

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039049**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.11.26

(21) Номер заявки
201992407

(22) Дата подачи заявки
2018.04.24

(51) Int. Cl. *C07D 471/18* (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 487/18 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПЕНТАЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АКТИВНОСТИ TNF

(31) 17168027.5

(32) 2017.04.25

(33) EP

(43) 2020.04.30

(86) PCT/EP2018/060489

(87) WO 2018/197503 2018.11.01

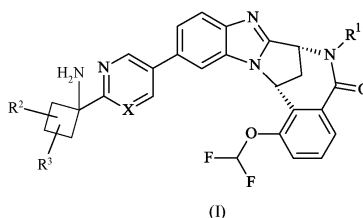
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЮСБ БАЙОФАРМА СПРЛ (BE);
САНОФИ (FR)**

(56) WO-A1-2016050975
US-A1-2015152065

(72) Изобретатель:
**Брукингс Дэниел Кристофер, Де Аро
Гарсия Тереса (GB), Форише Янн
(FR), Хорсли Хелен Трейси, Хатчингс
Мартин Клайв, Джонсон Джеймс
Эндрю (GB), Маккосс Малькольм
(US), Сюань Мэнъян, Чжу Чжаонин
(GB)**

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

(57) Описано соединение формулы (I)



определенной в настоящем изобретении, или его фармацевтически активная соль, которые являются активными модуляторами активности TNF α человека и поэтому полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека, включая аутоиммунные и воспалительные нарушения; неврологические и нейродегенеративные нарушения; боль и ноцицептивные нарушения; сердечно-сосудистые нарушения; метаболические нарушения; заболевания глаз и онкологические заболевания.

B1**039049****039049****B1**

Изобретение относится к отдельному классу конденсированных пентациклических производных имидазола и к их применению в терапии. Точнее, настоящее изобретение относится к фармакологически активным замещенным конденсированным пентациклическим производным бензимидазола. Эти соединения являются модуляторами передачи сигнала TNF α и поэтому полезны для применения в качестве фармацевтических средств, в особенности для лечения неблагоприятных воспалительных и аутоиммунных нарушений, неврологических и нейродегенеративных нарушений, боли и ноцицептивных нарушений, сердечно-сосудистых нарушений, метаболических нарушений, заболеваний глаз и онкологических заболеваний.

TNF α является прототипическим представителем надсемейства белков фактора некроза опухоли (TNF), которые обладают общей основной функцией, регулированием жизнеспособности клеток и гибели клеток. Одной особенностью структуры, общей для всех известных представителей надсемейства TNF, является образование тримерных комплексов, которые связываются со специфическими рецепторами надсемейства TNF и активируют их. Так, например, TNF α существует в растворимой и трансмембранной формах и передает сигнал через два рецептора, известных как TNFR1 и TNFR2, в разные функциональные конечные точки.

В продаже уже имеются различные продукты, обеспечивающие модулирование активности TNF α . Все они утверждены к применению для лечения воспалительных и аутоиммунных нарушений, таких как ревматоидный артрит и болезнь Крона. Все в настоящее время утвержденные к применению продукты являются макромолекулярными и действуют путем ингибирования связывания TNF α человека с его рецептором. Типичные макромолекулярные ингибиторы TNF α включают антитела к TNF α и растворимые белки слияния рецептора TNF α . Примеры имеющихся в продаже антител к TNF α включают полные антитела человека, такие как адалимумаб (гумира®) и голимумаб (симпони®), химерные антитела, такие как инфликсимаб (ремикаде®), и пэгилированные фрагменты Fab', такие как цертолизумабпегол (цимзия®). Примером имеющегося в продаже растворимого белка слияния рецептора TNF α является этанерцепт (энбрел®).

Представители надсемейства TNF, включая сам TNF α , участвуют в различных физиологических и патологических функциях, которые предположительно играют роль в ряде патологических состояний, имеющих важное значение в медицине (см., например, M.G. Tansey & D.E. Szymkowski, *Drug Discovery Today*, 2009, 14, 1082-1088; и F.S. Carneiro et al., *J. Sexual Medicine*, 2010, 7, 3823-3834).

Поэтому соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являющиеся активными модуляторами активности TNF α человека, полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека. Они включают аутоиммунные и воспалительные нарушения; неврологические и нейродегенеративные нарушения; боль и ноцицептивные нарушения; сердечно-сосудистые нарушения; метаболические нарушения; заболевания глаз и онкологические заболевания.

В дополнение к тому, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают активностью в качестве эффективных модуляторов передачи сигналов TNF α человека, они также обладают значительными преимуществами, проявляющимися в низкой вероятности возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых побочных эффектов (о чем свидетельствует их низкая активность по данным стандартного исследования hERG, описанного в настоящем изобретении). Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также обладают низким метаболическим клиренсом и минимальной склонностью вызывать лекарственные взаимодействия (это показано низкой способностью ингибировать ферменты цитохром P450, включая CYP3A4).

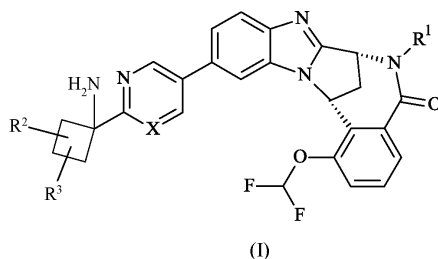
Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут быть полезны для использования в качестве фармакологических стандартов при разработке новых биологических тестов и при поиске новых фармакологических средств. Так, в одном варианте осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в качестве радиолигандов при анализах, предназначенных для обнаружения фармакологически активных соединений. В альтернативном варианте осуществления некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для присоединения к флуорофору с получением флуоресцентных конъюгатов, которые можно использовать при анализах (например, в исследовании поляризации флуоресценции) для обнаружения фармакологически активных соединений.

В WO 2013/186229 описаны замещенные производные бензимидазола, которые являются модуляторами передачи сигнала TNF α .

В WO 2015/086525 описаны конденсированные трициклические производные имидазола, которые являются модуляторами передачи сигнала TNF α .

В WO 2016/050975 описаны конденсированные пентациклические производные имидазола, которые являются модуляторами передачи сигнала TNF α .

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



в которой

X обозначает N или C-F;

R¹ обозначает водород или метил;

R² обозначает водород, метил или трифторметил; и

R³ обозначает водород, цианогруппу, гидроксигруппу или гидроксиметил.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, входят в родовой объем WO 2016/050975. Однако в этой публикации не приведено конкретное раскрытие соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в терапии.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α .

Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, заболевания глаз или онкологического заболевания.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, для лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α .

Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, для лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, заболевания глаз или онкологического заболевания.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α , который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, заболевания глаз или онкологического заболевания, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

Для применения в медицине соли соединений формулы (I) должны быть фармацевтически приемлемыми солями. Однако для получения соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей можно использовать другие соли. Стандартные принципы, лежащие в основе выбора и получения фармацевтически приемлемых солей описаны, например, в публикации Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002.

Если соединения формулы (I) содержат один или большее количество асимметрических центров, то они могут существовать в виде соответствующих энантиомеров. Если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат два или большее количество асимметрических центров, то они также могут существовать в виде диастереоизомеров. Следует понимать, что настоящее изобретение включает применение всех таких энантиомеров и диастереоизомеров и их смесей в любом соотношении, включая рацематы. Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные стереоизомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное.

Следует понимать, что каждый отдельный атом, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, в действительности может содержаться в форме любого из его изотопов, встречающихся в природе, причем наиболее часто встречающийся изотоп(изотопы) является предпочтительным. Так, например, каждый отдельный атом водорода, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома

^1H , ^2H (дейтерий; D) или ^3H (тритий; T), предпочтительно в виде ^1H . Аналогичным образом, например, каждый отдельный атом углерода, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома ^{12}C , ^{13}C или ^{14}C , предпочтительно в виде ^{12}C .

В первом варианте осуществления X обозначает N. Во втором варианте осуществления X обозначает C-F.

В первом варианте осуществления R^1 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^1 обозначает метил.

В первом варианте осуществления R^2 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^2 обозначает метил. В третьем варианте осуществления R^2 обозначает трифторметил.

Предпочтительно, если R^2 обозначает водород или метил.

Предпочтительно, если R^2 обозначает водород или трифторметил.

В первом варианте осуществления R^3 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^3 обозначает цианогруппу. В третьем варианте осуществления R^3 обозначает гидроксигруппу. В четвертом варианте осуществления R^3 обозначает гидроксиметил (включая $-\text{CD}_2\text{OH}$).

Предпочтительно, если R^2 и R^3 оба обозначают водород.

Предпочтительно, если R^2 обозначает метил и R^3 обозначает водород.

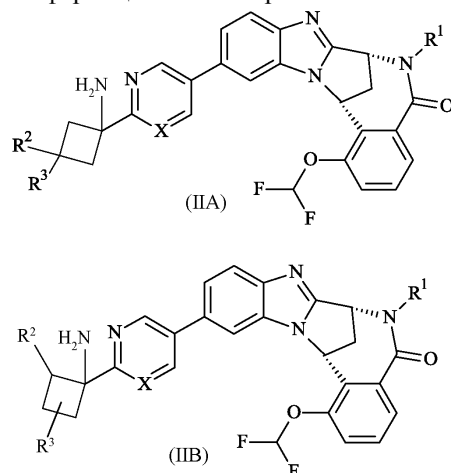
Предпочтительно, если R^2 обозначает метил и R^3 обозначает цианогруппу.

Предпочтительно, если R^2 обозначает метил и R^3 обозначает гидроксигруппу.

Предпочтительно, если R^2 обозначает метил и R^3 обозначает гидроксиметил (включая $-\text{CD}_2\text{OH}$).

Предпочтительно, если R^2 обозначает трифторметил и R^3 обозначает гидроксигруппу.

Предпочтительные подклассы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают соединения формулы (IIA) и (IIB) и их фармацевтически приемлемые соли



в которых X, R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено выше.

Конкретные новые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают все соединения, получение которых описано в прилагаемых примерах, и их фармацевтически приемлемые соли.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека. Они включают аутоиммунные и воспалительные нарушения; неврологические и нейродегенеративные нарушения; боль и ноцицептивные нарушения; сердечно-сосудистые нарушения; метаболические нарушения; заболевания глаз и онкологические заболевания.

Воспалительные и аутоиммунные нарушения включают системные аутоиммунные нарушения, аутоиммунные эндокринные нарушения и органоспецифические аутоиммунные нарушения. Системные аутоиммунные нарушения включают системную красную волчанку (СКВ), псориаз, псориатическую артропатию, васкулит, воспалительную миопатию (включая полимиозит, дерматомиозит и миозит с включенными тельцами), склеродермию, рассеянный склероз, системный склероз, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, неспецифический воспалительный артрит, ювенильный воспалительный артрит, ювенильный идиопатический артрит (включая его олигосуставный и полисуставный типы), анемию при хроническом заболевании (АХЗ), болезнь Стилла (возникающую в юности и/или у взрослых), болезнь Бехчета и синдром Шегрена. Аутоиммунные эндокринные нарушения включают тиреоидит. Органоспецифические аутоиммунные нарушения включают болезнь Аддисона, гемолитическую или злокачественную анемию, острое повреждение почек (ОПП; включая индуцированную цисплатином ОПП), диабетическую нефропатию (ДН), обструктивную уропатию (включая индуцированную цисплатином обструктивную уропатию), гломерулонефрит (включая синдром Гудпасчера, опосредуемый иммунным комплексом гломерулонефрит и ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) гломерулонефрит), волчаночный нефрит (ВН), болезнь минимальных изменений, болезнь Грейвса, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, воспалительную болезнь кишечника (включая болезнь Крона, язвенный колит, колит неопределенной этиологии и паучит), пузырь-

чатку, атопический дерматит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный пневмонит, аутоиммунный кардит, злокачественную миастению, самопроизвольное бесплодие, остеопороз, остеопению, эрозивное заболевание кости, хондрит, дистрофию и/или разрушение хрящей, фиброзные нарушения (включая различные типы фиброза печени и легких), астму, ринит, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), респираторный дистресс-синдром, сепсис, лихорадку, мышечную дистрофию (включая мышечную дистрофию Дюшенна), отторжение трансплантата органа (включая отторжение аллотрансплантата почки), склерит (включая гигантоклеточный артериит склерит), артериит Такаясу, гнойный гидраденит, гангренозную пиодермию, саркоидоз, ревматическую полимиалгию и осевой спондилоартрит.

Неврологические и нейродегенеративные нарушения включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, ишемию, удар, боковой амиотрофический склероз, повреждение спинного мозга, травму головы, припадки и эпилепсию.

Сердечно-сосудистые нарушения включают тромбоз, гипертрофию сердца, гипертензию, нерегулярные сердечные сокращения (например, при сердечной недостаточности) и сексуальные нарушения (включая эректильную дисфункцию и женскую половую дисфункцию). Модуляторы функции TNF α также можно применять для лечения и/или предупреждения инфаркта миокарда (см. J.J. Wu et al., JAMA, 2013, 309, 2043-2044).

Метаболические нарушения включают диабет (включая инсулинозависимый сахарный диабет и юношеский диабет), дислипидемию и метаболический синдром.

Заболевания глаз включают ретинопатию (включая диабетическую ретинопатию, пролиферативную ретинопатию, непролиферативную ретинопатию и ретролентальную фиброплазию), отек желтого пятна (включая диабетический отек желтого пятна), возрастную дегенерацию желтого пятна (ВДЖП), васкуляризацию (включая васкуляризацию роговицы и неоваскуляризацию), окклюзию вены сетчатки и разные типы увеита (включая ирит) и кератита.

Онкологические заболевания, которые могут быть острыми или хроническими, включают пролиферативные нарушения, в особенности рак и связанные с раком осложнения (включая осложнения со стороны скелета, кахексию и анемию). Конкретные категории рака включают гематологические злокачественные заболевания (включая лейкоз и лимфому) и негематологические злокачественные заболевания (включая солидные опухоли, саркому, менингиому, мультиформную глиобластому, нейробластому, меланому, карциному желудка и почечноклеточную карциному). Хронический лейкоз может быть миелодидным или лимфоидным. Целый ряд лейкозов включает лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронический лимфоцитарный/лимфоидный лейкоз (ХЛЛ), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), миелодиспластический синдром, хронический нейтрофильный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмцитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, лейкоз из клеток зоны мантии, множественную миелому, острый мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз и эритролейкоз. Целый ряд лимфом включает злокачественную лимфому, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, лимфобластную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому, MALT1-лимфому и лимфому краевой зоны. Целый ряд негематологических злокачественных заболеваний включает рак предстательной железы, легких, молочной железы, прямой кишки, толстой кишки, лимфатических узлов, мочевого пузыря, почек, предстательной железы, печени, яичников, матки, шейки матки, головного мозга, кожи, кости, желудка и мышц.

Модуляторы функции TNF α также можно использовать для повышения безопасности активного противоракового воздействия TNF (см. F.V. Hauwermeiren et al., J. Clin. Invest., 2013, 123, 2590-2603).

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, описанное выше, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват совместно с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в форме, пригодной для перорального, трансбуккального, парентерального, назального, местного, глазного или ректального введения, или в форме, пригодной для введения путем ингаляции или вдывания.

Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме таблеток, лепешек или капсул, приготовленных по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, таких как связующие (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или натриевая соль гликолята крахмала) или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно нанести покрытия по методикам, хорошо известным в данной области техники. Жидкие препараты, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме растворов, сиропов или суспензий, или они могут представлять собой

сухой препарат, предназначенный для проводимого перед использованием восстановления водой или другим подходящим разбавителем. Такие жидкие препараты можно приготовить по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные растворители или консерванты. Эти препараты также могут содержать соли, оказывающее буферное воздействие, вкусовые добавки, красители или подсластители, если это является целесообразным.

Препараты, предназначенные для перорального введения, можно готовить в таком виде, чтобы обеспечить регулируемое высвобождение активного соединения.

Композиции, предназначенные для трансбуккального введения, могут находиться, например, в форме таблеток или лепешек, приготовленных обычным образом.

Соединения формулы (I) можно приготовить для парентерального введения путем инъекции, например инъекции ударной дозы вещества или путем вливания. Препараты для инъекции могут поставляться в разовой дозированной форме, например в стеклянных ампулах, или содержащих множество доз контейнерах, например в стеклянных флаконах. Композиции для инъекции могут находиться в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масле или водных разбавителях, и могут содержать применяющиеся для приготовления препаратов средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие, консервирующие и/или диспергирующие средства. Альтернативно, активный ингредиент может находиться в порошкообразной форме для проводимого перед применением восстановления с помощью подходящего разбавителя, например стерильной апиrogenной воды.

В дополнение к препаратам, описанным выше, соединения формулы (I) также можно приготовить в виде препаратов-депо. Такие препараты пролонгированного действия можно вводить путем имплантации или внутримышечной инъекции.

В случае назального введения или введения путем ингаляции соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде материалов для распыления с использованием в упаковках под давлением или устройствах типа небулайзер с применением подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, фтортрихлорметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа или смеси газов.

При необходимости композиции можно использовать в упаковке или дозирующем устройстве, которое может включать одну или большее количество разовых дозированных форм, содержащих активный ингредиент. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции по введению.

В случае местного введения соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, жидкие нефтепродукты, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящего лосьона, содержащего активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, бензиловый спирт, 2-октилдодеканол и воду.

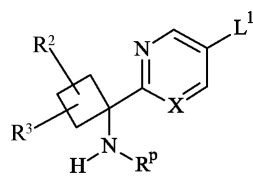
В случае введения в глаза соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде тонкоизмельченных суспензий в изотоническом, обладающем необходимым значением pH стерильном физиологическом растворе, без добавления или с добавлением консерванта, такого как бактерицидное или фунгицидное средство, например фенолмеркурнитрат, бензилалконийхлорид или хлоргексидинацетат. Альтернативно, в случае введения в глаза соединения можно приготовить в виде мази, такой как на основе вазелинового масла.

В случае ректального введения соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде суппозиториев. Их можно приготовить путем смешивания активного компонента с подходящим, не оказывающим раздражающего воздействия инертным наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре, и поэтому плавится в прямой кишке с высвобождением активного компонента. Такие вещества включают, например, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

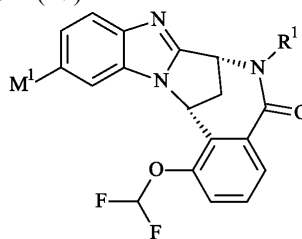
Количество соединения, предназначенного для применения в настоящем изобретении, необходимое для профилактики или лечения конкретного патологического состояния, будет меняться в зависимости от выбранного соединения и состояния подвергающегося лечению пациента. Однако обычно суточные дозы могут составлять примерно от 10 нг/кг до 1000 мг/кг, обычно от 100 нг/кг до 100 мг/кг, например примерно от 0,01 до 40 мг/(кг массы тела) при пероральном или трансбуккальном введении, от примерно 10 нг/кг до 50 мг/(кг массы тела) при парентеральном введении и от примерно 0,05 до примерно 1000 мг, например от примерно 0,5 до примерно 1000 мг при назальном введении или введении путем ингаляции или вдывания.

При необходимости соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить совместно с другим фармацевтически активным средством, например противовоспалительным средством.

Соединения формулы (I), приведенной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы (III) с соединением формулы (IV)



(III)



(IV)

в которой X, R¹, R² и R³ являются такими, как определено выше, L¹ обозначает подходящую отщепляющуюся группу, M¹ обозначает фрагмент бороновой кислоты -B(OH)₂ или ее циклического эфира, полученного с органическим диолом, например пинаколом, 1,3-пропандиолом или неопентилгликолем, и R^P обозначает защитную группу атома N; в присутствии катализатора на основе переходного металла; с последующим проводимым при необходимости удалением защитной группы R^P атома N.

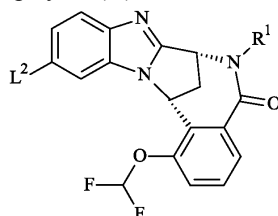
Отщепляющейся группой L обычно является атом галогена, например брома.

Предпочтительно, если защитной группой R^P атома N является трет-бутоксикарбонил (BOC). Альтернативно, предпочтительно, если защитной группой R^P атома N является трет-бутилсульфинил.

Предпочтительно, если катализатором на основе переходного металла, используемым для реакции соединений (III) и (IV), является трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), или хлор-(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (XPhos Pd G2). Катализатор на основе переходного металла обычно можно использовать вместе с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (XPhos) или трициклогексилфосфонийтетрафторборатом. Предпочтительно, если реакцию проводят в присутствии фосфата калия или карбоната калия. Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например простом циклическом эфире, таком как 1,4-диоксан, необязательно в смеси с водой.

Если защитной группой R^P атома N является BOC или трет-бутилсульфинил, то последующее удаление этой группы обычно можно провести путем обработки кислотой, например неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, или органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота.

Промежуточные продукты формулы (IV), приведенной выше, в которой M¹ обозначает фрагмент циклического эфира бороновой кислоты -B(OH)₂, полученный с пинаколом, можно получить по реакции бис(пинаколято)дибора с соединением формулы (V)



(V)

в которой L² обозначает подходящую отщепляющуюся группу; в присутствии катализатора на основе переходного металла.

Отщепляющейся группой L² обычно является атом галогена, например хлора.

Предпочтительно, если катализатором на основе переходного металла, используемым для реакции бис(пинаколято)дибора и соединения (V), является трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), который можно использовать вместе с 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (XPhos) или трициклогексилфосфонийтетрафторборатом. Предпочтительно, если реакцию проводят в присутствии ацетата калия. Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например простом циклическом эфире, таком как 1,4-диоксан.

Промежуточные продукты формулы (V), приведенной выше, в которой R¹ обозначает метил, можно получить из соответствующего соединения формулы (V), в которой R¹ обозначает водород, по реакции с метилгалогенидом, например йодметаном. Реакцию метилирования обычно проводят в присутствии основания, например силиламида, такого как бис(триметилсилил)амид калия. Реакцию обычно можно провести в подходящем растворителе, например простом циклическом эфире, таком как тетрагидрофуран.

Промежуточные продукты формулы (V), приведенной выше, в которой R¹ обозначает водород и L² обозначает хлор, раскрыты, в частности, в WO 2016/050975, а также раскрыт промежуточный продукт формулы (IV), приведенной выше, в которой R¹ обозначает водород и M¹ обозначает 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил.

Если исходные соединения формулы (III) не имеются в продаже, то их можно получить по методикам, аналогичным описанным в прилагаемых примерах, или по стандартным методикам, хорошо известным в данной области техники.

Если при использовании любой из описанных выше методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь продуктов, то искомым продукт можно из нее выделить на подходящей стадии с помощью обычных методик, таких как препаративная ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) или колоночная хроматография с использованием, например, диоксида кремния и/или оксида алюминия вместе с подходящей системой растворителей.

Если при использовании описанных выше методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь стереоизомеров, то эти изомеры можно разделить по обычным методикам. В частности, если необходимо получить конкретный энантиомер, то его можно получить из соответствующей смеси энантиомеров по любой обычной методике разделения энантиомеров. Так, например, диастереоизомерные производные, например соли, можно получить по реакции смеси энантиомеров, например рацемата с соответствующим хиральным соединением, например хиральной кислотой или хиральным основанием. Затем диастереоизомеры можно разделить по любым обычным методикам, например, путем кристаллизации и выделить необходимый энантиомер, например, путем обработки кислотой, если диастереоизомер является солью. В другой методике разделения рацемат можно разделить с помощью хиральной ВЭЖХ. Кроме того, при необходимости конкретный энантиомер можно получить путем использования подходящего хирального промежуточного продукта в одной из методик, описанных выше. Альтернативно, конкретный энантиомер можно получить путем проведения энантиомерно специфического ферментативного биологического превращения, например гидролиза сложного эфира с использованием эстеразы с последующей очисткой только энантиомерно чистой образовавшейся вследствие гидролиза кислоты от непрореагировавшего антипода - сложного эфира. Если необходимо получить конкретный геометрический изомер, предлагаемый в настоящем изобретении, то для промежуточных продуктов или конечных продуктов можно использовать хроматографию, перекристаллизацию и другие обычные методики разделения. Альтернативно, нежелательный энантиомер можно рацемизировать в присутствии кислоты или основания по методикам, известным специалисту в данной области техники, или по методикам, описанным в прилагаемых примерах, и получить желательный энантиомер.

В ходе проведения любой из указанных выше последовательностей синтеза может оказаться необходимой и/или желательной защитой чувствительных или реакционноспособных групп в любой из участвующих в реакциях молекул. Это можно выполнить с помощью обычных защитных групп, таких как описанные в публикациях *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; и *T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3 edition, 1999. Защитные группы можно удалить на любой подходящей последующей стадии по методикам, известным в данной области техники.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, эффективно подавляют активность TNF α в имеющихся в продаже полученных из HEK-293 клетках репортерной линии, известной как HEK-Blue™ CD40L. Клетки этой линии являются стабильными трансфектантами, экспрессирующими SEAP (секретируемая эмбриональная щелочная фосфатаза) при регулировании минимальным промотором IFN β , слитым с 5 связывающими центрами NF- κ B. Секретция SEAP этими клетками с помощью TNF α стимулируется зависимым от концентрации образом. По данным биологического исследования HEK-293, также называемого в настоящем изобретении исследованием репортерного гена, некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, характеризуются значением IC₅₀, равным 10 нМ или менее (специалисту в данной области техники должно быть очевидно, что меньшее значение IC₅₀ характеризует более активное соединение).

По данным стандартного исследования hERG, описанного в настоящем изобретении (которое указывает на вероятность возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых побочных эффектов), соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают слабой активностью. В действительности, по данным этого исследования соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, характеризуются значением IC₅₀, равным не менее 5 мкМ (специалисту в данной области техники должно быть очевидно, что в исследовании hERG большее значение IC₅₀ означает превосходное соединение, т.е. соединение, использование которого с меньшей вероятностью приводит к возникновению неблагоприятных сердечно-сосудистых побочных эффектов).

Исследование репортерного гена.

Ингибирование индуцированной с помощью TNF α активации NF- κ B.

Стимулирование клеток HEK-293 с помощью TNF α приводит к активации пути NF- κ B. Линию репортерных клеток, использующуюся для определения активности TNF α , приобретали у фирмы Invivo-Gen. HEK-Blue β CD40L является линией стабильных трансфицированных клеток HEK-293, экспрессирующих SEAP (секретированная эмбриональная щелочная фосфатаза) под контролем IFN β минимального промотора, слитого с пятью связывающими центрами NF- κ B. Секретирование SEAP этими клетками стимулируется зависимым от концентрации образом с помощью TNF α при EC₅₀, равной 0,5 нг/мл для

TNF α человека. Разведения соединений готовили из 10 мМ исходных растворов в ДМСО (конечная концентрация ДМСО при анализе равна 0,3%) и получали построенную по 10 точкам зависимость для 3-кратных серийных разведений (например, конечные концентрации, равные от 30000 до 2 нМ). Разведенное соединение предварительно инкубировали с TNF α в течение 60 мин и затем помещали в 384-луночный планшет для микротитрования и инкубировали в течение 18 ч. Конечная концентрация TNF α в планшете для анализа равнялась 0,5 нг/мл. Активность SEAP определяли в надосадочной жидкости с использованием субстрата для колориметрического исследования, например среды для детектирования QUANTI-Blue™ или HEK-Blue™ (InvivoGen). Выраженное в процентах ингибирование для разведений соединения рассчитывали в диапазоне от контрольного ДМСО и максимального ингибирования (при избытке контрольного соединения) и значения IC₅₀ рассчитывали с помощью XLfit™ (4-параметрическая логистическая модель) с использованием программного обеспечения ActivityBase.

Установлено, что по данным исследования с помощью анализа репортерного гена все соединения, приведенные в прилагаемых примерах, обладали значениями IC₅₀, равными 10 нМ или менее.

По данным исследования с помощью анализа репортерного гена соединения, приведенные в прилагаемых примерах, обладали значениями IC₅₀, обычно находящимися в диапазоне от 0,01 до 10 нМ.

Исследование hERG.

Фармакологическую активность соединений по отношению к каналам hERG сердца (Kv11.1) исследовали функционально с помощью автоматизированной станции для электрофизиологического исследования локальной фиксации потенциала с использованием планарной конфигурации. Клетки CHO, стабильно экспрессирующие каналы hERG человека, выращивали при постоянном воздействии соответствующим образом выбранных антибиотиков в соответствии с инструкциями изготовителя (клетки hERG-Duo, B'SYS GmbH, Switzerland). Клетки выращивали до степени слияния, составляющей менее 80%, суспендировали в бессывороточной среде и автоматически распределяли по многолуночным планшетам для считывания с целью проведения исследования целых клеток с фиксацией напряжения с использованием рабочей станции QPatch HTX (Sophion, BiolinScientific AB, Denmark). Состав внеклеточного буфера для считывания являлся следующим (в мМ): 150 NaCl; 4 KCl; 2 CaCl₂; 1 MgCl₂; 10 HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновая кислота) и 10 глюкозы; значение pH устанавливали равным 7,4 с помощью NaOH. Внутриклеточный буфер содержал (в мМ): 120 KCl; 5 CaCl₂; 2 MgCl₂; 10 ЭГТА (этиленгликольтетрауксусная кислота); 10 HEPES и 4 Mg-АТФ (АТФ - аденозинтрифосфат); значение pH устанавливали равным 7,2 с помощью KOH. Методика изменения потенциала, используемая для активации токов hERG, включала первую стадию деполяризации от исходного потенциала, равного от -80 мВ до +20 мВ в течение 5 с, и последующую вторую стадию реполяризации до -50 мВ. Продолжительность цикла составляла 15 с, считывания проводили при комнатной температуре и влияние лекарственного средства оценивали по максимальному значению хвостового тока, полученному на второй стадии реполяризации. Для фармакологического исследования готовили 10 мМ исходные растворы исследуемых соединений в ДМСО. Соединения в 6 образующих диапазон концентраций готовили в полипропиленовых планшетах для микротитрования путем проводимого сначала серийного разведения 10 мМ исходных растворов в ДМСО в соотношении 1:3 и последующего разведения каждого из 6 промежуточных рабочих растворов в соотношении 1:333 во внеклеточной среде для считывания, содержащей 0,06% Pluronic F-68 (Gibco/ThermoFischer, France). Исследуемые соединения при конечных концентрациях (т.е. 0,12 мкМ, 0,37 мкМ, 1,1 мкМ, 3,3 мкМ, 10 мкМ и 30 мкМ) наносили на клетки последовательно в порядке увеличения концентрации. Используемое в качестве положительного контроля соединение (терфенадин, 10 мкМ) добавляли в конце каждой последовательности для считывания. Зависимость амплитуды хвостового тока в hERG от времени анализировали автономно путем проводимого при необходимости вычитания тока утечки и компенсации уменьшения тока. Концентрации для половинного максимального ингибирования (IC₅₀) получали путем аппроксимации амплитуд тока, полученных в конце каждого периода обработки, и нормирования на базовую линию, полученную до добавления лекарственного средства, с использованием четырехпараметрического сигмоидального уравнения.

Установлено, что по данным исследования hERG все соединения, приведенные в прилагаемых примерах, обладали значениями IC₅₀, равными не менее 5 мкМ. В частности, соединение примера 6 обладает значением IC₅₀, равным примерно 8 мкМ; соединение примера 9 обладает значением IC₅₀, равным примерно 20 мкМ; и соединения примеров 1-5, 7, 8 и 10-16 все обладают значением IC₅₀, равным >30 мкМ.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют получение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

Примеры

Аббревиатуры.

ДХМ - дихлорметан,

EtOAc - этилацетат,

MeOH - метанол,

ТГФ - тетрагидрофуран,

ДМСО - диметилсульфоксид,
 ДМФ - N,N-диметилформамид,
 ТБАФ - тетра-н-бутиламмонийфторид,
 ДАЛ - диизопропиламид лития,
 Перйодинан Десса-Мартин - 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он,
 Xrphos - 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил,
 Xrphos Pd G2 – хлор-(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II),
 КТ - комнатная температура,
 ч - час(ы),
 М - масса,
 ВУ - время удерживания,
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,
 ЖХМС - жидкостная хроматография - масс-спектрометрия,
 ЭР+ - ионизация электрораспылением в режиме положительных ионов.
 Условия проведения анализа.
 Все спектры ЯМР (ядерный магнитный резонанс) снимали при 250 МГц, 300 МГц, 400 МГц или 500 МГц.

Все реакции, в которых использовали реагенты, чувствительные к воздействию воздуха или влаги, проводили в атмосфере азота с использованием высушенных растворителей и стеклянной посуды.

Получение результатов с помощью ЖХМС.

Методика 1.

Колонка: X-Bridge C18 Waters, 2,1×20 мм, 2,5 мкм.

Подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде + 0,1% раствора аммиака.

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 5% воды + 0,1% раствора аммиака.

Программа градиентного режима: скорость потока, насос 1: 1 мл/мин; скорость потока, насос 2: 0,5 мл/мин.

Насос 1:

Время	А,%	В,%
0,00	95,10	4,90
4,00	5,00	95,00
5,00	5,00	95,00
5,10	95,10	4,90

Насос 2:

Время	А,%	В,%
0,10	5,00	95,00
1,00	5,00	95,00
1,10	95,00	5,00

Методика 2.

Колонка: X-Bridge C18 Waters, 2,1×20 мм, 2,5 мкм.

Подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде +0,1% муравьиной кислоты.

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 5% воды + 0,1% муравьиной кислоты.

Программа градиентного режима: скорость потока, насос 1: 1 мл/мин; скорость потока, насос 2: 0,5 мл/мин.

Насос 1:

Время	А,%	В,%
0,00	95,00	5,00
4,00	5,00	95,00
5,00	5,00	95,00
5,10	95,00	5,00

Насос 2:

Время	A, %	B, %
0,10	5,00	95,00
1,00	5,00	95,00
1,10	95,00	5,00

Методика 3.

Колонка: X-Bridge C18 Waters, 2,1×20 мм, 2,5 мкм.

Подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде + 0,1% раствора аммиака.

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 5% воды + 0,1% раствора аммиака.

Программа градиентного режима: скорость потока: 1 мл/мин.

Время	A, %	B, %
0,00	96,00	4,00
1,50	5,00	95,00
2,25	5,00	95,00
2,50	96,00	4,00

Методика 4.

Колонка: X-Bridge C18 Waters, 2,1×20 мм, 2,5 мкм.

Подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде + 0,1% раствора аммиака.

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 5% воды + 0,1% раствора аммиака.

Программа градиентного режима: скорость потока: 1 мл/мин.

Время	A, %	B, %
0,00	96,00	4,00
4,00	5,00	95,00
5,00	5,00	95,00
5,10	96,00	4,00

Методика 5.

Колонка: X-Bridge C18 Waters, 2,1×20 мм, 2,5 мкм.

Подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде + 0,1% раствора аммиака.

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 5% воды + 0,1% раствора аммиака.

Программа градиентного режима: скорость потока: 1 мл/мин.

Время	A, %	B, %
0,00	94,00	6,00
1,50	5,00	95,00
2,25	5,00	95,00
2,50	94,00	6,00

Методика 6. Agilent Technologies 1260 Infinity.

Компонент	Модель
ЖХ/МСД (масс-селективный детектор)	G6130B
Дегазатор	G4225A
Насос для подачи двух компонентов	G1312B
ВЭФ АПО (высокоэффективный автоматический пробоотборник)	G1367E
Клапан привода	G1170A
ТБК (термостатируемый блок колонки)	G1316A
ДДМ (детектор с диодной матрицей) VL	G1315D
Интерфейс	5900E

Прибор.

Agilent 1260, насос для подачи двух компонентов: G1312B, дегазатор; автоматический пробоотборник, термостатируемый блок колонки. ДДМ: Agilent G1315D, 220-320 нм. МСД: Agilent ЖХ/МСД:

G6130B, ИЭР, в режиме положительных/отрицательных ионов, 100-800, ИДСР (испарительный детектор светорассеяния): Alltech 3300.

Скорость потока газа: 1,5 мл/мин; температура газа: 40°C; колонка: Waters XSelect C18, 30×2,1 мм, 3,5 мкм; температура: 35°C; скорость потока: 1 мл/мин; градиентный режим: $t_0 = 5\%$ А, $t_{1,6}$ мин = 98% А, $t_{3,0}$ мин = 98% А; время выдерживания: 1,3 мин; элюент А: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле; элюент В: 0,1% муравьиной кислоты в воде.

Методика 7. Agilent Technologies 1260 Infinity.

Компонент	Модель
ЖХ/МСД	G6130B
Дегазатор	G4225A
Насос для подачи двух компонентов	G1312B
ВЭФ АПО (высокоэффективный автоматический пробоотборник)	G1367E
Клапан привода	G1170A
ТБК (термостатируемый блок колонки)	G1316A
ДДМ (детектор с диодной матрицей) VL	G1315D
Интерфейс	5900E

Прибор.

Agilent 1260, насос для подачи двух компонентов: G1312B, дегазатор; автоматический пробоотборник, термостатируемый блок колонки. ДДМ: Agilent G1315D, 220-320 нм. МСД: Agilent ЖХ/МСД: G6130B, ИЭР, в режиме положительных/отрицательных ионов, 100-800, ИДСР: Alltech 3300. Скорость потока газа: 1,5 мл/мин; температура газа: 40°C; колонка: Waters XSelect C18, 50×2,1 мм, 3,5 мкм; температура: 35°C; скорость потока: 0,8 мл/мин; градиентный режим: $t_0 = 5\%$ А, $t_{3,5}$ мин = 98% А, $t_{6,0}$ мин = 98% А; время выдерживания: 1,3 мин; элюент А: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле; элюент В: 0,1% муравьиной кислоты в воде.

Методика 8.

Колонка: Kinetex Core-Shell C18, 50×2,1 мм, 5 мкм, защищенная форколонкой Phenomenex "Security Guard".

Подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде.

Подвижная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Программа градиентного режима: скорость потока: 1,2 мл/мин.

Температура колонки: 40°C.

Время	А,%	В,%
0,00	95	5
1,20	0	100
1,30	0	100
1,31	95	5

Методика 9.

Колонка: Phenomenex Kinetex Core-Shell C8, 50×2,1 мм, 5 мкм, защищенная форколонкой Phenomenex "Security Guard".

Подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде.

Подвижная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Программа градиентного режима: скорость потока: 1,2 мл/мин.

Температура колонки: 40°C.

Время	А,%	В,%
0,00	95	5
1,83	0	100
2,25	0	100
2,26	95	5

Методика 10.

Колонка: Phenomenex Gemini C18, 2,0 мм×50 мм, 3 мкм.

Подвижная фаза А: 2 мМ бикарбонат аммония, pH 10.

Подвижная фаза В: ацетонитрил.

Программа градиентного режима: скорость потока: 1,0 мл/мин.

Температура колонки: 60°C.

Время	A, %	B, %
0,00	99	1
1,80	0	100
2,10	0	100
2,30	99	1

Методика 11.

Колонка: Phenomenex Kinetex-XB C18, 2,1 мм×100 мм, 1,7 мкм.

Подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде.

Подвижная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Программа градиентного режима: скорость потока: 0,6 мл/мин.

Температура колонки: 40°C.

Время	A, %	B, %
0,00	95	0
5,30	0	100
5,80	0	100
5,82	95	5

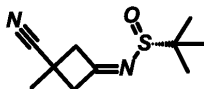
Получение результатов с помощью ГХМС (газовая хроматография - масс-спектрометрия).

Методика 12. Agilent Technologies.

Компонент	Модель
МСД 5973	G2577A
Автоматический пробоотборник	G2614A
Инжектор 7683В	G2913A
Система для ГХ 6890N	G1530N

Прибор: ГХ: Agilent 6890N, ПИД (пламенный ионизационный детектор): температура детектирования: 300°C; и МС: МСД 5973, ЭУ (ионизация электронным ударом) в режиме положительных ионов, температура детектирования: 280°C; диапазон масс: 50-550; колонка: Rxi-5MS, 20 м, ВД (внутренний диаметр): 180 мкм, df (толщина пленки жидкой фазы): 0,18 мкм; средняя скорость: 50 см/с; инжестируемый объем: 1 мкл; температура инжектора: 250°C; соотношение деления пробы: 20/1; газ-носитель: Не; начальная температура: 100°C; начальное время: 1,5 мин; задержка растворителя: 1,3 мин; скорость: 75°C/мин; конечная температура: 250°C; конечное время: 2,5 мин.

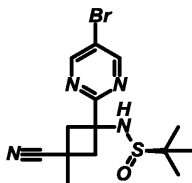
Промежуточный продукт 1



(R)-N-(3-Циано-3-метилциклобутилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К 1-метил-3-оксоциклобутанкарбонитрилу (532 мг, 4,63 ммоль) растворяли в ТГФ (35 мл) добавляли (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамид (570 мг, 4,61 ммоль), затем этюксид титана(IV) (1,8 мл, 8,7 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании нагревали в атмосфере азота при 75°C в течение ночи, затем охлаждали до КТ. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл). Реакционную смесь фильтровали через целит, промывая с помощью EtOAc. Органический слой отделяли и последовательно промывали водой (50 мл), затем рассолом (50 мл). Органический слой отделяли и фильтровали через устройство для разделения фаз, затем органический слой концентрировали в вакууме. Полученное оранжевое масло очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием от 100% изогексана до 100% EtOAc). Полученное бледно-желтое масло затвердевало при выдерживании и получали искомое соединение (863 мг, 88%) в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (300 МГц, DMSO- d_6) 3,95-3,59 (m, 2H), 3,60-3,36 (m, 1H), 3,25 (ddt, J=17,6, 9,8, 3,3 Гц, 1H), 1,58 (d, J=1,4 Гц, 3H), 1,16 (d, J=1,2 Гц, 9H).

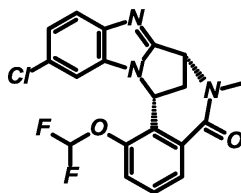
Промежуточный продукт 2



(R)-N-[1-(5- Бромпиридин-2-ил)-3-циано-3-метилциклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Две отдельные порции 5-бром-2-йодпиридина (1,6 г, 5,62 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл) и ДХМ (100 мл). Отдельные реакционные смеси охлаждали в атмосфере азота до -78°C , затем к каждой реакционной смеси в течение 5 мин по каплям добавляли 2,5М раствор н-бутиллития (2,26 мл, 5,65 ммоль). Реакционные смеси перемешивали в атмосфере азота при -78°C в течение 2 мин, затем к каждой реакционной смеси шприцем медленно добавляли промежуточный продукт 1 (1 г, 4,71 ммоль), растворенный в ДХМ (5 мл). Реакционные смеси перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Более значительную (100 мл) порцию перемешивали в бане со льдом в течение 3 ч, тогда как меньшую (50 мл) порцию перемешивали в бане со смесью твердый диоксид углерода/ацетон в течение 3 ч. Реакционные смеси объединяли и реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл), затем органический слой отделяли, фильтровали через устройство для разделения фаз и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное желтое масло очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием от 100% изогексана до 100% EtOAc) и получали искомое соединение (530 мг, 14%) (смесь транс/цис-изомеров состава 60:40) в виде желтого смолообразного вещества. ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 371,0, ВУ 1,66 и 1,69 мин, чистота 68,1% (методика 4).

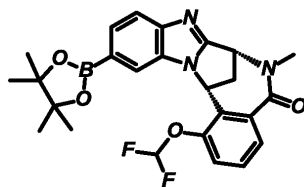
Промежуточный продукт 3



(7R,14R)-11-Хлор-1-(дифторметокси)-6-метил-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он.

К раствору (7R,14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-она (WO 2016/050975, соединение примера 11) (10 г, 26,6 ммоль) в сухом ТГФ (135 мл), охлажденному в атмосфере азота до -78°C , в течение 15 мин по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид калия (1М раствор в ТГФ, 30 мл, 30 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем в течение 5 мин по каплям добавляли йодметан (2,5 мл, 40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем ей в течение ночи давали медленно нагреться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (600 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×800 мл). Органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование с использованием 5% MeOH/ДХМ) давала искомое соединение (9,12 г, 88%) в виде бежевого твердого вещества. δ_{H} (300 МГц, DMSO-d_6) 8,33-8,21 (m, 1H), 7,87-7,33 (m, 5H), 7,22 (dd, $J=8,7$, 2,1 Гц, 1H), 6,23 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,22 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,55-3,41 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,81 (d, $J=13,8$ Гц, 1H). ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 390,0, ВУ 1,10 мин (методика 3).

Промежуточный продукт 4

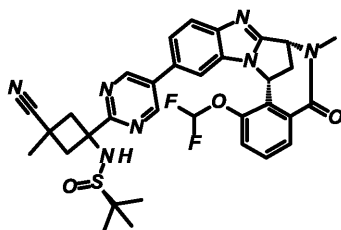


(7R,14R)-1-(Дифторметокси)-6-метил-11-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он.

Промежуточный продукт 3 (4 г, 10,3 ммоль) в 1,4-диоксане (42 мл) обрабатывали бис(пинаколято)дибором (3,9 г, 15 ммоль) и ацетатом калия (3 г, 30,6 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и продували азотом. Добавляли трис(дипалладий(0)дипалладий(0)) (484 мг, 0,51 ммоль) и трициклогексилфосфонийтетрафторборат (390 мг, 1,03 ммоль), затем реакционную смесь дегазировали и продували азотом, затем ее нагревали при 140°C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество бис(пинаколято)дибора (2,6 г, 10,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 24 ч, за-

тем подвергали распределению между EtOAc и рассолом. Органическую фазу отделяли и концентрировали в вакууме, затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-10% EtOAc/MeOH) и получали искоемое соединение (2,5 г, 50%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 482,2, ВУ 2,40 мин (методика 4).

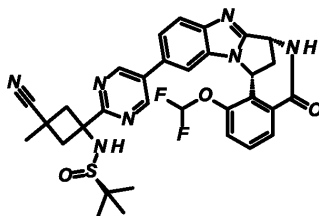
Промежуточный продукт 5



(R)-N-(3-Циано-1-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-1-ил]пиримидин-2-ил}-3-метилциклобутил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К трикалийфосфату (171 мг, 0,80 ммоль), трициклогексилфосфонийтетрафторборату (18,8 мг, 0,050 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (16,7 мг, 0,018 ммоль) и промежуточному продукту 4 (126 мг, 0,263 ммоль) добавляли промежуточный продукт 2 (83 мг, 0,225 ммоль), растворенный в дегазированном 1,4-диоксане (1,5 мл). Добавляли дегазированную воду (0,04 мл) и реакционную смесь дегазировали путем проведения трех циклов вакуумирования/продувка азотом, затем переносили в герметизированную пробирку и помещали в предварительно нагретый блок и нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды, затем ее разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (20 мл). Органические слои объединяли и промывали рассолом (20 мл), затем сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Полученное коричневое масло очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием от 100% изогексана до 100% EtOAc, затем от 100% ДХМ до 25% MeOH/ДХМ) и получали искоемое соединение (178 мг, 92%) (смесь транс/цис-изомеров) в виде коричневого масла. ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 646,2, ВУ 1,11 мин (методика 3).

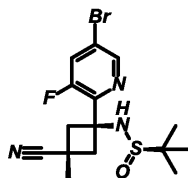
Промежуточный продукт 6



(R)-N-(3-Циано-1-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-1-ил]пиримидин-2-ил}-3-метилциклобутил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К смеси трикалийфосфата (80 мг, 0,377 ммоль), промежуточного продукта 2 (50 мг, 0,121 ммоль) и (7R,14R)-1-(дифторметокси)-1-[(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-она (WO 2016/050975, промежуточный продукт 171) (60 мг, 0,128 ммоль) в атмосфере азота добавляли трициклогексилфосфонийтетрафторборат (5 мг, 0,013 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (6 мг, 0,0064 ммоль). Реагенты растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и добавляли воду (0,2 мл), затем реакционную смесь дегазировали путем вакуумирования и продувки азотом, затем ее кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (20 мл). Органический слой отделяли и фильтровали через устройство для разделения фаз, затем концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество коричневое масло очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-100% ДХМ/EtOAc, затем 1-10% MeOH/EtOAc) и получали искоемое соединение (51 мг, 57%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 632,0, ВУ 1,85 мин (методика 1). ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 632,1, ВУ 1,81 мин (методика 2).

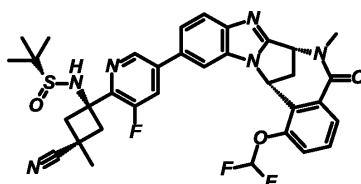
Промежуточный продукт 7



(R)-N-[транс-1-(5-Бром-3-фторпиридин-2-ил)-3-циано-3-метилциклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

2,5-Дибром-3-фторпиридин (536 мг, 2,11 ммоль) растворяли в ДХМ (100 мл) и охлаждали в атмосфере азота до -78°C . По каплям добавляли н-бутиллитий (2,5М раствор, 09 мл, 2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при -78°C в течение 5 мин, затем шприцем медленно добавляли промежуточный продукт 1 (390 мг, 1,84 ммоль), растворенный в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем в бане со льдом в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщением водным раствором хлорида аммония (50 мл), затем органический слой отделяли и промывали рассолом (50 мл). Органический слой отделяли и фильтровали через устройство для разделения фаз, затем растворитель удаляли в вакууме. Полученное неочищенное темно-красное/коричневое масло очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием от 100% изогексана до 100% EtOAc) и получали искомое соединение (220 мг, 28%). ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 388,0/390,0, ВУ 0,961 мин (методика 3).

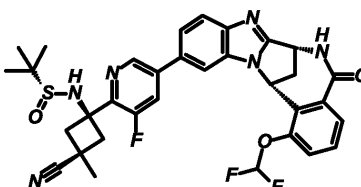
Промежуточный продукт 8



(R)-N-(цис-3-циано-1-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-б][2,5]бензодиазацин-11-ил]-3-фторпиридин-2-ил}-3-метилциклобутил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К смеси промежуточного продукта 4 (113 мг, 0,241 ммоль) и трикалийфосфата (167 мг, 0,773 ммоль) добавляли раствор промежуточного продукта 7 (75 мг, 0,193 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл). Реакционную смесь дегазировали и продували азотом. Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (9,1 мг, 0,0097 ммоль) и трициклогексилфосфонийтетрафторборат (8,8 мг, 0,023 ммоль) в 1,4-диоксане и несколько капель воды. Реакционную смесь нагревали микроволновым излучением при 120°C в течение 4 ч, затем подвергали распределению между EtOAc и рассолом. Органический слой фильтровали через устройство для разделения фаз и органическую фазу концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием от 100% изогексана до 100% EtOAc, затем 1-15% MeOH/ДХМ) и получали искомое соединение (102 мг, 81%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 663, ВУ 1,32 мин (методика 5).

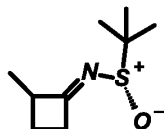
Промежуточный продукт 9



(R)-N-(цис-3-циано-1-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-б][2,5]бензодиазацин-11-ил]-3-фторпиридин-2-ил}-3-метилциклобутил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

(7R,14R)-1-(Дифторметокси)-11-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-б][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он (WO 2016/050975, промежуточный продукт 171) (297 мг, 0,636 ммоль) обрабатывали трикалийфосфатом (441 мг, 2,04 ммоль), затем добавляли промежуточный продукт 7 (220 мг, 0,510 ммоль), затем 1,4-диоксан (3 мл). Реакционную смесь дегазировали и продували азотом. Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (24 мг, 0,025 ммоль) и трициклогексилфосфонийтетрафторборат (23 мг, 0,061 ммоль) и несколько капель воды. Смесь нагревали микроволновым излучением при 120°C в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли EtOAc и рассол, ее перемешивали, затем фильтровали через устройство для разделения фаз. Органическую фазу концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием от 100% изогексана до 100% EtOAc, затем 1-15% MeOH в ДХМ) и получали искомое соединение (189 мг, 54%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 649,2, ВУ 1,32 мин (методика 5).

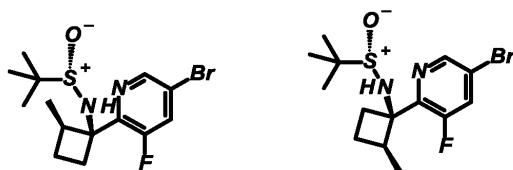
Промежуточный продукт 10



(S)-2-Метил-N-(2-метилциклобутилен)пропан-2-сульфинамид.

2-Метилциклобутан-1-он (1,00 г, 11,3 ммоль) растворяли в ТГФ (30 мл) и добавляли (S)-2-метил-2-пропансульфинамид (1,20 г, 9,60 ммоль), затем этоксид титана(IV) (4,0 мл, 19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. Добавляли воду (5 мл) и смесь перемешивали, затем добавляли EtOAc (100 мл), затем Na₂SO₄ (10 г). Через 15 мин смесь фильтровали и твердые вещества промывали с помощью EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-40% EtOAc в изогексане) и получали искомое соединение (1,55 г, 86%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ЭР+) [M+H]⁺ 188,2, ВУ 1,37 мин и 1,41 мин (методика 4).

Промежуточный продукт 11



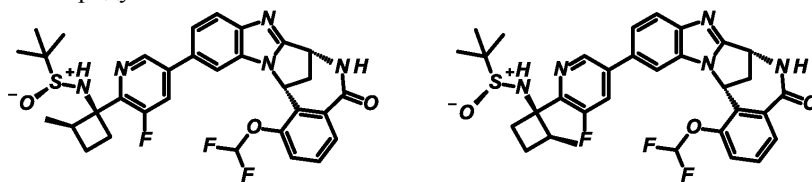
или

N-[(1S,2R)-1-(5-Бром-3-фторпиридин-2-ил)-2-метилциклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид или N-[(1R,2S)-1-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)-2-метилциклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

2,5-Дибром-3-фторпиридин (2,34 г, 8,81 ммоль) растворяли в ДХМ (30 мл) и охлаждали в атмосфере азота до -78°C, затем добавляли н-бутиллитий (2,5М раствор, 3,5 мл, 8,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор промежуточного продукта 10 (1,50 г, 8,01 ммоль) в ДХМ (3 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Органический слой отделяли и сушили (Na₂SO₄), затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-45% EtOAc в изогексанах) и получали искомое соединение (800 мг, 27%; цис-изомер) и смесь состава 3:1, в основном содержащую транс-изомер и другой цис-изомер (650 мг, 22%).

Искомое соединение: δ_H (300 МГц, CDCl₃) 8,49-8,39 (m, 1H), 7,54 (dd, J 9,9, 1,9 Гц, 1H), 3,87 (s, 1H), 2,92 (dt, J=12,3, 9,0, 1,6 Гц, 1H), 2,71 (h, J=7,4 Гц, 1H), 2,45-2,32 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,86-1,69 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 12H). ЖХМС (ЭР+) [M+H]⁺ 363,0 и 365,0, ВУ 2,28 мин (методика 4).

Промежуточный продукт 12



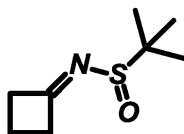
или

N-[(1S,2R)-1-{5-[(7R,14R)-1-(Дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]-3-фторпиридин-2-ил}-2-метилциклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид или N-[(1R,2S)-1-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]-3-фторпиридин-2-ил}-2-метилциклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К промежуточному продукту 11 (187 мг, 0,51 ммоль), (7R,14R)-1-(дифторметокси)-11-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-ону (WO 2016/050975, промежуточный продукт 171) (200 мг, 0,43 ммоль), трициклогексилфосфонийтетрафторборату (16 мг, 0,042 ммоль) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладию(0) (20 мг, 0,021 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере азота добавляли трикалийфосфат (278 мг, 1,28 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь дегазировали в атмосфере азота, затем герметизировали в пробирке высокого давления и нагревали при 105°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, затем подвергали распределению между ДХМ и водой. Органический слой отделяли и сушили (Na₂SO₄), затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме, 0-10% MeOH в ДХМ) и получали искомое соединение (145 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+) [M+H]⁺

624,2, ВУ 2,44 мин (методика 4).

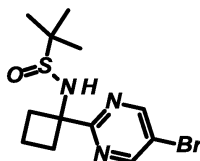
Промежуточный продукт 13



N-(Циклобутилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Раствор циклобутанона (100 г, 1,43 моль) в ТГФ (722 мл) охлаждали до 15-20°C. Добавляли 2-метил-2-пропансульфинамид (144 г, 1,19 моль), охлажденный до 15-20°C, затем изопропоксид титана(IV) (847 г, 2,98 моль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме, 0-20% EtOAc/петролейный эфир) и получали искомое соединение (суммарный выход для 19 порций: 2,14 кг, 55%) в виде желтого масла. δ_H (400 МГц, DMSO- d_6) 3,37-3,17 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 3H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,14 (s, 9H).

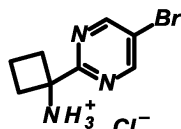
Промежуточный продукт 14



N-[1-(5-Бромпиримидин-2-ил)циклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

5-Бром-2-йодпиримидин (345 г, 1,21 моль) охлаждали до 15-20°C и растворяли в безводном ДХМ (6 л). Реакционную смесь охлаждали до температуры, равной от -60 до -70°C, затем по каплям добавляли 2,5М раствор н-бутиллития (450 мл, 1,13 моль). Реакционную смесь перемешивали при температуре, равной от -60 до -70°C, в течение 2 ч, затем добавляли раствор промежуточного продукта 13 (150 г, 866 ммоль) в безводном ДХМ (150 мл). Температуру поддерживали равной от 60 до -70°C и смесь перемешивали в течение 2 ч, затем смесь нагревали до 15-20°C. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 12 ч, затем реакцию останавливали водой (100 мл). 11 Порций объединяли и экстрагировали с помощью ДХМ (2×3330 мл). Органический слой промывали рассолом (1650 мл), отделяли и сушили (Na_2SO_4), затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием смеси EtOAc/ДХМ/петролейный эфир, от 1:0:10 до 1:1:3) и получали искомое соединение (суммарный выход для 11 порций: 1,38 кг, 44%) в виде желтого твердого вещества. δ_H (400 МГц, DMSO- d_6) 9,00 (s, 2H), 2,65-2,45 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,73-1,70 (m, 1H), 1,07 (s, 9H).

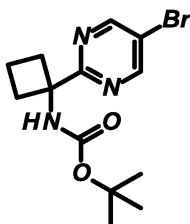
Промежуточный продукт 15



1-(5-Бромпиримидин-2-ил)циклобутанамингидрохлорид.

6 Отдельных порций промежуточного продукта 14 (302 г, 909 ммоль) при 15-20°C растворяли в MeOH (1,2 л). К смеси добавляли смесь MeOH/хлористоводородная кислота (600 мл) и реакционную смесь перемешивали при 15-20°C в течение 2 ч. 6 Порций объединяли и концентрировали. К неочищенному остатку добавляли изопропиловый эфир (9 л) и MeOH (1 л). Смесь перемешивали при 15-20°C в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывали, промывали с помощью ДХМ (3 л) и сушили и получали искомое соединение (1,21 кг, 84%) в виде желтого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CD $_3$ OD) 9,02 (s, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,81-2,78 (m, 2H), 2,60-2,27 (m, 2H).

Промежуточный продукт 16

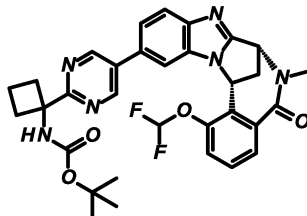


трет-Бутил N-[1-(5-бромпиримидин-2-ил)циклобутил]карбамат.

К суспензии промежуточного продукта 15 (202 г, 764 ммоль) в ТГФ (400 мл), охлажденной в бане со льдом, добавляли ди-трет-бутилкарбонат (183 г, 832 ммоль) и триэтиламин (154 г, 212 мл, 1,51 моль). Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин, затем баню со льдом удаляли и реакционной

смеси давали нагреться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc (1000 мл) и водой (600 мл). Водную фазу отделяли, затем органическую фазу последовательно промывали водой (600 мл) и рассолом (2×200 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное твердое вещество сушили в вакууме при 50°C в течение ночи и получали искомое соединение (254 г, количественный выход) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+) [M+Na]⁺ 350,0, ВУ 2,20 мин (методика 4).

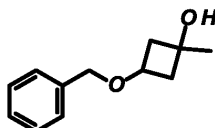
Промежуточный продукт 17



трет-Бутил-(1-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метано-бензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]пиримидин-2-ил}циклобутил)карбамат.

В высушенную пламенем колбу, снабженную обратным холодильником, в атмосфере азота помещали промежуточный продукт 3 (13,3 г, 34,0 ммоль), трис(дипалладидацетон)дипалладий(0) (1,61 г, 1,71 ммоль), XPhos (1,63 г, 3,43 ммоль), бис(пинаколято)дибор (9,85 г, 38,8 ммоль) и ацетат калия (8,5 г, 87 ммоль), затем добавляли 1,4-диоксан (136 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 22 ч, затем добавляли промежуточный продукт 16 (12,3 г, 37,4 ммоль) и водный раствор трикалийфосфата (1,27 моль/л, 40 мл, 50,8 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, затем добавляли дополнительное количество трис(дипалладидацетон)дипалладия(0) (500 мг, 0,53 ммоль), XPhos (510 мг, 1,07 ммоль) и водного раствора трикалийфосфата (1,27 моль/л, 20 мл, 25,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью ДХМ (600 мл) и промывали рассолом (400 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (500 мл), затем объединенные органические экстракты пропускали через устройство для разделения фаз и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование с использованием 0-5% MeOH/ДХМ) давала искомое соединение (18,0 г, 88%) в виде почти белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 8,93 (s, 2H), 8,49 (dd, J=8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=8,5, 0,7 Гц, 1H), 7,74-7,63 (m, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 6,84 (t, J=72,8 Гц, 1H), 6,31 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,01 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,51-3,43 (m, 1H), 2,90 (d, J=13,6 Гц, 1H), 2,84-2,57 (m, 3H), 2,22-2,07 (m, 3H), 1,43 (s, 9H). ЖХМС (ЭР+) [M+H]⁺ 603,2, ВУ 1,25 мин (методика 3).

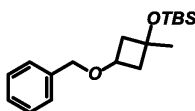
Промежуточный продукт 18



3-Бензилокси-1-метилциклобутанол.

Метилмагниййодид получали путем медленного добавления йодметана (42,6 мл, 681 ммоль) к смеси магния (20,7 г, 851 ммоль) и диэтилового эфира (500 мл). Смесь нагревали в бане с теплой водой в течение 30 мин. Раствор метилйодида магния охлаждали в бане со смесью твердый диоксид углерода/ацетон до обеспечения внутренней температуры, равной -25°C, затем медленно добавляли раствор 3-бензилоксициклобутан-1-она (94 мл, 567 ммоль) в диэтиловом эфире (100 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже -10°C. После завершения добавления смесь перемешивали при -10°C, нагревая в течение 30 мин до 15°C. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем разбавляли диэтиловым эфиром и реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2×300 мл). Объединенные органические слои фильтровали и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, затем сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (109 г, 100%) (смесь стереоизомеров состава ~3:1) в виде желтого масла. ГХМС: главный изомер: ВУ 3,664 (74,6%), [M-C₇H₇]⁺ 101, [M-C₅H₉O₂]⁺ 91; второстепенный изомер: ВУ 3,630 (25,4%), [M-C₇H₇]⁺ 101, [M-C₅H₉O₂]⁺ 91 (методика 12).

Промежуточный продукт 19



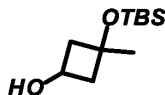
TBS - трет-бутил(диметил)силил

(3-Бензилокси-1-метилциклобутокси)-трет-бутил-(диметил)силан.

Имидазол (190 г, 2,79 моль) добавляли к раствору промежуточного продукта 18 (107 г, 558 ммоль) в

ДМФ (1 л). Добавляли трет-бутил(хлор)диметилсилан (252 г, 1,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем выливали в смесь лед-вода. Водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (3×500 мл). Органические слои объединяли и промывали водой, затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное желтое масло (291 г) очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (гептан, затем 2% EtOAc в гептане) и получали искомое соединение (121 г, 46%) (смесь стереоизомеров состава ~3:1). Главный изомер: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 7,38-7,24 (m, 5H), 4,40 (s, 2H), 3,70-3,62 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

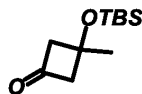
Промежуточный продукт 20



3-[трет-Бутил-(диметил)силил]окси-3-метилциклобутанол.

Смесь промежуточного продукта 19 (121 г, 257 ммоль) в этаноле (500 мл) обрабатывали с помощью Norit (или активированным древесным углем) (13 г) и перемешивали в течение 1 ч. Смесь фильтровали через кизельгур и промывали этанолом (500 мл). Фильтрат переносили в 3-горлую круглодонную колбу (4 л) и колбу трижды откачивали и заполняли аргоном. Добавляли суспензию палладия на активированном угле (10%, 6,1 г, 5,73 ммоль) в воде и колбу откачивали и заполняли аргоном. Колбу трижды откачивали и заполняли водородом, затем смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь фильтровали через кизельгур в токе азота, затем промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток (68 г) объединяли с дополнительными порциями (62 г и 63 г), затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 10-20% EtOAc в гептане) и получали искомое соединение (164 г, 85%) (смесь изомеров состава ~8:2) в виде бесцветного масла. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 4,52-4,43 (m, 0,2H), 3,98-3,87 (m, 0,8H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 1,6H), 1,98-1,91 (m, 0,4H), 1,64-1,58 (m, 0,8H), 1,58-1,52 (m, 0,2H), 1,44 (s, 0,6H), 1,28 (s, 2,4H), 0,88 (s, 7H), 0,87 (s, 2H), 0,07 (s, 6H).

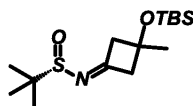
Промежуточный продукт 21



3-[трет-Бутил-(диметил)силил]окси-3-метилциклобутанон.

К раствору промежуточного продукта 20 (192 г, 887 ммоль) в ДХМ (2 л) при 5°C добавляли перйодинан Десса-Мартина (452 г, 1,07 ммоль). Суспензию перемешивали при 10°C в течение 1 ч, затем ей в течение 1 ч давали нагреться до КТ. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (~1 л) и перемешивали до прекращения выделения газа. Добавляли водный раствор тиосульфата натрия (10%) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ. Органические слои объединяли и сушили (Na_2SO_4), затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное желтое масло очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-20% EtOAc в гептане) и получали искомое соединение (186 г, 98%) в виде бесцветного масла. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 3,25-3,13 (m, 2H), 3,03-2,90 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

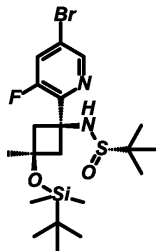
Промежуточный продукт 22



(S)-N-{3-[трет-Бутил-(диметил)силил]окси-3-метилциклобутилиден}-2-метилпропан-2-сульфин-амид.

К раствору промежуточного продукта 21 (186 г, 0,87 моль) в ТГФ (2 л) добавляли (S)-(-)-трет-бутилсульфинамид (126 г, 1,04 моль), затем этюксид титана(IV) (367 мл, 1,74 моль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли ацетонитрилом. Добавляли воду (47 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем фильтровали через кизельгур и промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное желтое масло (264 г) очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (10% EtOAc в гептане) и получали искомое соединение (223 г, 81%) (смесь изомеров состава ~1:1) в виде бесцветного масла. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 3,59-3,41 (m, 1H), 3,34-3,11 (m, 2H), 3,05-2,92 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 3H), 1,21 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,06 (s, 6H). ЖХМС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318, ВУ 2,34 мин (методика 6).

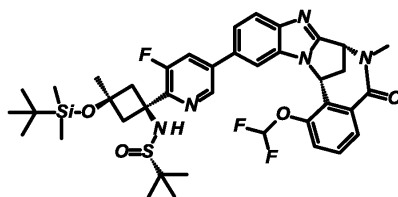
Промежуточный продукт 23



(S)-N-{цис-1-(5-Бром-3-фторпиридин-2-ил)-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метилцикло-бутил}-2-метилпропан-2-сульфинамид.

В трехгорлую круглодонную колбу (2 л) помещали 2,5-дибром-3-фторпиридин (26,9 г, 106 ммоль) и ДХМ (750 мл). Полученный раствор охлаждали смесью твердый диоксид углерода/изопропанол до -70°C , затем по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5М раствор в гексанах; 46 мл, 115 ммоль) и при -50°C получали темный раствор. Температуру понижали до -66°C и по каплям добавляли раствор промежуточного продукта 22 (30,5 г, 96 ммоль) в ДХМ (150 мл). После добавления смесь перемешивали в течение 1,5 ч, к этому времени температура повышалась до -30°C . Реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония и для растворения осадившихся солей к смеси добавляли воду. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывали раствором и сушили (Na_2SO_4), затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное темно-коричневое масло (49,7 г) очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 10-60% EtOAc в гептане) и получали искомое соединение (9,71 г, 21%). δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 8,47-8,41 (m, 1H), 7,56 (dd, $J=9,9, 1,9$ Гц, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,35 (dd, $J=12,6, 3,6$ Гц, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,73 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 2,54 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 1,15 (s, 9H), 1,11 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). ЖХМС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493/495 (характеристики Br), ВУ 2,50 мин (методика 6).

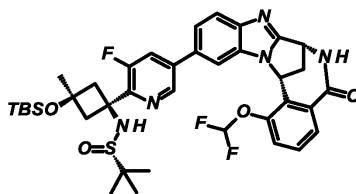
Промежуточный продукт 24



(S)-N-(цис-3-[трет-Бутил-(диметил)силил]окси-1-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]-3-фторпиридин-2-ил}-3-метилциклобутил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

В трехгорлую круглодонную колбу (2 л) помещали промежуточный продукт 3 (25,6 г, 65,7 ммоль), ацетат калия (16,1 г, 164 ммоль), бис(пинаколято)дибор (20,0 г, 79 ммоль) и безводный 1,4-диоксан (400 мл). Колбу с реакционной смесью трижды откачивали и заполняли аргоном. Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (5 мол.%, 3,01 г, 3,28 ммоль) и XPhos (10 мол.%, 3,13 г, 6,57 ммоль). Колбу дважды откачивали и заполняли аргоном, затем помещали на предварительно нагретую масляную баню и нагревали при 110°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и добавляли промежуточный продукт 23 (32,4 г, 65,7 ммоль), растворенный в 1,4-диоксане (400 мл). Добавляли трикалийфосфат (20,9 г, 99 ммоль) и воду (200 мл), затем [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (5 мол.%, 2,40 г, 3,28 ммоль). Колбу с реакционной смесью дважды откачивали и заполняли аргоном, затем помещали на предварительно нагретую масляную баню и нагревали при 115°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, затем добавляли тиоциануровую кислоту (5,24 г, 29,6 ммоль) и активированный древесный уголь (12 г). Смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали через слой кизельгур. Фильтрующий слой промывали с помощью EtOAc и MeOH. Фильтрат разбавляли водой (600 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×400 мл). Объединенные органические слои промывали раствором и сушили (Na_2SO_4), затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное темное густое полужидкое вещество (~130 г) очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-20% MeOH в EtOAc), затем повторно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (0-10% MeOH в EtOAc) и получали искомое соединение (44,6 г, 88%). δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 8,63 (t, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,52-8,48 (m, 1H), 7,79 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,56 (dd, $J=11,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J=8,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,88 (t, $J=72,7$ Гц, 1H), 6,28 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,98 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,89 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 2,78 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 2,62 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,17 (s, 9H), 1,16 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,12 (s, 6H). ЖХМС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 768, ВУ 2,44 мин (методика 6).

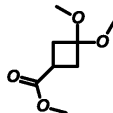
Промежуточный продукт 25



(S)-N-(цис-3-[трет-Бутил(диметил)силил]окси-1-{5-[(7R,14R)-1-(диформетокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]-3-фторпиридин-2-ил}-3-метилциклобутил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

(7R, 14R)-1-(Диформетокси)-11-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он (WO 2016/050975, промежуточный продукт 171) (1,3 г, 2,78 ммоль), промежуточный продукт 23 (900 мг, 1,82 ммоль) и трикалийфосфат (1,58 г, 7,29 ммоль) суспендировали в смеси 1,4-диоксана (22 мл) и воды (2 мл). Реакционную смесь трижды дегазировали азотом, затем добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (90 мг, 0,095 ммоль). Реакционную смесь дополнительно дегазировали азотом и нагревали при 120°C в течение 2,5 ч. Смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Органические фазы объединяли и сушили (сульфат натрия), затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-100% EtOAc/гексан, затем 0-10% MeOH/ДХМ) и получали искомое соединение (930 мг, 65%). ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 754,2, ВУ 3,26 мин (методика 4).

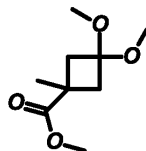
Промежуточный продукт 26



Метил-3,3-диметоксициклобутанкарбоксилат.

Метил-3-оксоциклобутанкарбоксилат (45 г, 394 ммоль), триметилортоформиат (259 мл, 2,37 моль) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (7,50 г, 39,4 ммоль) объединяли в MeOH (500 мл). Раствор перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в диэтиловом эфире (500 мл) и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (500 мл). Водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (500 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом и сушили (Na_2SO_4), затем фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (74,4 г). δ_H (400 МГц, $CDCl_3$) 3,70 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,48-2,34 (m, 4H).

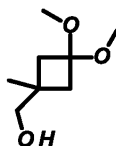
Промежуточный продукт 27



Метил-3,3-диметокси-1-метилциклобутанкарбоксилат.

н-Бутиллитий в гексанах (2,5М раствор, 133 мл, 332 ммоль) при -78°C добавляли к охлажденному раствору диизопропиламина (56 мл, 398 ммоль) в ТГФ (1 л). Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем по каплям добавляли промежуточный продукт 26 (68 г, 332 ммоль) в ТГФ (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем по каплям добавляли йодметан (41 мл, 664 ммоль), что приводило к повышению внутренней температуры до -60°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем нагревали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (1 л) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом и сушили (Na_2SO_4), затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток (64,7 г) очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 10-40% EtOAc в гептане) и получали искомое соединение (52,5 г). δ_H (400 МГц, $CDCl_3$) 3,71 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,44 (s, 3H).

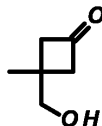
Промежуточный продукт 28



(3,3-Диметокси-1-метилциклобутил)метанол.

К раствору промежуточного продукта 27 (42 г, 224 ммоль) в ТГФ (800 мл), охлажденному в бане со льдом, добавляли 2,4М раствор алюмогидрида лития в ТГФ (94 мл, 235 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 60 мин. По каплям добавляли воду (8 мл), затем 10% водный раствор гидроксида натрия (8 мл). К суспензии добавляли воду (24 мл) и смесь перемешивали. Добавляли сульфат натрия и зернистую суспензию фильтровали. Фильтрат промывали диэтиловым эфиром и объединенный фильтрат концентрировали в вакууме, и получали искомое соединение (38 г, 15%) в виде светлого масла. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 3,50 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,11 (d, $J=13,2$ Гц, 2H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,19 (s, 3H). ГХМС $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$ 129, ВУ 2,325 (90,2%) (методика 12).

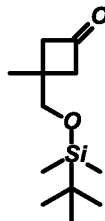
Промежуточный продукт 29



3-(Гидроксиметил)-3-метилциклобутанон.

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 28 (44,8 г, 280 ммоль) в ацетоне (600 мл) и воде (200 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (53,2 г, 280 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 1 ч, затем охлаждали до КТ. Ацетон удаляли путем концентрирования в вакууме. Полученную смесь разбавляли с помощью ДХМ и промывали водным раствором гидрокарбоната натрия. Водный слой трижды подвергали обратной экстракции с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили (MgSO_4), затем фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (30,8 г, 78%). δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 3,69 (d, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 2H), 1,36 (s, 3H).

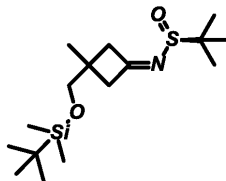
Промежуточный продукт 30



3-({трет-Бутил-(диметил)силил}окси)метил-3-метилциклобутанон.

Имидазол (0,63 г, 9,29 ммоль) добавляли к раствору промежуточного продукта 29 (10,6 г, 55,0 ммоль) в ДМФ (150 мл), затем добавляли трет-бутил-(хлор)диметилсилан (24,9 г, 165 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли диэтиловый эфир, затем рассол. Органический слой отделяли и трижды промывали рассолом. Органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток (62 г) очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-10% EtOAc в гептане) и получали искомое соединение (59,5 г) в виде желтого масла. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 3,59 (s, 2H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

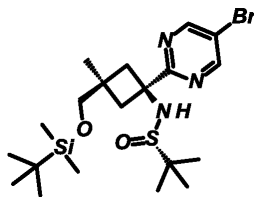
Промежуточный продукт 31



(S)-N-[3-({трет-Бутил-(диметил)силил}окси)метил-3-метилциклобутилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К раствору промежуточного продукта 30 (54,5 г, 205 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляли (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (29,8 г, 246 ммоль) и этоксид титана(IV) (87 мл, 410 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли ацетонитрилом, затем добавляли воду (47 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем фильтровали через кизельгур и промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное желтое масло (71,5 г) очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-20% EtOAc в гептане) и получали искомое соединение (66,9 г, 98%) в виде желтого масла (смесь изомеров состава ~1:1). δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 3,50 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 3,46-3,38 (m, 0,5H), 3,24-3,00 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 0,5H), 2,71-2,55 (m, 1H), 1,29-1,19 (m, 12H), 0,90-0,88 (m, 9H), 0,05 (s, 6H).

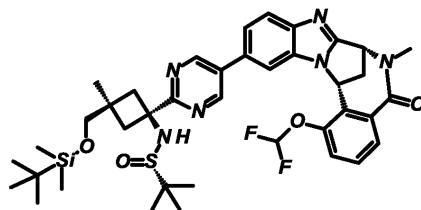
Промежуточный продукт 32



(S)-N-[цис-1-(5-Бромпиридин-2-ил)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси} метил)-3-метилциклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Раствор 5-бром-2-йодпиридина (58,6 г, 206 ммоль) в ДХМ (500 мл) охлаждали до -78°C . В течение 10 мин по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5М раствор в гексанах, 90 мл, 226 ммоль) и получали густую суспензию. Смесь перемешивали при -78°C в течение 40 мин. По каплям добавляли раствор промежуточного продукта 31 (56,8 г, 171 ммоль) в ДХМ (500 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2,5 ч, затем смеси давали нагреться до КТ и ее перемешивали в течение 1 ч. Смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония и перемешивали в течение 5 мин. После разбавления водой слои разделяли. Водный слой дважды экстрагировали с помощью ДХМ. Органические слои объединяли, промывали рассолом и сушили (Na_2SO_4), затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием от 1:1 до 0:1 гептан:EtOAc), затем дополнительно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 20-80% EtOAc в гептане) и получали искомое соединение (16 г, 17%). δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 8,76 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,58 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,52 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 2,84 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 2,54-2,38 (m, 2H), 2,30 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 1,20 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). ЖХМС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 490/492 (характеристики Br), ВУ 2,49 мин (методика 6).

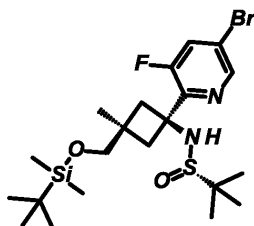
Промежуточный продукт 33



(S)-N-[цис-3-({[трет-бутил-(диметил)силил]окси} метил)-1-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]пиридин-2-ил}-3-метилциклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

В круглодонную колбу (2 л) помещали промежуточный продукт 3 (11,1 г, 28,4 ммоль), ацетат калия (6,97 г, 71,0 ммоль), бис(пинаколято)дибор (8,65 г, 34,1 ммоль) и 1,4-диоксан (170 мл). Колбу трижды продували аргоном, затем добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (1,30 г, 1,42 ммоль) и XPhos (1,35 г, 2,84 ммоль). Колбу дважды откачивали и заполняли аргоном, затем смесь нагревали при 115°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ. Добавляли промежуточный продукт 32 (16,2 г, 28,4 ммоль), растворенный в 1,4-диоксане (170 мл), затем воду (70 мл) и безводный трикалийфосфат (9,04 г, 42,6 ммоль). Колбу повторно дважды дегазировали аргоном, затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1,04 г, 1,42 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 115°C в течение 5 ч, затем перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли тиоциануровую кислоту (2,27 г, 12,78 ммоль) и активированный древесный уголь (5,19 г). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем разбавляли водой и с помощью EtOAc и фильтровали, промывая твердые вещества с помощью EtOAc. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и промывали рассолом, затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и перемешивали в течение ночи. Органические слои концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-10% MeOH в EtOAc) и получали искомое соединение (17,5 г, 81%). ЖХМС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 765, ВУ 2,46 мин (методика 6).

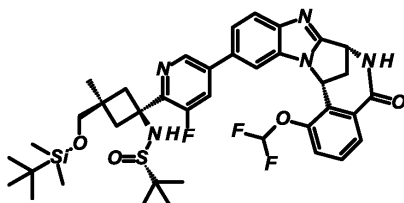
Промежуточный продукт 34



(S)-N-[цис-1-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси} метил)-3-метилциклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

2,5-Дибром-3-фторпиридин (2,4 г, 9,23 ммоль) растворяли в ДХМ (120 мл) и реакционную смесь охлаждали до -65°C в бане со смесью ацетон-твердый диоксид углерода. По каплям добавляли н-бутиллитий (2,5М раствор в гексанах, 3,8 мл, 9,5 ммоль) и смесь перемешивали при -65°C в течение 15 мин. Добавляли промежуточный продукт 31 (2,4 г, 7,2 ммоль) в ДХМ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при -65°C в течение 1 ч, затем нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию останавливали при 0°C водным раствором хлорида аммония и смесь дважды экстрагировали с помощью ДХМ. Органические фазы объединяли и концентрировали в вакууме, затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-50% EtOAc/гексан) и получали искомое соединение (1,15 г, 31%). δ_{H} (300 МГц, CDCl_3) 8,47 (dd, $J=1,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,56 (dd, $J=9,9, 1,9$ Гц, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,60-3,46 (m, 2H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,54-2,47 (m, 2H), 2,47-2,38 (m, 1H), 1,16 (s, 9H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

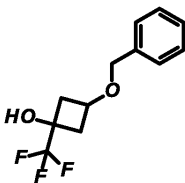
Промежуточный продукт 35



(S)-N-[цис-3-({[трет-бутил-(диметил)силил]окси} метил)-1-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]-3-фторпиридин-2-ил}-3-метилциклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

(7R,14R)-1-(Дифторметокси)-11-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он (WO 2016/050975, промежуточный продукт 171) (405 мг, 0,87 ммоль), промежуточный продукт 34 (400 мг, 0,79 ммоль), трикалийфосфат (734 мг, 3,39 ммоль) и трициклогексилфосфонийтетрафторборат (40 мг, 0,11 ммоль) суспендировали в смеси 1,4-диоксана (10 мл) и воды (1 мл). Смесью трижды дегазировали азотом, затем добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (40 мг, 0,042 ммоль). Смесью дополнительно дегазировали азотом и нагревали при 110°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-100% EtOAc/гексан, затем 0-10% MeOH/ДХМ) и получали искомое соединение (280 мг, 46%). ЖХМС (ЭР+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 768,2, ВУ 3,42 мин (методика 4).

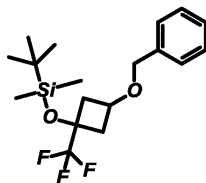
Промежуточный продукт 36



3-(Бензилокси)-1-(трифторметил)циклобутан-1-ол.

ТБАФ в ТГФ (1М раствор, 2,84 мл) при перемешивании при 0°C (внутренняя температура) по каплям добавляли к раствору 3-(бензилокси)циклобутан-1-она (5 г, 28,4 ммоль) и триметил(трифторметил)силана (5,03 мл, 34,1 ммоль) в ТГФ (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем при КТ в течение ночи. Добавляли дополнительное количество ТБАФ в ТГФ (25,5 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли воду (50 мл) и смесь выливали в рассол (50 мл). Остаток экстрагировали с помощью EtOAc (3×75 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (25 мл) и сушили (MgSO_4), затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное оранжевое масло очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-100% EtOAc в гептанах) и получали искомое соединение (6,5 г, 92%) в виде бледно-оранжевого масла. δ_{H} (250 МГц, CDCl_3) 7,42-7,27 (m, 5H), 4,44 (s, 2H), 3,88 (p, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,91-2,74 (m, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,32-2,15 (m, 2H).

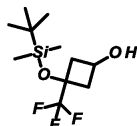
Промежуточный продукт 37



[3-(Бензилокси)-1-(трифторметил)циклобутокси](трет-бутил)диметилсилан.

трет-Бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат (6,16 мл, 30 ммоль) при перемешивании при -78°C по каплям добавляли к раствору промежуточного продукта 36 (6 г, 24,4 ммоль) и 2,6-диметилпиридина (8,16 мл, 70 ммоль) в ДХМ (60 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем ей в течение ночи давали медленно нагреться до КТ. Смесь обрабатывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (60 мл) и слои разделяли. Водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью ДХМ (60 мл). Объединенную органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-100% EtOAc в гептанах) и получали искомое соединение (8,14 г, 93%) в виде бледно-желтого масла. δ_{H} (250 МГц, CDCl_3) 7,45-7,27 (m, 5H), 4,43 (s, 2H), 3,82 (p, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,92-2,74 (m, 2H), 2,35-2,17 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

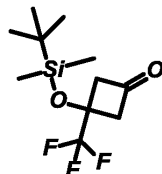
Промежуточный продукт 38



3-{[трет-Бутил-(диметил)силил]окси}-3-(трифторметил)циклобутан-1-ол.

При перемешивании смесь промежуточного продукта 37 (8,14 г, 22,6 ммоль) и 10% палладия на угле (50% в воде, 2,41 г, 11,3 ммоль) в этаноле (163 мл) помещали в атмосферу водорода. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч, затем фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный темный осадок фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (6,2 г, 98%) в виде непрозрачного светло-желтого воскообразного вещества. δ_{H} (250 МГц, CDCl_3) 4,21-4,01 (m, 1H), 2,99-2,84 (m, 2H), 2,34-2,14 (m, 2H), 1,89 (s, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

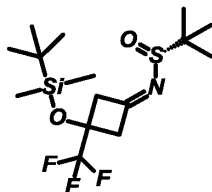
Промежуточный продукт 39



3-{[трет-Бутил-(диметил)силил]окси}-3-(трифторметил)циклобутан-1-он.

Перйодинан Десса-Мартина (11,3 г, 26,9 ммоль) при перемешивании при КТ добавляли к раствору промежуточного продукта 38 (6,2 г, 22,2 ммоль) в ДХМ (175 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем разбавляли с помощью ДХМ (50 мл) и фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре промывали дополнительным количеством ДХМ (25 мл) и фильтрат выливали в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (100 мл). Слои разделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное воскообразное кристаллическое твердое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-100% EtOAc в гептанах) и получали искомое соединение (5,71 г, 86%) в виде бледно-желтого масла. δ_{H} (250 МГц, CDCl_3) 3,61-3,40 (m, 2H), 3,31-3,15 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,20-0,13 (m, 6H).

Промежуточный продукт 40

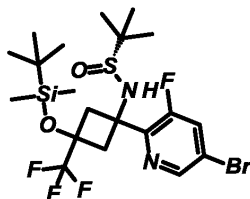


(R)-N-(3-{[трет-Бутил-(диметил)силил]окси}-3-(трифторметил)циклобутилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Этоксид титана(IV) (24,4 мл, 38,1 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота при КТ добавляли

к раствору промежуточного продукта 39 (5 г, 18,6 ммоль) в ТГФ (100 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (4,52 г, 37,3 ммоль). Смесь нагревали при 65°C в течение 1,5 ч, затем охлаждали до КТ. Смесь разбавляли рассолом (70 мл), с помощью EtOAc (200 мл) и водой (35 мл), затем энергично перемешивали в течение 15 мин. Органический слой декантировали и оставшуюся эмульсию фильтровали через фильтровальную бумагу. Фильтрат дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (50 мл) и сушили (MgSO₄), затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный желтый сироп очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-50% EtOAc в гептанах) и получали искомое соединение (5,5 г, 80%) в виде светло-желтого масла. δ_H (250 МГц, CDCl₃) 4,18-3,11 (m, 4H), 1,29-1,20 (m, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,15 (s, 6H). ЖХМС (ПЭР) [M+H]⁺ 372,15, ВУ 1,52 мин (методика 8).

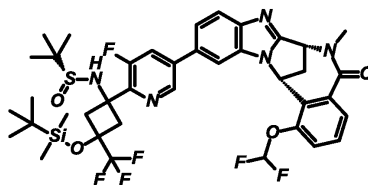
Промежуточный продукт 41



(R)-N-[1-(5-Бром-3-фторпиридин-2-ил)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-(трифторметил)циклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

n-Бутиллитий в гексанах (2,5М раствор, 3,47 мл, 8,66 ммоль) при перемешивании при -70°C (внутренняя температура) по каплям добавляли к раствору 2,5-дибром-3-фторпиридина (2,17 г, 8,51 ммоль) в ДХМ (140 мл). После перемешивания в течение 15 мин по каплям добавляли раствор промежуточного продукта 40 (2,75 г, 7,4 ммоль) в ДХМ (14 мл). Перемешивание продолжали при -70°C в течение 2 ч. Смесь в течение примерно 1,5 ч медленно нагревали до КТ, затем повторно охлаждали до 0°C. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) и смесь энергично перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-50% EtOAc в гептанах) и получали искомое соединение (1,68 г, 42%) в виде бледно-оранжевого смолообразного вещества. δ_H (250 МГц, CDCl₃) 8,46 (d, J=6,7 Гц, 1H), 7,65-7,50 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,50-3,33 (m, 1H), 3,13-2,89 (m, 2H), 2,88-2,59 (m, 1H), 1,19-1,11 (m, 9H), 0,95-0,69 (m, 9H), от 0,24 до -0,07 (m, 6H). ЖХМС (ИЭР) [M+H]⁺ 547,2, ВУ 1,91 мин (методика 9).

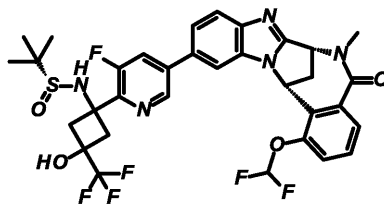
Промежуточный продукт 42



(R)-N-[3-{[трет-Бутил-(диметил)силил]окси}-1-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензоимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]-3-фторпиридин-2-ил}-3-(трифторметил)циклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

В герметизируемом сосуде высокого давления промежуточный продукт 4 (886 мг, 1,84 ммоль) при перемешивании при КТ добавляли к раствору промежуточного продукта 41 (840 мг, 1,53 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Смесь обрабатывали 2М водным раствором карбоната калия (2,3 мл) и продували азотом в течение 15 мин. Добавляли XPhos (73 мг, 0,15 ммоль) и XPhos Pd G2 (121 мг, 0,15 ммоль) и сосуд герметизировали. Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч, затем охлаждали до КТ. Темную смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и выливали в рассол (50 мл). Слои разделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (25 мл) и сушили (MgSO₄), затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный темный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-10% MeOH в ДХМ). Полученное неочищенное бледно-коричневое вспененное вещество дополнительно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-100% EtOAc в гептанах) и получали искомое соединение (1,00 г, 76%) в виде почти белого вспененного вещества. δ_H (250 МГц, CDCl₃) 8,64 (dd, J=3,4, 1,7 Гц, 1H), 8,49 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,82-7,30 (m, 6H), 7,19-6,53 (m, 1H), 6,35-6,21 (m, 1H), 5,04-4,94 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,49-3,39 (m, 1H), 3,17-2,67 (m, 4H), 1,30-1,22 (m, 1H), 1,22-1,12 (m, 9H), 1,00-0,63 (m, 9H), от 0,25 до -0,05 (m, 6H). ЖХМС (ПЭР) [M+H]⁺ 822,4, ВУ 2,22/2,26 мин (методика 10).

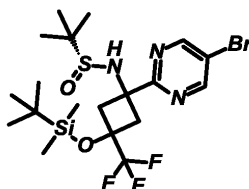
Промежуточный продукт 43



(R)-N-[1-{5-[(7R,14R)-1-(Дифторметокси)-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]-3-фторпиридин-2-ил}-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

ТБАФ в ТГФ (1М, 2,33 мл, 2,32 ммоль) при перемешивании при КТ добавляли к раствору промежуточного продукта 42 (1 г, 1,16 ммоль) в ТГФ (15 мл). Смесь нагревали и перемешивали при 35°C в течение 2 ч. После охлаждения до КТ смесь выливали в воду (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл) и сушили (MgSO₄), затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное почти белое твердое вещество (0,9 г) суспендировали в смеси ДМСО-МеОН (1:1; 6 мл). Полученную густую пасту концентрировали в вакууме и получали неочищенное искомое соединение (0,82 г) в виде почти белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) [M+H]⁺ 708,4, ВУ 3,11 мин (методика 11).

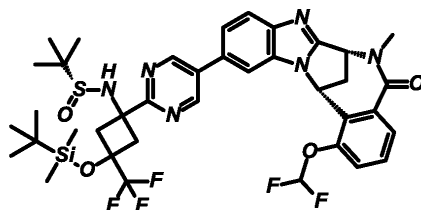
Промежуточный продукт 44



(R)-N-[1-(5-Бромпиридин-2-ил)-3-{трет-бутил-(диметил)силил}окси]-3-(трифторметил)циклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

н-Бутиллитий в гексанах (2,5М раствор, 5,09 мл, 12,7 ммоль) при перемешивании при -70°C (внутренняя температура) по каплям добавляли к раствору 5-бром-2-йодпиридин (3,56 г, 12,51 ммоль) в ДХМ (230 мл). После перемешивания в течение 15 мин по каплям добавляли раствор промежуточного продукта 40 (4,04 г, 10,9 ммоль) в ДХМ (20 мл). Перемешивание продолжали при -70°C в течение 2 ч. При этой температуре реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония (150 мл) и полученную суспензию медленно нагревали до КТ. Слои разделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл). Объединенную органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное темное коричневое масло/твердое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-100% EtOAc в гептанах). Дополнительная очистка полученного частично очищенного желтого масла с помощью колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой диоксида кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 10-100% ацетонитрила в воде с добавлением 0,1% муравьиной кислоты) давала искомое соединение (0,51 г, 9%) в виде бледно-оранжевого масла. δ_H (250 МГц, CDCl₃) 8,81-8,74 (m, 2H), 4,48 (d, J=33,1 Гц, 1H), 3,90-2,64 (m, 4H), 1,23-1,15 (m, 9H), 0,97-0,70 (m, 9H), от 0,22 до -0,05 (m, 6H). ЖХМС (ИЭР) [M+H]⁺ 530/532, ВУ 1,53 мин (методика 8).

Промежуточный продукт 45

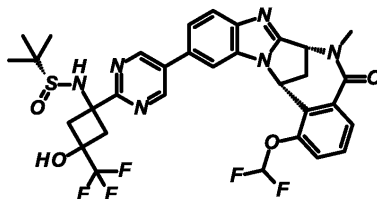


(R)-N-[3-{трет-бутил-(диметил)силил}окси]-1-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]пиридин-2-ил}-3-(трифторметил)циклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

В герметизируемом сосуде высокого давления промежуточный продукт 4 (552 мг, 1,15 ммоль) при перемешивании при КТ добавляли к раствору промежуточного продукта 44 (507 мг, 0,96 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл). Смесь обрабатывали 2М водным раствором карбоната калия (1,44 мл) и смесь продували азотом в течение 15 мин. Добавляли XPhos (46 мг, 0,1 ммоль) и XPhos Pd G2 (75 мг, 0,1 ммоль) и сосуд герметизировали. Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч, затем охлаждали до КТ. Темную смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и выливали в рассол (50 мл). Слои разделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали

вали рассолом (25 мл) и сушили (MgSO_4), затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный темный остаток (1,18 г) очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-100% EtOAc в гептанах). Полученное неочищенное бледно-оранжевое вспененное вещество дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой диоксида кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 10-100% ацетонитрила в воде с добавлением 0,1% муравьиной кислоты) и получали искомое соединение (0,61 г, 79%) в виде почти белого стеклообразного вещества. δ_{H} (250 МГц, CDCl_3) 9,04-8,87 (m, 2H), 8,50 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,92-7,79 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56-7,31 (m, 3H), 6,89 (t, $J=72,7$ Гц, 1H), 6,31 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,04 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,66-4,40 (m, 1H), 3,64 (d, $J=14,8$ Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,20-2,70 (m, 5H), 1,36-1,14 (m, 9H), 1,02-0,66 (m, 9H), от 0,26 до -0,11 (m, 6H). ЖХМС (ИЭР) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 805,4, ВУ 1,54 мин (методика 8).

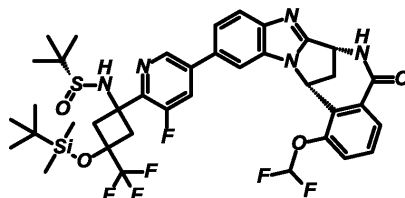
Промежуточный продукт 46



(R)-N-[1-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензоимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]пиридин-2-ил}-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

ТБАФ в ТГФ (1М раствор, 1,52 мл) при перемешивании при КТ добавляли к раствору промежуточного продукта 45 (0,61 г, 0,76 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем выливали в воду (35 мл). Остаток экстрагировали с помощью EtOAc (3×35 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (30 мл) и рассолом (30 мл), затем сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (0,474 г, 90%) в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (250 МГц, CD_3OD) 9,14-9,04 (m, 2H), 8,47-8,35 (m, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,82 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J=8,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,63-7,03 (m, 3H), 6,49 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,26 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,73-3,57 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,10-2,87 (m, 3H), 2,75 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 1,33-1,19 (m, 9H). ЖХМС (ИЭР) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 691,25, ВУ 1,10 и 1,13 мин (методика 8).

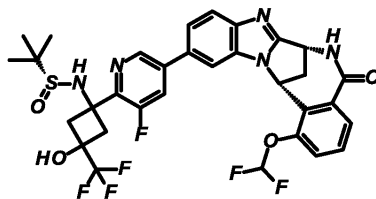
Промежуточный продукт 47



(R)-N-[3-{[трет-бутил-(диметил)силил]окси}-1-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензоимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]-3-фторпиридин-2-ил}-3-(трифторметил)циклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 41 (400 мг, 0,73 ммоль) и (7R,14R)-1-(дифторметокси)-11-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-7,14-метанобензоимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-она (WO 2016/050975, промежуточный продукт 171) (383 мг, 0,8 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 2М водный раствор карбоната калия (1,1 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом, затем добавляли XPhos (35 мг, 0,07 ммоль) и XPhos Pd G2 (57 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь нагревали в герметизированной пробирке при 100°C в течение 2,5 ч. Реакционной смеси давали остыть, затем ее разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали рассолом (2×25 мл). Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-100% EtOAc /гептаны, затем 0-20% MeOH/EtOAc), затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой диоксида кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 10-100% ацетонитрил/вода + 0,1% муравьиной кислоты) и получали искомое соединение (469 мг, 72%) (смесь цис/транс-изомеров состава 4:5) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, CDCl_3) 8,62 (dd, $J=7,2, 1,6$ Гц, 1H), 8,42 (dt, $J=7,9, 1,8$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=8,3, 6,6$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=5,3, 1,4$ Гц, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,49-7,36 (m, 3H), 7,09 (t, $J=5,9$ Гц, 1H), 6,87 (t, $J=72,6$ Гц, 1H), 6,37 (dd, $J=7,2, 4,2$ Гц, 1H), 4,99-4,87 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,91-3,83 (m, 0,56H, главный), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 1H), 3,03-2,99 (m, 0,44H, второстепенный), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,86-2,69 (m, 1H), 1,18 (s, 4H, второстепенный), 1,17 (s, 5H, главный), 0,94 (s, 4H, второстепенный), 0,70 (s, 5H, главный), 0,19 (d, $J=11,3$ Гц, 2,67H, второстепенный), -0,01 (d, $J=11,3$ Гц, 3,33H, главный).

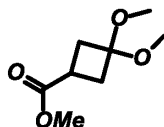
Промежуточный продукт 48



(R)-N-[1-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]-3-фторпиридин-2-ил}-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К раствору промежуточного продукта 47 (469 мг, 0,56 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли ТБАФ в ТГФ (1М раствор, 1,11 мл). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 2 ч, затем охлаждали, добавляли рассолом (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×50 мл) и сушили (Na₂SO₄), затем фильтровали и концентрировали в вакууме, и получали неочищенное искомое соединение (440 мг, количественный выход) в виде почти белого порошкообразного вещества, которое использовали без дополнительной очистки. δ_H (500 МГц, CDCl₃) 8,49 (d, J=23,5 Гц, 1H), 8,41-8,28 (m, 1H), 7,67 (dd, J=31,2, 8,5 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=13,3, 1,4 Гц, 1H), 7,47 (ddd, J=12,0, 6,2, 1,8 Гц, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,10-7,00 (m, 1H), 6,78 (td, J=72,7, 4,2 Гц, 1H), 6,28 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,86 (t, J=6,5 Гц, 1H), 4,43-4,04 (m, 1H), 3,52-3,33 (m, 3H), 3,06-2,55 (m, 4H), 1,11 (d, J=4,1 Гц, 9H). ЖХМС (ИЭР) [M+H]⁺ 694,3, ВУ 1,35 и 1,40 мин (методика 9).

Промежуточный продукт 49



Метил-3,3-диметоксициклобутанкарбоксилат.

Этил-3-оксоциклобутанкарбоксилат (53 г, 372,8 ммоль), триметилортоформиат (200 мл, 1830 ммоль) и гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (1:1) (7,09 г, 37,3 ммоль) объединяли в метаноле (500 мл) и при перемешивании кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диэтиловом эфире (500 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (400 мл). Водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (500 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с гептаном для удаления оставшегося триметилортоформиата и получали искомое соединение (71,5 г, 99%) в виде светло-бежевого масла. δ_H (500 МГц, CDCl₃) 3,69 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,48-2,32 (m, 4H).

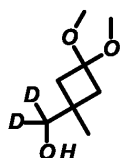
Промежуточный продукт 50



Метил-3,3-диметокси-1-метилциклобутанкарбоксилат.

В атмосфере азота 2М раствор ДАЛ (108,5 мл, 217 ммоль в ТГФ при -78°C) добавляли к ТГФ (300 мл). В течение 25 мин по каплям добавляли раствор промежуточного продукта 49 (90%, 35 г, 180,8 ммоль) в ТГФ (50 мл), поддерживая внутреннюю температуру равной -78°C. После завершения добавления смесь перемешивали в течение 30 мин, затем по каплям добавляли йодметан (15 мл, 241 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем ей в течение 1 ч давали нагреться до КТ. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl (300 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×500 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом и сушили (Na₂SO₄), затем фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (40% EtOAc в гептане) и получали искомое соединение (23 г, 57%) в виде светло-желтого масла. δ_H (250 МГц, CDCl₃) 3,70 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,13-1,99 (m, 2H), 1,43 (s, 3H).

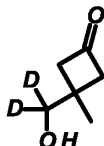
Промежуточный продукт 51



Дидейтерио-(3,3- -диметокси-1-метилциклобутил)метанол.

В атмосфере азота к суспензии LiAlD_4 (5 г, 119 ммоль) в ТГФ (400 мл) при 0°C (баня со льдом) по каплям добавляли раствор промежуточного продукта 50 (27,2 г, 118,5 ммоль) в ТГФ (100 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем охлаждали в бане со льдом. При перемешивании по каплям добавляли воду (5 мл). Образовавшуюся суспензию разбавляли с помощью ТГФ (150 мл), затем добавляли 15% водный раствор NaOH (5 мл) и воду (15 мл). К полученной суспензии добавляли Na_2SO_4 (40 г) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Зернистую суспензию фильтровали и промывали диэтиловым эфиром, затем объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (23,8 г, 99%) в виде светло-желтого масла. δ_{H} (250 МГц, CDCl_3) 3,22-3,07 (m, 6H), 2,17-2,03 (m, 2H), 1,93-1,78 (m, 2H), 1,18 (s, 3H).

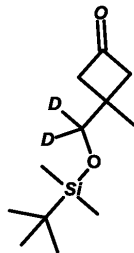
Промежуточный продукт 52



3-[Дидейтерио-(гидроксиметил)-3-метилциклобутанон.

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 51 (23,8 г, 117,3 ммоль) в ацетоне (240 мл) и воде (80 мл) добавляли гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (1:1) (5 г, 26,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 2 ч, затем выдерживали при КТ в течение ночи. Ацетон удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь подщелачивали твердым NaHCO_3 до pH 8 и экстрагировали с помощью ДХМ (5×130 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и фильтровали через воронку с пористым стеклянным фильтром, затем концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (16 г, 94%) в виде светло-коричневого масла. δ_{H} (250 МГц, CDCl_3) 3,12-2,92 (m, 2H), 2,79-2,57 (m, 2H), 1,69 (s, 1H), 1,36 (s, 3H).

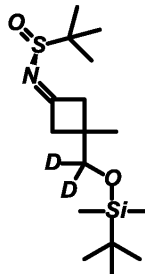
Промежуточный продукт 53



3-{[трет-Бутил-(диметил)силил]окси(дидейтерио)метил}-3-метилциклобутанон.

К раствору промежуточного продукта 52 (16 г, 110 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляли 1H-имидазол (15 г, 220 ммоль) и трет-бутил-(хлор)диметилсилан (22 г, 146 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем разбавляли диэтиловым эфиром (250 мл) и водой (200 мл). Слои разделяли, затем водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (250 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (3×80 мл) и сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (30 г, 97%) в виде светло-коричневого масла. δ_{H} (250 МГц, CDCl_3) 3,13-2,94 (m, 2H), 2,70-2,51 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Промежуточный продукт 54

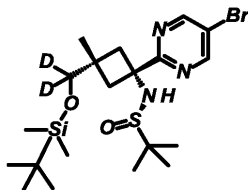


N-(3-{[трет-Бутил-(диметил)силил]окси(дидейтерио)метил}-3-метилциклобутилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К раствору промежуточного продукта 53 (30 г, 107 ммоль) в безводном ТГФ (250 мл) в атмосфере азота добавляли (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (15,53 г, 128,1 ммоль), затем этоксид титана(IV) (50 мл, 202,7 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительные порции (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,8 г, 23,1 ммоль) и этиоксида титана(IV) (5 мл, 20,27 ммоль), затем ее перемешивали при 65°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и добавляли воду (13 мл), затем EtOAc (200 мл). Реакционную смесь фильтровали через целит и твердое вещество тщательно промывали с помощью EtOAc . Фильтрат сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и

выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (5-20% EtOAc в гептане) и получали искомое соединение (31,5 г, 84%) в виде желтого масла. δ_H (500 МГц, $CDCl_3$) 3,47-3,16 (m, 1H), 3,13-2,83 (m, 2H), 2,71-2,55 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 12H), 0,91-0,87 (m, 9H), 0,05 (s, 6H) (смесь E/Z-изомеров состава 1:1).

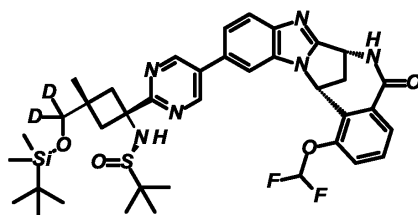
Промежуточный продукт 55



N-[1-(5-Бромпиридин-2-ил)-3-{[трет-бутил-(диметил)силил]окси(дидейтерио)метил}-3-метил-циклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

В атмосфере азота раствор 5-бром-2-йодпиридин (71,2 г, 250 ммоль) в безводном ДХМ (1,25 л) охлаждали до -78°C . К раствору через канюлю добавляли 2,5М раствор бутиллития (100 мл, 250 ммоль в гексане), поддерживая внутреннюю температуру ниже -68°C . Густую суспензию перемешивали при -78°C в течение 20 мин. Добавляли раствор промежуточного продукта 54 (24 г, 68,3 ммоль) в безводном ДХМ (100 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже -68°C . После добавления смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (400 мл) и воду (100 мл). Смеси давали нагреваться до комнатной температуры, затем органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (2×300 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (20-100% EtOAc в гептане), затем перекристаллизовывали из гептана. Остаток дополнительно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (20-35% EtOAc в гептане) и получали искомое соединение (0,93 г) в виде белого твердого вещества. δ_H (500 МГц, $CDCl_3$) 8,70 (s, 2H), 4,34 (s, 1H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 1H), 1,13 (s, 9H), 0,97 (s, 3H), 0,86-0,83 (m, 9H), 0,00 (s, 6H).

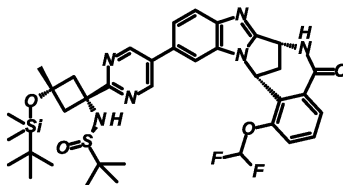
Промежуточный продукт 56



N-(цис-3-{[трет-бутил-(диметил)силил]окси(дидейтерио)метил}-1-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]пиридин-2-ил}-3-метилциклобутил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Раствор промежуточного продукта 55 (1,36 г, 2,51 ммоль), (7R,14R)-1-(дифторметокси)-11-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-она (WO 2016/050975, промежуточный продукт 171) (1,32 г, 2,51 ммоль) и трикалийфосфата (2,13 г, 10 ммоль) в 1,4 диоксане (5 мл) и воде (1,5 мл) дегазировали азотом, затем добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,12 г, 0,13 ммоль) и трициклогексилфосфонийтетрафторборат (0,11 г, 0,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×15 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором (10 мл) и сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и выпаривали в вакууме. Полученное коричневое масло очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием колонки с 55 г КР-NH (50-100% EtOAc в гептане, затем 0-15% MeOH в EtOAc) и получали искомое соединение (1,68 г, 94%) в виде желтого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, $DMCO-d_6$) 9,15 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,23 (dd, $J=7,7$, 1,6 Гц, 1H), 7,84-7,67 (m, 3H), 7,64 (dd, $J=8,6$, 1,7 Гц, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 6,37 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,90 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 2,75 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 2,70 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 2,46-2,40 (m, 3H), 1,07 (s, 9H), 0,94 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (d, $J=0,8$ Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР+) $[M+H]^+$ 753,4, ВУ 1,87 мин (методика 1).

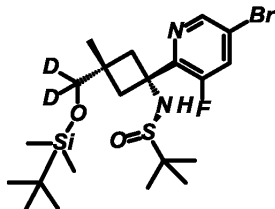
Промежуточный продукт 57



N-[цис-3-({трет-бутил-(диметил)силил}окси)метил]-1-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]пиримидин-2-ил}-3-метилциклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Получали из промежуточного продукта 32 и (7R,14R)-1-(дифторметокси)-11-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-она (WO 2016/050975, промежуточный продукт 171) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 56. ЖХМС (ИЭР+) $[M+H]^+$ 751,2, ВУ 3,20 мин (методика 1).

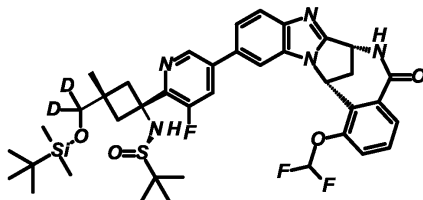
Промежуточный продукт 58



N-[1-(5-Бром-3-фторпиримидин-2-ил)-3-{трет-бутил-(диметил)силил}окси(дидейтерио)метил]-3-метилциклобутил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Получали из промежуточного продукта 54 и 2,5-дибром-3-фторпиримидина по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 55. δ_H (500 МГц, $CDCl_3$) 8,41-8,35 (m, 1H), 7,47 (dd, $J=9,9$, 1,9 Гц, 1H), 3,76 (s, 1H), 2,70 (d, $J=12,9$ Гц, 1H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 1H), 1,07 (s, 9H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). ЖХМС (ИЭР+) $[M+H]^+$ 509,05, ВУ 1,67 мин (методика 1).

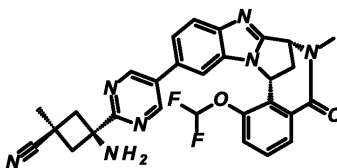
Промежуточный продукт 59



N-(цис-3-{трет-бутил-(диметил)силил}окси(дидейтерио)метил)-1-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]-3-фторпиримидин-2-ил}-3-метилциклобутил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Получали из промежуточного продукта 58 и (7R,14R)-1-(дифторметокси)-11-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-она (WO 2016/050975, промежуточный продукт 171) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 56. δ_H (500 МГц, $DMCO-d_6$) 9,14 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,73-8,62 (m, 1H), 8,23 (dd, $J=7,8$, 1,5 Гц, 1H), 7,89 (dd, $J=12,2$, 1,8 Гц, 1H), 7,86-7,54 (m, 4H), 7,54-7,47 (m, 2H), 6,36 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,89 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,49 (dt, $J=13,4$, 6,9 Гц, 1H), 2,74 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,87 (s, 3H), 0,07 (d, $J=1,2$ Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР+) $[M+H]^+$ 770,3, ВУ 1,60 мин (методика 1).

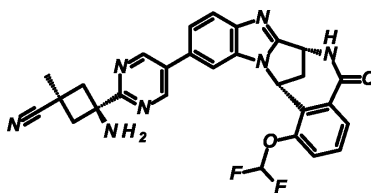
Пример 1



цис-3-Амино-3-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]пиримидин-2-ил}-1-метилциклобутанкарбонитрил.

К промежуточному продукту 5 (178 мг, 0,24 ммоль), растворенному в MeOH (5 мл), добавляли 4M раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (0,31 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 90 мин, затем растворитель удаляли в вакууме. Полученное коричневое стеклообразное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием от 100% ДХМ до 25% MeOH/ДХМ). Полученную смесь цис- и транс-изомеров очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (9 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. δ_H (300 МГц, $DMCO-d_6$) 9,07 (s, 2H), 8,32-8,20 (m, 1H), 7,96-7,40 (m, 6H), 6,31 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,26 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,52 (dt, $J=14,1$, 7,4 Гц, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,88-2,75 (ш, 3H), 2,64-2,57 (m, 2H), 1,46 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 542,0, ВУ 1,766 мин (методика 1). ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 542,2, ВУ 1,43 мин (методика 2).

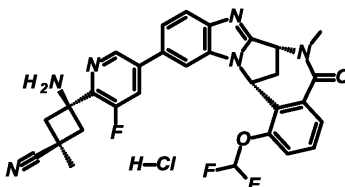
Пример 2



цис-3-Амино-3-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензи-мидазо[1,2-б][2,5]бензодиазацин-11-ил]пиримидин-2-ил}-1-метилциклобутанкарбонитрил.

К промежуточному продукту 6 (50 мг, 0,079 ммоль), растворенному в 1,4-диоксане (5 мл), добавляли 4М раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем подвергали распределению между EtOAc (10 мл) и 0,5М водным раствором хлористоводородной кислоты (10 мл). Водный слой промывали с помощью ДХМ (2×10 мл), затем подщелачивали водным раствором карбоната натрия и экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное белое твердое вещество (смесь цис- и транс-изомеров) очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (12 мг, 29%). δ_{H} (300 МГц, ДМСО- d_6) 9,15 (d, J=6,8 Гц, 1H), 9,07 (s, 2H), 8,23 (dd, J=5,7, 3,7 Гц, 1H), 7,97-7,43 (m, 6H), 6,36 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,90 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,59-3,39 (m, 1H), 2,85-2,68 (m, 3H), 2,65-2,57 (m, 2H), 1,46 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 528,0, ВУ 1,69 мин (методика 1).

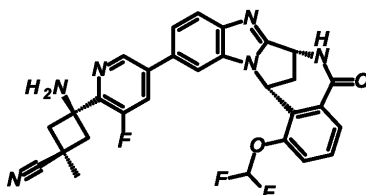
Пример 3



цис-3-Амино-3-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензи-мидазо[1,2-б][2,5]бензодиазацин-11-ил]-3-фторпиримидин-2-ил}-1-метилциклобутанкарбонитрил.

Промежуточный продукт 8 (120 мг, 0,181 ммоль) растворяли в 4М растворе хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли диэтиловый эфир и осадок отфильтровывали, и получали искомое соединение (82 мг, 81%) в виде белого твердого вещества (содержащего 7% транс-изомера). δ_{H} (300 МГц, ДМСО- d_6) 8,99 (s, 3H), 8,84 (t, J=1,8 Гц, 1H), 8,28 (p, J=4,3 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=12,3, 1,8 Гц, 1H), 7,95-7,43 (m, 6H), 6,31 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,28 (d, J=7,0 Гц, 1H), 3,61-3,49 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,33-3,13 (m, 4H), 2,86 (d, J=13,8 Гц, 1H), 1,29 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 559,0, ВУ 1,93 мин (методика 1). ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 559,0, 1,71 мин (методика 2).

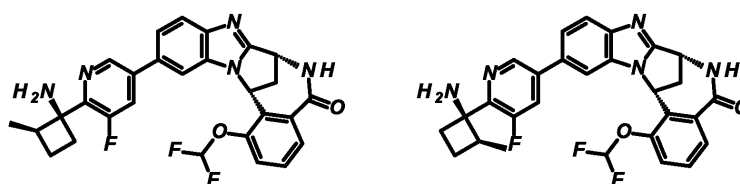
Пример 4



цис-3-Амино-3-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензи-мидазо[1,2-б][2,5]бензодиазацин-11-ил]-3-фторпиримидин-2-ил}-1-метилциклобутанкарбонитрил.

Промежуточный продукт 9 (102 мг, 0,157 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл) и обрабатывали 4М раствором хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли диэтиловый эфир и образовавшийся осадок отфильтровывали. Неочищенный остаток (смесь цис- и транс-изомеров, 81 мг) очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (11 мг, 13%). δ_{H} (300 МГц, ДМСО- d_6) 9,15 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,62 (t, J=1,8 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,4, 3,0 Гц, 1H), 7,99-7,44 (m, 7H), 6,35 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,89 (t, J=6,7 Гц, 1H), 3,49 (dt, J=13,4, 7,2 Гц, 1H), 2,85-2,71 (m, 3H), 2,68-2,59 (m, 2H), 2,38 (s, 2H), 1,35 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 545,0, ВУ 1,79 мин (методика 1). ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 545,2, ВУ 1,38 мин (методика 2).

Пример 5

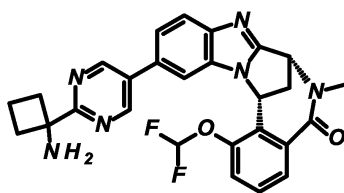


или

(7R,14R)-11-{6-[(1S,2R)-1-амино-2-метилциклобутил]-5-фторпиримидин-3-ил}-1-(диформетокси)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он или (7R,14R)-11-{6-[(1R,2S)-1-амино-2-метилциклобутил]-5-фторпиримидин-3-ил}-1-(диформетокси)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он.

К промежуточному продукту 12 (135 мг, 0,22 ммоль), растворенному в ацетонитриле (10 мл), добавляли 2М водный раствор хлористоводородной кислоты (10 мл). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и обрабатывали 2М водным раствором гидроксида натрия (30 мл). Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-20% MeOH в ДХМ) и получали искомое соединение (112 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. δ_H (300 МГц, DMSO- d_6) 9,15 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,60 (t, J=1,9 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,5, 3,0 Гц, 1H), 7,95-7,42 (m, 7H), 6,36 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,89 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,48 (dq, J=13,9, 7,0 Гц, 1H), 2,83-2,67 (m, 2H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 4H), 1,80-1,63 (m, 1H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 520,0, ВУ 1,68 мин (методика 1). ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 520,2, ВУ 1,45 мин (методика 2).

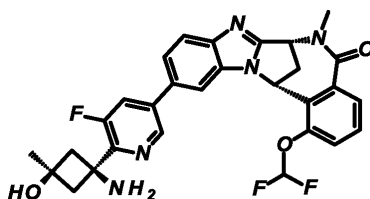
Пример 6



(7R,14R)-11-[2-(1-Аминоциклобутил)пиримидин-5-ил]-1-(диформетокси)-6-метил-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он.

К раствору промежуточного продукта 17 (18,0 г, 29,9 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) добавляли 4М раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (40 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (500 мл) и промывали с помощью EtOAc (2×300 мл). Водный слой подщелачивали 2н. водным раствором гидроксида натрия до pH 9, что приводило к осаждению твердого вещества. Добавляли EtOAc (500 мл) и смесь перемешивали до растворения всех твердых веществ. Остаток подвергали разделению, затем водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и фильтровали, затем концентрировали в вакууме и сушили в течение ночи в высоком вакууме. Вспененный остаток суспендировали в смеси диэтилового эфира и гексана (150 мл), затем перемешивали и энергично встряхивали, затем концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (12,4 г, 83%) в виде белого аморфного твердого вещества. δ_H (400 МГц, DMSO- d_6) 9,05 (s, 2H), 8,32-8,22 (m, 1H), 7,91-7,66 (m, 3H), 7,62 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 6,31 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,26 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,52 (dt, J=14,2, 7,3 Гц, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,84 (d, J=13,8 Гц, 1H), 2,63 (dtd, J=11,5, 5,6, 2,5 Гц, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,16-2,05 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 1H). ЖХМС (ЭР+, ХИАД (химическая ионизация при атмосферном давлении)) $[M-NH_2]^+$ 486,0, ВУ 1,66 мин (методика 2). ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 503,0, ВУ 1,71 мин (методика 1).

Пример 7

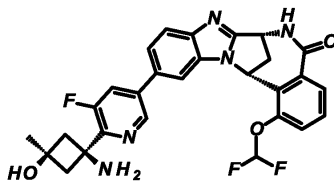


(7R,14R)-11-[6-(цис-1-Амино-3-гидрокси-3-метилциклобутил)-5-фторпиримидин-3-ил]-1-(диформетокси)-6-метил-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он.

Раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (4,0М, 100 мл, 400 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 24 (44,6 г, 58,1 ммоль) в MeOH (290 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ (400 мл). Добавляли воду (400 мл), затем слои разделяли. Органический слой экстрагировали 2н. водным раствором хлористоводородной кислоты (2×200 мл). Объединенные водные экстракты дважды промывали с помощью ДХМ. Водный слой подщелачивали твердым карбонатом калия и добавляли дополнительное количество воды. Водную суспензию трижды экстрагировали смесью ДХМ/MeOH (~1:1). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растирали с диэтиловым эфиром и смесь перемешивали в течение 60 ч. Бежевые твердые вещества собирали фильтрованием, затем промывали диэтиловым эфиром и сушили в токе воздуха и получали искомое соединение (26,5 г, 83%). δ_H (400 МГц, DMSO- d_6) 8,62 (s, 1H), 8,31-8,23 (m, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,77-7,72

(m, 2H), 7,70 (t, J=71,9 Гц, 1H), 7,60 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 6,30 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,25 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,86 (t, J=13,3 Гц, 3H), 2,26-2,18 (m, 4H), 1,00 (s, 3H). ЖХМС [M+H]⁺ 550, ВУ 2,37 мин (методика 7).

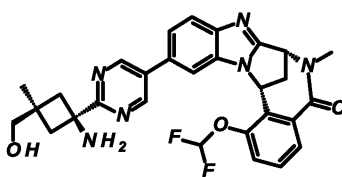
Пример 8



(7R,14R)-11-[6-(цис-1-амино-3-гидрокси-3-метилциклобутил)-5-фторпиримидин-3-ил]-1-(дифторметокси)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он.

Промежуточный продукт 25 (930 мг, 1,23 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл) и при 0°C добавляли 4М раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (5 мл). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в 1М водном растворе хлористоводородной кислоты и дважды промывали с помощью ДХМ. Водный слой подщелачивали 2М водным раствором гидроксида натрия до pH 10 и экстрагировали тремя порциями ДХМ. Органические фазы объединяли и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-100% EtOAc/гексан, затем 0-20% MeOH/[10% 7н. раствора аммиака в смеси MeOH/ДХМ]) и получали искомое соединение (580 мг, 88%). δ_н (300 МГц, ДМСО-d₆) 9,15 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,62 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,7, 2,8 Гц, 1H), 7,98-7,80 (m, 1H), 7,79-7,65 (m, 3H), 7,64-7,38 (m, 3H), 6,36 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,89 (t, J=6,7 Гц, 1H), 3,49 (dt, J=13,4, 7,1 Гц, 1H), 2,87 (d, J=11,7 Гц, 2H), 2,75 (d, J=13,3 Гц, 1H), 2,22 (t, J=6,0 Гц, 4H), 1,00 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) [M+H]⁺ 536,0, ВУ 1,52 мин (методика 1). ЖХМС (ЭР+) [M+H]⁺ 536,2, ВУ 1,26 мин (методика 2).

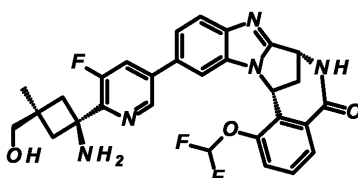
Пример 9



(7R,14R)-11-{2-[цис-1-амино-3-(гидроксиметил)-3-метилциклобутил]пиримидин-5-ил}-1-(дифторметокси)-6-метил-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он.

Раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (4,0М, 34,3 мл, 137 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 33 (17,5 г, 22,9 ммоль) в MeOH (114 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем добавляли ДХМ (200 мл) и воду (200 мл). Слои разделяли и органический слой экстрагировали 2н. водным раствором хлористоводородной кислоты (2×100 мл). Объединенные водные фазы промывали с помощью ДХМ (2×100 мл), затем подщелачивали твердым карбонатом калия. Водную суспензию экстрагировали смесью ДХМ/MeOH (~1:1; 4×150 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растирали с диэтиловым эфиром и перемешивали в течение ночи. Суспензию фильтровали и сушили на воздухе и получали искомое соединение (11,3 г, 90%) в виде бледно-бежевого твердого вещества. δ_н (400 МГц, ДМСО-d₆) 9,06 (s, 2H), 8,30-8,25 (m, 1H), 7,78 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (t, J=73,3 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (d, J=5,7 Гц, 2H), 6,31 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,26 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,84 (d, J=13,8 Гц, 1H), 2,46 (d, J=12,6 Гц, 2H), 2,09 (d, J=12,8 Гц, 2H), 1,07 (s, 3H). ЖХМС [M+H]⁺ 547, ВУ 2,45 мин (методика 7).

Пример 10

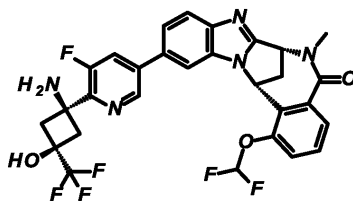


(7R,14R)-11-{6-[цис-1-амино-3-(гидроксиметил)-3-метилциклобутил]-5-фторпиримидин-3-ил}-1-(дифторметокси)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он.

Промежуточный продукт 35 (347 мг, 0,45 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) и при 0°C добавляли 4М раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (2,5 мл). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, повторно растворяли в 1М водном растворе хлористоводородной кислоты и дважды промывали с помощью ДХМ. Водный слой подщелачивали 2М водным раствором гидроксида натрия до pH 10 и экстрагировали тремя порциями

ДХМ. Органические фазы объединяли и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на диоксиде кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 0-100% EtOAc/гексан, затем 0-50% ДХМ/[10% 7н. раствора аммиака в смеси MeOH]) и получали искомое соединение (194 мг, 78%). δ_{H} (300 МГц, DMSO- d_6) 9,15 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,62 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,23 (dd, $J=6,5, 2,8$ Гц, 1H), 7,96-7,39 (m, 7H), 6,36 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,89 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,75 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,49-2,43 (m, 2H), 2,14 (d, $J=12,6$ Гц, 2H), 0,94 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 550,0, ВУ 1,68 мин (методика 1). ЖХМС (ЭР+) $[M+H]^+$ 550,2, ВУ 1,46 мин (методика 2).

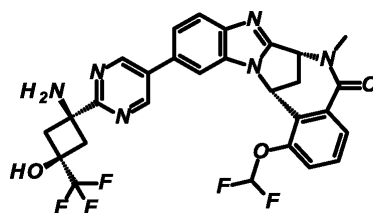
Пример 11



(7R,14R)-11-{6-[цис-1-амино-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил]-5-фторпиридин-3-ил}-1-(дифторметокси)-6-метил-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он.

Раствор хлорида водорода в 1,4-диоксане (4М, 8,72 мл) при перемешивании при КТ добавляли к раствору промежуточного продукта 43 (823 мг, 1,16 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч, затем концентрировали в вакууме. Полученное почти белое твердое вещество растворяли в MeOH (10 мл) и загружали в ионообменный картридж (SCX-2), который промывали с помощью MeOH (2×15 мл). Вещество элюировали 2,0М раствором аммиака в MeOH (3×15 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Обработка неочищенного остатка (смесь транс/цис-изомеров, 642 мг) с помощью колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой диоксида кремния (элюирование в градиентном режиме с использованием 10-23% ацетонитрила в воде с добавлением 0,1% муравьиной кислоты) давала фракцию, элюирующуюся первой (транс-изомер, 295 мг), в виде непрозрачного смолообразного вещества, которое суспендировали в смеси ацетонитрил-вода состава 1:1 (4 мл) и обрабатывали 1М водным раствором хлористоводородной кислоты (538 мкл). Полученный раствор сушили вымораживанием и получали транс-изомер (298 мг, 42%) в виде бесцветного твердого вещества. Фракцию, элюирующуюся второй (цис-изомер), концентрировали в вакууме и повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (при элюировании с помощью 0-100% ацетонитрила в воде с добавлением 0,1% муравьиной кислоты). Полученное почти белое твердое вещество (моноформат) растворяли в MeOH (15 мл) и загружали в ионообменную колонку (SCX-2). Вещество промывали с помощью MeOH (2×15 мл) и элюировали 2,0М раствором аммиака в MeOH (3×15 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное непрозрачное стеклообразное вещество (свободное основание, 147 мг) суспендировали в смеси ацетонитрил-вода состава 1:1 (4 мл) и обрабатывали 1М водным раствором хлористоводородной кислоты (268 мкл). Полученный раствор сушили вымораживанием и получали искомое соединение (цис-изомер, 144 мг, 21%) в виде бесцветного твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, CD₃OD) 8,84 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,46-8,39 (m, 1H), 8,07 (dd, $J=12,1, 1,8$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,83 (dd, $J=8,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,51-7,21 (m, 1H), 6,64 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,48 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,58 (d, $J=15,1$ Гц, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,05 (d, $J=13,9$ Гц, 1H), 2,76 (d, $J=15,3$ Гц, 2H). ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ 604,2, ВУ 2,04 мин (методика 11).

Пример 12

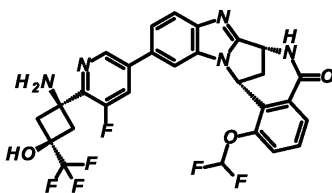


(7R,14R)-11-{2-[цис-1-амино-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил]пиримидин-5-ил}-1-(дифторметокси)-6-метил-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он.

Раствор хлорида водорода в 1,4-диоксане (4М, 5,15 мл) при перемешивании при температуре окружающей среды добавляли к раствору промежуточного продукта 46 (474 мг, 0,69 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное почти белое твердое вещество растворяли в MeOH (10 мл) и загружали в ионообменную колонку (SCX-2), которую промывали с помощью MeOH (2×25 мл). Вещество элюировали 2,0М раствором аммиака в MeOH (3×15 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка неочищенного остатка (смесь транс/цис-изомеров, 396 мг) с помощью препаративной ВЭЖХ (при элюировании с помощью 0-100% муравьиной кислоты в ацетонитриле) давала фракцию, элюирующуюся первой (транс-изомер), которую концентрировали в вакууме, затем растворяли в MeOH (5 мл) и загружали в ионообменную колонку (SCX-2). Колонку промывали с помощью MeOH (2×15 мл) и вещество элюировали 2,0М раствором ам-

миака в MeOH (3×15 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное непрозрачное стеклообразное вещество (свободное основание, 215 мг) суспендировали в смеси ацетонитрил-вода состава 1:1 (4 мл) и обрабатывали 1М водным раствором хлористоводородной кислоты (400 мкл). Полученный раствор сушили вымораживанием и получали транс-изомер (203 мг, 47%) в виде бесцветного твердого вещества. Фракцию, элюирующуюся второй (цис-изомер), концентрировали в вакууме, затем растворяли в MeOH (5 мл) и загружали в ионообменную колонку (SCX-2). Колонку промывали с помощью MeOH (2×15 мл) и вещество элюировали 2,0М раствором аммиака в MeOH (3×15 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное непрозрачное стеклообразное вещество (свободное основание, 118 мг) суспендировали в смеси ацетонитрил-вода состава 1:1 (2 мл) и обрабатывали 1М водным раствором хлористоводородной кислоты (222 мкл). Полученный раствор сушили вымораживанием и получали искомое соединение (цис-изомер, 118 мг, 24%) в виде бесцветного твердого вещества. δ_H (500 МГц, CD_3OD) 9,19 (s, 2H), 8,44-8,36 (m, 1H), 8,00 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,81-7,72 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,49-7,21 (m, 1H), 6,59 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,42 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,01 (d, J=13,9 Гц, 1H), 2,67-2,59 (m, 2H). ЖХМС (ПЭР) $[M+H]^+$ 587,2, ВУ 1,95 мин (методика 11).

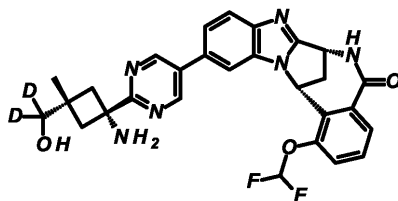
Пример 13



(7R,14R)-11-{6-[цис-1-амино-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил]-5-фторпиримидин-3-ил}-1-(дифторметокси)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он.

К раствору промежуточного продукта 48 (440 мг, 0,55 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли 4М раствор хлорида водорода в 1,4-диоксане (4,14 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток в смеси ДХМ/MeOH загружали в ионообменную колонку (SCX-2). Колонку промывали с помощью MeOH (50 мл) и продукт элюировали 2М раствором аммиака в MeOH (50 мл). Неочищенное вещество (смесь транс/цис-изомеров, 350 мг) очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Фракцию, содержащую цис-изомер, суспендировали в смеси ацетонитрил-вода состава 1:1 (4 мл) и обрабатывали 4М раствором хлорида водорода в 1,4-диоксане (300 мкл). Раствор сушили вымораживанием и получали искомое соединение (гидрохлорид, 132 мг, 38%) в виде почти белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, CD_3OD) 8,82 (t, J=1,6 Гц, 1H), 8,36 (dd, J=7,2, 2,2 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=12,2, 1,8 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,58-7,17 (m, 3H), 6,60 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,15-5,05 (m, 1H), 3,66-3,53 (m, 3H), 2,93 (d, J=13,5 Гц, 1H), 2,79-2,71 (m, 2H). ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ 590,1, ВУ 1,65 мин (методика 11).

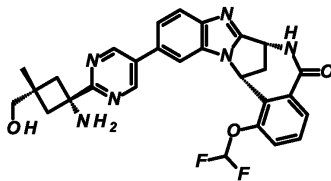
Пример 14



(7R,14R)-11-(2-{цис-1-амино-3-[гидрокси(дидейтеро)метил]-3-метилциклобутил}пиримидин-5-ил)-1-(дифторметокси)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он.

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 56 (500 мг, 0,66 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4М раствор хлорида водорода в 1,4-диоксане (0,66 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное почти белое твердое вещество очищали с использованием картриджа с 20 г SCX-2 (при элюировании 2М раствором аммиака в метаноле). Полученное почти белое твердое вещество дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (10-60% ацетонитрила в воде (+ 0,1% муравьиной кислоты)). Соответствующие фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное бесцветное смолообразное вещество суспендировали в смеси ацетонитрил:вода состава 1:1 и добавляли 1М раствор HCl (1,3 экв.). Полученный раствор сушили вымораживанием и получали искомое соединение, гидрохлорид (199 мг), в виде белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, $DMCO-d_6$) 9,22 (s, 2H), 9,19 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,77 (s, 3H), 8,26-8,20 (m, 1H), 7,87-7,54 (m, 4H), 7,55-7,49 (m, 2H), 6,40 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,96 (t, J=6,9 Гц, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 2,78 (d, J=13,3 Гц, 1H), 2,62 (d, J=14,0 Гц, 2H), 2,53-2,51 (m, 2H), 1,21 (s, 3H). ЖХМС (ИЭР+) $[M+H]^+$ 535,3, ВУ 2,25 мин (методика 1).

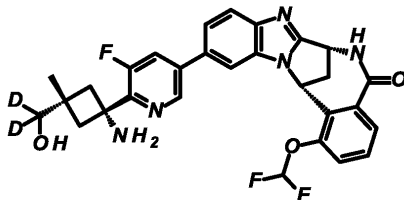
Пример 15



(7R,14R)-11-{2-[цис-1-амино-3-(гидроксиметил)-3-метилциклобутил]пиримидин-5-ил}-1-(дифторметокси)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он.

К раствору промежуточного продукта 57 (180 мг, 0,24 ммоль) в этаноле (12 мл) при 0°C добавляли 4М раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (2,5 мл, 10 ммоль). Реакционную смесь нагревали при КТ и перемешивали в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в 1М водном растворе HCl и промывали с помощью ДХМ (2×2,5 мл). Водный слой подщелачивали 2М водным раствором NaOH до pH 10 и экстрагировали с помощью ДХМ (2×2,5 мл). Органические фазы объединяли и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-100% EtOAc в гексане, затем 0-20% MeOH и 10% 7н. раствора аммиака в ДХМ) и получали искомое соединение (62 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. δ_H (300 МГц, ДМСО- d_6) 9,15 (d, J=6,8 Гц, 1H), 9,05 (s, 2H), 8,23 (dd, J=5,9, 3,6 Гц, 1H), 7,81-7,66 (m, 2H), 7,77 (t, J 48 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,55-7,41 (m, 2H), 6,37 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,50 (br s, 1H), 4,90 (t, J=6,7 Гц, 1H), 3,50 (dd, J=13,6, 6,9 Гц, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,75 (d, J=13,5 Гц, 1H), 2,44 (d, J=12,9 Гц, 2H), 2,09 (d, J=12,9 Гц, 2H), 1,07 (s, 3H). ЖХМС (ИЭР+) $[M+H]^+$ 533, ВУ 1,51 мин (методика 1).

Пример 16

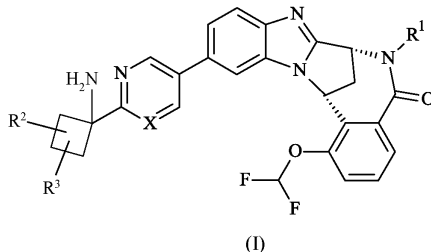


(7R,14R)-11-(6-{цис-1-амино-3-[гидрокси-(дидейтеро)метил]-3-метилциклобутил}-5-фторпиримидин-3-ил)-1-(дифторметокси)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он.

Промежуточный продукт 59 (130 мг, 0,17 ммоль) растворяли в 1,4-диоксан (3 мл) и добавляли 4М раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (0,9 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем разбавляли метанолом (3 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с использованием картриджа с 10 г SCX (при элюировании 2М раствором аммиака в метаноле). Остаток растворяли в смеси ацетонитрил:вода состава 1:1 (~5 мл), затем обрабатывали водным раствором HCl (1,2 экв.) и сушили вымораживанием и получали искомое соединение, гидрохлорид (80 мг, 79%), в виде почти белого твердого вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 9,16 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,85-8,77 (m, 1H), 8,67 (s, 3H), 8,24 (dd, J=6,3, 3,1 Гц, 1H), 8,15 (dd, J=12,7, 1,8 Гц, 1H), 7,87-7,54 (m, 4H), 7,54-7,48 (m, 2H), 6,37 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,93 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 2,77 (d, J=13,3 Гц, 1H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,57 (d, J=13,5 Гц, 2H), 1,08 (s, 3H). ЖХМС (ИЭР+) $[M+H]^+$ 552,5, ВУ 1,99 мин (методика 1).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



в которой

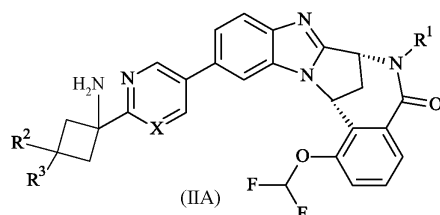
X обозначает N или C-F;

R^1 обозначает водород или метил;

R^2 обозначает водород, метил или трифторметил; и

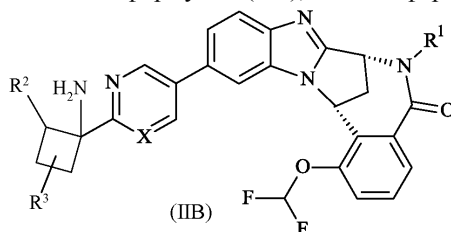
R^3 обозначает водород, цианогруппу, гидроксигруппу или гидроксиметил.

2. Соединение по п.1, представленное формулой (IIA), или его фармацевтически приемлемая соль



в которой X, R¹, R² и R³ являются такими, как определено в п. 1.

3. Соединение по п. 1, представленное формулой (IIВ), или его фармацевтически приемлемая соль



в которой X, R¹, R² и R³ являются такими, как определено в п. 1.

4. Соединение по п. 1, выбранное из числа следующих:

- цис-3-амино-3-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метано-бензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]пиримидин-2-ил}-1-метилциклобутанкарбонитрил;
- цис-3-амино-3-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]пиримидин-2-ил}-1-метилциклобутанкарбонитрил;
- цис-3-амино-3-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метано-бензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]-3-фторпиримидин-2-ил}-1-метилциклобутанкарбонитрил;
- цис-3-амино-3-{5-[(7R,14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-11-ил]-3-фторпиримидин-2-ил}-1-метилциклобутанкарбонитрил;
- (7R,14R)-11-{6-[(1S,2R)-1-амино-2-метилциклобутил]-5-фторпиримидин-3-ил}-1-(дифторметокси)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он;
- (7R,14R)-11-{6-[(1R,2S)-1-амино-2-метилциклобутил]-5-фторпиримидин-3-ил}-1-(дифторметокси)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он;
- (7R,14R)-11-{2-[(1-аминоциклобутил)пиримидин-5-ил]-1-(дифторметокси)-6-метил-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он;
- (7R,14R)-11-{6-[(цис-1-амино-3-гидрокси-3-метилциклобутил)-5-фторпиримидин-3-ил]-1-(дифторметокси)-6-метил-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он;
- (7R,14R)-11-{6-[(цис-1-амино-3-гидрокси-3-метилциклобутил)-5-фторпиримидин-3-ил]-1-(дифторметокси)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он;
- (7R,14R)-11-{2-[(цис-1-амино-3-(гидроксиметил)-3-метилциклобутил)пиримидин-5-ил]-1-(дифторметокси)-6-метил-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он;
- (7R,14R)-11-{6-[(цис-1-амино-3-(гидроксиметил)-3-метилциклобутил)-5-фторпиримидин-3-ил]-1-(дифторметокси)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он;
- (7R,14R)-11-{6-[(цис-1-амино-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-5-фторпиримидин-3-ил]-1-(дифторметокси)-6-метил-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он;
- (7R,14R)-11-{2-[(цис-1-амино-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)пиримидин-5-ил]-1-(дифторметокси)-6-метил-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он;
- (7R,14R)-11-{6-[(цис-1-амино-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-5-фторпиримидин-3-ил]-1-(дифторметокси)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он;
- (7R,14R)-11-(2-{цис-1-амино-3-[гидрокси-(дидейтеро)метил]-3-метилциклобутил)пиримидин-5-ил)-1-(дифторметокси)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он;
- (7R,14R)-11-{2-[(цис-1-амино-3-(гидроксиметил)-3-метилциклобутил)пиримидин-5-ил]-1-(дифторметокси)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он и
- (7R,14R)-11-(6-{цис-1-амино-3-[гидрокси-(дидейтеро)метил]-3-метилциклобутил}-5-фторпиримидин-3-ил)-1-(дифторметокси)-6,7-дигидро-7,14-метанобензимидазо[1,2-b][2,5]бензодиазацин-5(14H)-он.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

6. Фармацевтическая композиция по п. 5, дополнительно содержащая дополнительный фармацевтически активный ингредиент.

7. Применение соединения формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α .

8. Применение соединения формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоим-

мунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, заболевания глаз или онкологического заболевания.

9. Способ лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции $TNF\alpha$, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

10. Способ лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, заболевания глаз или онкологического заболевания, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
