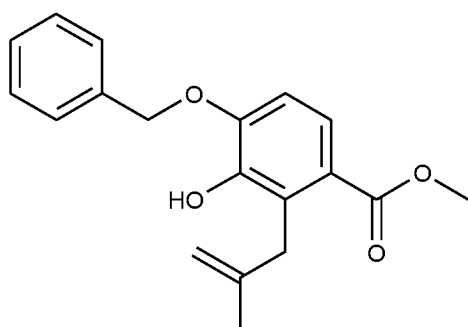
10

Приклад 33
 [6,6,33-Триметил-2-оксо-7,10-діокса-1,15,16,17-тетраазагептацикло
 [22.5.3.2^{3,9,118,22,0^{4,8,0^{15,19,0^{27,31}}}}]пентатриаконта-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-декаен-23-
 іл]оцтова кислота



15

А) Метил-4-(бензилокси)-3-гідрокси-2-(2-метилпроп-2-ен-1-іл)бензоат

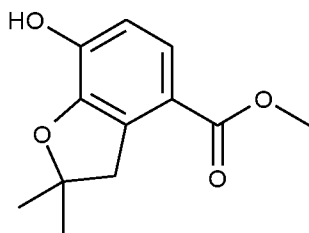


20

Вказану в заголовку сполуку одержували з використанням метил-3-гідрокси-4-фенілметоксибензоату за методами, показаними від Прикладу 8А) до Прикладу 8В), або методами, еквівалентними їм.

MS m/z 313,2 [M+H]⁺.

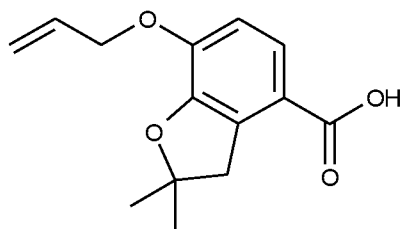
5 В) Метил-7-гідрокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-карбоксилат



10 Суміш метил-4-(бензилокси)-3-гідрокси-2-(2-метилпроп-2-ен-1-іл)бензоату (390 мг), мурашиної кислоти (5 мл) і води (0,5 мл) перемішували при температурі 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (125 мг).

MS m/z 223,2 [M+H]⁺.

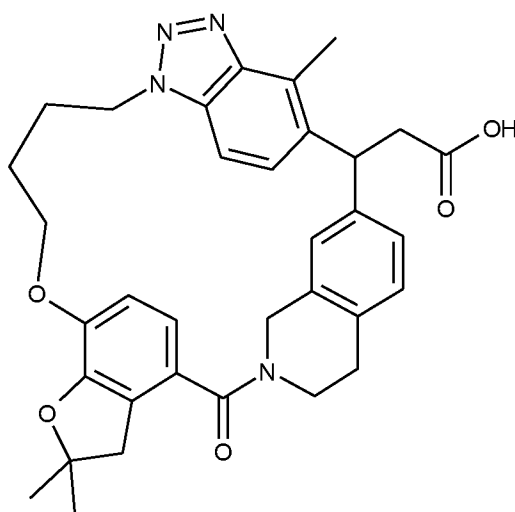
15 С) 2,2-Диметил-7-[(проп-2-ен-1-іл)окси]-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-карбонова кислота



20 Вказану в заголовку сполуку одержували з використанням метил-7-гідрокси-2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-карбоксилату за методами, показаними від Прикладу 30А) до Прикладу 30В), або методами, еквівалентними їм.

MS m/z 249,1 [M+H]⁺.

25 D) [6,6,33-Триметил-2-оксо-7,10-діокса-1,15,16,17-тетраазагептацикло[22.5.3.2^{3,9}.1^{18,22}.0^{4,8}.0^{15,19}.0^{27,31}]пентатриаконта-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-декаен-23-іл]оцтова кислота

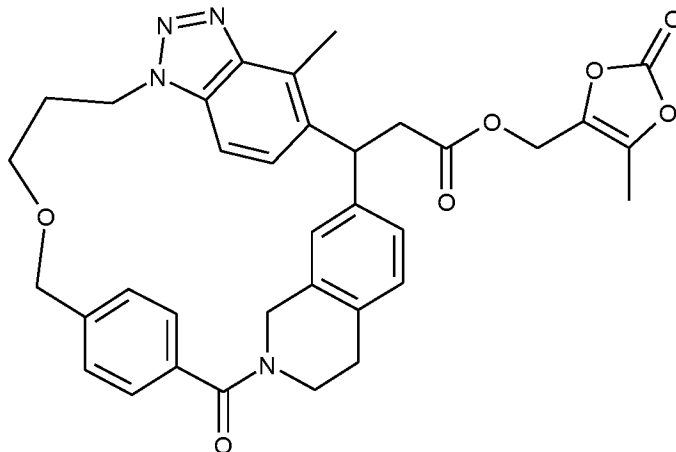


30 Вказану в заголовку сполуку одержували з використанням 2,2-диметил-7-[(проп-2-ен-1-іл)окси]-2,3-дигідро-1-бензофуран-4-карбонової кислоти за методами, показаними від Прикладу 9L) до Прикладу 9N), або методами, еквівалентними їм.

Приклад 34

(5-Метил-2-оксо-2Н-1,3-діоксол-4-іл)метил[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетат

5 <Хіральний, синтез з хіального етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (короткий час утримування)>



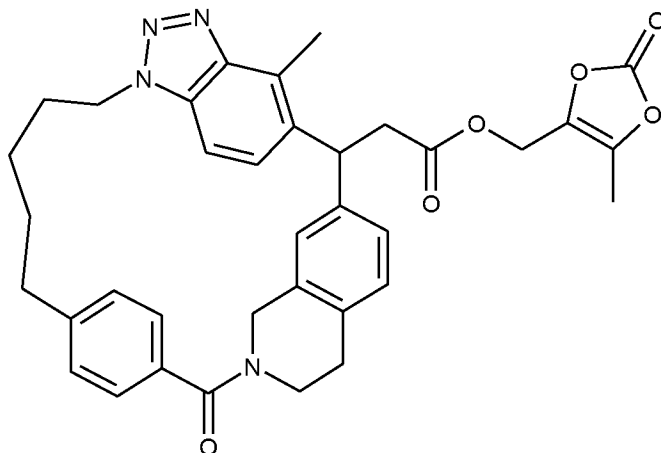
10

До розчину [32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтової кислоти <52.6 мг, хіральна, синтез з хіального етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-

15 1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (короткий час утримування)> у N,N-диметилформаміді (0,5 мл) додавали карбонат калію (28,5 мг) і 4-(хлорметил)-5-метил-1,3-діоксол-2-ону (0,011 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом, і промивали водою та насиченим розсолем. Потім суміш сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (25 мг).

20 Приклад 35
(5-Метил-2-оксо-2Н-1,3-діоксол-4-іл)метил[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл] ацетат

25 <Синтез з хіального етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (тривалий час утримування)>

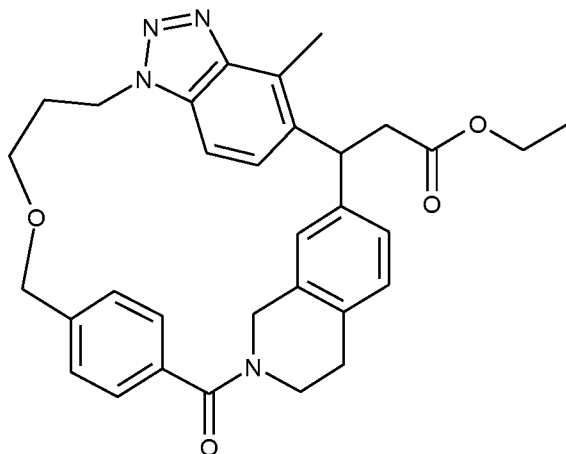


30

Синтез здійснювали за методами, показаними у Прикладі 34, або методами, еквівалентними їм.

Приклад 36

- 5 Етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетат
(хіральний, короткий час утримування)

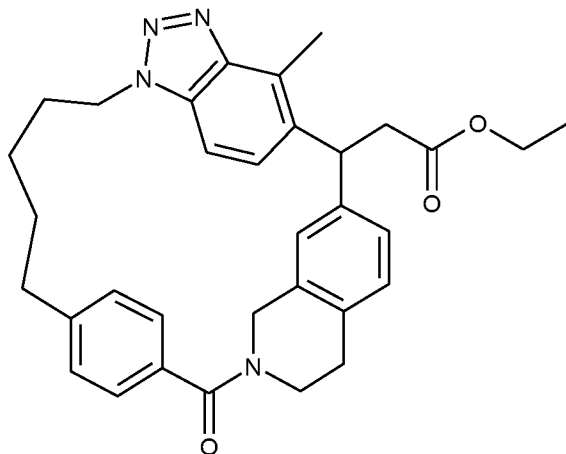


10

Синтез здійснювали з використанням йодетану за методами, показаними у Прикладі 34, або методами, еквівалентними їм.

Приклад 37

- 15 Етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетат
(хіральний, короткий час утримування)

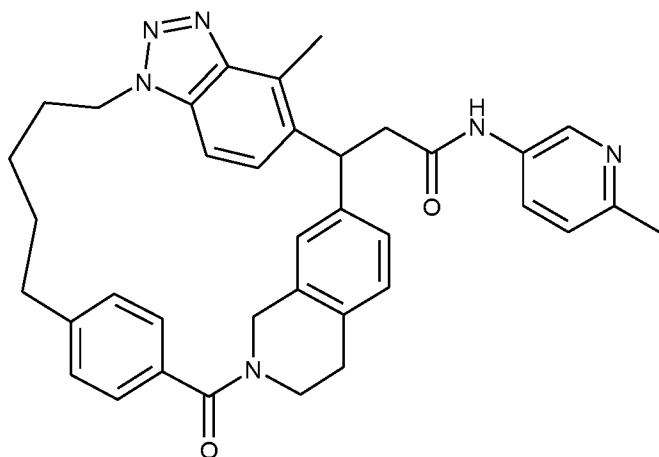


20

Синтез здійснювали з використанням йодетану за методами, показаними у Прикладі 34, або методами, еквівалентними їм.

Приклад 38

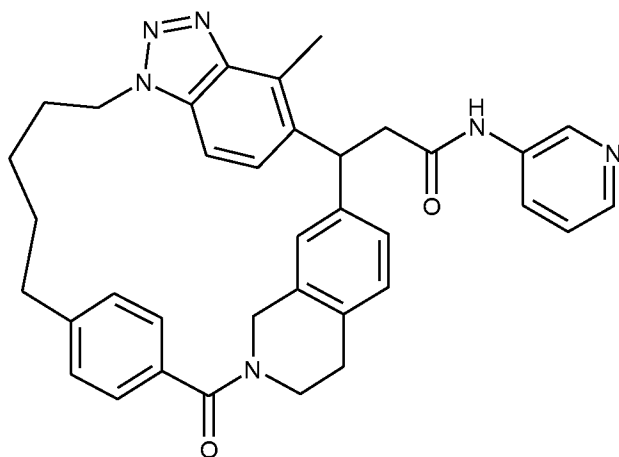
- 25 2-[32-Метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-N-(6-метилпіридин-3-іл)ацетамід
<Хіральний, синтез з хірального етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (короткий час утримування)>



До суміші [32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтової кислоти <25 мг, хіральна, синтез з хіального етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (короткий час утримування)> і N,N-диметилформаміду (0,25 мл) додавали триетиламін (0,0138 мл), НОВт (8 мг), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімиду гідрохлорид (11,3 мг) та 6-метилпіридин-3-амін (6 мг), і цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, і осад відокремлювали фільтруванням. Тверду речовину промивали етилацетатом, і одержували вказану в заголовку сполуку (20 мг).

Приклад 39

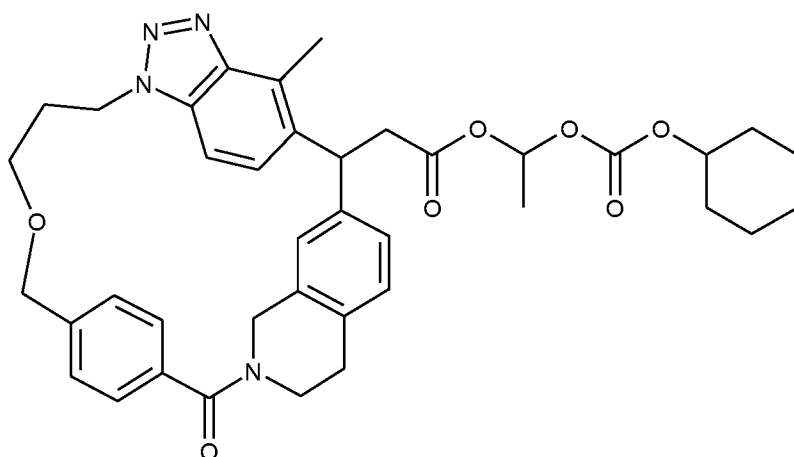
2-[32-Метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-N-(піридин-3-іл)ацетамід
<Хіральний, синтез з хіального етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетат (короткий час утримування)>



Синтез здійснювали за методами, показаними у Прикладі 38, або методами, еквівалентними їм.

Приклад 40

1-[[[(Циклогексилокси)карбоніл]окси]етил[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл] ацетат
<Синтез з хіального етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (короткий час утримування)>

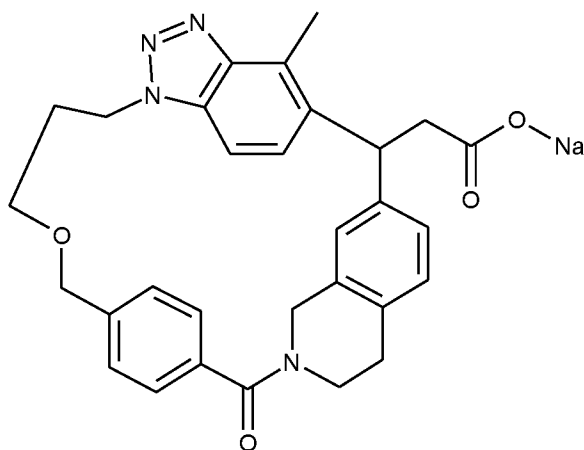


До розчину [32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0}^{6,10,0}^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтової кислоти <53,3 мг, хіральна, синтез з хіального етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0}^{6,10,0}^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (короткий час утримування)> в N,N-диметилформаміді (0,5 мл) додавали карбонат цезію (51 мг) та 1-хлоретилциклогексилкарбонат (34,5 мг), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом, і промивали водою та насиченим розсолом. Потім суміш сушили над безводним сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (етилацетат/гексан). Після суспендування одержаного таким чином залишку у воді, цю суспензію концентрували, і одержували вказану в заголовку сполуку (49 мг).

Приклад 41

[32-Метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0}^{6,10,0}^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетат натрію

<Синтез з хіального етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0}^{6,10,0}^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (короткий час утримування)>

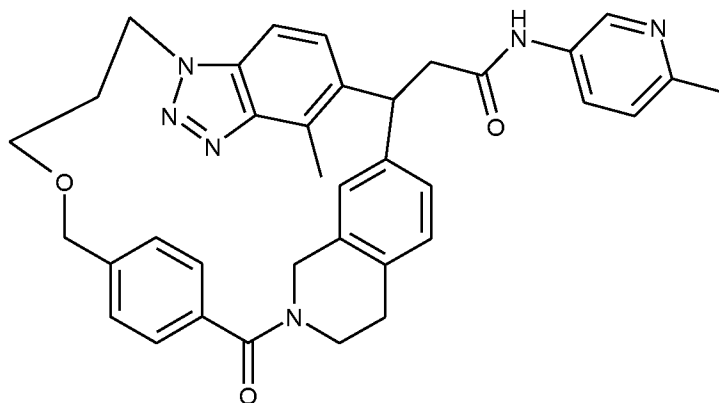


До суміші [32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0}^{6,10,0}^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтової кислоти <синтез з хіального етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0}^{6,10,0}^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (короткий час утримування)> (42,7 мг) в метанолі (0,5 мл) додавали 2н гідроксид натрію (0,0418 мл) при кімнатній температурі. Реакційний розчин концентрували, і одержували вказану в заголовку сполуку (40 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,25-2,41 (2H, m), 2,53-2,68 (2H, m), 2,88 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,35-3,47 (2H, m), 3,77 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,82-4,08 (2H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,34-4,46 (1H, m), 4,67-4,91 (3H, m), 5,96 (1H, s), 6,67-6,74 (2H, m), 6,74-6,87 (2H, m), 7,14 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,35 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,43 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,57 (1H, d, J=8,6 Гц).

5 Приклад 42

2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-N-(6-метилпіридин-3-іл)ацетамід



10

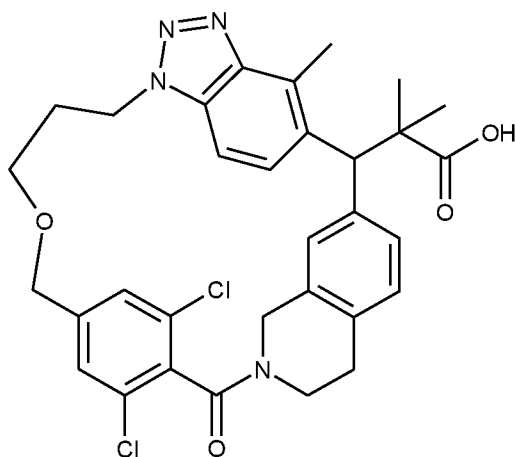
Синтез здійснювали за методами, показаними у Прикладі 38, або методами, еквівалентними їм.

15 Сполуки Прикладів 43-54 можна одержати за методами, показаними у описаному вище Прикладі 28, або методами, еквівалентними їм.

Приклад 43

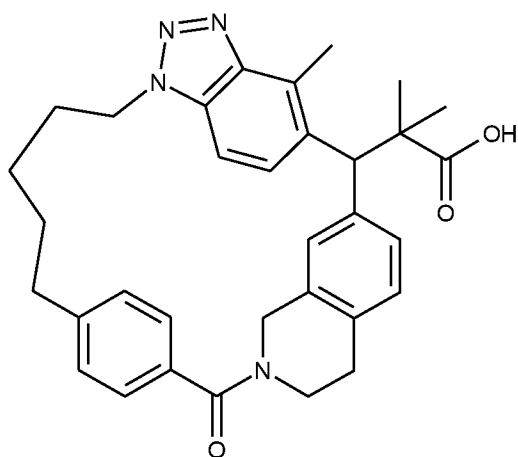
2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота

20

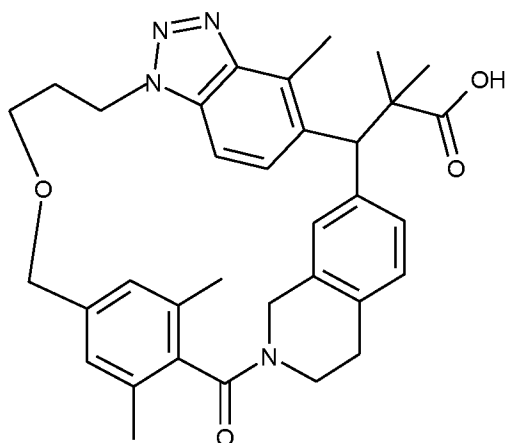


Приклад 44

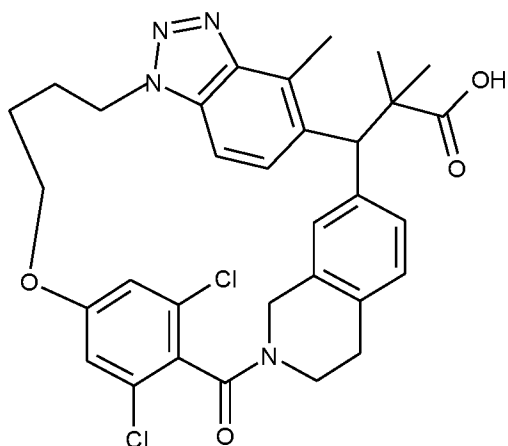
25 2-Метил-2-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]пропанова кислота



- Приклад 45
 2-Метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-
 5 тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-
 декаен-2-іл]пропанова кислота



- 10 Приклад 46
 2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-15-окса-8,9,10,21-
 тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-
 декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота

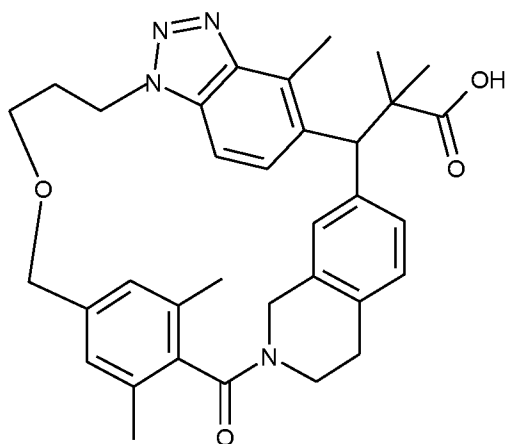


15

Приклад 47

2-Метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]пропанова кислота

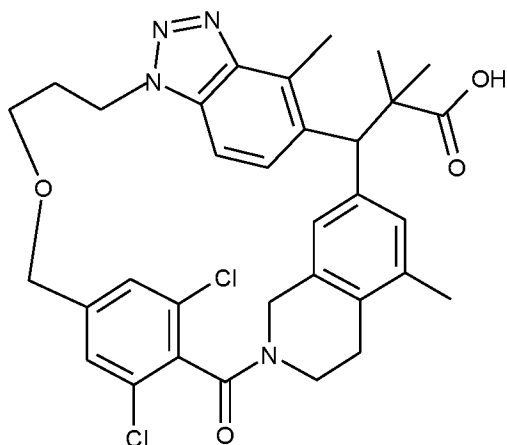
5



Приклад 48

2-[18,30-Дихлор-25,32-диметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота

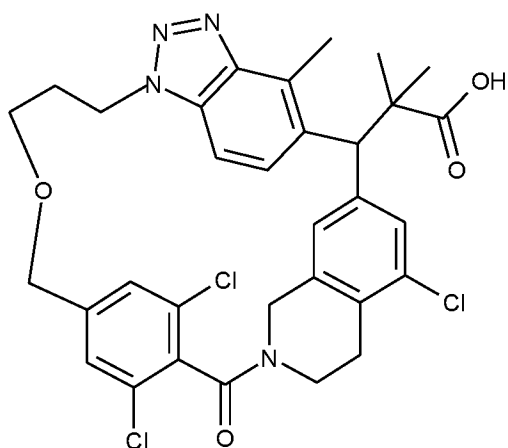
10



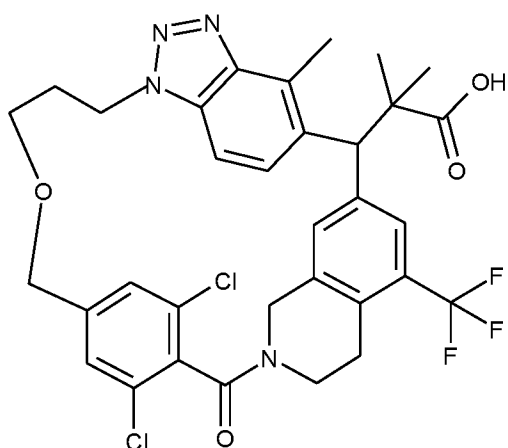
Приклад 49

2-Метил-2-[18,25,30-трихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]пропанова кислота

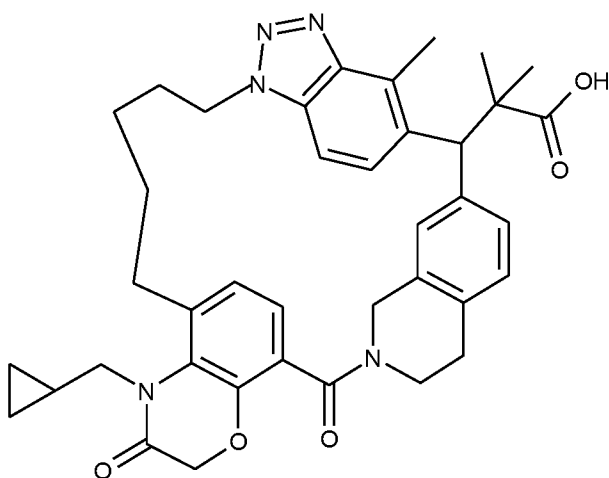
15



- Приклад 50
 2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-25-(трифторметил)-14-окса-8,9,10,21-
 5 тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-
 декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота

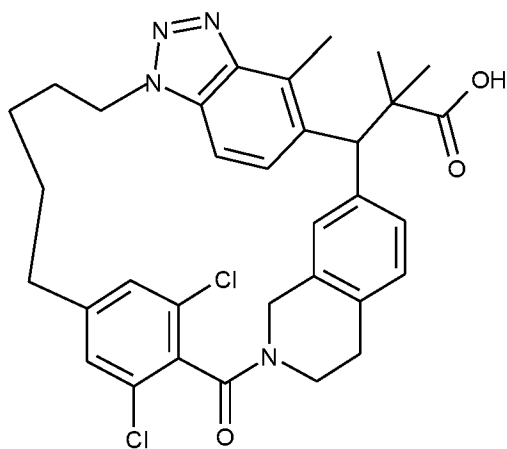


- 10 Приклад 51
 2-[8-(Циклопропілметил)-34-метил-2,7-діоксо-5-окса-1,8,16,17,18-
 пентаазагептацикло[23.5.3.2^{3,10}.1^{19,23}.0^{4,9}.0^{16,20}.0^{28,32}]гексатриаконта-
 3,9,17,19(34),20,22,25,27,32,35-декаен-24-іл]-2-метилпропанова кислота



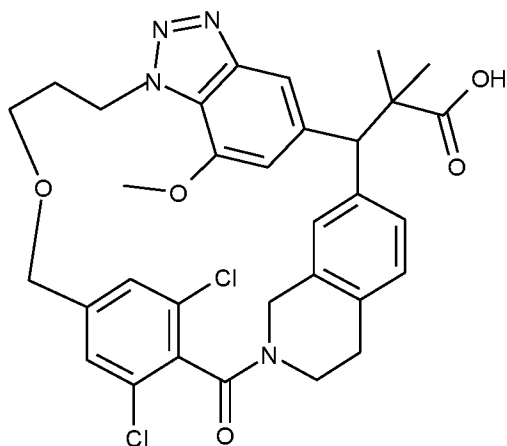
Приклад 52
 2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота

5



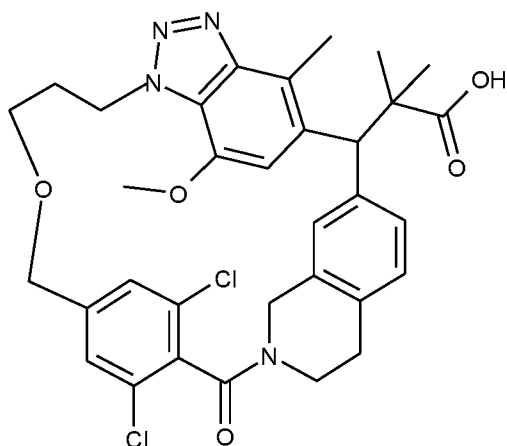
Приклад 53
 2-[18,30-Дихлор-5-метокси-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота

10



Приклад 54
 2-[18,30-Дихлор-5-метокси-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота

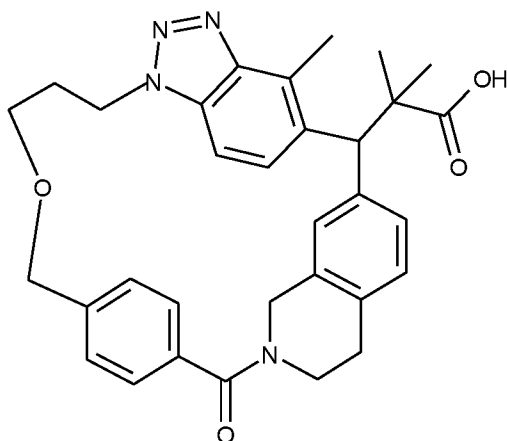
15



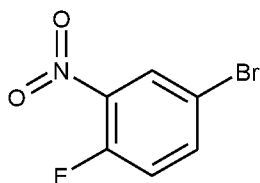
Приклад 55

2-Метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропанова кислота

<Хіральна, синтез з хірального метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропанату (короткий час утримування)>



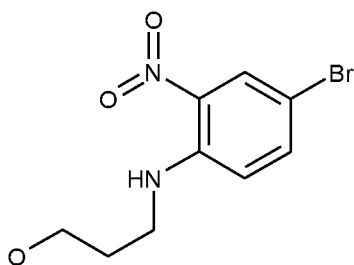
А) 1-Бром-4-фтор-2-метил-3-нітробензол



До розчину 1-фтор-3-метил-2-нітробензолу (10 г) у TFA (23 мл) та H₂SO₄ (10 мл) додавали NBS (14 г) при температурі 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш виливали в лід. Осад відфільтровували, промивали водою, і одержували вказану в заголовку сполуку (14 г) у вигляді твердої речовини білою кольору.

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆): 6 2,34 (3H, s), 7,46(1 H, t, J=9,3 Гц), 7,93-7,97 (1H, m).

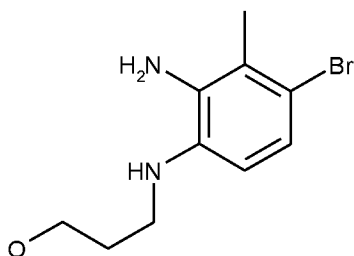
В) 3-[(4-Бром-3-метил-2-нітрофеніл)аміно]пропан-1-ол



До розчину 1-бром-4-фтор-2-метил-3-нітробензолу (14 г) у DMF (150 мл) додавали K_2CO_3 (16,655 г) та 3-амінопропанол (6 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при температурі 80 °C протягом ночі. Після завершення реакції до реакційної маси додавали крижану воду при температурі 0 °C. Осад відфільтровували, і промивали водою. Залишок упарювали, промивали н-пентаном, і одержувати вказану в заголовку сполуку (14 г) у вигляді твердої речовини помаранчевого кольору.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 1,68 (2H, q, $J=5,9$ Гц), 2,24 (3H, s), 3,17 (2H, q, $J=6,0$ Гц), 3,44 (2H, q, $J=5,1$ Гц), 4,58-4,60 (1H, m), 6,22 (1H, br s), 6,73 (1H, d, $J=9,1$ Гц), 7,54 (1H, d, $J=9,0$ Гц), MS m/z 289,2 $[M+H]^+$.

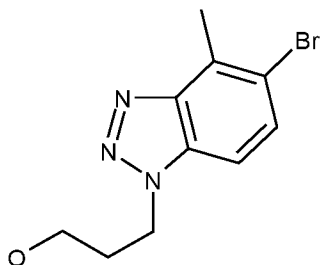
C) 3-[(2-Аміно-4-бром-3-метилфеніл)аміно]пропан-1-ол



До перемішаного розчину 3-[(4-бром-3-метил-2-нітрофеніл)аміно] пропан-1-олу (14,6 г) в етанолі (150 мл) та воді (80 мл) додавали залізо (14,1 г) і NH_4Cl (27 г) при температурі 25 °C, і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, і розчинник випаровували. Залишок гасили насиченим водним розчином $NaHCO_3$. Водний шар екстрагували етилацетатом (50 мл×3). Сукупний органічний шар промивали розсоллом, сушили над безводним Na_2SO_4 , упарювали при зниженому тиску, і одержували вказану в заголовку сполуку (11,8г) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

^1H ЯМР(400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 1,69-1,76 (2H, quin, $J=6,6$ Гц), 2,15 (3H, s), 3,18 (2H, q, $J=6,5$ Гц), 3,49 (2H, q, $J=5,7$ Гц), 4,45-4,48 (1H, m), 4,53-4,64 (3H, m), 6,25 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 6,70 (1H, d, $J=8,4$ Гц). MS m/z 258,9 $[M+H]^+$.

D) 3-(5-Бром-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)пропан-1-ол

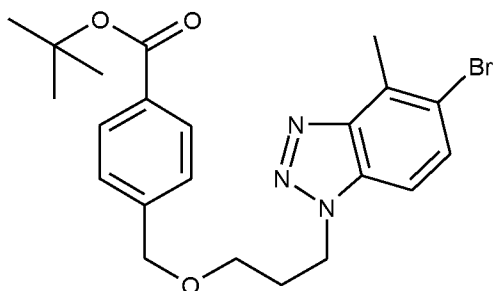


До розчин 3-[(2-аміно-4-бром-3-метилфеніл)аміно]пропан-1-олу (12 г) у 6N HCl (122 мл) повільно додавали розчин $NaNO_2$ (6,4 г) у воді (36 мл) при температурі 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізовували 4N $NaOH$ при температурі 0 °C. Водний шар екстрагували $EtOAc$, об'єднану органічну речовину промивали розсоллом, сушили над безводним Na_2SO_4 , і концентрувати при зниженому тиску.

Неочищений продукт очищали на колонці з силікагелем (120 г. 60 % EtOAc/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (11 г) у вигляді твердої речовини коричневою кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 2,03 (2H, quin, J=6,4 Гц), 2,71 (3H, s), 3,39 (2H, q, J=5,5 Гц), 4,66 (1H, br t, J=4,7 Гц), 4,74 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,68 (2H, s). MS m/z 270,1 [M+H]⁺.

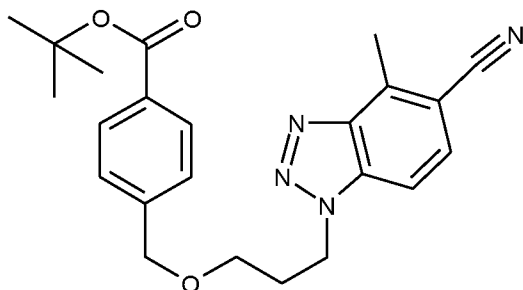
5 E) 4-[[3-(5-Бром-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)пропокси]метил]бензоат



10 До перемішаного розчину 3-(5-бром-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)пропан-1-олу (11,4 г) в THF (250 мл) додавали NaH (60 % в маслі, 10,12 г) при температурі 0 °С, і перемішувати при температурі 25 °С протягом 1 год. До цього розчину додавали TBAI (31 г) і трет-бутил-4-(бромметил)бензоат (22,8г) при температурі 0 °С, і перемішували при температурі 25 °С протягом 4 год. Реакційну суміш гасили льодом. Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднану органічну речовину промивали розсолон: сушили над безводним Na₂SO₄, і концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали 15 хроматографією на колонці з силікагелем (SiO₂; 10 % EtOAc/гексани), і одержувати вказану в заголовку сполуку (16 г) у вигляді рідини світло-жовтого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,54 (9H, s), 2,17-2,23 (2H, m), 2,67 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=5,7 Гц), 4,43 (2H, s), 4,78 (2H, t, J=6,5 Гц), 7,25 (2H, d, J=8,1 Гц), 7,65 (2H, m), 7,80 (2H, d, J=8,1 Гц), MS m/z 460,1 [M+H]⁺.

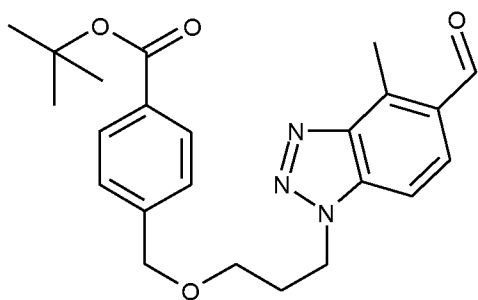
20 F) трет-Бутил-4-[[3-(5-ціано-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)пропокси]метил]бензоат



25 У висушену у печі герметично закриту пробірку до розчину трет-бутил-4-[[3-(5-бром-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)пропокси]метил]бензоату (15 г) в DMA (125 мл) додавали Zn(CN)₂ (2,3 г), цинковий пил (0,637 г) при температурі 25 °С, і реакційну суміш знегажували в атмосфері аргону протягом 10 хв. До цієї суміші додавали Pd₂(dba)₃ (1,495 г), потім dppf (1,8 г) при температурі 25 °С, і реакційну суміш гріли при температурі 150 °С протягом 6 год. Реакційну суміш охолоджувати до температури 25 °С, фільтрувати через целіт, і промивали EtOAc. Фільтрат розбавляли водою (у 10 разів), і перемішували протягом 30 хв. Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднану органічну речовину промивали водою, розсолон, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, і фільтрат концентрувати при зниженому тиску. Одержаний 30 таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO₂, 20-25 % EtOAc/гексан), і одержувати вказану в заголовку сполуку (10 г) у вигляді безбарвного липкого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,54 (9H, s), 2,22 (2H, t, J=6,1 Гц), 2,83-2,85 (3H, m), 3,44 (2H, t, J=5,7 Гц), 4,40 (2H, s), 4,84 (2H, t, J=6,5 Гц), 7,21 (2H, d, J=8,1 Гц), 7,77-7,80 (4H, m), MS m/z 407,0 [M+H]⁺.

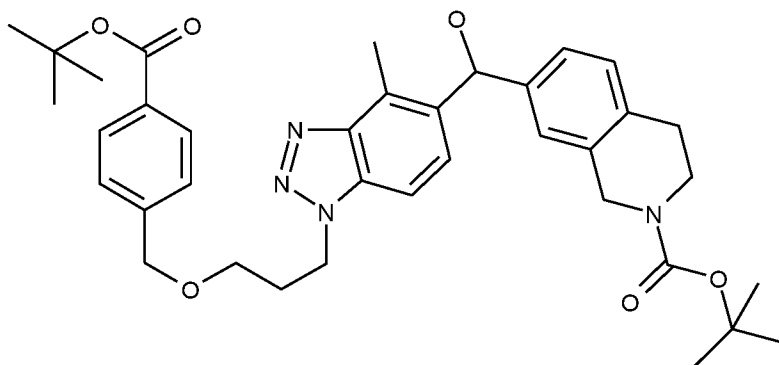
40 G) трет-Бутил-4-[[3-(5-форміл-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)пропокси]метил]бензоат



До перемішаного розчину 4-[[3-(5-ціано-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)пропокси]метил]бензоату (4,7 г) у піридині (85 мл) додавали АсОН (85 мл), воду (85 мл), а потім нікель Релея (у воді, 47 мл) при температурі 25 °С. Реакційну суміш перемішували під позитивним тиском водню з еластичної камери протягом 24 годин при температурі 25 °С. Перебіг реакції оцінювали лише із застосуванням LC/MS. Після завершення реакції (за результатами LC/MS) реакційну суміш фільтрували через целіт, і промивали EtOAc. Фільтрат розбавляють етилацетатом, промивали 0,5М лимонною кислотою, насиченим водним розчином NaHCO₃, об'єднану органічну речовину промивали водою, розсолон, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO₂, 30-35 % EtOAc/гексан), і одержувати вказану в заголовку сполуку (2,3 г) у вигляді масла коричневого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,54 (9H, s), 2,21-2,26 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,43 (2H, t, J=5,8 Гц), 4,43 (2H, s), 4,82 (2H, t, J=6,6 Гц), 7,28 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,77-7,80 (3H, m), 7,92(1 H, d, J=8,6 Гц), 10,43 (1H, s). MS m/z 410,4 [M+H]⁺.

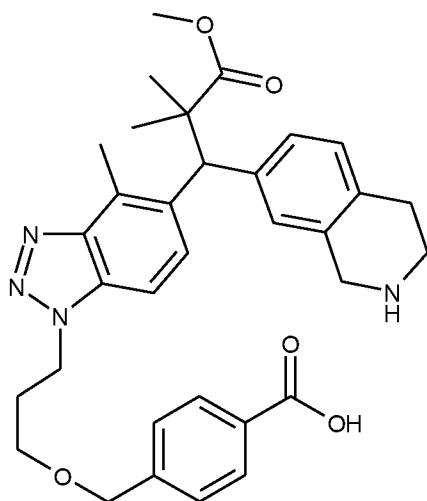
Н) трет-Бутил-7-({1-[3-({4-[(трет-бутоксикарбоніл)феніл]метокси)пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-іл}(гідрокси)метил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоксилат



До знегаженого розчину трет-бутил-4-[[3-(5-форміл-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)пропокси]метил]бензоату (2,6 г) у суміші CPME (60 мл) та води (12 мл) додавали трет-бутил-7-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоксилат (6,8 г), K₃PO₄ (4,04 г) при температурі 25 °С. До вкчаного розчину додавали [RhCl(COD)]₂ (627 мг), і реакційну суміш гріли при температурі 50 °С протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджують до температури 25 °С, і гасять насиченим водним розчином NH₄Cl. Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднану органічну речовину промивали водою, розсолон, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO₂, 25 % EtOAc/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (2 г) у вигляді липкої твердої речовини світло-жовтою кольору

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,39 (9H, s), 1,53 (9H, s), 2,19-2,16 (2H, m), 2,68-2,72 (5H, m), 3,41 (2H, t, J=5,88 Гц), 3,48-3,51 (2H, m), 4,42-4,46 (4H, m), 4,74 (2H, t, J=6,68 Гц), 5,87-5,88 (1H, m), 6,03-6,04 (1H, m), 7,04-7,12 (3H, m), 7,34 (2H, d, J=8,04 Гц), 7,58 (2H, s), 7,83 (2H, d, J=8,12 Гц). MS m/z 643,1 (M+H)⁺.

І) 4-[[3-[5-[3-Метокси-2,2-диметил-3-оксо-1-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]бензойна кислота



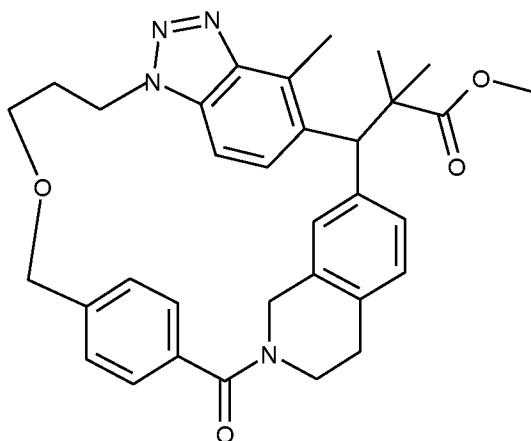
До перемішаного розчину трет-бутил-7-((1-[3-((трет-
 5 бутокси)карбоніл)феніл]метокси)пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-іл)(гідрокси)метил)-
 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоксилату (700 мг) у DCM (30 мл) додавали [(1-метокси-2-
 метилпроп-1-ен-1-іл)окси]триметилсилан (1,2 мл) і TiCl_4 (1М в DCM, 2,4 мл) при температурі
 0 °С, і реакційну суміш перемішували при температурі 0 °С протягом 5 хв. Після завершення
 реакції (за результатами TCMS та TLC) реакційну суміш гасили водою. Водний шар
 10 підлюговували насиченим розчином NaHCO_3 (pH~8), і фільтрували через шар целіту. Після
 фільтрування водний шар екстрагували 10 % MeOH/DCM (3 × 50 мл), об'єднаний органічний
 шар промивати розсолон, сушили над безводним Na_2SO_4 , і упарювали до одержання суміші,
 яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

До суміші в діоксані (6 мл) краплями додавали 4М розчин HCl /діоксан (6 мл) при температурі
 25 °С, і цю реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 2 год. Після
 15 завершення реакції (за результатами LC/MS) леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і
 одержаний таким чином неочищений продукт очищали із застосуванням препаративної HPLC з
 оберненою фазою, і одержували вказану в заголовку сполуку (250 мг) у вигляді твердої
 речовини не зовсім білого кольору.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,24-1,29 (6H, m), 2,18 (2H, t, $J=5,8$ Гц), 2,67-2,71 (5H, m),
 20 3,07-3,08 (2H, m), 3,33-3,42 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,28-4,38 (2H, m), 4,70-4,73 (3H, m),
 6,95 (1H, d, $J=7,7$ Гц), 7,01-7,09 (4H, m), 7,47-7,54 (2H, m), 7,61 (2H, d, $J=7,9$ Гц).

MS m/z 571.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-
 тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-
 25 декаен-2-іл]пропаноат (короткий час утримування) і метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-
 8,9,10,21-тетраазагексаиикло[19.53.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-
 1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноат (тривати час утримування)



До розчину НАТУ (406 мг) в DMF (15 мл) додавали суміш 4-[[3-[5-[3-метокси-2,2-диметил-3-оксо-1-

[1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]пропіл)-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокс]метил]бензойної кислоти (500 мг) і N,N-диізопропілетиламіну (0,74 мл) в DMF (32 мл) при температурі 25 °С із застосуванням шприцевого насоса протягом 1 год., і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 3 год. Після завершення реакції (за результатами LC/MS) реакційну суміш розбавляли насиченим розчином NaHCO₃. Водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали розсоллом, сушили над безводним Na₂SO₄, і упарювати при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали із застосуванням хіральної HPLC з нормальною фазою (метод C), і одержували метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраатагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноат (короткий час утримування) (55 мг) і метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноат (тривалий час утримування) (45 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраатагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноат (короткий час утримування)

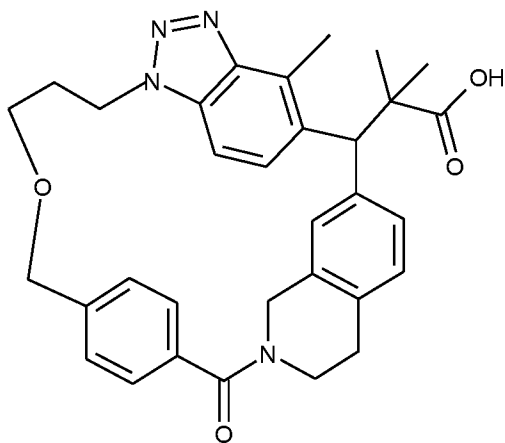
¹H ЯМР (400М Гц, DMSO-d₆): δ 1,22-1,34 (6H, m), 2,32-2,36 (2H, m), 2,90 (2H, br s), 3,35-3,38 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,50-3,65 (1H, m), 3,86-3,90 (1H, m), 4,00-4,03 (2H, m), 4,10-4,14 (1H, m), 4,25-4,29 (1H, m), 4,37-4,40 (1H, m), 4,76-4,78 (3H, m), 6,17 (1H, s), 6,66 (2H, d, J=7,8 Гц), 6,76 (2H, d, J=8,1 Гц), 7,18 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,31 (1H, d, J=6,5 Гц), 7,41 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,61 (1H, d, J=8,9 Гц). MS m/z 553.0 [M+H]⁺.

Метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноат (тривалий час утримування)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,22-1,34 (6H, m), 2,32-2,36 (1H, m), 2,90-2,95 (2H, m), 3,35-3,38 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,62-3,63 (1H, m), 3,86-3,90 (1H, m), 4,00-4,03 (2H, m), 4,10-4,14 (1H, m), 4,26-4,29 (1H, m), 4,37-4,40 (1H, m), 4,78 (3H, s), 6,17 (1H, s), 6,66 (2H, d, J=7,5 Гц), 6,76 (2H, d, J=7,8 Гц), 7,18 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,31 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,41 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,61 (1H, d, J=8,8 Гц). MS m/z 553,2 [M+H]⁺.

К) 2-Метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраатагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропанова кислота

<Хіральна, синтез з хірального метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноату (короткий час утримування)>



До перемішуваного розчину хірального метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраатагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-

1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноату (короткий час утримування) (80 мг) в DMSO (1,5 мл) додавали TMSOK (92 мг) при температурі 25 °С, і реакційну суміш гріли при температурі 50 °С протягом 3 год. Після завершення реакції (за результатами TLC та LC/MS) реакційну суміш охолоджувати до температури 25 °С. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, і нейтралізовувати 1н HCl. Водний шар екстрагувати EtOAc. Об'єднаний органічний шар

промивали розсоллом, сушили над безводним Na_2SO_3 , і упарювати при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищати із застосуванням препаративної HPLC з оберненою фазою (метод А), і одержувати вказану в заголовку сполуку (21,15 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору.

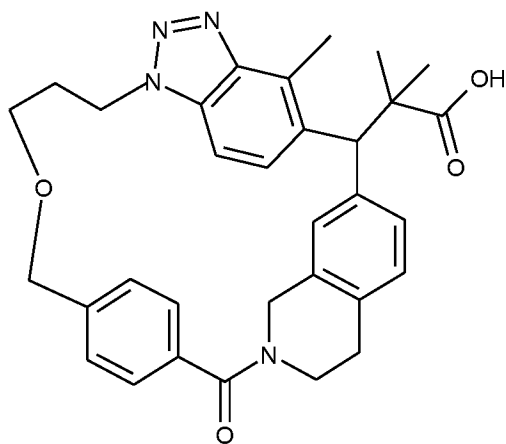
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 1,22-1,32 (6H, m), 2,36 (2H, br s), 2,90 (2H, br s), 3,35-3,38 (4H, m), 3,65-3,67 (1H, m), 3,86-3,96 (3H, m), 4,08-4,12 (1H, m), 4,25-4,28 (1H, m), 4,37-4,40 (1H, m), 4,76-4,79 (3H, m), 6,13 (1H, s), 6,67 (2H, d, $J=7,4$ Гц), 6,76 (2H, d, $J=7,7$ Гц), 7,18 (1H, d, $J=7,7$ Гц), 7,37 (1H, d, $J=7,5$ Гц), 7,47 (1H, d, $J=8,6$ Гц), 7,61 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 12,35 (1H, bs). MS m/z 539,4 $[M+H]^+$.

Приклад 56

2-Метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-

тетраатагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1 (27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропанова кислота

<Хіральна, синтез з хіального метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраатагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропанату (тривалий час утримування)>



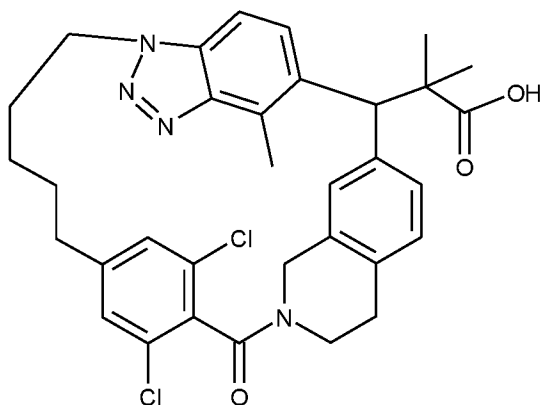
До перемішаного розчину хіального метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраатагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропанату (тривалий час утримування) (73 мг) в DMSO (1,5мл) додавали TMSOK (84 мг) при температурі 25 °C, і реакційну суміш гріли при температурі 50 °C протягом 3 год. Після завершення реакції (за результатами TLC та LC/MS) реакційну суміш охолоджували до температури 25 °C. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, і нейтралізовували 1н HCl. Водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали розсоллом, сушили над безводним Na_2SO_4 , і упарювали при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали із застосуванням препаративної HPLC з оберненою фазою (метод А), і одержували вказану в заголовку сполуку (16,42 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 1,18-1,32 (6H, m), 2,36 (2H, br s), 2,90 (2H, br s), 3,35-3,38 (4H, m), 3,64 (1H, br s), 3,86-3,99 (3H, m), 4,09-4,12 (1H, m), 4,25-4,28 (1H, m), 4,37-4,40 (1H, m), 4,76-4,79 (3H, m), 6,13 (1H, s), 6,67 (2H, d, $J=7,6$ Гц), 6,76 (2H, d, $J=7,7$ Гц), 7,18 (1H, d, $J=7,6$ Гц), 7,37 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 7,47 (1H, d, $J=8,6$ Гц), 7,61 (1H, d, $J=8,7$ Гц), 12,35 (1H, bs). MS m/z 539,4 $[M+H]^+$.

Приклад 57

2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-8,9,10,21-

тетраатагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-2-метилпропаногіа кислота

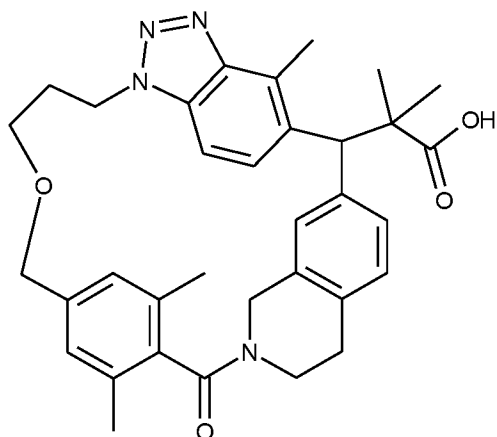


Сполуки Прикладів 57 можуть бути одержані за методами одержання, описаними в цьому описі, методом, показаним у згаданих прикладах, або за методами, аналогічними їм.

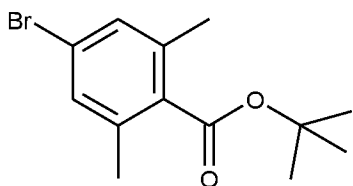
5 Приклад 58

2-Метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраатагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропанова кислота

10 <Хіральна, синтез з хірального метил-2-метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраатагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноату (короткий час утримування)>



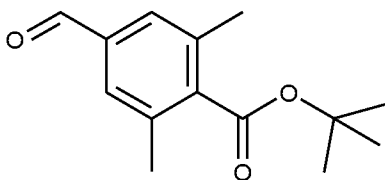
15 А) трет-Бутил-4-бром-2,6-диметилбензоат



20 Розчин 4-бром-2,6-диметилбензойної кислоти (1 г) у толуолі (10 мл) нагрівали до температури 100 °С протягом 1 год. До цього розчину краплями у нагрітому стані додавали розчин N,N-диметилформамід-ди-трет-бутилацеталю (6,2 мл) у толуолі (5 мл), і реакційну суміш перемішували ще 1 год при цій температурі. Після завершення реакції (за результатами TLC) леткі речовини випаровували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO₂, 40 г, 12 % EtOAc/гексан), і одержувати вказану в заголовку сполуку (840 мг) у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,53 (9H, s), 2,24 (6H, s), 7,32 (2H, s).

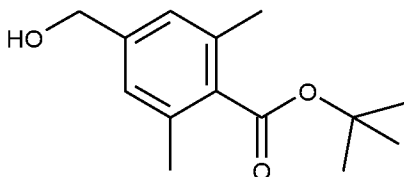
В) трет-Бутил-4-форміл-2,6-диметилбензоат



До перемішаного розчину трет-бутил-4-бром-2,6-диметилбензоату (2 г) в THF (20 мл) додавали n-BuLi (1,6М у гексані) (4,4 мл) при температурі -78 °С, і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 15 хв. До цієї суміші додавали DMF (1,1 мл) при температурі -78 °С, і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 15 хв. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH₄Cl, і екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали розсолон, сушили над безводним Na₂SO₄, і концентрували при зниженому тиску, і одержували вказану в заголовку сполуку (1,5 г) у вигляді твердої речовини коричневого кольору, яку використовували на наступному етапі без очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,56 (9H, s), 2,33 (6H, s), 7,62 (2H, s), 9,95 (1 H, s).

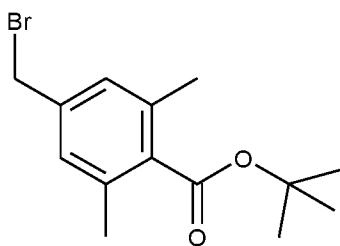
С) трет-Бутил-4-[гідроксиметил]-2,6-диметилбензоат



До перемішаного розчину трет-бутил-4-форміл-2,6-диметилбензоату (3,8 г) в метанолі (35 мл) повільно порціями додавали NaBH₄ (676 мг) при температурі 0 °С, і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 20 хв. Після завершення реакції (за результатами TLC) леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Затишок розчиняли в крижаній воді. Водний шар екстрагувати EtOAc. Органічний шар промивали розсолон, сушили над безводним Na₂SO₄, і концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO₂, 40 г, 15 % EtOAc/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (2,7 г) у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,54 (9H, s), 2,23 (6H, s), 4,42 (2H, d, J=5,6 Гц), 5,16 (1H, J=5,6Гц), 6,90 (2H, s).

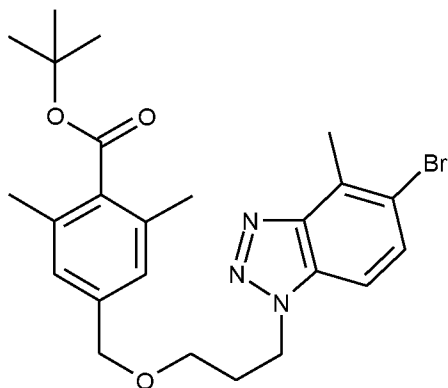
Д) трет-Бутил-4-[бромметил]-2,6-диметилбензоат



До перемішаного розчину трет-бутил-4-[гідроксиметил]-2,6-диметилбензоату (2,8 г) в THF (60 мл) додавали спочатку PPh₃ (3,734 г), а потім CBr₄ (5,9 г) при температурі 0 °С, і реакційну суміш перемішували при температурі 0 °С протягом 30 хв. Після завершення реакції (за результатами TLC) леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO₂, 40 г, 12 % EtOAc/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (3 г) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,54 (9H, s), 2,23 (6H, s), 4,62 (2H, s), 7,15 (2H, s).

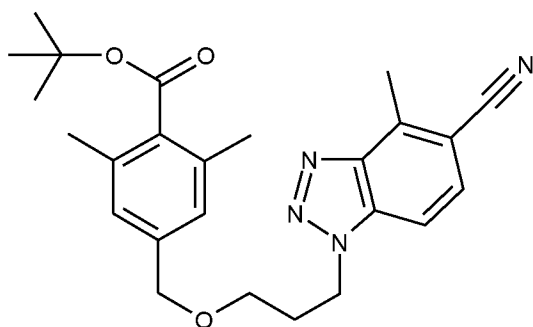
Е) трет-Бутил-4-[[3-[5-бром-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]-2,6-диметилбензоат



До перемішаного розчину 3-(5-бром-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)пропан-1-олу (7,2 г) в DMF (50 мл) додавали NaH (1,28 г) при температурі 0 °С, і реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при цій температурі. До цієї суміші додавали трет-бутил-4-(бромметил)-2,6-диметилбензоат (8 г), і цю реакційну суміш додатково перемішували протягом 2,5 год при тій самій температурі. Після завершення реакції (за результатами TLC та LC/MS) реакційну суміш гасили крижаною водою. Водний шар екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над безводним Na₂SO₄, і концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO₂; 120 г; 30 % EtOAc/гексан), і одержувані вказану в заголовку сполуку (11 г) у вигляді коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,54 (9H, s), 2,16-2,21 (8H, m), 2,70 (3H, s), 3,38 (2H, t, J=5,8 Гц), 4,31 (2H, s), 4,77 (2H, t, J=6,6 Гц), 6,89 (2H, s), 7,79-7,87 (2H, m), MS m/z 489,3 [M+H]⁺.

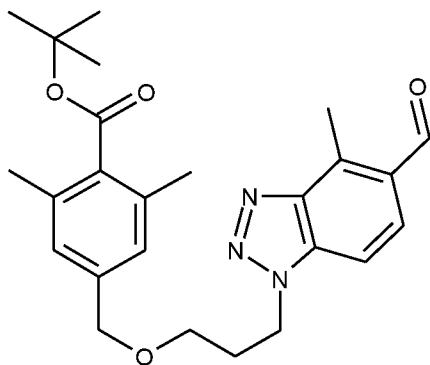
F) трет-Бутил-4-[[3-[5-ціано-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]-2,6-диметилбензоат



До перемішаного розчину трет-бутил-4-[[3-[5-бром-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]-2,6-диметилбензоату (6 г) в DMA (30 мл) додавали Zn(CN)₂ (866 мг) і цинковий пил (240 мг) при температурі 25 °С, і реакційну суміш знегажували в атмосфері аргону протягом 10 хв. До цієї реакційної суміші додавали спочатку Pd₂(dba)₃ (563 мг), потім dppf (681 мі) при температурі 25 °С, і реакційну суміш гріли при температурі 150 °С протягом 6 год. Після завершення реакції (за результатами TLC та LC/MS) реакційну суміш охолоджували до температури 25 °С, фільтрували через целіт, і промивали EtOAc. Фільтрат розбавляли водою (у 10 разів), і перемішували протягом 30 хв. Водний шар екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO₂, 40 г, 20-25 % EtOAc/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (3 г) у вигляді безбарвною липкого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,54 (9H, s), 2,16-2,21 (8H, m), 2,85 (3H, s), 3,41 (2H, t, J=5,8 Гц), 4,26 (2H, s), 4,83 (2H, t, J=6,6 Гц), 6,84 (2H, s), 7,78 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,93 (1H, d, J=8,7 Гц). MS m/z 435,0 [M+H]⁺.

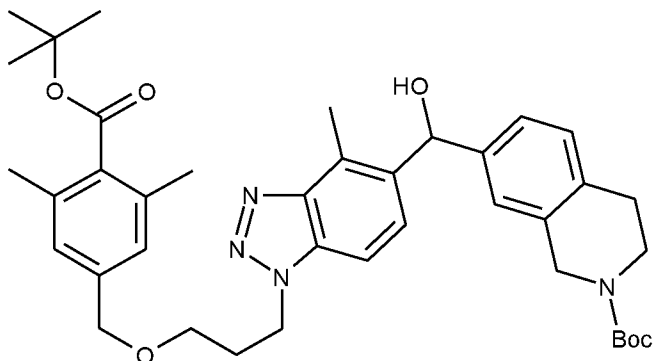
G) трет-Бутил-4-[[3-[5-форміл-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]-2,6-диметилбензоат



До перемішаного розчину трет-бутил-4-[[3-[5-ціано-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]-2,6-диметилбензоату (3 г) у суміші піридину (120 мл), АсОН (60 мл) і води (60 мл) додавали спочатку NaPO_2H_2 (6 г), а потім нікель Ренея (у воді) (15 мл), і реакційну суміш перемішували при температурі 50 °С протягом 1 год. Після завершення реакції (за результатами TLC та LC/MS), реакційну суміш фільтрували через целіт, і промивали EtOAc. Фільтрат розбавляли етилацетатом, промивали 0,5М водним розчином лимонної кислоти, насиченим водним розчином NaHCO_3 , водою та розсолем. Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO_2 , 40 г, 30-35 % EtOAc/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (2,1 г) у вигляді коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 2,17-2,20 (8H, m), 3,05 (3H, s), 3,40 (2H, t, $J=5,8$ Гц), 4,30 (2H, s), 4,81 (2H, t, $J=6,6$ Гц), 6,88 (2H, s), 7,78 (1H, d, $J=8,6$ Гц), 7,93 (1H, d, $J=8,6$ Гц), 10,44 (1H, s). MS m/z 438,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

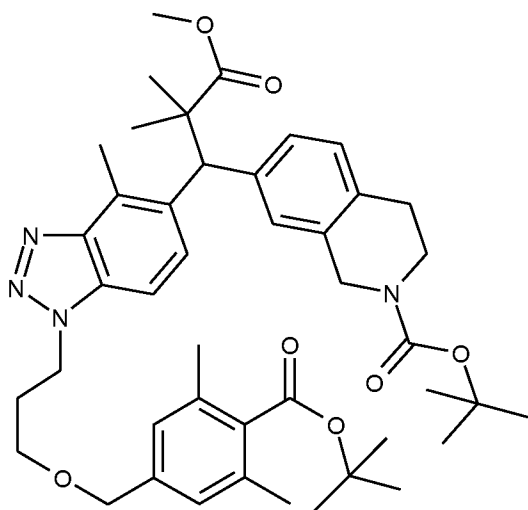
Н) трет-Бутил-7-[[1[3-[[4-[[трет-бутоксикарбоніл]-3,5-диметилфеніл]метокси]пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-іл][гідрокси]метил]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоксилат



До знегаженого розчину трет-бутил-4-[[3-[5-форміл-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]-2,6-диметилбензоату (700 мг) в суміш CPME (45 мл) і води (9 мл) додавали спочатку трет-бутил-7-[тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоксилат (1,725 г), а потім K_3PO_4 (1,02 г) та $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (158 мг) при температурі 25 °С. Реакційну суміш гріли при температурі 50 °С протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до температури 25 °С, і гасили насиченим NH_4Cl . Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсолем, сушили над безводним Na_2SO_4 , і концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO_2 , 12 г, 25 % EtOAc/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (500 мг) у вигляді липкої твердої речовини світло-жовтого кольору.

MS m/z 671,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

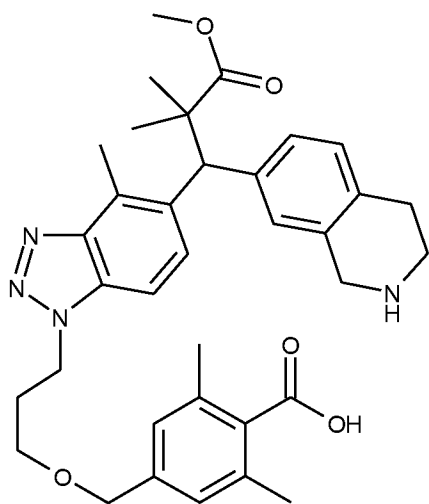
І) трет-Бутил-7-[[1-[1[3-[[4-[[трет-бутоксикарбоніл]-3,5-диметилфеніл]метокси]пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-іл]-3-метокси-2,2-диметил-3-оксипропіл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоксилат



До перемішаного розчину трет-бутил-7-[[1-[3-[[4-[[трет-бутоксикарбоніл]-3,5-
 5 диметилфеніл]метокси]пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-іл][гідрокси]метил]-1,2,3,4-
 тетрагидрохінолін-2-карбоксилат (550 мг) у DCM (30 мл) додавали спочатку [[1-метокси-2-
 метилпроп-1-ен-1-іл]окси]триметилсилан (0,9 мл), потім TiCl_4 (1M у DCM, 1,8 мл) при
 температурі -10°C , і цю реакційну суміш перемішували при температурі -10°C протягом 5 хв.
 Після завершення реакції (за результатами LC/MS та TLC) реакційну суміш гасили водою.
 10 Водний шар підлюговували насиченим водним розчином NaHCO_3 (pH~8), і фільтрували через
 шар целіту. Водний шар екстрагували 10 % MeOH/DCM (3x100мл), об'єднаний органічний шар
 промивали розсолон, сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрувала у вакуумі, і одержували
 вказану в заголовку сполуку (600 мг) у вигляді твердої речовини світло-сірого кольору, яку
 використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

MS m/z 755,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 J) 4-[[3-[5-[3-Метокси-2,2-диметил-3-оксо-1-[1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл]пропіл]-4-метил-
 1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]-2,6-диметилбензойна кислота

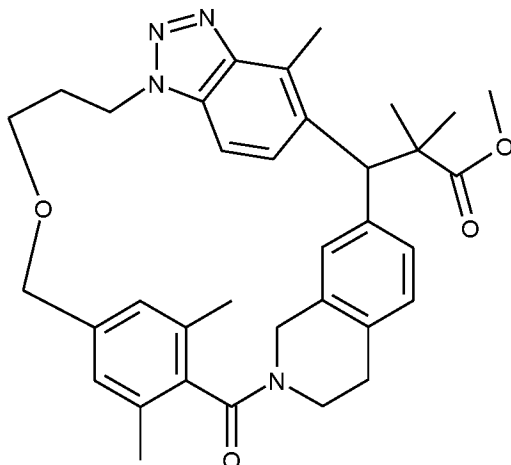


20 До перемішаного розчину трет-бутил-1-[1-[3-[[4-[[трет-бутоксикарбоніл]-3,5-
 диметилфеніл]метокси]пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-іл]-3-метокси-2,2-диметил-3-
 оксопропіл]-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-2-карбоксилату (1,4 г) в діоксані (14 мл) краплями
 додавали HCl (4M в діоксані, 14 мл) при температурі 25°C , і реакційну суміш перемішували при
 цій температурі протягом 2 год. Після завершення реакції (за результатами LC/MS) леткі
 25 речовини видаляли при зниженому тиску, і одержаний таким чином неочищений продукт
 очищали із застосуванням препаративної HPLC з оберненою фазою (метод А), і одержували
 вказану в заголовку сполуку (600 мг) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,24-1,30 (6H, m), 1,61 (6H, s), 2,23-2,25 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,90 (2H, br s), 3,13-3,33 (5H, m), 3,42 (5H, s), 3,82-3,86 (1H, m), 4,02-4,05 (1H, m), 4,31-4,34 (1H, m), 4,69-4,73 (3H, m), 6,18 (2H, s), 6,73 (1H, s), 7,07 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,34 (1H, d, J=7,0 Гц), 7,54 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,62 (1H, d, J=8,7 Гц), MS m/z 599,1 [M+H]⁺.

5 К) Метил-2-метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраатагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноат (короткий час утримування)

10 L) Метил-2-метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноат (тривалий час утримування)

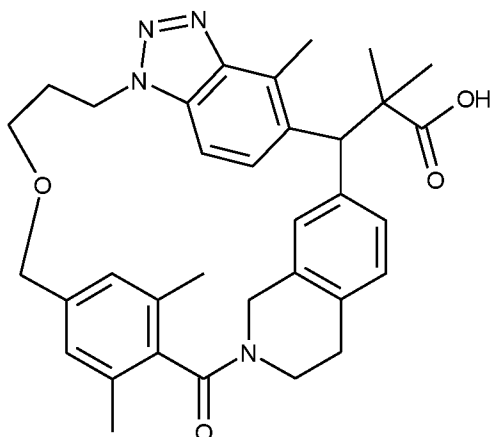


15 До перемішаного розчину НАТУ (330,643 мг) у DMF (10 мл) додавати суміш 4-[[3-[5-[3-метокси-2,2-диметил-3-оксо-1-[1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]бензойної кислоти (400 мг, 0,669 ммоль) і N,N-диізопропілетиламіну (0,437 мл, 2,508 ммоль) в DMF (12 мл) шприцевим насосом протягом 1 год при температурі 25 °С, і цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Після завершення реакції (за результатами LC/MS), реакційну суміш розбавляли насиченим розчином NaHCO₃. Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднаний органічний шар промивали розсолон, сушили над безводним Na₂SO₄, і упарювали при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали із застосуванням хіральної препаративної HPLC з нормальною фазою (метод C), і одержувати метил-2-метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраатагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноат (короткий час утримування) (55 мг) та метил-2-метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноат (тривалий час утримування) (60 мг).

25 Метил-2-метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноат (короткий час утримування)
MS m/z 581,0 [M+H]⁺.

30 Метил-2-метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноат (тривалий час утримування)
MS m/z 580,9 [M+H]⁺.

35 M) 2-Метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраатагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропанова кислота
40 <Хіральна, синтез з хірального метил-2-метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноату (короткий час утримування)>



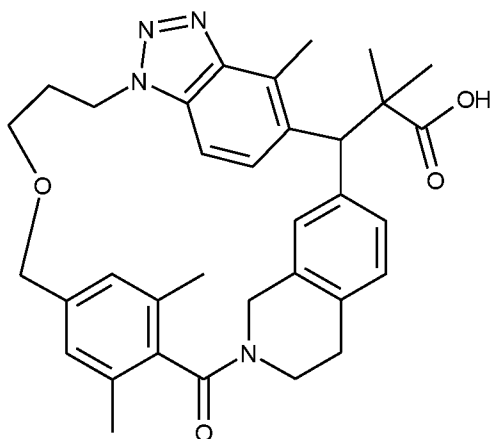
До перемішаного розчину метил-2-метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноату (короткий час утримування) (121 мг) в DMSO (2,3 мл) додавали TMSOK (133,82 мг) при температурі 25 °С, і реакційну суміш гріли при температурі 50 °С протягом 3 год. Після завершення реакції (за результатами TLC та LC/MS) реакційну суміш охолоджували до температури 25 °С. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, і нейтралізовували 1н HCl. Органічний шар відокремлювали, і водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали розсоллом, сушили над безводним Na₂SO₄, і концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищати із застосуванням препаративної HPLC з оберненою фазою (метод А), і одержували вказану в заголовку сполуку (40 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,15 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,92 (3H, s), 2,39 (5H, br s), 2,90 (2H, t, J=6,4 Гц), 3,34-3,35 (2H, m), 3,52-3,63 (2H, m), 3,98-4,25 (4H, m), 4,68-4,73 (2H, m), 4,80-4,85 (1H, m), 5,84 (1H, s), 5,94 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,15 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,32-7,38 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,7 Гц), 12,30 (1 H, br s), MS m/z 567,5 [M+H]⁺.

Приклад 59

2-Метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропанова кислота

<Хірапна, синтез з хірального метил-2-метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноату (тривалий час утримування)>



До перемішаного розчину метил-2-метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноату (тривалий час утримування) (100 мг) у DMSO (1,8 мл) додавали TMSOK (110,59 мг) при температурі 25 °С, і реакційну суміш гріли при температурі 50 °С протягом 3 год. Після завершення реакції (за результатами TLC та LC/MS) реакційну суміш охолоджували до температури 25 °С. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, і нейтралізовували 1н HCl. Водний шар

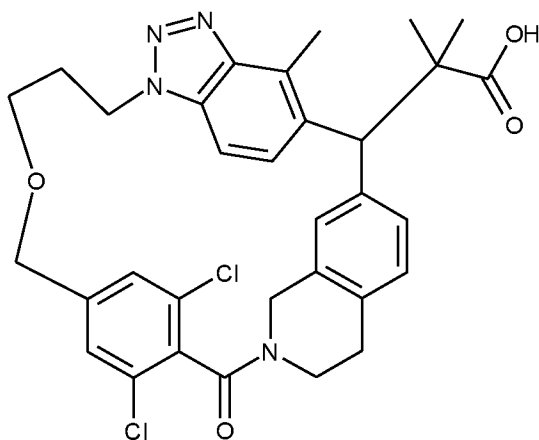
екстрагувати EtOAc. Органічний шар промивати розсоллом, сушили над безводним Na₂SO₄, і концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали із застосуванням препаративної HPLC з оберненою фазою (метол А), і одержували вказану в заголовку сполуку (40 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,15 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,92 (3H, s), 2,39 (5H, br s), 2,90 (2H, t, J=6,3 Гц), 3,33-3,34 (2H, m), 3,52-3,65 (2H, m), 3,98-4,02 (1H, m), 4,09-4,25 (3H, m), 4,66-4,71 (2H, m), 4,80-4,85 (1H, m), 5,83 (1H, s), 5,94 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,15 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,33 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,37 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,55 (1H, d, J=8,8 Гц), 12,22 (H, br s). MS m/z 567,5 [M+H]⁺.

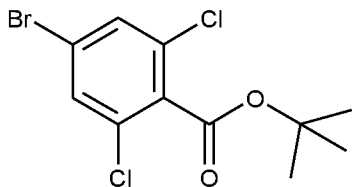
Приклад 60

2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраатагексацикло [19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота

<Хіральна, синтез з хірального метил-2-[18,30-дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраатагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропаноату (короткий час утримування)>



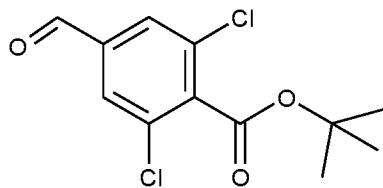
А) трет-Бутил-4-бром-2,6-дихлорбензоат



Розчин 4-бром-2,6-дихлорбензойної кислоти (5 г) у толуолі (50 мл) нагрівали до температури 100 °С протягом 1 год. До цього розчину краплями додавали N,N-диметилформамід-ди-трет-бутилацеталь (27 мл) у толуолі (20 мл) при нагріванні, і цю реакційну суміш додатково перемішували протягом 1 год. Після завершення реакції (за результатами TLC) леткі речовини випаровували при зниженому тиску, і одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO₂, 40 г, 10 % EtOAc/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (5,6 г) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР(400МГц, DMSO-d₆): δ 1,54 (9H, s), 7,90 (2H, s).

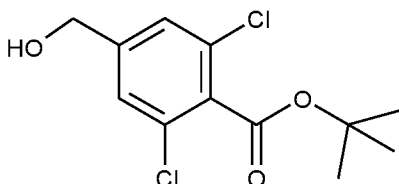
В) трет-Бутил-2,6-дихлор-4-формілбензоат



До перемішаного розчину трет-бутил-4-бром-2,6-дихлорбензоату (5,6 г) в THF (100 мл) додавали $i\text{PrMgBr}$ (2М в THF) (17 мл) при температурі 0 °С, і цю реакційну суміш додатково перемішували при цій температурі протягом 15 хв. До цієї реакційної суміші додавали DMF (0,6 мл) при температурі 0 °С, і додатково перемішували реакційну суміш при цій температурі протягом 15 хв. Після завершення реакції (за результатами TLC) реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl . Згадану реакційну суміш екстрагували EtOAc , об'єднані органічні речовини промивали розсолон; сушили над безводним Na_2SO_4 , і концентрували при зниженому тиску, і одержували вказану в заголовку сполуку (4,6 г) у вигляді безбарвного масла, яке використовувати на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,55 (9H, s), 8,04 (2H, s), 9,97 (1 H, s).

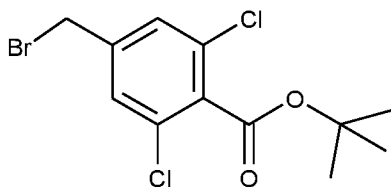
С) трет-Бутил-2,6-дихлор-4-[гідроксиметил]бензоат



До перемішаного розчину трет-бутил-2,6-дихлор-4-формілбензоату (4,6 г) у метанолі (35 мл) повільно порціями додавали NaBH_4 (700 мг) при температурі 0 °С, і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 20 хв. Після завершення реакції (за результатами TLC) легкі речовини видаляли при зниженому тиску. Затишок виливати в крижану воду. Водний розчин екстрагувати EtOAc , об'єднані органічні речовини промивали розсолон; сушили над безводним Na_2SO_4 , і концентрувати при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO_2 , 40 г, 10 % EtOAc /гексан), і одержувати вказану в заголовку сполуку (3,3 г) у вигляді безбарвної рідини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,54 (9H, s), 4,51 (2H, d, $J=5,8$ Гц), 5,51 (1H, t, $J=5,8$ Гц), 7,44 (2H, s).

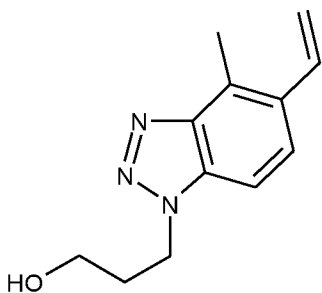
Д) трет-Бутил-4-(бромметил)-2,6-дихлорбензоат



До перемішаного розчину трет-бутил-2,6-дихлор-4-[гідроксиметил]бензоату (3,7 г) в THF (45 мл) спочатку додавали PPh_3 (8,7 г), а потім NBS (5,24 г) при температурі 0 °С, і реакційну суміш перемішували при температурі 0 °С протягом 2 год. Після завершення реакції (за результатами TLC) легкі речовини видаляли при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO_2 , 40 г, 10 % EtOAc /гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (3,8 г) у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,55 (9H, s), 4,69 (2H, s), 7,67 (2H, s).

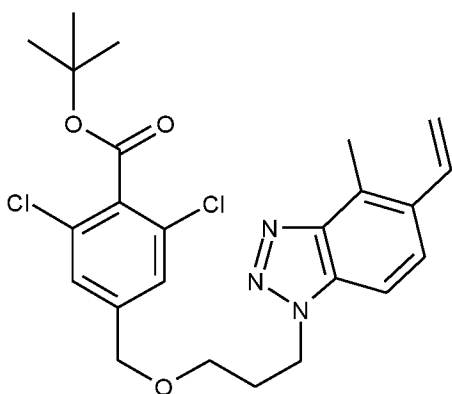
Е) 3-[5-Етеніл-4-метил-1Н-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропан-1-ол



До знегаженого розчину 3-[5-бром-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропан-1-олу (5 г) у суміші THF (50 мл) та н-пропанолу (100 мл) спочатку додавали вінілтрифторборат калію (10 г), потім TEA (10 мл) при температурі 25 °C, і цю реакційну суміш знегажували аргонном протягом 15 хв. До цієї суміші додавали PdCl₂(dppf), DCM (1,5 г) при температурі 25 °C, і реакційну суміш гріли при температурі 100 °C протягом 2 год. Після завершення реакції (за результатами TLC та LC/MS) реакційну суміш охолоджували до температури 25 °C. Легкі речовини видаляли при зниженому тиску, і одержаний таким чином неочищений продукт розчиняли у воді. Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднані органічні речовини промивали розсоллом; сушили над безводним Na₂SO₄, і концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO₂, 40 г, 60 % EtOAc/гексан), і одержувати вказану в заголовку сполуку (3,5 г) у вигляді коричневої рідини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 2,04 (2H, t, J=6,4 Гц), 2,70 (3H, s), 3,38 (2H, q, J=5,6 Гц), 4,71 (3H, t, J=7,0 Гц), 5,38 (1H, d, J=11,0 Гц), 5,75-5,83 (1H, m), 7,08-7,15 (1H, m), 7,60-7,69 (1H, m), 7,75 (1H, d, J=8,7 Гц), MS m/z 218,0 [M+H]⁺.

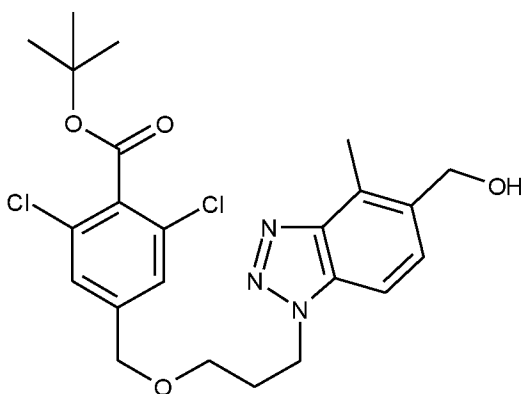
F) трет-Бутил-2,6-дихлор-4-[[3-[5-етеніл-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]бензоат



До перемішаного розчину 3-[5-етеніл-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропан-1-олу (4,5 г) в THF (100 мл) додавали NaNH (60 % у маслі, 2,5 г) при температурі 0 °C, і цю реакційну суміш перемішували при температурі 25 °C протягом 30 хв. До згаданого розчину додавали трет-бутил-4-[бромметил]-2,6-дихлорбензоат (7 г) при температурі 0 °C, і реакційну суміш перемішували при температурі 25 °C протягом 4 год. Після завершення реакції (за результатами TLC та LC/MS) реакційну суміш гасили крижаною водою. Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднані органічні речовини промивали розсоллом; сушили над безводним Na₂SO₄, і концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO₂; 120 г; 10 % EtOAc/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (6 г) у вигляді коричневої рідини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,55 (9H, s), 2,15-2,21 (2H, m), 2,68 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=5,7 Гц), 4,39 (2H, s), 4,77 (2H, t, J=6,6 Гц), 5,36-5,39 (1H, m), 5,77-5,80 (1H, m), 7,07-7,11 (1H, m), 7,34 (2H, s), 7,62 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,73 (1H, d, J=8,7 Гц). MS m/z 475,8 [M+H]⁺.

G) трет-Бутил-2,6-дихлор-4-[[3-[5-(гідроксиметил)-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]бензоат

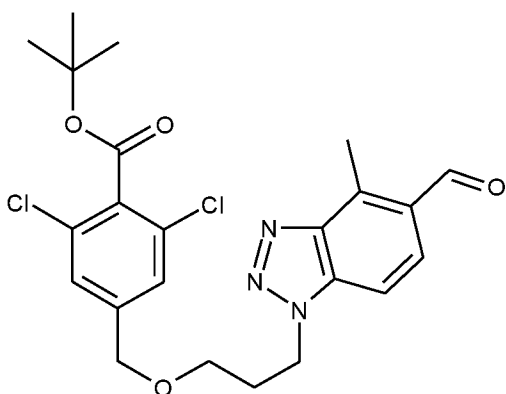


До перемішаного розчину трет-бутил-2,6-дихлор-4-[[3-[5-етеніл-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]бензоат (4,1 г) в DCM (80 мл) додавали піридин (2,08 мл), і охолоджували до температури -78 °С. Через цей розчин протягом 10 хв пропускали озон при температурі -78 °С. Після завершення реакції (за результатами TLC) реакційну суміш нагрівали до температури 25 °С. Реакційну суміш розбавляли DCM, і гасили 0,5н лимонною кислотою. Водний шар екстрагували DCM, об'єднані органічні речовини промивали розсоллом; сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску, і одержували у відокремлюваній суміші 1-[3-[[4-[[трет-бутоксикарбоніл]-3,5-дихлорфеніл]метокси]пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-карбонову кислоту та трет-бутил-2,6-дихлор-4-[[3-[5-форміл-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]бензоат (4 г, неочищений) у вигляді безбарвної рідини, яку використовувати для наступного етапу без подальшого очищення.

До розчину 1-[3-[[4-[[трет-бутоксикарбоніл]-3,5-дихлорфеніл]метокси]пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-карбонової кислоти та трет-бутил-2,6-дихлор-4-[[3-[5-форміл-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]бензоату (4,6 г) у THF (50 мл) послідовно додавати спочатку NMM (1,5 мл), а потім ізобутилхлорформіат (2,4 мл) при температурі -15 °С, і реакційну суміш перемішували протягом 10 хв при цій температурі. Після завершення реакції (за результатами TLC) реакційну суміш фільтрували, і осад промивати THF (2 × 50 мл). До цієї реакційної суміші однією порцією додавали NaBH₄ (1,4 г) у воді (10 мл) при температурі -15 °С, і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 5 хв. Після завершення реакції (за результатами TLC) додавали воду (125 мл). Водний шар екстрагували DCM, об'єднані органічні речовини промивати розсоллом; сушили над безводним Na₂SO₄, і концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO₂; 40 г; 40 % EtOAc/гексан), і одержувати вказану в заголовку сполуку (1,9 г) у вигляді безбарвної рідини.

MS m/z 479,7 [M+H]⁺.

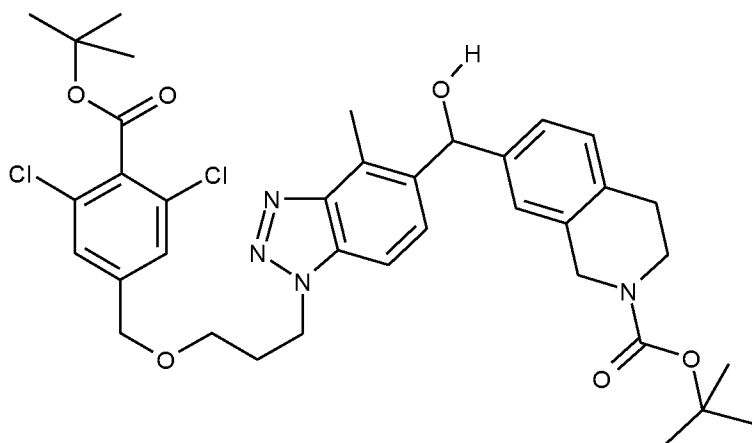
Н) трет-Бутил-2,6-дихлор-4-[[3-[5-форміл-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл(пропокси)]метил]бензоат



До перемішаного розчину трет-бутил-2,6-дихлор-4-[[3-[5-[гідроксиметил]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]бензоату (1,9 г) в DCM (50 мл) додавати активний MnO₂ (6 г) при температурі 25 °С, і реакційну суміш перемішувати при температурі 25 °С протягом 4 год. Після завершення реакції (за результатами TLC) нерозчинний матеріал фільтрувати через шар целіту. Фільтрат упарювали при зниженому тиску, і одержували вказану в заголовку сполуку (1,7 г) у вигляді коричневої рідини, яку використовували для наступного етапу без подальшого очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,55 (9H, s), 2,19-2,25 (2H, m), 3,02 (3H, s), 3,47 (2H, t, J=5,7 Гц), 4,33 (2H, s), 4,83 (2H, t, J=6,4 Гц), 7,24 (2H, s), 7,80 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,92 (1H, d, J=8,6 Гц), 10,42 (1 H, s), MS m/z 477,9 [M+H]⁺.

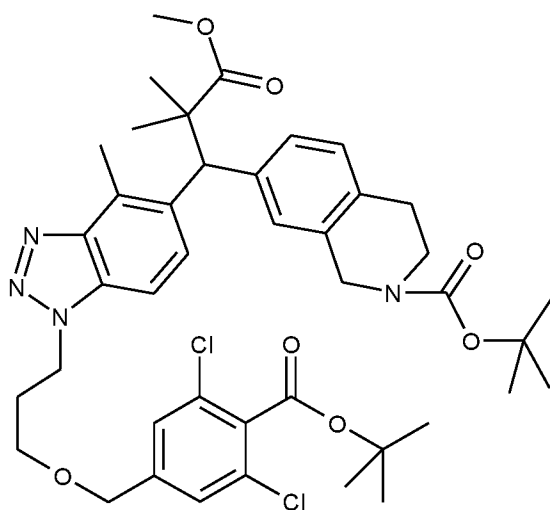
І) трет-Бутил-7-[[1-(3-[[3,5-дихлор-4-[метоксикарбоніл]феніл]метокси]пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-іл)[гідрокси]метил]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоксилат



До знегаженого розчину трет-бутил-2,6-дихлор-4-[[3-[5-форміл-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]бензоату (1,2 г) у суміші СРМЕ (50 мл) і води (10 мл) додавали спочатку трет-бутил-7-[тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоксилат (2,7 г), а потім K_3PO_4 (1,6 г) при температурі 25 °С. До цього розчин додавали $[RhCl(COD)]_2$ (627 мг) при температурі 25 °С, і реакційну суміш гріли при температурі 50 °С протягом 2 год. TLC та LC/MS реакційної суміші показували утворення бажаною продукту разом з непрореагувавшим вихідним матеріалом. Реакційну суміш охолоджували до температури 25 °С, і гасили насиченим водним розчином NH_4Cl . Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднані органічні речовини промивали водою, розсолем, сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, і фільтрат концентрувати при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO_2 , 12 г, 25 % EtOAc/гексан), і одержувати вказану в заголовку сполуку (800 мг) у вигляді твердої речовини жовтою кольору.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 1,40 (9H, s), 1,55 (9H, s), 2,18 (2H, t, $J=5,8$ Гц), 2,69-2,74 (SH, m), 3,42-3,50 (4H, m), 4,36-4,42 (4H, m), 4,74 (2H, t, $J=6,1$ Гц), 5,86 (1H, d, $J=3,41$ Гц), 6,03 (1H, d, $J=3,7$ Гц), 7,04-7,13 (3H, m), 7,41 (2H, s), 7,59 (2H, s), MS m/z 711,2 $[M+H]^+$.

Ж) трет-Бутил-2,6-дихлор-4-[[3-[5-[3-метокси-2,2-диметил-3-оксо-1-[1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]бензоат

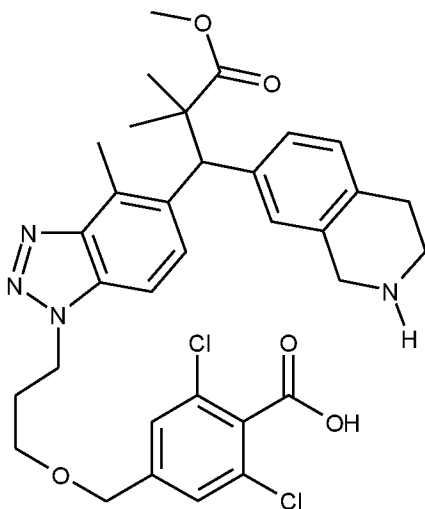


До перемішаного розчину трет-бутил-7-[[1-[3-[[3,5-дихлор-4-[метоксикарбоніл]феніл]метокси]пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-іл][гідрокси]метил]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоксилату (970 мг) у DCM (30 мл) додавали спочатку [(1-метоксн-2-метилпроп-1-ен-1-іл)окси]триметилсилан (1,5 мл), потім $TiCl_4$ (1M в DCM, 3 мл) при температурі 0 °С, і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 5 хв. Після завершення реакції (за результатами LC/MS та TLC) реакційну суміш гасили водою. Водний шар підлогували насиченим розчином $NaHCO_3$ (pH~8), і фільтрували через шар целіту. Після

фільтрування водний шар екстрагували 10 % MeOH/DCM (3 × 50 мл), об'єднаний органічний шар промивати розсоллом, сушили над безводним Na₂SO₄, упарювали, і одержували вказану в заголовку сполуку (1 г, неочищена) у вигляді безбарвної рідини, яку використовувати для наступного етапу без подальшого очищення.

5 MS m/z 795,3 [M+H]⁺.

K) 2,6-дихлор-4-[[3-[5-[3-метокси-2,2-диметил-3-оксо-1-[1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]бензойна кислота



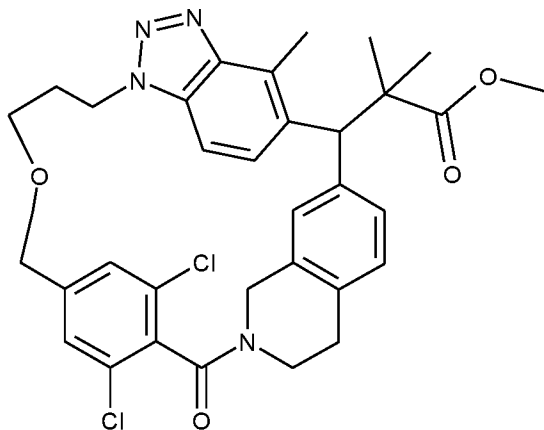
10

До перемішаного розчину трет-бутил-2,6-дихлор-4-[[3-[5-[3-метокси-2,2-диметил-3-оксо-1-[1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]бензоату (970 мг) у діоксані (10 мл) краплями додавати HCl (4M у діоксані, 10

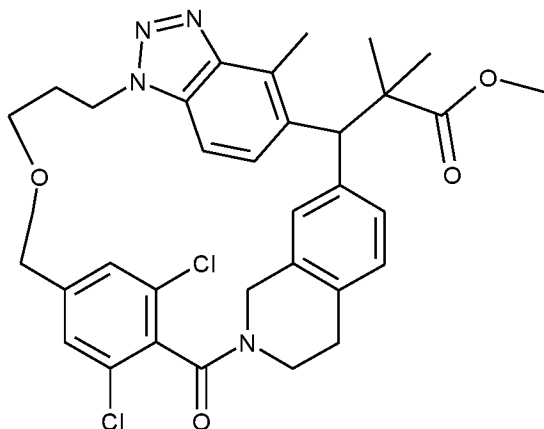
15 мл) при температурі 25 °С, і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 2 год. Після завершення реакції (за результатами LC/MS) леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і одержаний таким чином неочищений продукт очищали із застосуванням препаративної HPLC з оберненою фазою (метод А), і одержували вказану в заголовку сполуку (250 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору.

20 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,26-1,30 (6H, m), 2,25-2,29 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,90-2,92 (2H, m), 3,13-3,28 (4H, m), 3,39-3,41 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,82-3,87 (1H, m), 4,04-4,13 (2H, m), 4,34-4,38 (1H, m), 4,63-4,68 (1H, m), 4,74-4,79 (2H, m), 6,71 (2H, s), 6,98 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,32 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,54 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,59 (1H, d, J=8,6 Гц), 10,10 (1H, br s). MS m/z 638,6 [M+H]⁺.

25 L) Метил-2-[18,30-дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраатагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропаноат (короткий час утримування)



М) Метил-2-[18,30-дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропаноат (тривалий час утримування)



5

До розчину HATU (293 мг) у DMF (15 мл) із застосуванням шприцевого насоса протягом 1 год. додавали суміш 2,6-дихлор-4-[[3-[5-[3-метокси-2,2-диметил-3-оксо-1-[1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]пропіл]-4-метил-1Н-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]бензойної
кислоти (380 мг) та N,N-диізопропілетиламіну (0,5 мл) в DMF (20 мл) при температурі 25 °С, і
реакційну суміш переміщували при цій температурі протягом 3 год. Після завершення реакції
(за результатами LC/MS) реакційну суміш розбавляли насиченим розчином NaHCO₃. Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднаний органічний шар промивали розсоллом, сушили над
безводним Na₂SO₄, упарювали при зниженому тиску, і одержували метил-2-[18,30-дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропаноат (рацемат, 250 мг, неочищений) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Одержаний таким чином неочищений продукт очищали із застосуванням хіральної HPLC з нормальною фазою (метод С), і одержували метил-2-[18,30-дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропаноату (короткий час утримування) (55 мг) та метил-2-[18,30-дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропаноату (тривалий час утримування) (45 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Метил-2-[18,30-дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропаноат (короткий час утримування)

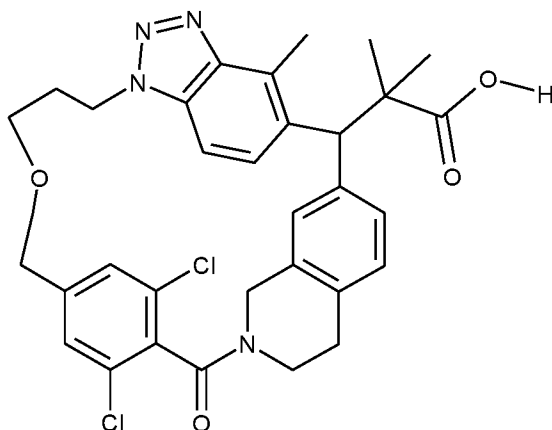
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,23-1,27 (6H, m), 1,32 (3H, s), 2,19-2,52 (5H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 3,39-3,40 (2H, m), 3,61-3,70 (2H, m), 4,01-4,09 (2H, m), 4,22-4,34 (2H, m), 4,72-4,80 (3H, m), 5,98 (1H, s), 6,31 (1H, s), 7,12 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,24-7,29 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,7 Гц). MS m/z 621,0 [M+H]⁺.

Метил-2-[18,30-дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропаноат (тривалий час утримування).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,17-1,30 (6H, m), 1,32 (3H, s), 2,19-2,52 (5H, m), 2,90-2,92 (2H, m), 3,39-3,40 (2H, m), 3,57-3,68 (2H, m), 4,01-4,09 (2H, m), 4,22-4,34 (2H, m), 4,72-4,80 (3H, m), 5,98 (1H, s), 6,31 (1H, s), 7,12 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,24-7,29 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=9,0 Гц). MS m/z 621,0 [M+H]⁺.

Метил-2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропаноат (короткий час утримування)

<Хіральна, синтез з хірального метил-2-[18,30-дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропаноату (короткий час утримування)>



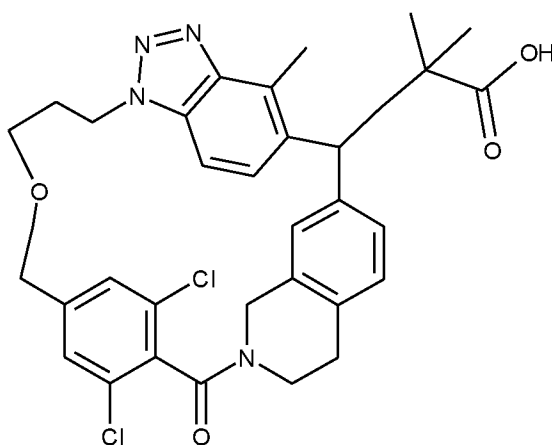
До перемішаного розчину метил-2-[18,30-дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропаноату (короткий час утримування) (100 мг) у суміші DMSO (2 мл) і MeOH (2 мл) додавали водний розчин KOH (8н, 1 мл) при температурі 25 °С, і цю реакційну суміш гріли при температурі 100 °С протягом 3 год. Після завершення реакції (за результатами LC/MS) реакційну суміш охолоджували до температури 25 °С. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, і нейтралізовували 1н HCl. Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднаний органічний шар промивали розсоллом, сушили над безводним Na₂SO₄, і упарювали при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали із застосуванням препаративної HPLC з оберненою фазою (метод А), і одержували вказану в заголовку сполуку (32,65 мг) у вигляді липкої твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,15-1,30 (6H, m), 2,38-2,50 (5H, m), 2,91 (2H, t, J=6,5 Гц), 3,29-3,42 (2H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 3,69-3,72 (1H, m), 3,99-4,07 (2H, m), 4,22-4,35 (2H, m), 4,71-4,82 (3H, m), 5,95 (1H, s), 6,34 (1H, s), 7,12 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,28-7,36 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,7 Гц), 12,30 (1H, br s). MS m/z 607,5 [M+H]⁺.

Приклад 61

2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота

<Хіральна, синтез з хірального метил-2-[18,30-дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропаноату (тривалий час утримування)>



До перемішаного розчину метил-2-[18,30-дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропаноату (тривалий час утримування) (100 мг) у суміші DMSO (2 мл) і MeOH (2 мл) додавали KOH (8н, 1 мл) при температурі 25 °С, і цю реакційну суміш гріли при температурі 100 °С протягом 3 год. Після завершення реакції (за результатами LC/MS) реакційну суміш охолоджували до температури 25 °С. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, і

нейтралізовували 1н НСІ. Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднаний органічний шар промивали розсолон, сушили над безводним Na₂SO₄, і упарювали при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали із застосуванням препаративної HPLC з оберненою фазою (метод А), і одержували вказану в заголовку сполуку (22,16 мг) у вигляді

ліпкої твердої речовини не зовсім білого кольору.
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,14-1,33 (6H, m), 2,32-2,42 (5H, m), 2,90 (2H, t, J=6,2Гц), 3,31-3,41 (2H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 3,67-3,63 (1H, m), 3,98-4,06 (2H, m), 4,22-4,34 (2H, m), 4,70-4,81 (3H, m), 5,95 (1H, s), 6,34 (1H, s), 7,12 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,28-7,36 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,7 Гц), 12,27 (1H, br s). MS m/z 607,5 [M+H]⁺.

Приклад 62

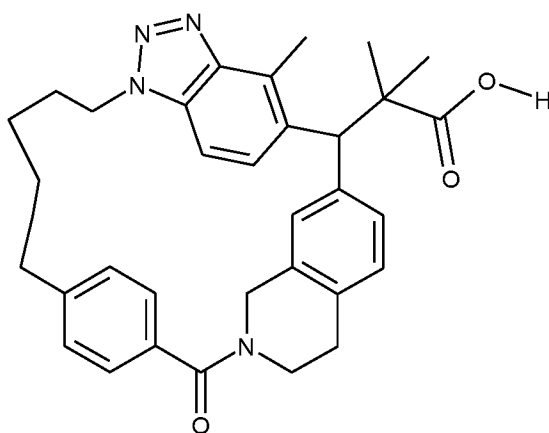
2-Метил-2-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-

тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-

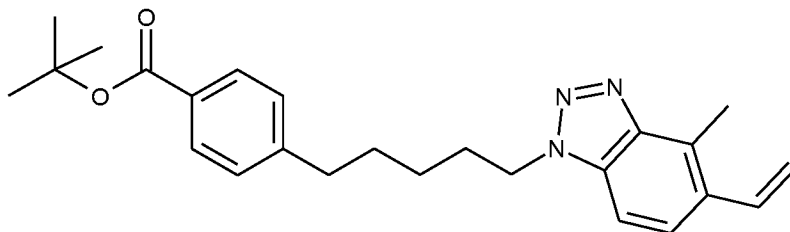
1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропанова кислота

<Хіральна, синтез з хірального метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-

1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропанату (короткий час утримування)>



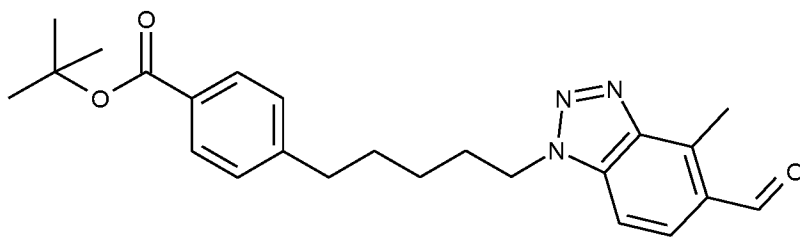
А) трет-Бутил-4-[5-[4-метил-5-вініл-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-іл]пентил]бензоат



Розчин вінілтрифторборату калію (1,50 г). PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,28 г), трет-бутил-4-[5-(5-бром-4-метил-1Н-бензотриазол-1-іл)пентил] бензоату (3,50 г) та K₂CO₃ (3,10 г) у DMSO (35 мл) нагрівали до температури 80 °С протягом 16 год. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом, фільтрували через шар целіту. Фільтрат промивали спочатку водою, потім розсолон, і сушили над безводним Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровували, і фільтрат концентрували in vacuo. Одержаний неочищений продукт очищали флеш-хроматографією із застосуванням 40 г силікагелевого картриджу Redisep на хроматографічній системі з сорбентами на силікагелевій основі, елюючи градієнтом 20-50 % етилацетату в гексанах, і одержували вказану в заголовку сполуку (2,50 г) у вигляді масла коричневого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,34-1,42 (2H, m), 1,58 (9H, m), 1,62-1,70 (2H, m), 1,86-2,04 (2H, m), 2,61 (2H, t, J=7,2 Гц), 2,82 (3H, s), 4,59 (2H, t, J=6,8 Гц), 5,40 (1H, t, J=11,2 Гц), 5,71 (1H, t, J=17,6 Гц), 7,07-7,11 (1H, m), 7,16 (2H, t, J=8,0 Гц), 7,26-7,29 (1H, m), 7,66 (1H, t, J=8,8 Гц), 7,87 (2H, t, J=8,0 Гц). MS m/z 406,15 [M+H]⁺.

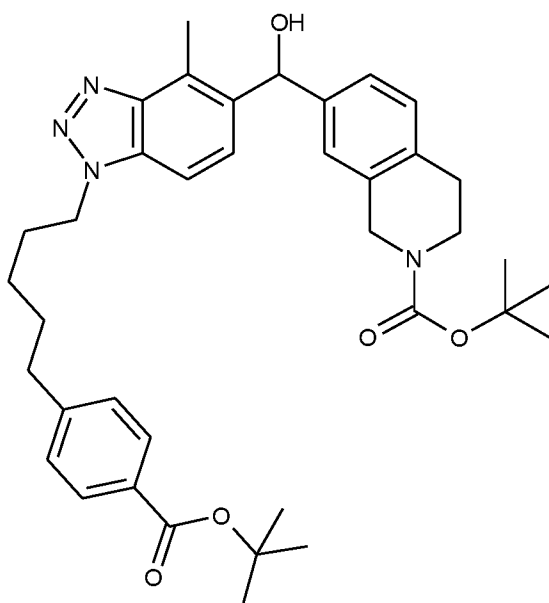
В) трет-Бутил-4-[5-[5-форміл-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-іл)пентил]бензоат



До розчину трет-бутил-4-[5-[4-метил-5-вініл-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-іл]пентил]бензоату (3,40 г) в 1,4-діоксані (100 мл) додавали 2,6-лютидин (1,50 г, 14,70 ммоль) та OsO₄ (0,21 г, 0,84 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. До цієї суміші додавали розчин NaIO₄ (6,30 г, 29,40 ммоль) у воді (25 мл), і перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 2 год. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрували через целіт, і фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт сушили над Na₂SO₄, фільтрували, і розчинник випаровували з фільтрату при зниженому тиску. Одержаний неочищений продукт очищали флеш-хроматографією із застосуванням 40 г силікагелевого картриджу Redisep на хроматографічній системі з сорбентами на силікагелевій основі, елюючи градієнтом 20-50 % етилацетату в гексанах, і одержували вказану в заголовку сполуку (3,00 г) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,17-1,23 (2H, m), 1,52 (9H, s), 1,56-1,61 (2H, m), 1,90-1,97 (2H, m), 2,57 (2H, t, J=7,5 Гц), 3,06 (3H, s), 4,72 (2H, t, J=6,8 Гц), 7,20 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,73 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,81 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,94 (1H, d, J=8,7 Гц), 10,44 (1H, s). MS: чиста m/z 408,24 [M+H]⁺.

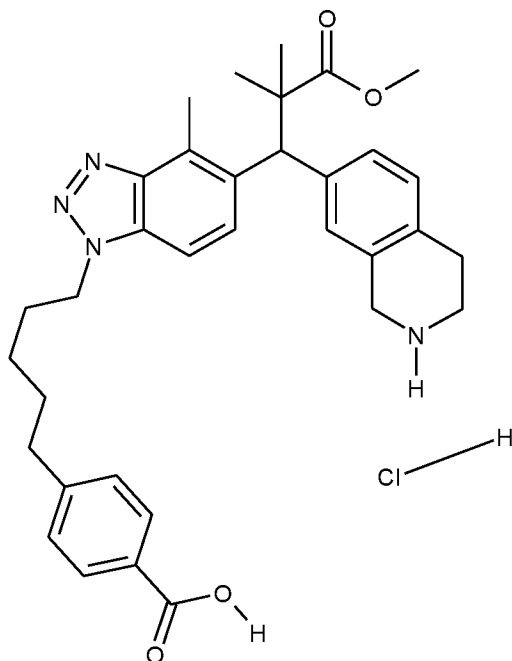
C) трет-Бутил-7-[[1-[5-[4-[трет-бутоксикарбоніл]феніл]пентил]-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-іл][гідрокси]метил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат



До розчину трет-бутил-4-[5-[5-форміл-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-іл]пентил]бензоату (0,50 г) та трикалійфосфату (0,78 г) в CPME (30 мл) та воді (6 мл) додавали 7-[4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат (1,30 г) та димер хлор[1,5-циклооктадієн]родію(I) (0,21 г) в атмосфері аргону, і цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Після завершення реакції суміш розбавляли насиченим водним розчином NH₄Cl, і екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт промивали розсоллом, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, і розчинники випаровували з фільтрату при зниженому тиску. Одержаний неочищений продукт очищали флеш-хроматографією із застосуванням 12 г силікагелевого картриджу Redisep на хроматографічній системі з сорбентами на силікагелевій основі, елюючи градієнтом 20-70 % етилацетату в гексанах, і одержували вказану в заголовку сполуку (0,25 г) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

¹H ЯМР(400МГц, DMSO-d₆) 6 1,04-1,13 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,58-1,74 (11H, τ), 1,74-1,84 (2H, m), 2,00-2,04 (2H, m), 2,59-2,62 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,46-2,53 (2H, m), 2,80 (2H, br s), 3,62-3,66 (2H, m), 4,52 (1H, s), 4,59-4,61 (1H, m), 6,25 (1H, s), 7,04-7,12 (4H, m), 7,26 (1H, s), 7,65 (1H, d, J=8,2 Гц), 7,81 (2H, d, J=7,9 Гц). MS m/z 641,46 [M+H⁺].

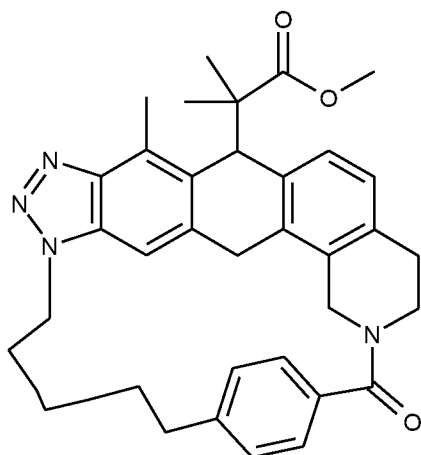
- 5 D) Гідрохлорид 4-[5-[5-[3-метокси-2,2-диметил-3-оксо-1-[1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)пропіл]-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-іл]пентил]бензойної кислоти



- 10 До перемішаного розчину трет-бутил-7-[[1-[5-[4-трет-бутоксикарбоніл]феніл]пентил]-4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-іл][гідрокси]метил]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилату (0,35 г) у DCM (14 мл) додавали [[1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-іл]окси]триметилсилан (0,57 г) і TiCl₄ (1M в DCM, 0,54 мл) при температурі 0 °C, і реакційну суміш перемішували протягом 5 хв. Після завершення реакції (за результатами LC/MS та TLC) реакційну суміш гасили водою.
- 15 Водний шар підлюговували насиченим розчином NaHCO₃ (pH~8), і фільтрували через шар целіту. Після фільтрування водний шар екстрагували 10 % метанолом у дихлорметані. Об'єднаний органічний екстракт промивали розсолон, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, і розчинник випаровували з фільтрату, і одержували суміш (0,43 г) у вигляді твердої речовини світло-сірого кольору, яку використовували як таку на наступному етапі.
- 20 До суміші в 1,4-діоксані (5 мл) краплями додавали 4M HCl в 1,4-діоксані (6 мл) при температурі 25 °C, і реакційну суміш перемішували протягом 6 год. Після завершення реакції (за результатами LC/MS) леткі речовини видаляли під зниженим тиском, і одержували вказану в заголовку сполуку (0,40 г, неочищена) у вигляді твердої речовини сірого кольору, яку використовували як таку на наступному етапі.

- 25 MS m/z 569,43 [M+H⁺].

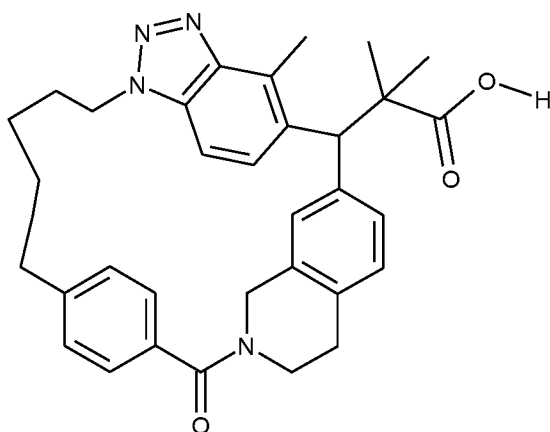
E) Метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропаноат



До розчину НАТУ (0,66 г, 1,75 ммоль) в DMF (10 мл) додавали суміш 4-[5-[5-[3-метокси-2,2-
 5 диметил-3-оксо-1-[1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]пропіл]-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-
 іл]пентил]бензойної кислоти (0,4 г, неочищена) та N,N-днізопропілетиламіну (2,3 г, 17,6 ммоль)
 в DMF (30 мл) шприцевим насосом протягом 3 год. при температурі 30 °С, і реакційну суміш
 перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Після завершення реакції (за
 результатами LC/MS) реакційну суміш розбавляли насиченим розчином NaHCO₃. Водний шар
 екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний екстракт промивали розсолон, сушили над
 10 безводним Na₂SO₄, фільтрували, і розчинники випаровували з фільтрату при зниженому тиску.
 Одержаний неочищений продукт очищали флеш-хроматографією із застосуванням 12 г
 силікагелевого картриджу Redisep на хроматографічній системі з сорбентами на силікагелевій
 основі, елюючи градієнтом 20-60 % етилацетату в гексані, і одержували вказану в заголовку
 сполуку (0,048 г) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,03-1,06 (2H, m), 1,28-1,36 (5H, m), 1,45 (3H, s), 2,07 (2H, br s),
 2,56-2,59 (2H, m), 2,65 (3H, m), 2,90-2,99 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,74-3,79 (1H, m), 4,03-4,07 (1H, m),
 4,14-4,18 (2H, m), 4,38-4,42 (1H, m), 4,87 (1H, s), 4,90-4,95 (1H, m), 6,01 (1H, s), 6,80 (2H, d,
 J=7,7 Гц), 6,95 (2H, d, J=7,7 Гц), 7,08-7,09 (1H, m), 7,18 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,39 (1H, d, J=8,7 Гц). MS
 m/z 551,31 [M+H⁺].

F) 2-метил-2-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19.13,7.0^{6,10.0^{24,28}}}
 20 дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропанова кислота <Синтез
 з хірального метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-
 тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19.13,7.0^{6,10.0^{24,28}}}дотриаконта-
 1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропаноату (короткий час утримування)>



Метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19.13,7.0^{6,10.0^{24,28}}}
 30 дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропаноат (рацемат)
 очищали із застосуванням хіральної HPLC (метод D), і одержували хіральний метил-2-метил-2-
 [32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19.13,7.0^{6,10.0^{24,28}}}дотриаконта-
 1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропаноат (короткий час утримування) і
 хіральний метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-

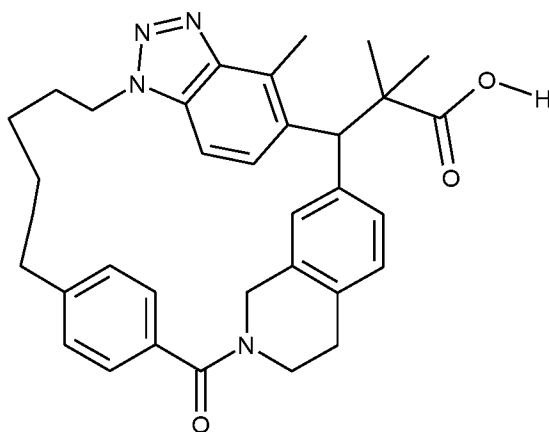
тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропаноат (тривалий час утримування), кожен з яких окремо використовували на наступному етапі.

До розчину хірального метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропаноату (короткий час утримування, 0,080 г) в THF (8 мл) додавали TMSOK (0,37 г) при кімнатній температурі, і цю суміш перемішували при температурі 60 °C протягом 16 год. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом, нейтралізовували 1н HCl, і екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний екстракт промивали водою і розсоллом, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, і розчинник випаровували з фільтрату при зниженому тиску. Залишок очищали із застосуванням препаративної TLC, і одержували вказану в заголовку сполуку (0,028 г) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,05-1,12 (2H, m), 1,29 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,64 (1H, br s), 2,07 (2H, br s), 2,51-2,58 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,89-2,99 (2H, m), 3,74-3,78 (2H, m), 4,03-4,18 (3H, m), 4,38-4,42 (1H, m), 4,88-4,95 (2H, m), 6,01 (1H, s), 6,80 (2H, d, J=7,6 Гц), 6,95 (2H, d, J=7,6 Гц), 7,08 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,18-7,26 (2H, m), 7,44 (1H, d, J=8,6 Гц). MS m/z 537,30 [M+H⁺].

Приклад 63

2-Метил-2-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропанова кислота <Хіральна, синтез з хірального метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропаноату (тривалий час утримування)>



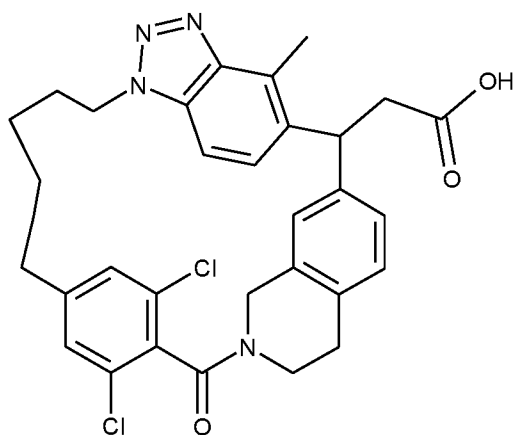
25

До розчину хірального метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропаноату (тривалий час утримування, 0,070 г) в THF (8 мл) додавали TMSOK (0,32 г, 2,50 ммоль) при кімнатній температурі, і цю суміш перемішували при температурі 60 °C протягом 16 год. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом, нейтралізовували 1н HCl, і екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний екстракт промивали водою і розсоллом, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, і розчинник випаровували з фільтрату при зниженому тиску. Залишок очищали із застосуванням препаративної TLC, і одержували вказану в заголовку сполуку (0,020 г) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР(400 МГц, CDCl₃) δ 1,05-1,12 (2H, m), 1,29 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,64 (1H, br s), 2,07 (2H, br s), 2,51-2,58 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,88-2,98 (2H, m), 3,73-3,77 (2H, m), 4,03-4,18 (3H, m), 4,38-4,42 (1H, m), 4,88-4,94 (2H, m), 6,01 (1H, s), 6,80 (2H, d, J=7,6 Гц), 6,95 (2H, d, J=7,6 Гц), 7,08 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,18-7,26 (2H, m), 7,44 (1H, d, J=8,6 Гц). MS m/z 537,37 [M+H⁺].

Приклад 64

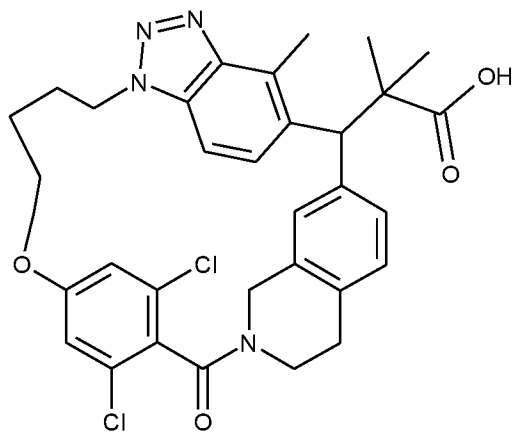
[2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]ацетил]оксинатрій



Сполуки Прикладів 64 можуть бути одержані за методами одержання, описаними в цьому описі, методами, показаними у Прикладах, або методами, аналогічними їм.

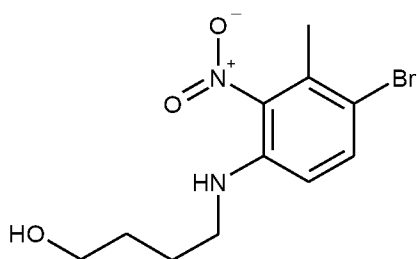
5 Приклад 65

2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-15-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло
[19.5.3.2^{16,19}.13,7.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота (хіральна, короткий час утримування)



10

А) 4-[[4-Бром-3-метил-2-нітрофеніл]аміно]бутан-1-ол



15

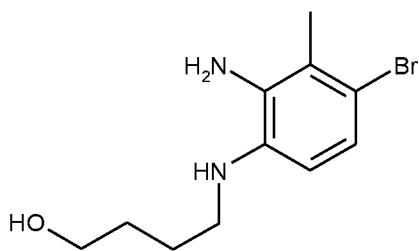
До розчину 1-бром-4-фтор-2-метил-3-нітробензолу (33 г) в DMF (450 мл) додавали спочатку K₂CO₃ (39,259 г), а потім 4-амінобутанол (17,162 мл) при температурі 25 °С, і суміш перемішували при температурі 80 °С протягом 16 год. Після завершення реакції (за результатами TLC та LC/MS) реакційну суміш гасили крижаною водою. Одержаний таким чином осад відфільтровували, промивали водою і, нарешті, сушили під високим вакуумом, і одержували вказану в заголовку сполуку (40 г) у вигляді твердої речовини оранжевого кольору, яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

20

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,43-1,53 (4H, m), 2,24 (3H, s), 3,12 (2H, d, J=5,7 Гц), 3,39 (2H, s), 4,40 (1H, s), 6,13 (1H, s), 6,72 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,52 (1H, d, J=8,9 Гц).

25

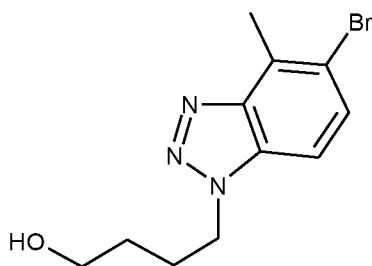
В) 4-[[2-Аміно-4-бром-3-метилфеніл]аміно]бутан-1-ол



До перемішаного розчину 4-[[4-бром-3-метил-2-нітрофеніл]аміно]бутан-1-олу (23 г) у суміші етанолу (230 мл) і води (115 мл) додавали спочатку порошкове залізо (21,197 г), потім NH_4Cl (40,299 г) при температурі 25 °С, і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 год. Після завершення реакції (за результатами TLC) нерозчинний матеріал фільтрували через шар целіту, і розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в насиченому розчині NaHCO_3 . Водний шар екстрагували етилацетатом (50 мл×3), об'єднаний органічний шар промивали розсоллом, сушили над безводним Na_2SO_4 , упарювали при зниженому тиску, і одержували вказану в заголовку сполуку (11,8 г) у вигляді твердої речовини коричневого кольору, яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,48-1,63 (4H, m), 2,16 (3H, s), 2,96 (2H, q, $J=6,4$ Гц), 3,40 (2H, q, $J=6,0$ Гц), 4,40 (1H, t, $J=5,0$ Гц), 4,53 (1H, t, $J=4,9$ Гц), 4,59 (2H, s), 6,24 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 6,70 (1H, d, $J=8,4$ Гц). MS m/z 275,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

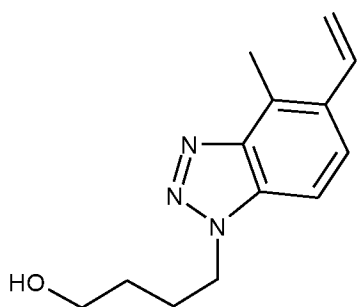
C) 4-[5-Бром-4-метил- 1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]бутан-1-ол



До перемішаного розчину 4-[[2-аміно-4-бром-3-метилфеніл]аміно]бутан-1-олу (20 г) у 6N HCl (265 мл) повільно додавали розчин NaNO_2 (10,11 г) у воді (87 мл) при температурі 0 °С, і реакційну суміш перемішували при температурі 25 °С протягом 2 год. Після завершення реакції (за результатами TLC та LC/MS) реакційну суміш нейтралізовували 4N NaOH при температурі 0 °С. Водний шар екстрагували EtOAc , об'єднані органічні речовини промивали розсоллом; сушили над безводним Na_2SO_4 , і концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали на колонці з силікагелем (SiO_2 , 120 г, 60 % EtOAc /гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (14 г) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

^1H ЯМР(400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,32-1,40 (2H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,71 (3H, s), 3,38 (2H, t, $J=6,3$ Гц), 4,70 (2H, t, $J=7,0$ Гц), 7,69 (2H, t, $J=8,9$ Гц). MS m/z 286,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

D) 4-(5-етеніл-4-метил- 1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)бутан-1-ол

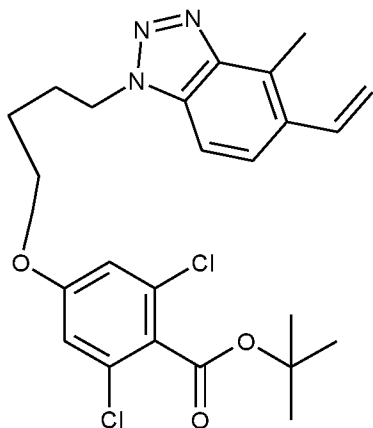


До знегаженого розчину 4-[5-бром-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]бутан-1-олу (5 г) у суміші THF (50 мл) та н-пропанолу (100 мл) додавали спочатку вінілтрифторборат калію (9 г),

потім TEA (10 мл, 70,423 ммоль) при температурі 25 °С, і цю реакційну суміш знегажували аргеном протягом 10 хв. До цієї реакційної суміші додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (1,5 г), і реакційну суміш гріли при температурі 100 °С протягом 2 год. Після завершення реакції (за результатами LC/MS) леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді, водний шар екстрагували EtOAc , об'єднані органічні речовини промивали розсолон, сушили над безводним Na_2SO_4 , і концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO_2 , 40 г, 60 % EtOAc /гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (3 г) у вигляді рідини коричневого кольору.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,33-1,40 (2H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,70 (3H, s), 3,36 (2H, q, $J=5,9$ Гц), 4,43 (1H, t, $J=4,9$ Гц), 4,68 (2H, t, $J=6,9$ Гц), 5,38 (1H, d, $J=11,2$ Гц), 5,81 (1H, d, $J=17,4$ Гц), 7,08 (1H, q, $J=11,1$ Гц), 7,68 (1H, t, $J=8,7$ Гц), 7,75 (1H, d, $J=8,6$ Гц). MS m/z 232,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

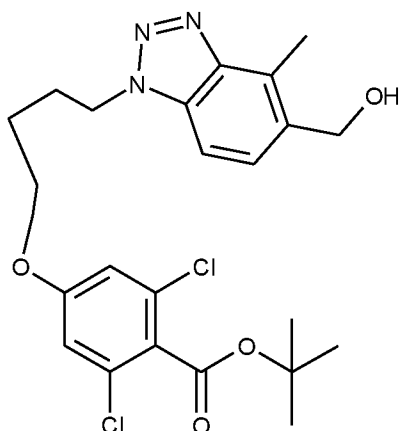
Е) трет-Бутил-2,6-дихлор-4-[4-(5-етеніл-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)бутокс]бензоат



До перемішаного розчину 4-[5-етеніл-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]бутан-1-олу (3 г) в THF (40 мл) додавали трет-бутил-2,6-дихлор-4-гідроксибензоат (3,4 г) та PPh_3 (8,5 г) при температурі 25 °С. До цього розчину додавали DEAD (4 мл) в THF (10 мл) при температурі 0 °С, і реакційну суміш перемішували при температурі 25 °С протягом 3 год. Після завершення реакції (за результатами TLC і LC/MS), леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO_2 , 40 г, 20 % EtOAc /гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (4,9 г) у вигляді безбарвної рідини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,53 (9H, s), 1,65-1,70 (2H, m), 2,05-2,03 (2H, m), 2,70 (3H, s), 4,04 (2H, t, $J=6,2$ Гц), 4,75 (2H, t, $J=6,8$ Гц), 5,38 (1H, d, $J=11,9$ Гц), 5,76-5,83 (2H, m), 7,06-7,08 (1H, m), 7,10-7,15 (1H, m), 7,69 (1H, d, $J=8,7$ Гц), 7,76 (1H, d, $J=9,4$ Гц). MS m/z 276,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ф) трет-Бутил-2,6-дихлор-4-[4-[5-(гідроксиметил)-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]бутокс]бензоат

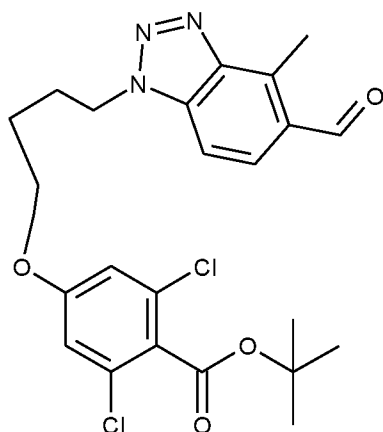


До перемішаного розчину трет-бутил-2,6-дихлор-4-[4-[5-етеніл-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]бутокс]бензоату (5 г) у суміші MeOH (50 мл) і DCM (50 мл) додавали NaHCO_3 (1,1 г) при температурі 25 °С. Цей розчин протягом 2 год. барботують газоподібним

озоном при температурі -78°C . Після завершення реакції (за результатами TLC) реакційну суміш нагрівали до температури 0°C . До цієї реакційної суміші додавали NaBH_4 (0,796 г) при температурі 0°C , і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 1 год. Після завершення реакції (за результатами TLC) леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли крижаною водою. Водний шар екстрагували DCM, об'єднані органічні речовини промивали розсолон; сушили над безводним Na_2SO_4 , і концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали на колонці з силікагелем (SiO_2 , 12 г, 30 % EtOAc/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (3,5 г) у вигляді безбарвної липкої рідини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,53 (9H, s), 1,66-1,69 (2H, m), 2,03 (2H, t, $J=7,2$ Гц), 2,64 (3H, s), 4,03 (2H, t, $J=6,3$ Гц), 4,63 (2H, d, $J=5,4$ Гц), 4,74 (2H, t, $J=6,8$ Гц), 5,13 (1H, t, $J=5,3$ Гц), 7,06 (2H, s), 7,55 (1H, d, $J=8,5$ Гц), 7,65 (1H, d, $J=8,4$ Гц). MS m/z 480,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

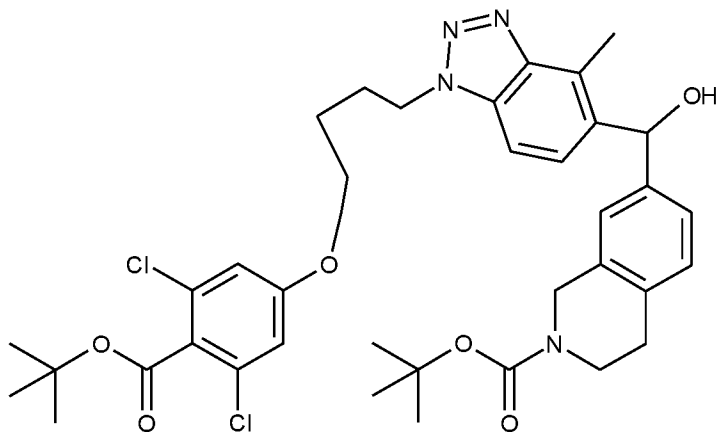
G) трет-Бутил-2,6-дихлор-4-[4-(5-форміл-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)бутокс]бензоат



До перемішаного розчину трет-бутил-2,6-дихлор-4-[4-(5-(гідроксиметил)-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)бутокс]бензоату (3,3 г) в DCM (50 мл) додавали активований MnO_2 (10 г) при температурі 25°C , і реакційну суміш перемішували при температурі 25°C протягом 4 год. Після завершення реакції (за результатами TLC) нерозчинний матеріал фільтрували через шар целіту, і залишок розчиняли у DCM. Фільтрат упарювали при зниженому тиску, і одержували вказану в заголовку сполуку (3 г) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору, яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,53 (9H, s), 1,71 (2H, t, $J=7,2$ Гц), 2,07 (2H, t, $J=7,6$ Гц), 3,06 (3H, s), 4,03 (2H, t, $J=6,4$ Гц), 4,81 (2H, t, $J=6,7$ Гц), 7,02 (2H, s), 7,86 (1H, d, $J=8,7$ Гц), 7,97 (1H, d, $J=8,6$ Гц), 10,45 (1H, s). MS m/z 478,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

H) трет-Бутил-7-[[1-[4-[4-[[трет-бутокс]карбоніл]-3,5-дихлорфенокси]бутил]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-іл][гідрокси]метил]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоксилат

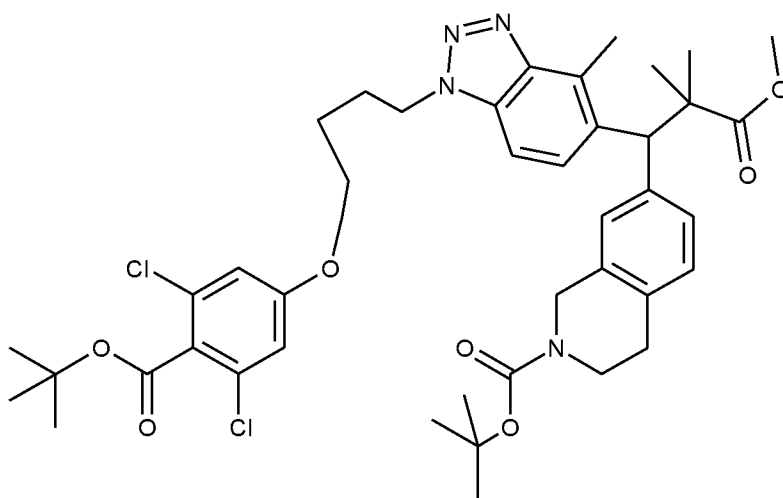


До знегаженого розчину трет-бутил-2,6-дихлор-4-[4-(5-форміл-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)бутокс]бензоату (360 мг) у суміші CPME (10 мл) і води (5 мл) додавали

спочатку [2-[[трет-бутоксикарбоніл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]боронову кислоту (627 мг), а потім K_3PO_4 (480 мг) при температурі 25 °С. До цього розчину додавали $[RhCl(COD)]_2$ (74 мг) при температурі 25 °С, і реакційну суміш перемішували при температурі 25 °С протягом 4 год. під синім світлодіодним світлом. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NH_4Cl . Водний шар екстрагували $EtOAc$, об'єднані органічні речовини промивали водою, розсолем, сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO_2 , 12 г, 25 % $EtOAc$ /гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (300 мг) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 1,40 (9H, s), 1,52 (9H, s), 1,67 (2H, t, $J=6,8$ Гц), 2,01 (2H, t, $J=7,3$ Гц), 2,65-2,71 (5H, m), 3,50 (2H, t, $J=5,7$ Гц), 4,06 (2H, t, $J=8,0$ Гц), 4,43 (2H, s), 4,72 (2H, t, $J=6,7$ Гц), 5,86 (1H, d, $J=4,0$ Гц), 6,03 (1H, d, $J=4,0$ Гц), 7,06-7,13 (5H, m), 7,59 (2H, q, $J=8,6$ Гц). MS m/z 711,6 $[M+H]^+$.

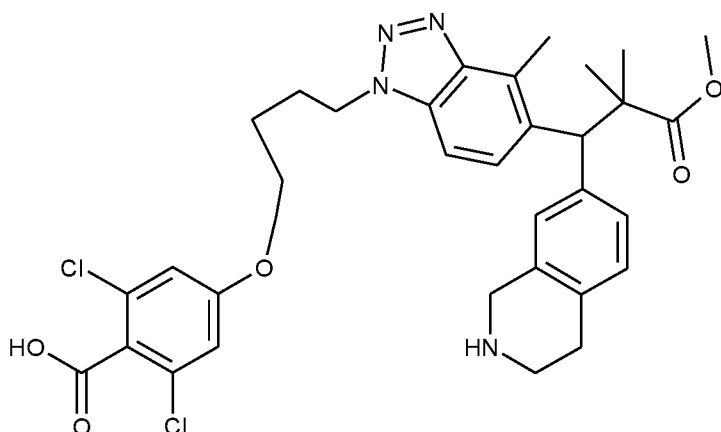
І) трет-Бутил-7-[1-[4-[4-[[трет-бутоксикарбоніл]-3,5-дихлорфеноксид]бутил]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-іл]-3-метокси-2,2-диметил-3-оксипропіл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоксилат



До перемішаного розчину трет-бутил-7-[[1-[4-[4-[[трет-бутоксикарбоніл]-3,5-дихлорфеноксид]бутил]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-іл][гідроксид]метил]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоксилату (1,2 г) у DCM (100 мл) додавали спочатку [[1-метокси-2-метилпроп-1-ен-1-іл]оксид]триметилсилан (1,8 мл), потім $TiCl_4$ (1M в DCM, 3,7 мл) при температурі 0 °С, і реакційну суміш перемішували при температурі 0 °С протягом 5 хв. Після завершення реакції (за результатами LC/MS та TLC) реакційну суміш гасили водою. Водний шар підлугували насиченим розчином $NaHCO_3$ (pH~8), і фільтрували через шар целіту. Водний шар екстрагували 10 % $MeOH/DCM$ (3×50 мл), об'єднаний органічний шар промивали розсолем, сушили над безводним Na_2SO_4 , упарювали при зниженому тиску, і одержували сполуку (1 г, неочищена) у вигляді твердої речовини світло-сірого кольору, яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

MS m/z 795,8 $[M+H]^+$.

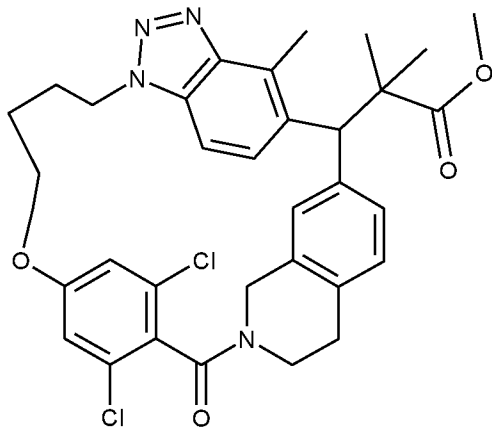
Ж) 2,6-дихлор-4-(4-[5-[3-метокси-2,2-диметил-3-оксо-1-[1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]бутоксид)бензойна кислота



До перемішаного розчину трет-бутил-7-[1-[1-[4-[4-[[трет-бутоксикарбоніл]-3,5-дихлорфенокси]бутил]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-іл]-3-метокси-2,2-диметил-3-оксипропіл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоксилату (1,3 г, неочищений) в діоксані (13 мл) краплями додавали HCl (4M в діоксані, 13 мл) при температурі 25 °C, і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 2 год. Після завершення реакції (за результатами LC/MS) леткі речовини видаляли при зниженому тиску, і одержаний таким чином неочищений продукт очищали із застосуванням препаративної HPLC з оберненою фазою (метод A), і одержували вказану в заголовку сполуку (320 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,03 (3H, d, J=5,9 Гц), 1,27 (6H, d, J=21,0 Гц), 1,50-1,60 (2H, m), 2,03 (2H, t, J=6,1 Гц), 2,73 (3H, s), 3,22-3,25 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,83-3,93 (3H, m), 4,70-4,75 (3H, m), 6,62 (2H, s), 6,98 (1H, s), 7,07 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,27 (1H, d, J=7,7 м), 7,58 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,65 (1H, d, J=8,7 Гц), 9,70-9,80 (1H, m). MS m/z 639,4 [M+H]⁺.

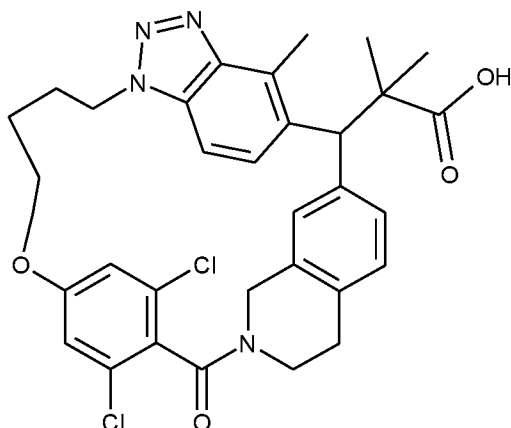
К) Метил-2-[18,30-дихлор-32-метил-20-оксо-15-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропаноат



До розчину HATU (301 мг) у DMF (10 мл) додавали суміш 2,6-дихлор-4-[4-[5-[3-метокси-2,2-диметил-3-оксо-1-[1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]бутоксикарбонілу]бензойної кислоти (390 мг) і N,N-діізопропілетиламіну (0,5 мл) в DMF (30 мл) шприцевим насосом протягом 1 год. при температурі 25 °C, і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 3 год. Після завершення реакції (за результатами LC/MS) реакційну суміш розбавляли насиченим розчином NaHCO₃. Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднаний органічний шар промивали розсолон, сушили над безводним Na₂SO₄, і упарювали при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали розтиранням в порошок, і одержували вказану в заголовку сполуку (180 мг) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору, яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення. MS m/z 621,1 [M+H]⁺.

Л) 2-[18,30-дихлор-32-метил-20-оксо-15-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-

1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота (хіральна, короткий час утримування)



5

До перемішаного розчину 2-[18,30-дихлор-32-метил-20-оксо-15-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанової (180 мг) у суміші DMSO (4 мл) та MeOH (4 мл) додавали KOH (8н, 2 мл) при температурі 25 °С, і реакційну суміш гріли при температурі 100 °С протягом 16 год. Після завершення реакції (за результатами LC/MS) реакційну масу охолоджували до температури 25 °С, і суміш розбавляли EtOAc. Реакційну суміш підкислювали 1н HCl (pH~4-5). Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднаний органічний шар промивали розсоллом, сушили над безводним Na₂SO₄, і упарювали при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали із застосуванням хіральної препаративної HPLC з оберненою фазою (метод В), і одержували 2-[18,30-дихлор-32-метил-20-оксо-15-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанову кислоту (хіральна, короткий час утримування, 27,06 мг) у вигляді липкої твердої речовини не зовсім білого кольору та 2-[18,30-дихлор-32-метил-20-оксо-15-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанову кислоту (тривалий час хірального утримування, 57,59 мг) у вигляді липкої твердої речовини не зовсім білого кольору.

2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-15-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота (хіральна, короткий час утримування)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,51-1,60 (2H, m), 2,07 (2H, q, J=6,2 Гц), 2,56 (3H, s), 2,88-2,90 (2H, m), 3,57-3,76 (3H, m), 3,96-4,64 (3H, m), 4,65-4,70 (1H, m), 4,84-5,10 (2H, m), 6,16 (1H, s), 6,20 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,09 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,29 (1H, d, J=7,4 Гц), 7,51 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,57 (1H, d, J=8,6 Гц), 11,50-11,60 (1H, m). MS m/z 607,5 [M+H]⁺.

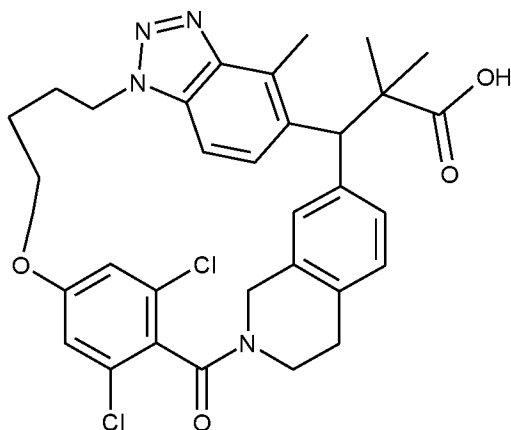
2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-15-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота (хіральна, тривалий час утримування)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,51-1,60 (2H, m), 2,09 (2H, q, J=5,0 Гц), 2,56 (3H, s), 2,90 (2H, t, J=6,2 Гц), 3,55-3,76 (3H, m), 3,96-4,64 (3H, m), 4,65-4,70 (1H, m), 4,79-4,83 (2H, m), 6,15-6,20 (2H, m), 6,91 (1H, s), 7,09 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,29 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,50-7,58 (2H, m). MS m/z 605,3 [M-H]⁺.

Приклад 66

2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-15-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота (хіральна, тривалий час утримування)

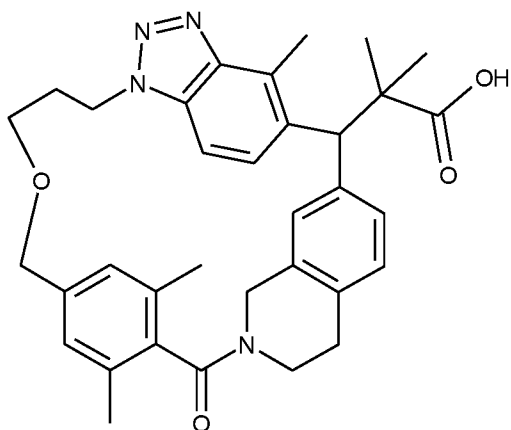
40



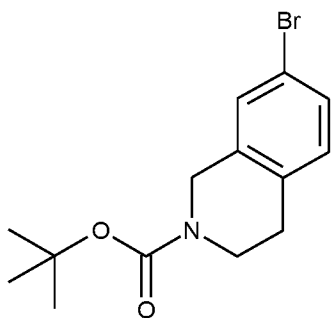
Сполуки Прикладів 66 можуть бути одержані за методами одержання, описаними в цьому описі, методами, показаними у Прикладах, або методами, аналогічними їм.

5 Приклад 67

[18,30,32-Триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}] дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]оцтова кислота (хіральна, короткий час утримування)



А) трет-Бутил-7-бром-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоксилат

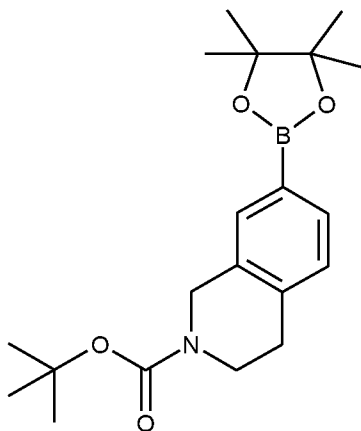


До перемішаного розчину гідрохлоридної солі 7-бром-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (25 г) в THF (400 мл) і H₂O (150 мл) додавали Na₂CO₃ (24 г) і Boc₂O (39 мл) при температурі 25 °С, і реакційну суміш перемішували при цій температурі ще 16 год. Після завершення реакції (за результатами TLC) реакційну суміш гасили льодом. Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднані органічні речовини промивали розсолон; сушили над безводним Na₂SO₄, і концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO₂, 5 % EtOAc/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (30 г) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,42 (9H, s), 2,72 (2H, t, J=5,8 Гц), 3,52 (2H, t, J=5,8 Гц), 4,49 (2H, s), 7,12 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,34 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,42 (1H, s).

В) трет-Бутил-7-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоксилат

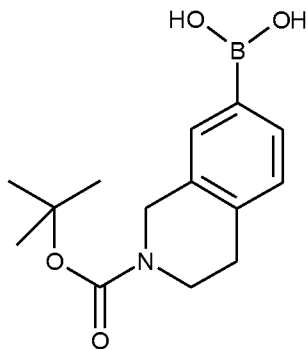
5



До знегаженого розчину трет-бутил-7-бром-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоксилату (20 г) в DME (90 мл) додавали біс(пінаcolato)диборан (19 г) і ацетат калію (19 г) при температурі 25 °С, і реакційну суміш знегажували аргонем протягом 15 хв. До цього розчину додавали Pd(dppf)₂Cl₂·DCM (2,6 г) при температурі 25 °С, і цю реакційну суміш перемішували при температурі 90 °С протягом 4 годин. Суміш фільтрували, і фільтрат концентрували in vacuo. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO₂, 10-20 % EtOAc у гексані), і одержували вказану в заголовку сполуку (16 г) у вигляді твердої речовини білого кольору.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,28 (12H, s), 1,42 (9H, s), 2,78 (2H, t, J=5,4 Гц), 3,53 (2H, t, J=5,4 Гц), 4,50 (2H, s), 7,16 (1H, d, J=7,4 Гц), 7,45 (2H, m).

С) {2-[(трет-бутоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]боронова кислота

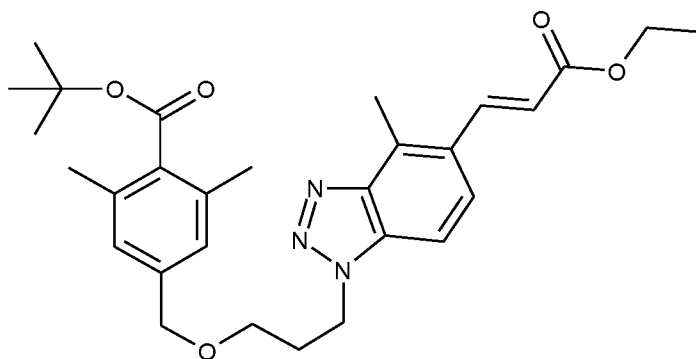


20

До перемішаного розчину трет-бутил-7-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоксилату (2,00 г) в ацетоні (40 мл) додавали спочатку NaIO₄ (3,57 г), а потім ацетат амонію (1,0М у воді, 27,8 мл) при температурі 25 °С, і цю реакційну суміш перемішували при температурі 25 °С протягом 16 год. Після завершення реакції (за результатами TLC) розчинник випаровували. Залишок розбавляли водою. Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднані органічні речовини промивали розсолем; сушили над безводним Na₂SO₄, і концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO₂, 12 г, 50 % EtOAc/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (760 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору.

30 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,42 (9H, s), 2,75-2,78 (2H, m), 3,52-3,55 (2H, m), 4,48-4,54 (2H, m), 7,10-7,16 (1H, m), 7,54-7,67 (2H, m), 7,94 (2H, s).

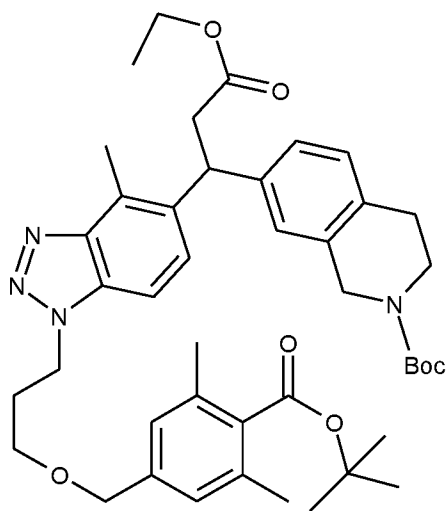
D) трет-Бутил-4-[[3-[5-[(1E)-3-етокси-3-оксипроп-1-ен-1-іл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]-2,6-диметилбензоат



До знегаженого розчину трет-бутил-4-[3-[5-бром-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-
 5 іл]пропокси]метил]-2,6-диметилбензоату (3,7 г) в DMF (25 мл) додавали спочатку етилакрилат
 (8,0 мл; 75,82 ммоль), потім DIPEA (7 мл, 37,9 ммоль) при температурі 25 °С, і цю реакційну
 суміш знегажують аргоном протягом 10 хв. До цієї реакційної суміші додавали три-о-
 толілфосфін (700 мг) і Pd(OAc)₂ (255 мг) при температурі 25 °С, і цю реакційну суміш гріли при
 температурі 120 °С протягом 4 год. Після завершення реакції (за результатами TLC та LC/MS)
 реакційну суміш охолоджували до температури 25 °С, і гасили крижаною водою. Водний шар
 екстрагували EtOAc, об'єднані органічні речовини промивали розсолем, сушили над безводним
 Na₂SO₄, і концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт
 очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO₂; 40 г; 30 % EtOAc/гексан), і одержували
 вказану в заголовку сполуку (3 г) у вигляді липкої рідини коричневого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,28 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,53 (9H, s), 2,17-2,20 (8H, m), 2,78 (3H,
 15 s), 3,39 (2H, t, J=5,5 Гц), 4,19 (2H, q, J=7,0 Гц), 4,30 (2H, s), 4,78 (2H, t, J=6,4 Гц), 6,63 (1H, d,
 J=15,8 Гц), 6,89 (2H, s), 7,65 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,93 (1H, d, J=8,8 Гц), 8,00 (1H, d, J=12,0 Гц). MS
 m/z 508,2 [M+H]⁺.

Е) трет-Бутил-1-7-[1-[1-[3-[[4-[[трет-бутоксикарбоніл]-3,5-диметилфеніл]метокси]пропіл]-4-
 20 метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-іл]-3-етокси-3-оксипропіл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-
 карбоксилат

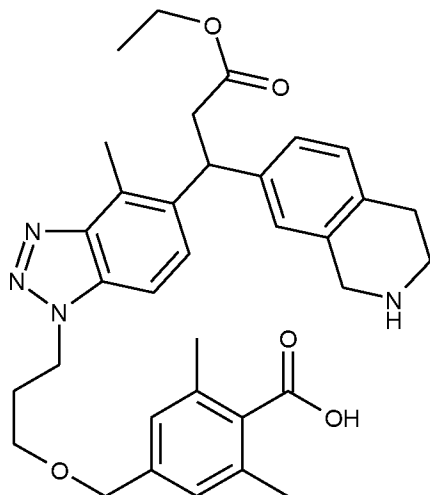


До знегаженого розчину трет-бутил-4-[(3-[5-[(1E)-3-етокси-3-оксипроп-1-ен-1-іл]-4-метил-1H-
 25 1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокси]метил]-2,6-диметилбензоату (500 мг) у суміш діоксану (12 мл) і
 води (1,2 мл) додавали спочатку [2-[[трет-бутоксикарбоніл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-
 іл]боронову кислоту (821,5 мг), а потім K₃PO₄ (626,45 мг) при температурі 25 °С. До цієї
 реакційної суміші додавали [RhCl(COD)]₂ (48,56 мг) при температурі 25 °С, і реакційну суміш
 30 перемішували при температурі 25 °С протягом 4 год. під синім світлодіодним світлом. Реакційну
 суміш гасили насиченим водним розчином NH₄Cl. Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднані
 органічні речовини промивали водою, розсолем, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, і
 фільтрат концентрували під зниженим тиском. Одержаний таким чином неочищений продукт

очищали хроматографією на колонці з силікагелем (SiO₂, 12 г, 40 % EtOAc/гексан), і одержували вказану в заголовку сполуку (450 мг) у вигляді липкої твердої речовини коричневого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 0,99 (3H, t, J=6,8 Гц), 1,40 (9H, s), 1,53 (9H, s), 2,14 (2H, t, J=6,6 Гц), 2,20 (6H, s), 2,65-2,70 (2H, m), 2,77 (3H, s), 3,12-3,14 (2H, m), 3,37 (2H, t, J=5,5 Гц), 3,45-3,49 (2H, m), 3,89 (2H, q, J=6,5 Гц), 4,33 (2H, s), 4,41 (2H, s), 4,70 (2H, t, J=6,2 Гц), 4,81 (1H, t, J=7,5 Гц), 6,94 (2H, s), 7,03 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,10-7,14 (2H, m), 7,49 (1H, d, J=8,9 Гц), 7,55 (1H, d, J=8,7 Гц). MS m/z 741,0 [M+H]⁺.

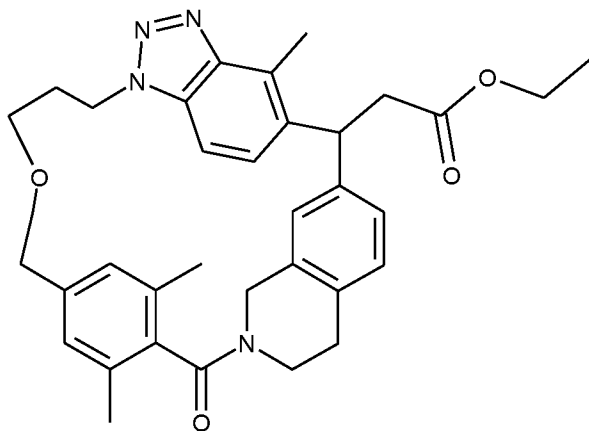
F) 4-[[3-[5-[3-етокси-3-оксо-1-[1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокс]метил]-2,6-диметилбензойна кислота



До перемішаного розчину трет-бутил-7-[1-[1-[3-[[трет-бутоксикарбоніл]-3,5-диметилфеніл]метокси]пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-іл]-3-етокси-3-оксопропіл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоксилату (1,2 г) в DCM (40 мл) додавали TFA (1,2 мл) при температурі 25 °С. Реакційну суміш перемішували при температурі 25 °С протягом 2 год. Після завершення реакції (за результатами LC/MS) реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і неочищений продукт очищали із застосуванням препаративної HPLC з оберненою фазою (метод А), і одержували вказану в заголовку сполуку (320 мг) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

MS m/z 585,4 [M+H]⁺.

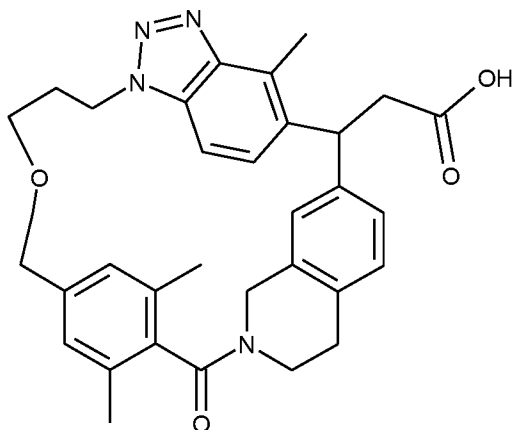
G) Етил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]ацетат



До розчину TBTU (100,069 мг) у DMF (10 мл) додавали суміш 4-[[[3-[5-[3-етокси-3-оксо-1-[1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]пропіл]-4-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл]пропокс]метил]-2,6-диметилбензойної кислоти (140 мг) у DMFA (10 мл) та N,N-диізопропілетиламіну (0,215 мл) шприцевим насосом протягом 1 год. при температурі 25 °С, і цю реакційну суміш перемішували

при температурі 25 °С протягом 3 год. Після завершення реакції (за результатами LC/MS) реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином NaHCO_3 . Водний шар екстрагували EtOAc , об'єднаний органічний шар промивали розсолон, сушили над безводним Na_2SO_4 , упарювали при зниженому тиску, і одержували вказану в заголовку сполуку (120 мг, неочищена), яку використовували безпосередньо на наступному етапі без подальшого очищення. MS m/z 567,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Н) [18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0}_{6,10,0}^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]оцтова кислота (короткий час утримування) та [18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0}_{6,10,0}^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]оцтова кислота (тривалий час утримування)



До перемішаного розчину етил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0}_{6,10,0}^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]ацетату (150 мг) у суміші THF (3 мл) і MeOH (1,5 мл) додавали 1н NaOH (1,2 мл) при температурі 25 °С, і реакційну суміш перемішували при температурі 25 °С протягом 2 год. Після завершення реакції (за результатами TLC та LC/MS) леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Неочищену речовину розчиняли в H_2O , і водний шар підкислювали 1н HCl. Утворену таким чином тверду речовину відфільтровували, і остаточно очищали із застосуванням хіральної препаративної HPLC з оберненою фазою (метод В), і одержували [18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0}_{6,10,0}^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]оцтову кислоту (короткий час утримування, 30 мг) у вигляді липкої твердої речовини сірого кольору та [18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0}_{6,10,0}^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]оцтову кислоту (тривалий час утримування, 30 мг) у вигляді липкої твердої речовини сірого кольору.

[18,30,32-Триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0}_{6,10,0}^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]оцтова кислота (короткий час утримування)

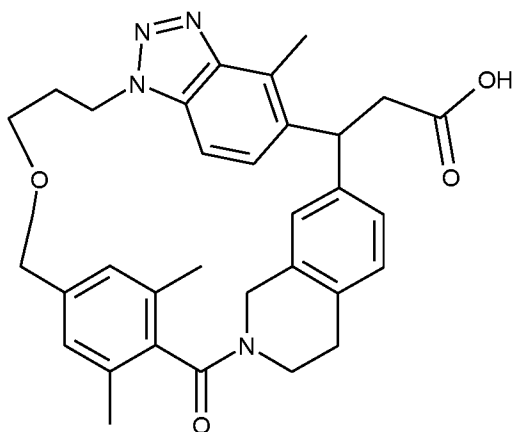
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,42 (3H, s), 1,85 (3H, s), 2,38 (2H, q, $J=8,0$ Гц), 2,93-3,08 (5H, m), 3,34 (2H, q, $J=8,0$ Гц), 3,64-3,68 (1H, m), 3,77-3,92 (5H, m), 4,17 (1H, d, $J=12,0$ Гц), 4,30 (1H, d, $J=12,0$ Гц), 4,68-4,85 (3H, m), 5,81 (1H, s), 6,15 (1H, s), 6,73 (1H, s), 7,17 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 7,28 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 7,37 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 7,54 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 11,54 (brs, 1H). MS m/z 539,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[18,30,32-Триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0}_{6,10,0}^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]оцтова кислота (тривалий час утримування)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,42 (3H, s), 1,85 (3H, s), 2,38 (2H, q, $J=8,0$ Гц), 2,93-3,08 (5H, m), 3,34 (2H, q, $J=8,0$ Гц), 3,64-3,68 (1H, m), 3,77-3,92 (5H, m), 4,17 (1H, d, $J=12,0$ Гц), 4,30 (1H, d, $J=12,0$ Гц), 4,68-4,85 (3H, m), 5,81 (1H, s), 6,15 (1H, s), 6,73 (1H, s), 7,17 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 7,28 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 7,37 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 7,54 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 11,49 (bs, 1H). MS m/z 539,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 68

[18,30,32-Триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2^{16,19,13,7,0}_{6,10,0}^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]оцтова кислота (хіральна, тривалий час утримування)



5 Сполуки Прикладів 68 можуть бути одержані за методами одержання, описаними в цьому описі, методами, показаними у Прикладах, або методами, аналогічними їм. Структури сполук прикладів 1-68 показані в Таблиці 2.

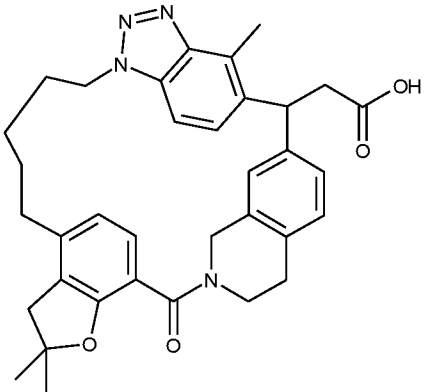
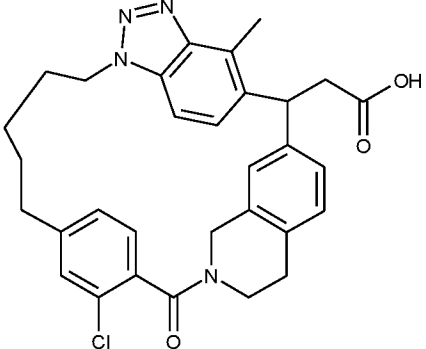
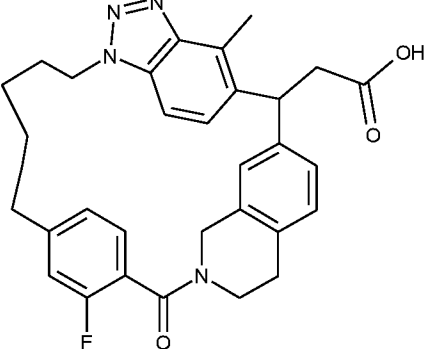
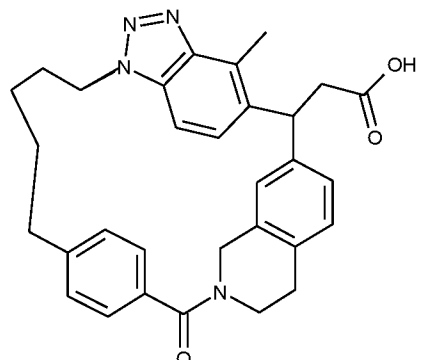
Таблиця 2

Приклад	Назва	Хімічна структура	Сtereo хімія	MS
1	[32-Метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	509,3
2	[20-Оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	495,4
3	2-(18-Етил-32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30), 24(28),25-декаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	537,4

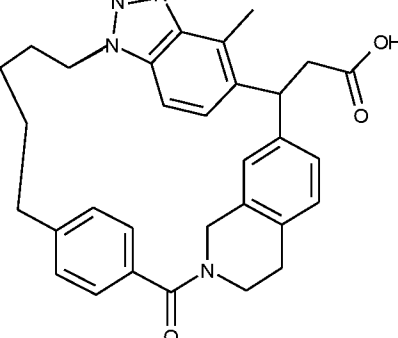
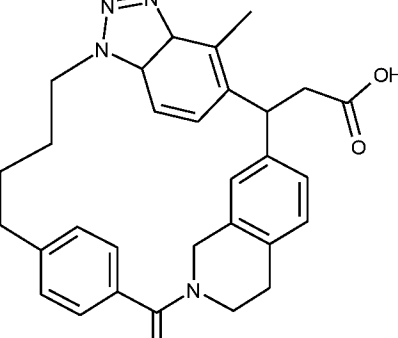
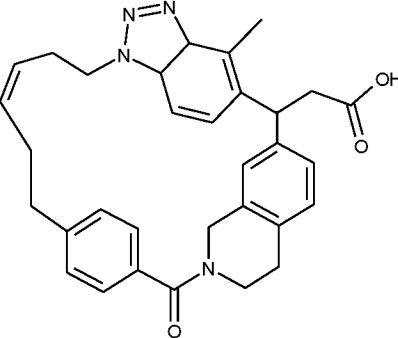
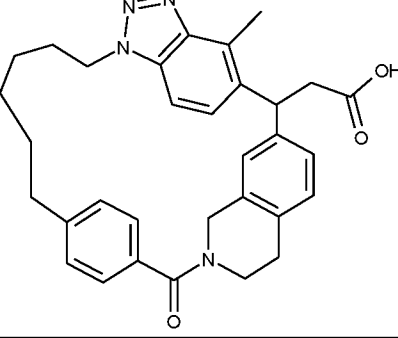
Таблиця 2

Приклад	Назва	Хімічна структура	Стеро хімія	MS
4	[33-Метил-2-оксо-7-окса-1,15,16,17-тетраазагептацикло [22.5.3.2 ^{3,9,1} 18,22,0 ^{4,8,0} 15,19,0 ^{27,31}] пентатриаконта-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-декаен-23-іл]оцтова кислота		Рацемат	551,4
5	[6,6,33-Триметил-2-оксо-7-окса-1,15,16,17- [22.5.3.2 ^{3,9,1} 18,22,0 ^{4,8,0} 15,19,0 ^{27,31}] пентатриаконта-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-декаен-23-іл]оцтова кислота		Рацемат	579,4
6	2-[32-Метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,1} 3,7,0 ^{6,10,0} 24,28] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]пропанова кислота		Суміш діастерео-мерів	523,3
7	[33-Метил-2-оксо-5-окса-1,15,16,17-тетраазагептацикло [22.5.3.2 ^{3,9,1} 18,22,0 ^{4,8,0} 15,19,0 ^{27,31}] пентатриаконта-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-декаен-23-іл]оцтова кислота		Рацемат	551,4

Таблиця 2

Приклад	Назва	Хімічна структура	Сtereo хімія	MS
8	[6,6,33-Триметил-2-оксо-5-окса-1,15,16,17-тетраазагепта-цикло [22.5.3.2 ^{3,9,1} 18,22,0 ^{4,8,0} 15,19,0 ^{27,31}] пентатриаконта-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-декаен-23-іл]оцтова кислота		Рацемат	579,4
9	[18-Хлор-32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,1} 3,7,0 ^{6,10,0} 24,28] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	543,3
10	[18-Фтор-32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,1} 3,7,0 ^{6,10,0} 24,28] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	527,3
11	[32-Метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,1} 3,7,0 ^{6,10,0} 24,28] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота <Синтез з хірального етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,1} 3,7,0 ^{6,10,0} 24,28] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (Хіральний, короткий час утримування)>		Хіральна	509,4

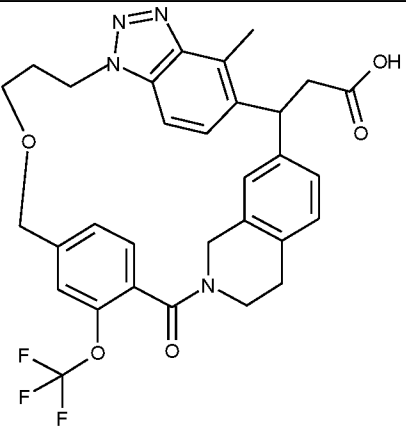
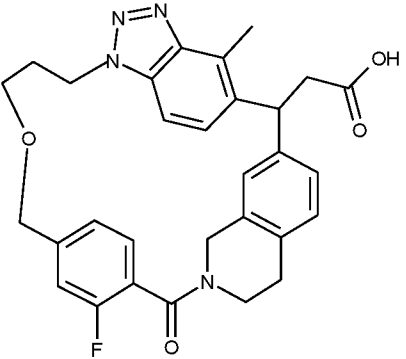
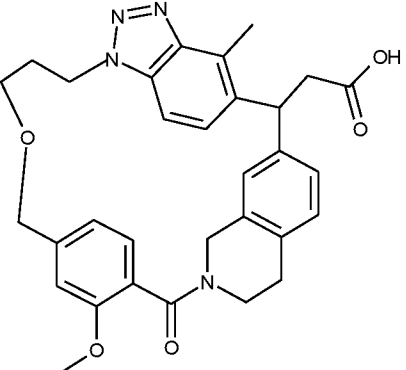
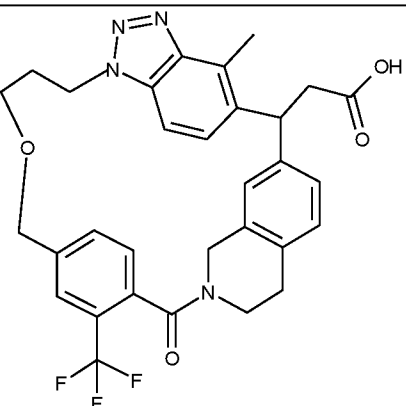
Таблиця 2

Приклад	Назва	Хімічна структура	Сtereo хімія	MS
12	[32-Метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота <Синтез з хірального етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (Хіральний, тривалий час утримування)>		Хіральна	509,3
13	[31-Метил-19-оксо-8,9,10,20-тетраазагексацикло [18.5.3.2 ^{15,18,13,7,0^{6,10,0^{23,27}}}] гентриаконта-1(25),3(31),4,6,8,15,17,23,26,29-декаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	495,3
14	[(13Z)-33-Метил-21-оксо-8,9,10,22-тетраазагексацикло [20.5.3.2 ^{17,20,13,7,0^{6,10,0^{25,29}}}] тритриаконта-1(27),3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-ундекаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	521,3
15	[33-Метил-21-оксо-8,9,10,22-тетраазагексацикло [20.5.3.2 ^{17,20,13,7,0^{6,10,0^{25,29}}}] тритриаконта-1(27),3(33),4,6,8,17,19,25,28,31-деаден-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	523,3

Таблиця 2

Приклад	Назва	Хімічна структура	Стеро хімія	MS
16	[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	511,4
17	[18,32-Диметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	525,3
18	[18-Етил-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	539,3
19	[18-Циклопропіл-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	551,3

Таблиця 2

Приклад	Назва	Хімічна структура	Стеро хімія	MS
20	[32-Метил-20-оксо-18-(трифторметокси)-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	595,3
21	[18-Фтор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	529,3
22	[18-Метокси-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	541,3
23	[32-метил-20-оксо-18-(трифторметил)-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	579,3

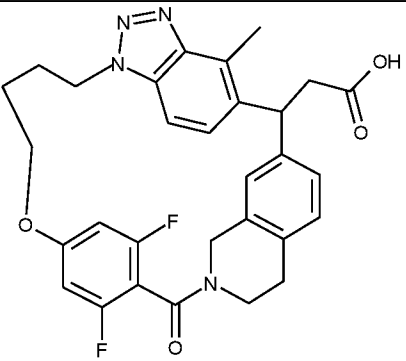
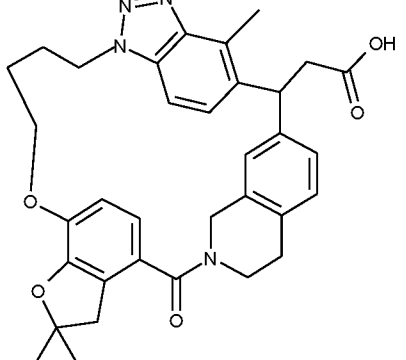
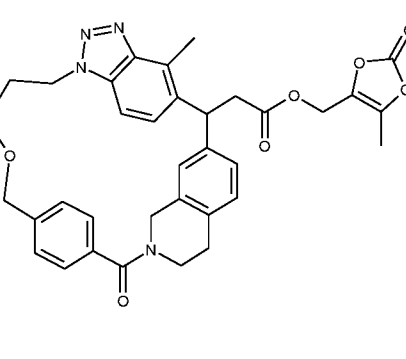
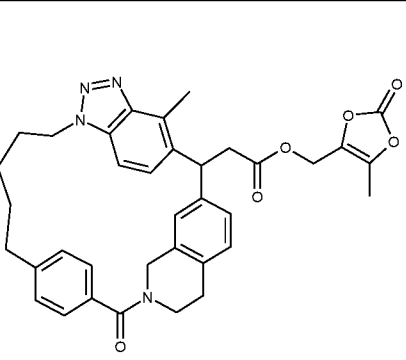
Таблиця 2

Приклад	Назва	Хімічна структура	Стереохімія	MS
24	[18-Хлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	545,3
25	[32-Метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота <Синтез з хірального етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (Хіральний, короткий час утримування)>		Хіральна	511,3
26	[32-Метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота <Синтез з хірального етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (Хіральний, тривалий час утримування)>		Хіральна	511,3
27	Етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетат		Рацемат	539,3

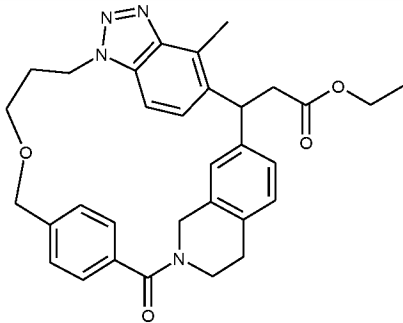
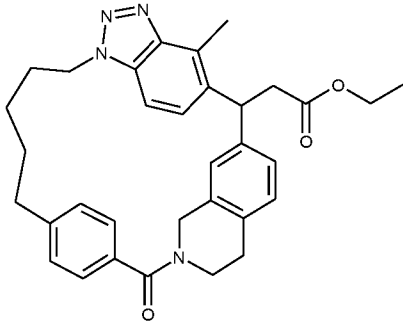
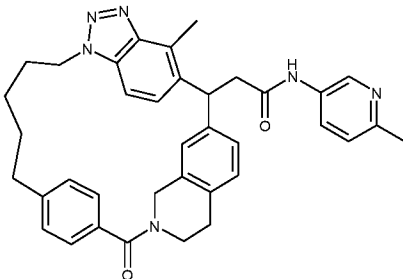
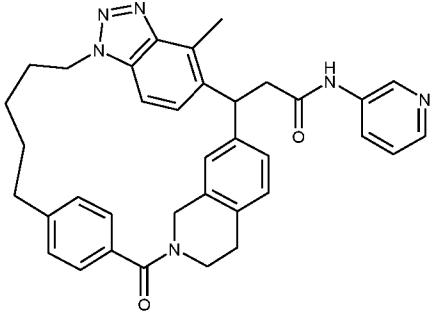
Таблиця 2

Приклад	Назва	Хімічна структура	Сtereo хімія	MS
28	2-Метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]пропанова кислота		Рацемат	539,3
29	[32-Метил-20-оксо-13-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	511,3
30	[32-Метил-20-оксо-15-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	511,3
31	[18-Фтор-32-метил-20-оксо-15-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	529,4

Таблиця 2

Приклад	Назва	Хімічна структура	Сtereo хімія	MS
32	[18,30-Дифтор-32-метил-20-оксо-15-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]оцтова кислота		Рацемат	547,4
33	[6,6,33 -Триметил-2-оксо-7,10-діокса-1,15,16,17-тетраазагексацикло [22.5.3.2 ^{3,9,118,22,0^{4,8,0^{15,19,0^{27,31}}}] пентатриаконта-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-декаен-23-іл]оцтова кислота}		Рацемат	581,4
34	[5-Метил-2-оксо-2Н-1,3-діоксол-4-іл]метил[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетат <Синтез з хірального етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (Хіральний, короткий час утримування)>		Хіральний	623,3
35	[5-Метил-2-оксо-2Н-1,3-діоксол-4-іл]метил[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетат <Синтез з хірального етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (Хіральний, тривалий час утримування)>		Хіральний	621,4

Таблиця 2

Приклад	Назва	Хімічна структура	Стеро хімія	MS
36	Етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетат (Хіральний, короткий час утримування)		Хіральний	539,3
37	Етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (Хіральний, короткий час утримування)>		Хіральний	537,4
38	2-[32-Метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-N-[6-метилпіридин-3-іл]ацетамід <Синтез з хіального етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (Хіральний, короткий час утримування)>		Хіральний	599,4
39	2-[32-Метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-N-[піридин-3-іл]ацетамід <Синтез з хіального етил-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (Хіральний, короткий час утримування)>		Хіральний	585,4

Таблиця 2

Приклад	Назва	Хімічна структура	Сtereo хімія	MS
40	1-[[[Циклогексилокси]карбоніл]окси]етил[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0} _{6,10,0} ^{24,28}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетат <Синтез з хірального етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0} _{6,10,0} ^{24,28}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]ацетату (Хіральний, короткий час утримування)>		Хіральний	681,4
41	[32-Метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0} _{6,10,0} ^{24,28}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл] ацетат натрію <Синтез з хірального етил-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0} _{6,10,0} ^{24,28}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл] ацетату (Хіральний, короткий час утримування)>		Хіральний	511,3
42	2-[32-Метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0} _{6,10,0} ^{24,28}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-N-[6-метилпіридин-3-іл]ацетамід		Хіральний	601,4
43	2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0} _{6,10,0} ^{24,28}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота		Рацемат	

Таблиця 2

Приклад	Назва	Хімічна структура	Стеро хімія	MS
44	2-Метил-2-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]пропанова кислота		Рацемат	
45	2-Метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]пропанова кислота		Рацемат	
46	2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-15-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота		Рацемат	
47	2-Метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]пропанова кислота		Рацемат	
48	2-[18,30-Дихлор-25,32-диметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота		Рацемат	

Таблиця 2

Приклад	Назва	Хімічна структура	Сtereo хімія	MS
49	2-Метил-2-[18,25,30-трихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,06,10,024,28}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]пропанова кислота		Рацемат	
50	2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-25-[трифторметил]-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,06,10,024,28}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота		Рацемат	
51	2-[8-[Циклопропілметил]-34-метил-2,7-діоксо-5-окса-1,8,16,17,18-пентаазагептацикло [2.3.5.3.2 ^{3,10,119,23,04,9,016,20,028,32}] гексатриаконта-3,9,17,19(34),20,22,25,27,32,35-декаен-24-іл]-2-метилпропанова кислота		Рацемат	
52	2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,06,10,024,28}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота		Рацемат	

Таблиця 2

Приклад	Назва	Хімічна структура	Стереохімія	MS
53	2-[18,30-Дихлор-5-[метокси-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,1} 3,7,0 ^{6,10,0} 24,28] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота		Рацемат	
54	2-[18,30-Дихлор-5-метокси-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,1} 3,7,0 ^{6,10,0} 24,28] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота		Рацемат	
55	2-Метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,1} 3,7,0 ^{6,10,0} 24,28] дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-пропанова кислота <Хіральна, синтез з хірального метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,1} 3,7,0 ^{6,10,0} 24,28] дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноату (короткий час утримування)>		Хіральна	539,4
56	2-Метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,1} 3,7,0 ^{6,10,0} 24,28] дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропанова кислота <Хіральна, синтез з хірального метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,1} 3,7,0 ^{6,10,0} 24,28] дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноату (тривалий час, утримування)>		Хіральна	539,4

Таблиця 2

Приклад	Назва	Хімічна структура	Стеро хімія	MS
57	2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,06,10,024,28}] дотриаконта-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота		Рацемат	605,4
58	2-Метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,06,10,024,28}] дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл] пропанова кислота <Хіральна, синтез з хірального метил-2-метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,06,10,024,28}] дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноату; (короткий час утримування)>		Хіральна	567,5
59	2-Метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,06,10,024,28}] дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл] пропанова кислота <Хіральна, синтез з карального метил-2-метил-2-[18,30,32-триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,06,10,024,28}] дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]пропаноату (тривалий час утримування)>		Хіральна	567,5

Таблиця 2

Приклад	Назва	Хімічна структура	Сtereo хімія	MS
60	2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота <Хіральна, синтез з хірального метил-2-[18,30-дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанату (короткий час утримування)>		Хіральна	607,5
61	2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота <Хіральна, синтез з хірального метил-2-[18,30-дихлор-32-метил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]-2-метилпропанату (тривалий час утримування)>		Хіральна	607,5
62	2-Метил-2-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропанова кислота <Хіральна, синтез з хірального метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло [19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}] дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропанату, (короткий час утримування)>		Хіральна	537,3

Таблиця 2

Приклад	Назва	Хімічна структура	Сtereo хімія	MS
63	2-Метил-2-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропанова кислота <Хіральна, синтез з хірального метил-2-метил-2-[32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]пропаноату (тривалий час утримування)>		Хіральна	537,4
64	[2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]оксинатрій		Рацемат	577,4
65	2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-15-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота (Хіральна, короткий час утримування)		Хіральна	607,5
66	2-[18,30-Дихлор-32-метил-20-оксо-15-окса-8,9,10,21-тетраазагексацикло[19.5.3.2 ^{16,19,13,7,0^{6,10,0^{24,28}}}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-декаен-2-іл]-2-метилпропанова кислота (Хіральна, тривалий час утримування)		Хіральна	605,3

Таблиця 2

Приклад	Назва	Хімічна структура	Стеро хімія	MS
67	[18,30,32-Триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагекса-цикло[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]оцтова кислота (Хірально, короткий час утримування)		Хіральна	539,4
68	[18,30,32-Триметил-20-оксо-14-окса-8,9,10,21-тетраазагекса-цикло[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]дотриаконта-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-декаен-2-іл]оцтова кислота (Хірально, тривалий час утримування)		Хіральна	539,4

- Приклад 1 дослідження: Визначення активності інгібування зв'язування NRF2 Інгібувальну активність досліджуваних сполук щодо зв'язування між NRF2 та KEAP1 визначали методом резонансною перенесення енергії флуоресценції з часовим розділенням (TR-FRET). У кожну лунку 384-лункового планшету вміщували 2 мкл досліджуваної сполуки, 2 мкл 2 нМ розчину біотинільованого людського білка KEAP1 (домен Kelch), 2 мкл 14 нМ розчину міченого TAMRA пептиду NRF2 (TAMRA-Abu(4)-VWYTDIRMWDWM-OH) та 2 мкл 2 нМ розчину міченого Tb стрептавідину (всі розчини розведені аналітичним буфером (25 мМ HEPES, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 0,01 % Твін-20), У деякі, лунки білок KEAP1 не додавали для завдання контрольних лунок. Планшет інкубували при кімнатній температурі протягом 60 хв, і флуоресценцію з часовим розділенням, вимірювали із застосуванням планшет-рідера Envision (виробництва PerkinElmer). Інгібувальну активність для кожної сполуки, при концентрації сполуки 100 нМ, обчислювали як значення відносної активності шляхом прийняття інтенсивності флуоресценції контрольних лунок, до яких білок KEAP1 не додавали, за 100 % інгібування, та інтенсивності флуоресценції лунок, до яких сполуку не додавали, за 0 %.

Результати визначення за методом, описаним вище (інтенсивність інгібування значення сигналу відносно контролю при 100 нМ досліджуваної сполуки), наведені в Таблиці 3.

Таблиця 3

Сполука Прикладу	Інгібувальна активність зв'язування NRF2 (при 100 нМ)
1	100 %
2	100 %
3	100 %
4	100 %
5	100 %
6	100 %
7	100 %
8	100 %
9	100 %
10	100 %
11	100 %
12	100 %

Таблиця 3

Сполука Прикладу	Інгібувальна активність зв'язування NRF2 (при 100 нМ)
13	99 %
14	79 %
15	100 %
16	100 %
17	100 %
18	100 %
19	100 %
20	100 %
21	100 %
22	100 %
23	100 %
24	100 %
25	100 %
26	99 %
27	6 %
28	100 %
29	100 %
30	100 %
31	100 %
32	100 %
33	100 %
34	99 %
35	99 %
36	15 %
37	29 %
38	79 %
39	97 %
40	82 %
41	100 %
42	60 %
55	100 %
56	99 %
57	100 %
58	100 %
59	100 %
60	100 %
61	99 %
62	100 %
63	46 %
64	100 %
65	100 %
66	94 %
67	99 %
68	93 %

Приклад 2 дослідження: Активність сполуки щодо експресії низхідного гена NRF2 у нирках та печінці пацюків

- Для низхідного гена NRF досліджували мРНК Nqo1 щодо рівня експресії в нирках. Сполуку приготувляли у вигляді 0,5 % суспензій у метилцелюлозі (MC, METOLOSE, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), і вводили пероральним шляхом пацюкам-самцям лінії SD (CLEA Japan, Inc.) > дозі 5 мл/кг. Приблизно через 17 год після введення пацюків вмертвлювали під наркозом, і збирали їх нирки та печінку. Із застосуванням набору для екстракції, набір QIAasympyphony RNA kit (QIAGEN, номер за каталогом 931636), або набору RNeasy 96 kit (QIAGEN, номер за каталогом 74182), виділяли тотальну РНК. З одержаної таким чином тотальної РНК продукували кДНК із застосуванням набору для синтезу кДНК. SuperScript IV VILO Master Mix (Thermo Fisher

- Scientific, номер за каталогом 11754-250). Використовуючи одержану таким чином кДНК з Taqman Fast Advanced Master Mix (Thermo Fisher Scientific, номер за каталогом 4444557) Platinum Quantitative PCR SuperMix (Thermo Fisher Scientific, номер за каталогом 11743-500), а також праймери та зонд, послідовності яких показані в Таблиці 4, кількісну ПЛР у режимі реального часу здійснювали із застосуванням систем 7900HT Fast Real-Time PCR Systems або ViiA7 Fast Real-time PCR Systems (Applied Biosystems). Рівень експресії мРНК Nqo1 у кожному органі паціюка, якому вводили носій, 0,5 % розчин МС, призначали за 1, а варіації наведені в Таблиці 5.

Таблиця 4

Послідовності зондів і праймерів для Nqo1 паціюків

Зонд 1	TCTGCGCTTCTGTGGCTTCCAGGTCT
Праймер_F	GGGGACATGAACGTCATTCTCTG
Праймер_R	GCCAATGCTGTACACCAGTTG

Таблиця 5

Приклад	Доза (мг/кг)	Тканина	Експресія мРНК Nqo1 (кратна зміна відносно носія)
3	3	Нирки	4,7
4	3	Нирки	6,8
5	3	Нирки	3,3
7	3	Нирки	4,3
9	3	Нирки	5,5
10	3	Нирки	5,9
11	3	Нирки	8
12	3	Нирки	5
25	3	Нирки	6,5
		Печінка	22,2
29	3	Нирки	5,9
55	3	Нирки	6,3
58	3	Нирки	4,8
60	3	Нирки	2,9
62	3	Нирки	6,9
65	3	Нирки	3,6

Приклади композицій

Лікарський засіб, що містить сполуку за цим винаходом як активної діючий інгредієнт, може бути виготовлений за, наприклад, наведеною нижче рецептурою,

1. Капсула

(1) Сполука, одержана у Прикладі 1, 10 мг

(2) Лактоза 90 мг

(3) Целюлоза мікрокристалічна 70 мг

(4) Магнію стеарат 10 мг

1 капсула 180 мг

Повну кількість (1), (2) та (3) і 5 мг (4) змішують, а потім гранулюють. До цього додають залишкові 5 мг (4), і все інкапсулюють у желатинову капсулу.

2. Таблетка

(1) Сполука, одержана у Прикладі 1, 10 мг

(2) Лактоза 35 мг

(3) Кукурудзяний крохмаль 150 мг

(4) Мікрокристалічна, целюлоза 30 мг

(5) Стеарат магнію 5 мг

1 таблетка 230 мг

Повну кількість (1), (2) і (3), а також 20 мг (4) і 2,5 мг (5) змішують, а потім гранулюють. До цієї гранули додають залишкові 10 мг (4) та 2,5 мг (5), і гранулу під тиском формують у таблетку.

Цей винахід може надати сполуку, яка має чудову активність щодо активації NRF2, і, як очікується, буде корисною як профілактичний або терапевтичний засіб при захворюваннях,

пов'язаних з оксидативним стресом, зокрема, захворюванні печінки (наприклад, неалкогольний жировий стеатогепатит (NASH)), жовчнокам'яній хворобі (наприклад, первинний склерозуючий холангіт (PSC)), серцево-судинному захворюванні (наприклад, серцева недостатність або легенева артеріальна гіпертензія), захворюванні легенів (наприклад, хронічне обструктивне захворювання легенів (COPD)), захворюванні нирок (наприклад, хронічна хвороба нирок (CKD) або гостре ниркове ураження (AKI)), захворюванні центральної нервової системи (наприклад, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, мозковий інсульт), мітохондріальному захворюванні (наприклад, атаксія Фрідрейха, мітохондріальна міопатія), запальному захворюванні (наприклад, розсіяний склероз (MS), запальна хвороба кишечника (IBD)), серпоподібниклітинному захворюванні, раку тощо.

Перелік послідовностей

<110> СКОХІЯ ФАРМА, ІНК.

<120> МАКРОЦИКЛІЧНА СПОЛУКА ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

<130> G2163WO

<150> JP 2018-228234

<151> 2018-12-5

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 26

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Зонд

<400> 1

tctgcgcttcc tctgcgcttcc aggtcc

26

<210> 2

<211> 23

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Прямий праймер

<400> 2

ggggacatga acgtcattcc ctg

23

<210> 3

<211> 21

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Обернений праймер

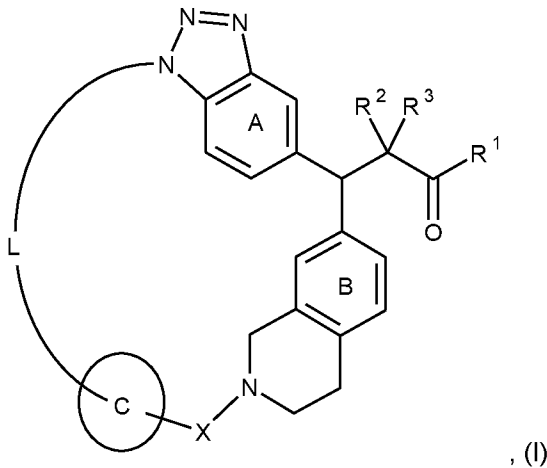
<400> 3

gccaaatgctg tacaccaggt g

21

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука, відображена такою формулою (I):



де

- 10 R¹ - це OH, OR_y або NHR_y;
R_y - це факультативно заміщена C₁₋₆алкільна група із замісником, вибраним з 5-метил-2-оксо-2H-1,3-діоксол-4-ільної групи і [(циклогексилокси)карбоніл]оксигрупи, або C₃₋₁₀циклоалкільна група, або C₃₋₁₀циклоалкенільна група, або C₆₋₁₄арильна група, або заміщена метильною групою чи незаміщена 5-14-членна ароматична гетероциклічна група, або 3-14-членна неароматична гетероциклічна група;
15 R² і R³, які можуть бути однаковими або різними, є атомом водню або C₁₋₆алкільною групою, або R² і R³ з'єднані один з одним з утворенням C₃₋₆циклоалкільної групи;
X - це C(=O), SO₂ або CR^{x1}R^{x2};
R^{x1} і R^{x2}, які можуть бути однаковими або різними, є атомом водню або C₁₋₆алкільною групою;
20 кільце A - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники, вибраний або вибрані із групи, яку складають атом фтору, атом хлору, C₁₋₃алкільна група, факультативно заміщена 1-3 замісниками, вибраними з атома галогену та C₁₋₃алкоксильної групи, або C₁₋₃алкоксильна група, факультативно заміщена 1-3 замісниками, вибраними з атома галогену та C₁₋₃алкоксильної групи;
25 кільце B - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники, вибраний або вибрані із групи, яку складають атом фтору, атом хлору, ціаногрупа, C₁₋₃алкільна група, факультативно заміщена 1-3 замісниками, вибраними з атома галогену та C₁₋₃алкоксильної групи, або C₁₋₃алкоксильна група, факультативно заміщена 1-3 замісниками, вибраними з атома галогену та C₁₋₃алкоксильної групи;
30 кільце C - це 5- або 6-членне ароматичне кільце, яке може містити гетероатом або гетероатоми, при цьому воно може мати додатковий замісник або замісники, вибраний або вибрані із групи, яку складають атом галогену, нітрогрупа, ціаногрупа, гідроксильна група, факультативно галогенована C₁₋₆алкільна група, факультативно галогенована C₁₋₆алкоксильна група або C₃₋

¹⁰циклоалкільна група; і

L - це насичений або ненасичений лінійний C₄₋₈алкілен, факультативно введений через гетероатом, або її сіль.

5 2. Сполука за п. 1 або її сіль, де у формулі (I):

L - це $-(CR^4R^5)_n-Y^1-(CR^6R^7)_m-Y^{2-*}$,

де * являє собою приєднання до кільця C;

n - це ціле число, що становить від 2 до 4;

m - це ціле число, що становить від 1 до 4;

10 R⁴ і R⁵ є однаковими або різняться один від одного, і кожен являє собою атом водню, атом галогену, OH, C₁₋₆алкілну групу або C₁₋₆алкоксильну групу, або R⁴ і R⁵ з'єднані один з одним з утворенням C₃₋₆циклоалкільної групи, і R⁴ або наявні R⁵ можуть бути однаковими або різнитись один від одного, і сусідні R⁴ або R⁵ можуть бути з'єднані один з одним з утворенням подвійного зв'язку;

15 R⁶ і R⁷ є однаковими або різняться один від одного, і кожен являє собою атом водню, атом галогену, OH, C₁₋₆алкілну групу або C₁₋₆алкоксильну групу, або ж R⁶ і R⁷ з'єднані один з одним з утворенням C₃₋₆циклоалкільної групи, і, якщо m становить 2 або більше, то наявні R⁶ або наявні R⁷ можуть бути однаковими або різнитись один від одного, і сусідні R⁶ або R⁷ можуть бути з'єднані один з одним з утворенням подвійного зв'язку;

20 Y¹ і Y², які можуть бути однаковими або різнитись один від одного, являють собою зв'язок, атом кисню, атом сірки, SO, SO₂ або NR⁸, за умови, що, якщо Y¹ являє собою зв'язок, то m становить 1 або 4; і R⁸ являє собою атом водню або C₁₋₆алкілну групу, при цьому, якщо в наявності більше ніж один R⁸, то ці R⁸ можуть бути однаковими або можуть різнитись один від одного.

3. Сполука за п. 1 або її сіль, де у формулі (I)

25 L вибраний із групи, яку складають фрагменти за такими формулами:

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁶R⁷-CR⁶R⁷-CR⁶R⁷-*;

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁶R⁷-*;

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁶R⁷-O-*;

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-O-CR⁶R⁷-* та

30 -CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-O-CR⁶R⁷-CR⁶R⁷-*.

4. Сполука за п. 1 або її сіль, де у формулі (I):

R¹ - це OH або OR_y;

R_y - це C₁₋₆алкільна група;

35 R² і R³, які можуть бути однаковими або різнитись один від одного, являють собою атом водню або C₁₋₃алкілну групу;

X - це C(=O);

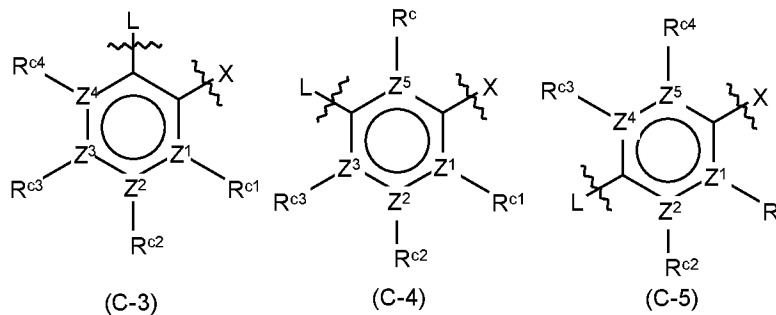
кільце A - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники з атома фтору, атома хлору, C₁₋₃алкільної групи, факультативно заміщеної 1-3 замісниками, які вибрані з атома галогену та C₁₋₃алкоксильної групи, або C₁₋₃алкоксильної групи, факультативно

40 заміщеної 1-3 замісниками, які вибрані з атома галогену та C₁₋₃алкоксильної групи,

кільце B - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники з атома фтору, атома хлору, ціаногрупи, C₁₋₃алкільної групи, факультативно заміщеної 1-3 замісниками, які вибрані з атома галогену та C₁₋₃алкоксильної групи, або C₁₋₃алкоксильної групи, факультативно заміщеної 1-3 замісниками, які вибрані з атома галогену та C₁₋₃алкоксильної

45 групи; і

кільце C - це група, відображена такими формулами:



50 де Z¹, Z², Z³, Z⁴ та Z⁵, які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом вуглецю або атом азоту;

R^c - це атом водню, атом галогену, нітрогрупа, ціаногрупа, гідроксильна група, факультативно галогенована C_{1-6} алкільна група, факультативно галогенована C_{1-6} алкоксильна група або C_{3-10} циклоалкільна група; і

5 R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} та R^{c4} , які можуть бути однаковими або різнитись один від іншого, являють собою атом водню, атом галогену, нітрогрупу, ціаногрупу, гідроксильну групу, факультативно галогеновану C_{1-6} алкільну групу, факультативно галогеновану C_{1-6} алкоксильну групу або C_{3-10} циклоалкільну групу; або два сусідні з R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} та R^{c4} можуть бути з'єднані один з одним із утворенням факультативно заміщеного 5-6-членного насиченого гетероциклічного кільця з 1-3 замісниками, які можуть бути однаковими або різнитись один від одного, і вибрані з атома галогену, нітрогрупи, ціаногрупи, гідроксильної групи, оксогрупи, факультативно галогенованої C_{1-6} алкільної групи, факультативно галогенованої C_{1-6} алкоксильної групи, C_{3-10} циклоалкільної групи та C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-6} алкільної групи, за умови, що, якщо Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 або Z^5 є атомом азоту, то R^c , R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} або R^{c4} відсутні.

5. Сполука за п. 1 або її сіль, де у формулі (I):

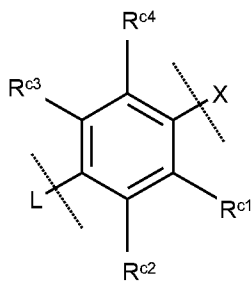
15 R^1 - це OH;

R^2 і R^3 , які можуть бути однаковими або різнитись один від одного, являють собою атом водню або C_{1-3} алкільну групу;

X - це $C(=O)$;

20 кільце A - це бензольне кільце, яке може мати додатковий замісник або замісники з C_{1-3} алкільної групи;

кільце B - це бензольне кільце, яке не має додаткового замісника або замісників; і кільце C - це група, відображена такою формулою:



25 де

R^{c1} і R^{c4} , які можуть бути однаковими або різнитись один від одного, являють собою атом водню, факультативно галогеновану C_{1-6} алкільну групу, факультативно галогеновану C_{1-6} алкоксильну групу, атом хлору або атом фтору, і кожен з R^{c2} і R^{c3} - це атом водню; і

30 L - це $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-^*$,

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-^*$,

$-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-^*$ або

$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-^*$.

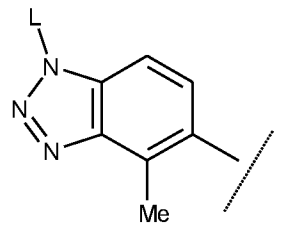
6. Сполука за п. 1 або її сіль, де у формулі (I):

35 R^1 - це OH;

R^2 і R^3 , які можуть бути однаковими або різнитись один від одного, являють собою атом водню або метильну групу;

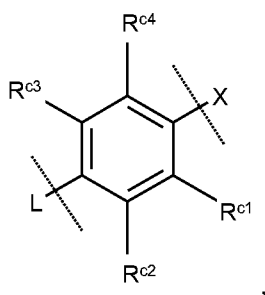
X - це $C(=O)$;

кільце A - це субструктура, відображена такою формулою:



кільце B - це бензольне кільце, яке не має додаткового замісника;

кільце C - це група, відображена такою формулою:



де

R^{c1} і R^{c4} , які можуть бути однаковими або різнитись один від одного, являють собою атом водню, атом хлору або метильну групу, і кожен з R^{c2} і R^{c3} - це атом водню; і

L - це $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-^*$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-^*$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-^*$ або

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-^*$.

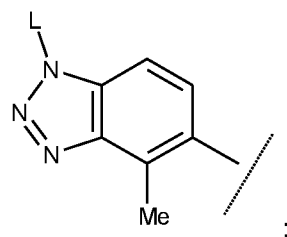
7. Сполука за п. 1 або її сіль, де у формулі (I):

R^1 - це OH ;

R^2 і R^3 , які можуть бути однаковими або різнитись один від одного, являють собою атом водню або метильну групу;

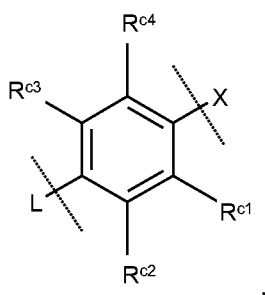
X - це $\text{C}(=\text{O})$;

кільце A - це субструктура, відображена такою формулою:



кільце B - це бензольне кільце, яке не має додаткового замісника; та

кільце C - це група, відображена такою формулою:

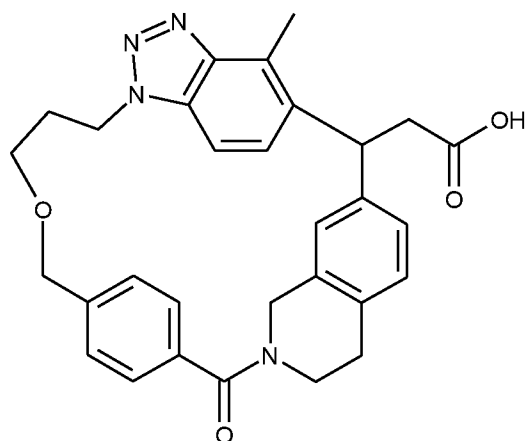


де

R^{c1} і R^{c4} , які можуть бути однаковими або різнитись один від одного, являють собою атом водню або метильну групу, і кожен з R^{c2} і R^{c3} - це атом водню; і

L - це $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-^*$.

8. Сполука формули



або її сіль.

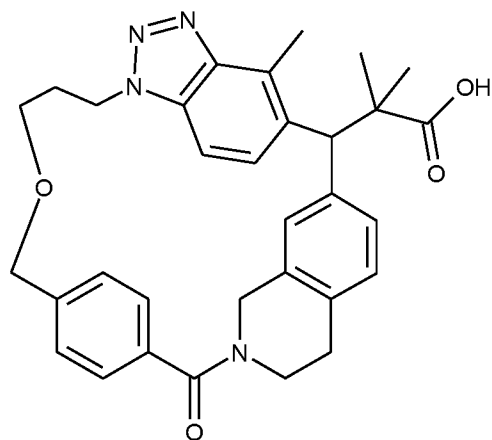
9. Лікарський засіб, який містить сполуку за п. 1 або її сіль.

5 10. Лікарський засіб за п. 9, який є активатором NRF2.

11. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в профілактиці або лікуванні захворювання печінки та жовчних шляхів, серцево-судинного захворювання, захворювання легенів, захворювання нирок, захворювання центральної нервової системи, раку, серпоподібноклітинного захворювання, мітохондріального захворювання або запального захворювання.

12. Спосіб активації NRF2 у ссавця для лікування в нього захворювань, пов'язаних з окисдаивним стресом, який включає введення ссавцю сполуки за п. 1 або її солі в ефективній кількості.

13. Сполука формули



або її сіль.

14. Сполука формули

