

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044967**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.18

(21) Номер заявки
202091930

(22) Дата подачи заявки
2019.02.14

(51) Int. Cl. **C07D 513/22** (2006.01)
C07D 515/22 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(54) **МАКРОЦИКЛЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ МУКОВИСЦИДОЗНОГО
ТРАНСМЕМБРАННОГО РЕГУЛЯТОРА ПРОВОДИМОСТИ, ИХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, ПРИМЕНЕНИЕ ИХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
МУКОВИСЦИДОЗА И СПОСОБ ИХ ИЗГОТОВЛЕНИЯ**

(31) **62/631,453**

(32) **2018.02.15**

(33) **US**

(43) **2021.03.31**

(86) **PCT/US2019/018042**

(87) **WO 2019/161078 2019.08.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

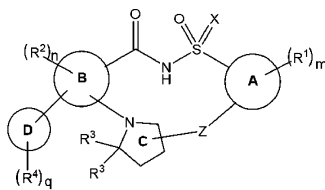
**Ричард, Фримен Брайан, Гирмэ
Сенэ Ж., Гротенхейс Петер, Гулевич
Антон В., Адида Руа Сара Сабина, Ся
Клара Куанг-Цзюй, Кан Пин, Кхатуня
Харипада, Маккартни Джейсон,
Миллер Марк Томас, Параселли
Прасуна, Пьер Фабрис, Свифт
Сара И., Термин Андреас, Ю Джонни,
Фогель Карл Ф., Чжоу Цзинлань (US)**

(72) Изобретатель:
**Клеменс Джереми Дж., Абела
Александр Расселл, Андерсон Кори
Дон, Буш Бретт Б., Чэнь Вэйчао
Джордж, Кливленд Томас, Кун Тимоти**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **US-A1-2016095858
WO-A1-2017173274
WO-A1-2018064632
WO-A1-2018107100**

(57) Раскрыты соединения формулы (I)



(I),

их фармацевтически приемлемые соли и дейтерированные производные любого из вышеперечисленных. Также раскрыты содержащие их фармацевтические композиции, способы лечения муковисцидоза с их применением и способы их изготовления.

B1**044967****044967****B1**

Заявка на данный патент испрашивает приоритет предварительной заявки США 62/631,453, поданной 15 февраля 2018 г., раскрытие которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В настоящем документе раскрывается модулятор регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), фармацевтические композиции, содержащие модулятор, способы лечения муковисцидоза и способ изготовления модулятора.

Муковисцидоз (МВ) представляет собой рецессивное генетическое заболевание, которым страдают около 70000 детей и взрослых во всем мире. Несмотря на прогресс в лечении МВ, полного излечения нет.

У пациентов с МВ мутации в CFTR, эндогенно экспрессируемом в респираторном эпителии, приводят к снижению секреции апикального аниона, вызывая дисбаланс в транспорте ионов и жидкости. Результирующее снижение транспорта анионов способствует накоплению слизи в легких и сопутствующим микробным инфекциям, которые в конечном итоге вызывают смерть у пациентов с МВ. В дополнение к респираторным заболеваниям, пациенты с МВ обычно страдают желудочно-кишечными проблемами и недостаточностью поджелудочной железы, которые, если их не лечить, приводят к смерти. Кроме того, большинство мужчин с муковисцидозом бесплодны, а у женщин с муковисцидозом снижается фертильность.

Анализ последовательности гена CFTR выявил разнообразные мутации, вызывающие заболевания (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863-870; а также Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). На сегодняшний день выявлено более 2000 мутаций в гене CF; в настоящее время база данных CFTR2 содержит информацию только по 322 из этих идентифицированных мутаций, при этом имеется достаточно доказательств, чтобы определить 281 мутацию как вызывающую заболевание. Наиболее распространенной вызывающей заболевание мутацией является делеция фенилаланина в положении 508 аминокислотной последовательности CFTR, и ее обычно называют мутацией F508del. Эта мутация возникает примерно в 70% случаев муковисцидоза и связана с тяжелым заболеванием.

Делеция остатка 508 в CFTR препятствует правильному сворачиванию зарождающегося белка. Это приводит к неспособности мутантного белка выходить из эндоплазматического ретикулума (ER) и перемещаться к плазматической мембране. В результате число каналов CFTR для транспорта анионов, присутствующих в мембране, значительно меньше, чем наблюдается в клетках, экспрессирующих CFTR дикого типа, т.е. CFTR, не имеющих мутаций. В дополнение к нарушенной миграции, мутация приводит к дефектам воротного механизма ионных каналов. Вместе уменьшенное количество каналов в мембране и дефектный воротный механизм ионных каналов приводят к уменьшению транспорта аниона и жидкости через эпителий. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Дефектные каналы из-за мутации F508del все еще функционируют, хотя и менее функциональны, чем каналы CFTR дикого типа. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). В дополнение к F508del, другие вызывающие заболевание мутации в CFTR, которые приводят к дефектной миграции, синтезу и/или воротный механизм ионных каналов может быть повышен или понижен для изменения секреции анионов и изменения прогрессирования и/или тяжести заболевания.

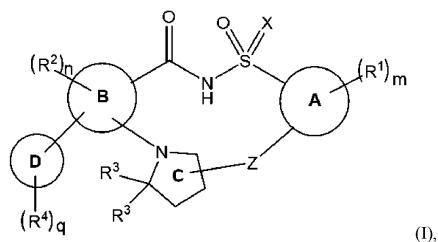
CFTR представляет собой ЦАМФ/АТФ-опосредованный анионный канал, который экспрессируется в различных типах клеток, в том числе в клетках абсорбционного и секреторного эпителия, где он регулирует поток анионов через мембрану, а также активность других ионных каналов и белков. В эпителиальных клетках нормальное функционирование CFTR имеет решающее значение для поддержания транспорта электролита по всему организму, включая дыхательные и пищеварительные ткани. CFTR состоит из приблизительно 1480 аминокислот, которые кодируют белок, который состоит из tandemного повтора трансмембранных доменов, каждый из которых содержит шесть трансмембранных спиралей и нуклеотидсвязывающий домен. Два трансмембранных домена связаны между собой большим, полярным, регуляторным (R)-доменом с множественными сайтами фосфорилирования, которые регулируют активность каналов и клеточную миграцию.

Транспорт хлоридов осуществляется за счет скоординированной активности ENaC и CFTR, присутствующих на апикальной мембране и $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазного}$ насоса и Cl^- каналов, экспрессируемых на базолатеральной поверхности клетки. Вторичный активный транспорт хлорида с внутренней стороны приводит к накоплению внутриклеточного хлорида, который затем может пассивно покинуть клетку через Cl^- каналы, что приводит к векторному транспорту. Расположение $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-\text{K}^+$ котранспортера, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазного}$ насоса и K^+ каналов базолатеральной поверхности на базолатеральной поверхности и CFTR на внутренней стороне координируют секрецию хлорида через CFTR на внутренней стороне. Поскольку вода, вероятно, никогда активно не транспортируется сама по себе, ее поток через эпителий зависит от крошечных трансэпителиальных осмотических градиентов, генерируемых объемным потоком натрия и хлорида.

Соответственно, существует необходимость в новых способах лечения заболеваний, опосредованных CFTR.

В настоящем документе раскрыты новые соединения, включая соединения формул (I), (II-A), (II-B),

(III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C) и (VI-D), их фармацевтически приемлемые соли и дейтерированные производные любого из вышеизложенного. Например, соединения формулы (I) могут быть описаны как:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

кольцо А представляет собой фенил, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

кольцо В представляет собой пиридиныльное кольцо;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

X представляет собой O, NH или N(C₁-C₄-алкил);

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R³ представляет собой метил;

каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и -(Y)_k-R⁷ групп, или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1, 2, 3 или 4; и

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, галогенов, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-алкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D в формуле (I) представляет собой пиридин-2(1H)-он, пирролидин-2-он или имидазолидин-2-он.

Также в данном документе раскрыты фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно из новых соединений, описанных в данном документе, и/или по меньшей мере одну его фармацевтически приемлемую соль, причем эти композиции могут дополнительно включать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент и/или по меньшей мере один носитель. Также раскрыты способы лечения муковисцидоза, опосредованного CFTR, включающие введение по

меньшей мере одного из новых соединений, описанных в данном документе, и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли, необязательно как часть фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один дополнительный компонент, у субъекта, нуждающегося в этом.

Также раскрыты способы лечения муковисцидоза, опосредованного CFTR, включающие введение по меньшей мере одного из новых соединений, описанных в данном документе, и/или по крайней мере одной его фармацевтически приемлемой соли, (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамида (соединение II) и N-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамида (соединение III), необязательно как часть по меньшей мере одной фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один дополнительный компонент, у пациента, нуждающегося в этом.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 показывает структуры неограничивающих примеров новых соединений, раскрытых в данном документе.

Фиг. 2 представляет собой репрезентативный список мутаций CFTR.

Определения

Используемый в данном документе термин "алкильная группа" относится к насыщенному алифатическому углеводороду (содержащему, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода). Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными, разветвленными или неразветвленными.

Используемый в данном документе термин "галогеналкильная группа" относится к алкильной группе, замещенной одним или несколькими атомами галогена.

Используемый в данном документе термин "циклоалкильная группа" относится к циклическому неароматическому углеводороду, содержащему от 3 до 12 атомов углерода в кольце (например, например, от 3 до 10 атомов углерода). Циклоалкильные группы включают моноциклические, бициклические, трициклические, полициклические, мостиковые, конденсированные и спироциклические кольца, включая моноспиро и диспиро кольца. Неограничивающими примерами циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, адамантил, норборнил, спиро[2.2]пентан и диспиро[2.0.2.1]гептан. Циклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

Используемый в данном документе термин "алкоксигруппа" относится к алкильной или циклоалкильной группе, ковалентно связанной с атомом кислорода. Алкоксигруппы могут быть замещенными или незамещенными, разветвленными или неразветвленными.

Используемый в данном документе термин "галогеналкоксильная группа" относится к алкоксигруппе, замещенной одним или несколькими атомами галогена.

Используемый в данном документе термин "гетероарильное кольцо" относится к ароматическому кольцу, содержащему по меньшей мере один кольцевой атом, который является гетероатомом, таким как O, N или S.

Используемый в данном документе термин "гетероциклическое кольцо" относится к неароматическому углеводороду, содержащему от 3 до 12 атомов в кольце (например, от 3 до 10 атомов), содержащему по меньшей мере один атом кольца, который является гетероатомом, таким как O, N или S. "Гетероциклические" кольца включают моноциклические, бициклические, трициклические, полициклические, мостиковые, конденсированные и спиро-кольца, включая моноспиро- и диспиро-кольца.

Примеры защитных групп для азота включают, например, трет-бутилкарбамат (Boc), бензил (Bn), пара- метоксибензил (PMB), тетрагидропиранил (THP), 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), бензилкарбамат (Cbz), метилкарбамат, этилкарбамат, 2,2,2-трихлорэтилкарбамат (Troc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), аллилкарбамат (Aloc или Alloc), формамид, ацетамид, бензамид, аллиламин, трифторацетамид, трифенилметиламин, бензилиденамин и п-толуолсульфонамид. Полный список защитных групп азота можно найти в Wuts, P. G. M. "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition," 2014, John Wiley and Sons.

"Замещенный", перед которым стоит термин "необязательно" или нет, указывает, что по меньшей мере один водород в "замещенной" группе заменен заместителем. Если не указано иное, "необязательно замещенная" группа может иметь подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и когда более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть одинаковым или отличающимся в каждой позиции.

Используемый в данном документе термин "дейтерированное производное" означает ту же химическую структуру, но с одним или несколькими атомами водорода, замененными атомом дейтерия.

Используемый в данном документе термин "CFTR" означает регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе.

Используемый в данном документе термин "мутации" может относиться к мутациям в гене CFTR или белке CFTR. "Мутация гена CFTR" относится к мутации в гене CFTR, а "мутация белка CFTR" относится к мутации в белке CFTR. Генетический дефект или мутация, или изменение нуклеотидов в гене в

целом приводит к мутации в белке CFTR, транслируемой с этого гена, или к сдвигу рамки.

Термин "F508del" относится к мутантному белку CFTR, в котором отсутствует аминокислота фенилаланин в положении 508.

В данном контексте пациент, который является "гомозиготным" по мутации конкретного гена, имеет одинаковую мутацию по каждому аллелю.

В данном контексте пациент, который является "гетерозиготным" по мутации конкретного гена, имеет эту мутацию на одном аллеле и другую мутацию на другом аллеле.

Используемый в данном документе термин "модулятор" относится к соединению, которое увеличивает активность биологического соединения или молекулы, такой как белок. Например, модулятор CFTR - это соединение, которое увеличивает активность CFTR. Увеличение активности в результате модулятора CFTR включает, но не ограничивается ими, соединения, которые корректируют, потенцируют, стабилизируют и/или усиливают CFTR.

Используемый в данном документе термин "корректор CFTR" относится к соединению, которое облегчает процессинг и транспортировку CFTR для увеличения количества CFTR на поверхности клетки. Соединения формул (I), (II-A), (II-B), (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C) и (VI-D), соединение II, соединение IV и их фармацевтически приемлемые соли, раскрытые в данном документе, являются корректорами CFTR.

Используемый в данном документе термин "усилитель CFTR" относится к соединению, которое увеличивает активность канала белка CFTR, расположенного на поверхности клетки, что приводит к усилению транспорта ионов. Соединение III, раскрытое в данном документе, является усилителем CFTR.

Используемый в данном документе термин "активный фармацевтический ингредиент" ("API") относится к биологически активному соединению.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солевой форме соединения по данному раскрытию, где соль нетоксична. Фармацевтически приемлемые соли соединений по данному раскрытию включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, С.М. Берге и др. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19.

Используемый в данном документе термин "аморфный" относится к твердому материалу, не имеющему дальнего порядка в положении молекул. Аморфные твердые вещества, как правило, представляют собой переохлажденные жидкости, в которых молекулы расположены случайным образом, так что нет четко определенного расположения, например молекулярной упаковки, и отсутствует дальний порядок. Аморфные твердые вещества обычно изотропны, т. е. проявляют одинаковые свойства во всех направлениях и не имеют определенных температур плавления. Например, аморфный материал представляет собой твердый материал, не имеющий характерных острых кристаллических пиков на диаграмме порошковой дифракции рентгеновских лучей (XRPD) (т.е. не является кристаллическим в соответствии с определением посредством XRPD). Вместо этого на его XRPD-диаграмме появляется один или несколько широких пиков (например, гало). Широкие пики характерны для аморфного твердого тела. См. US 2004/0006237 для сравнения XRPD аморфного материала и кристаллического материала.

Используемый в данном документе термин "по существу аморфный" относится к твердому материалу, имеющему слабый дальний порядок или не имеющий дальнего порядка в положении молекул. Например, практически аморфные материалы имеют кристалличность менее 15% (например, кристалличность менее 10% или кристалличность менее 5%). Также следует отметить, что термин "по существу аморфный" включает дескриптор "аморфный", который относится к материалам, не имеющим (0%) кристалличности.

Используемый в данном документе термин "дисперсия" относится к дисперсной системе, в которой одно вещество, дисперсная фаза, распределено в дискретных единицах по всему второму веществу (непрерывная фаза или носитель). Размер дисперсной фазы может значительно варьироваться (например, коллоидные частицы размером от нанометра до нескольких микрон). Как правило, дисперсные фазы могут быть твердыми веществами, жидкостями или газами. В случае твердой дисперсии как дисперсная, так и непрерывная фазы являются твердыми. В применении для фармацевтических целей твердая дисперсия может включать кристаллическое лекарственное средство (дисперсная фаза) в аморфном полимере (непрерывная фаза); или, альтернативно, аморфное лекарственное средство (дисперсная фаза) в аморфном полимере (непрерывная фаза). В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая дисперсия включает полимер, составляющий дисперсную фазу, а лекарственное средство составляет непрерывную фазу. Или твердая дисперсия включает лекарственное средство, составляющее дисперсную фазу, а полимер составляет непрерывную фазу.

Термины "пациент" и "субъект" используются взаимозаменяемо и относятся к животному, включая человека.

Термины "эффективная доза" и "эффективное количество" используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к тому количеству соединения, которое дает желаемый эффект, для которого его вводят (например, ослабление МВ или симптома МВ или уменьшение тяжести МВ или симптома

МВ). Точное количество эффективной дозы будет зависеть от цели лечения и будет установлено специалистом в данной области с использованием известных методик (см., например, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

Используемые в данном документе термины "лечение", "лечить" и т.п. обычно означают облегчение МВ или его симптомов или уменьшение тяжести МВ или его симптомов у субъекта. "Лечение" в контексте настоящего описания включает, но не ограничивается ими, следующее: усиление роста субъекта, увеличение веса, уменьшение слизи в легких, улучшение функции поджелудочной железы и/или печени, уменьшение инфекций грудной клетки и/или уменьшение кашля или одышки. Улучшение или уменьшение тяжести любого из этих симптомов можно легко оценить стандартными методами и методами, известными в данной области.

Используемый в данном документе термин "в сочетании с" при применении в отношении двух или более соединений, агентов или дополнительных активных фармацевтических ингредиентов означает введение пациенту двух или более соединений, агентов или активных фармацевтических ингредиентов до, одновременного с или после друг друга.

Термины "около", "примерно" и "приблизительно", когда они используются в связи с дозами, количествами или массовыми процентами ингредиентов композиции или лекарственной формы, включают значение указанной дозы, количества или массовых процентов или диапазон дозы, количества или массового процента, которые, как признается специалистом в данной области, обеспечивают фармакологический эффект, эквивалентный таковому, полученному от указанной дозы, количества или массового процента.

Обычный специалист в данной области поймет, что, когда раскрывается количество "соединения или его фармацевтически приемлемой соли", количество фармацевтически приемлемой солевой формы соединения является количеством, эквивалентным концентрации свободного основания соединения. Следует отметить, что раскрытые в данном документе количества соединений или их фармацевтически приемлемых солей основаны на их форме свободного основания. Например, "10 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы (I) и его фармацевтически приемлемых солей" включает 10 мг соединения формулы (I) и концентрацию фармацевтически приемлемой соли соединений формулы (I), эквивалентную 10 мг соединения формулы (I).

Подходящими фармацевтически приемлемыми солями являются, например, соли, раскрытые в SM Berge, et al. *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. Например, в табл. 1 этой статьи представлены следующие фармацевтически приемлемые соли:

Таблица 1

Ацетат	Гидробромид	Стеарат
Бензолсульфонат	Гидрохлорид	Субацетат
Бензоат	Гидроксинафтоат	Сукцинат
Бикарбонат	Иодид	Сульфат
Битартрат	Изетионат	Таннат
Бромид	Лактат	Тартрат
Эдетат кальция	Лактобионат	Теоциат
Камзилат	Малат	Триэтиодид
Карбонат	Малеат	Бензатин
Хлорид	Манделат	Хлорпрокаин
Цитрат	Мезилат	Холин
Дигидрохлорид	Метилбромид	Диэтаноламин
Эдетат	Метилнитрат	Этилендиамин
Эдисилят	Метилсульфат	Меглумин
Эстолат	Мукат	Прокаин
Эзилат	Напсилат	Алюминий
Фумарат	Нитрат	Кальций
Глюцептат	Памоат (Эмбонат)	Литий
Глюконат	Пантотенат	Магний
Глутамат	Фосфат/дифосфат	Калий

Гликоллиларсанилат	Полигалактуронат	Натрий
Гексилрезорцинат	Салицилат	Цинк
Гидрабамин		

Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей, полученных из соответствующих кислот, включают: соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота или хлорная кислота; соли, образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота; а также соли, образованные с использованием других методов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают адипатную, альгинатную, аскорбатную, аспартатную, бензолсульфонатную, бензоатную, бисульфатную, боратную, бутиратную, камфоратную, камфорсульфонатную, цитратную, циклопентанпропионатную, диглюконатную, додецилсульфатную, этансульфонатную, формиатную, fumarатную, глюкогептонатную, глицерофосфатную, глюконатную, полусульфатную, гептаноатную, гексаноатную, гидроидидную, 2-гидроксид-этансульфонатную, лактобионатную, лактатную, лауратную, лаурилсульфатную, малатную, малеатную, малонатную, метансульфонатную, 2-нафталинсульфонатную, никотинатную, нитратную, олеатную, оксалатную, пальмитатную, памоатную, пектинатную, персульфатную, 3-фенилпропионатную, фосфатную, пикратную, пивалатную, пропионатную, стеаратную, сукцинатную, сульфатную, тартратную, тиоцианатную, п-толуолсульфонатную, ундеканатную и валератную соли. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммониевые и $N^+(C_{1-4} \text{ алкильные})_4$ соли. Это раскрытие также предусматривает кватернизацию любых основных азотсодержащих групп соединений, раскрытых здесь. Подходящие неограничивающие примеры солей щелочных и щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций и магний. Другие неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Другие подходящие неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли безилата и глюкозамина.

Точное требуемое количество фармацевтической композиции будет варьироваться от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, серьезности заболевания, конкретного агента, способа его введения и тому подобного. Композиции могут по данному изобретению быть составлены в виде единичной дозированной формы для простоты введения и однородности дозировки. Выражение "стандартная лекарственная форма", используемое в данном документе, относится к физически дискретной единице агента, подходящей для пациента, подлежащего лечению. Однако следует понимать, что общее ежедневное использование соединений и композиций по данному раскрытию будет решаться лечащим врачом в рамках обоснованного медицинского заключения. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента или организма будет зависеть от множества факторов, включая лечение расстройства и тяжесть заболевания; активность используемого конкретного API; используемый конкретный состав; возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и диета пациента; время введения, способ введения и скорость экскреции применяемого конкретного соединения; продолжительность лечения; препараты, используемые в комбинации или совпадающие с применяемым конкретным соединением, и подобные факторы, хорошо известные в медицине. Термин "пациент", используемый в данном документе, означает животное, такое как млекопитающее, и даже более того, такое как человек.

В некоторых вариантах осуществления изобретения раскрытие также направлено на способы лечения с применением меченых изотопами соединений вышеупомянутых соединений, которые имеют такие же структуры, как раскрытые в данном документе, за исключением того, что один или более атомов в нем были заменены атомом или атомами, имеющими атомную массу или массовое число, которое отличается от атомной массы или массового числа атома, которое обычно встречается в природе (изотопная метка). Примеры изотопов, которые являются коммерчески доступными и пригодными для данного раскрытия, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно.

Меченые изотопами соединения и соли можно использовать множеством полезных способов. Они могут подходить для медикаментов и/или различных типов анализов, таких как анализы распределения субстрата в тканях. Например, соединения, меченные тритием (^3H) и/или углеродом-14 (^{14}C), особенно полезны для различных типов анализов, таких как анализы распределения субстрата в тканях, благодаря относительно простому приготовлению и отличной детектируемости. Например, соединения, меченные дейтерием (^2H), являются терапевтически полезными с потенциальными терапевтическими преимуществами по сравнению с соединениями, не меченными ^2H . В общем, соединения и соли, меченные дейтерием (^2H), могут иметь более высокую метаболическую стабильность по сравнению с теми, которые не мечены изотопами, благодаря описанному ниже кинетическому изотопному эффекту. Более высокая мета-

болическая стабильность напрямую выражается в увеличении периода полураспада *in vivo* или в более низких дозировках, что может быть желательно. Изотопно-меченные соединения и соли обычно можно получить, выполнив методики, раскрытые в схемах синтеза и соответствующем описании, в части примера и в части получения в настоящем тексте, заменив неизотопно-меченный реагент легкодоступным изотопно-меченым реагентом.

В некоторых вариантах осуществления меченые изотопами соединения и соли представляют собой меченые дейтерием (^2H). В некоторых конкретных вариантах осуществления меченые изотопами соединения и соли помечены дейтерием (^2H), где один или несколько атомов водорода в них заменены дейтерием. В химических структурах дейтерий представлен как " ^2H " или "D".

Соединения и соли, меченные дейтерием (^2H), могут влиять на окислительный метаболизм соединения посредством первичного кинетического изотопного эффекта. Первичный кинетический изотопный эффект - это изменение скорости химической реакции, которая возникает в результате обмена изотопными ядрами, что, в свою очередь, вызвано изменением энергии основного состояния, необходимой для образования ковалентной связи после этого изотопного обмена. Обмен более тяжелого изотопа обычно приводит к снижению энергии основного состояния химической связи и, таким образом, вызывает уменьшение разрыва связи, ограничивающего скорость. Если разрыв связи происходит в или вблизи области седловой точки вдоль координаты многопродуктовой реакции, соотношения распределения продуктов могут быть существенно изменены. Для объяснения: если дейтерий связан с атомом углерода в незаменимом положении, типичными являются различия в скорости $k_M/k_D=2-7$. Для дальнейшего обсуждения см. SL Harbeson и RD Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417; and T.G. Gant "Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug" J. Med. Chem. 2014, 57, 3595-3611, соответствующие части которого независимо включены в настоящий документ посредством ссылки.

Концентрация изотопов (например, дейтерия), включенных в меченые изотопом соединения и соль по настоящему описанию, может быть определена с помощью коэффициента изотопного обогащения. Термин "фактор изотопного обогащения", используемый в данном документе, означает соотношение между изотопным содержанием и естественным содержанием определенного изотопа. В некоторых вариантах воплощения, если заместитель в соединении по раскрытию обозначается как дейтерий, такое соединение имеет коэффициент изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия не менее 3500 (включение дейтерия 52,5% в каждый обозначенный атом дейтерия), не менее 4000 (включение дейтерия 60%), не менее 4500 (включение дейтерия 67,5%), не менее 5000 (включение дейтерия 75%), не менее 5500 (включение дейтерия 82,5%), не менее 6000 (включение дейтерия 90%), не менее 6333,3 (включение дейтерия 95%), не менее 6466,7 (включение дейтерия 97%), не менее 6600 (включение дейтерия 99%) или не менее 6633,3 (включение дейтерия 99,5%).

При открытии и разработке терапевтических агентов специалист в данной области пытается оптимизировать фармакокинетические параметры при сохранении желаемых свойств *in vitro*. Разумно предположить, что многие соединения с плохими фармакокинетическими профилями подвержены окислительному метаболизму.

Обычный специалист в данной области поймет, что дейтерирование одного или нескольких метаболически лабильных положений в соединении или активном метаболите может привести к улучшению одного или нескольких превосходных свойств DMPK при сохранении биологической активности по сравнению с соответствующими аналогами водорода. Превосходное свойство или свойства DMPK могут влиять на воздействие, период полувыведения, клиренс, метаболизм и/или даже потребности в пище для оптимального всасывания лекарственного препарата. Дейтерирование может также изменить метаболизм в других недейтерированных положениях дейтерированного соединения.

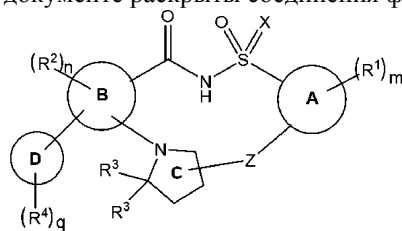
В некоторых вариантах осуществления раскрытие включает дейтерированные производные новых соединений, раскрытых в данном документе, и их фармацевтически приемлемых солей. Неограничивающие примеры дейтерированных соединений раскрыты на фиг. 1.

Каждое соединение, описанное здесь, включая соединения формул (I), (II-A), (II-B), (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C) и (VI-D), соединения II, III и IV, их фармацевтически приемлемые соли и дейтерированные производные любого из вышеперечисленных можно независимо вводить один раз в день, два раза в день или три раза в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (II-A), (II-B), (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C) и (VI-D), их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных любого из вышеперечисленного, вводится один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (II-A), (II-B), (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C) и (VI-D) и их фармацевтически приемлемых солей, и дейтерированных производных любого из вышеперечисленных, вводится два раза в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления по

меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления дейтерированное производное соединения II, III и/или IV или его фармацевтически приемлемая соль используется в любом из этих вариантов.

В некоторых вариантах осуществления от 10 мг до 1500 мг соединения, раскрытого в данном документе, его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного такого соединения или соли вводят ежедневно.

Как указано выше, в данном документе раскрыты соединения формулы (I):



(I).

его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

кольцо A представляет собой фенил, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

кольцо B представляет собой пиридиновое кольцо;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

X представляет собой O, NH или N(C₁-C₄-алкил);

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R³ представляет собой метил;

каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и -(Y)_k-R⁷ групп, или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1, 2, 3 или 4; и

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

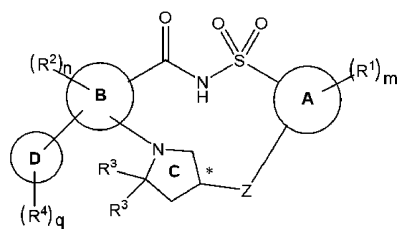
каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, галогенов, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-алкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных

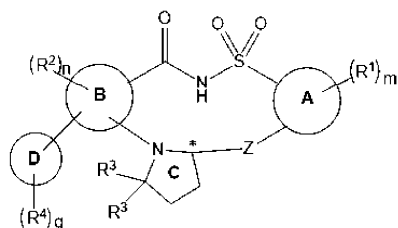
групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы (II-A) или (II-B):



(II-A) или



(II-B).

его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный*, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо A представляет собой фенил, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

кольцо B представляет собой пиридиныльное кольцо;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R^1 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R^3 представляет собой метил;

каждый R^4 независимо выбран из галогенов, гидроксильной группы, оксо группы, циано группы и $-(Y)_k-R^7$ групп, или необязательно два R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и $-NR^a$ - групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1, 2, 3 или 4;

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

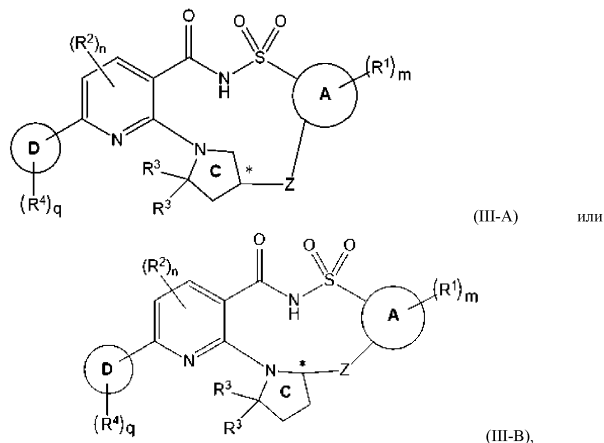
каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, -O- и $-NR^b$ - групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -

галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы (III-A) или (III-B):



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный*, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо A представляет собой фенил, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

кольцо B представляет собой пиридиновое кольцо;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R^1 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R^3 представляет собой метил;

каждый R^4 независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и $-(Y)_k-R^7$ групп или необязательно два R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и $-NR^a$ - групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

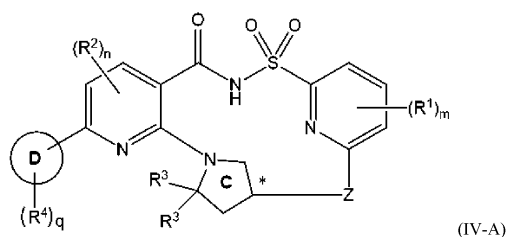
r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, -O- и $-NR^b$ - групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы IV-A:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный*, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

X представляет собой O, NH или N(C₁-C₄-алкил);

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R³ представляет собой метил;

каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и -(Y)_k-R⁷ групп, или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅-циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

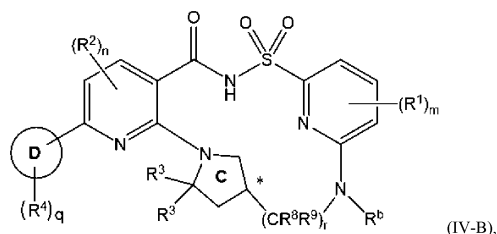
r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы IV-B:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечис-

ленных, где

углерод, помеченный*, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R^1 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R^3 представляет собой метил;

каждый R^4 независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и $-(Y)_k-R^7$ групп, или необязательно два R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов;

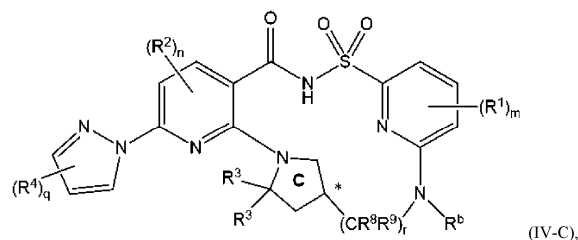
q равно 1 или 2;

г равно 3 или 4;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I представляет собой соединение формулы IV-C:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный*, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

каждый R^1 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R^3 представляет собой метил;

каждый R^4 независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и $-(Y)_k-R^7$ групп, или необязательно два R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, галогеналкильных групп,

гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов;

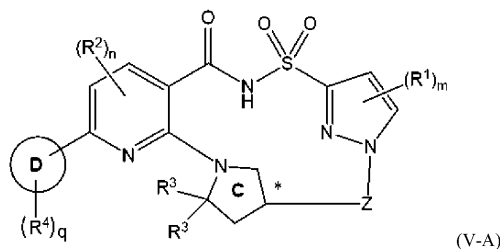
q равно 1 или 2;

г равно 3 или 4;

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы V-A:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный*, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R³ представляет собой метил;

каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и -(Y)_k-R⁷ групп, или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅циклоалкильную группу или оксо;

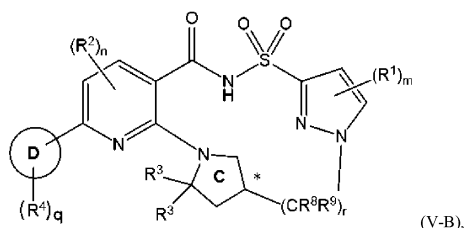
каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где
 r равно 3, 4 или 5;
 каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где
 каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и
 каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.
 В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы V-B:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный*, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R³ представляет собой метил;

каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и -(Y)_k-R⁷ групп, или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

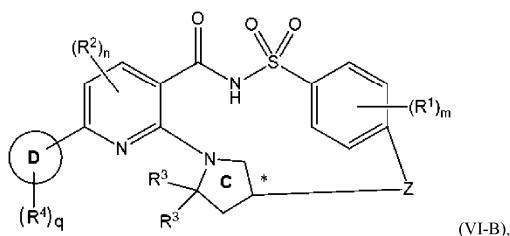
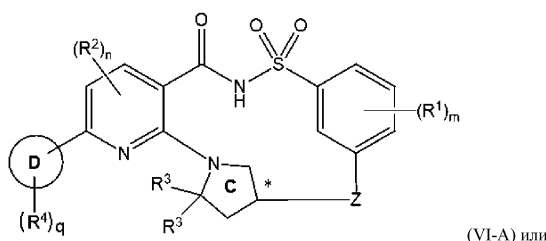
R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

r равно 3, 4 или 5; и

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы VI-A или VI-B:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный*, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R^1 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R^3 представляет собой метил;

каждый R^4 независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и $-(Y)_k-R^7$ групп, или необязательно два R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и $-NR^a$ - групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

Z представляет собой бивалентный линкер формулы $(L)_r$, где

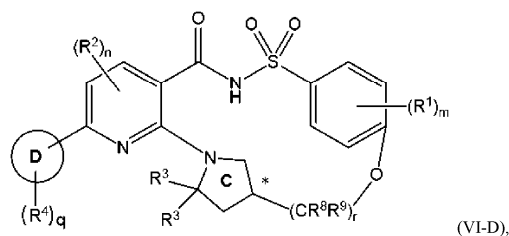
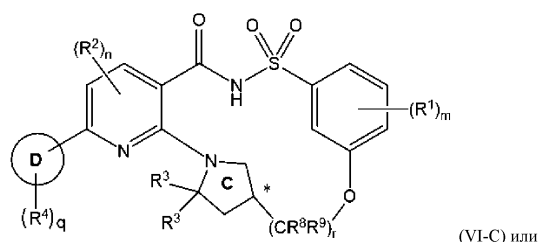
r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, -O- и $-NR^b$ - групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы VI-C или VI-D:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный*, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

X представляет собой O, NH или N(C₁-C₄-алкил);

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R³ представляет собой метил;

каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и -(Y)_k-R⁷ групп, или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из

галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅-циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

r равно 3 или 4; и

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп.

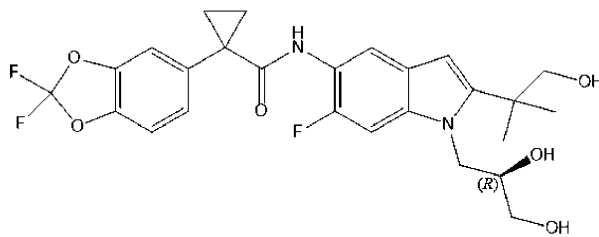
В данном документе также раскрыты соединения, имеющие формулу, выбранную из любой из формул, изображенных на фиг. 1 и их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, описанных в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных вышеуказанного, вводят в сочетании с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения II, его фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, описанных в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных

производных вышеизложенного, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения III и его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, раскрытых в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных вышеизложенного, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, описанных в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных вышеизложенного, вводят в комбинации с соединениями II или его фармацевтически приемлемой солью или дейтерированным производным и по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения III, его фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, раскрытых в данном документе, фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных любого из вышеперечисленных соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из соединения III, его фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных любого из вышеперечисленных и по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединения IV, его фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных любого из вышеперечисленных.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно новое соединение (и/или по меньшей мере одну его фармацевтически приемлемую соль и/или по меньшей мере одно дейтерированное производное такого соединения или соли) можно вводить в сочетании с по меньшей мере одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из следующего.

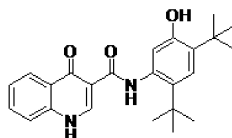
(a) соединения II:



и его фармацевтически приемлемых солей.

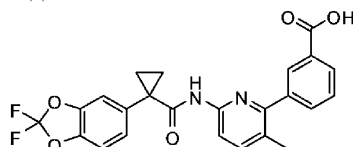
Химическое название соединения II представляет собой (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид;

Соединение III:



и его фармацевтически приемлемых солей.

Химическое название соединения III представляет собой N-(5-гидрокси-2,4-ди-трет-бутилфенил)-4-оксо-1H-хинолин-3-карбоксамид; и Соединение IV:



и его фармацевтически приемлемых солей.

Химическое название соединения IV представляет собой 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропан-1-карбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойную кислоту. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в комбинации с соединением II и/или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в сочетании с соединением III и/или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в комбинации с соединением IV и/или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в комбинации с соединением II и/или его фармацевтически приемлемой солью и соединением III и/или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в комбинации с соединением II и/или его

фармацевтически приемлемой солью и соединением IV и/или его фармацевтически приемлемой солью.

В одном аспекте в раскрытии представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном аспекте в раскрытии представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль, соединение II и/или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном аспекте в раскрытии представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль, соединение III и/или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном аспекте в раскрытии представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль, соединение II и/или его фармацевтически приемлемую соль, соединение III и/или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

Любые из новых соединений, описанных в данном документе, такие как, например, соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, а также дейтерированные производные таких соединений и солей, могут быть включены в единую фармацевтическую композицию или отдельные фармацевтические композиции в комбинации с другими дополнительными активными фармацевтическими ингредиентами (например, соединением II, III или IV и/или его фармацевтически приемлемой солью или дейтерированным производным такого соединения или соли). Такие фармацевтические композиции можно вводить один раз в день или несколько раз в день, например, два раза в день. В некоторых вариантах осуществления раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из любого из соединений, раскрытых в данном документе, и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, раскрытых в данном документе, и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, раскрытых в данном документе, и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, описанных в данном документе, и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения III и его фармацевтически приемлемых солей и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, раскрытых в данном документе, и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в данном документе фармацевтические композиции содержат по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой модулятор CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой корректор CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой усилитель CFTR. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит (i) соединение формул (I), (II-A), (II-B), (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C) и (VI-D) или их фармацевтически приемлемые соли или дейтерированное производное такого соединения или соли; и (ii) по меньшей мере два дополнительных активных фармацевтических ингредиента, один из которых является корректором CFTR, а один - усилителем CFTR.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из муколитических средств, бронходилататоров, антибиотиков, противомикробных средств и противовоспалительных средств.

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один фармацев-

тически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых носителей и фармацевтически приемлемых адъювантов. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один фармацевтически приемлемый продукт выбран из фармацевтически приемлемых наполнителей, разрыхлителей, поверхностно-активных веществ, связующих веществ, смазывающих веществ.

Также будет понятно, что фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию, включая фармацевтическую композицию, содержащую комбинации, описанные ранее, может использоваться в комбинированной терапии; то есть, композиции можно вводить одновременно, до или после по меньшей мере одного дополнительного активного фармацевтического ингредиента или медицинских процедур.

Фармацевтические композиции, содержащие эти комбинации, пригодны для лечения муковисцидоза.

Как описано выше, описанные в данном документе фармацевтические композиции могут необязательно дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. По меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из адъювантов и носителей. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, используемый в данном раскрытии, включает любые и все растворители, разбавители, другие жидкие носители, добавки для диспергирования, добавки для суспендирования, поверхностно-активные вещества, изотонические агенты, загустители, эмульгирующие агенты, консерванты, твердые связующие и смазывающие вещества в зависимости от конкретной желаемой лекарственной формы. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York раскрывает различные носители, используемые при составлении фармацевтических композиций, и известные методы их приготовления. За исключением того, что любой стандартный носитель может быть несовместим с веществом или его производными, например, вызывая любой нежелательный биологический эффект или иным вредным образом взаимодействуя с любым другим компонентом(ами) фармацевтической композиции, ее использование также рассматривается в рамках настоящего изобретения. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки (например, сывороточный альбумин человека), буферные вещества (такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота и сорбат калия), смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воды, солей и электролитов (таких как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия и соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовые блок-полимеры, шерстяной жир, сахара (такие как лактоза, глюкоза и сахароза), крахмалы (такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал), целлюлозу и ее производные (такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы), порошкообразный трагакант, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества (такие как масло какао и воски для суппозитория), масла (такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), гликоли (такие как пропиленгликоль и полиэтиленгликоль), сложные эфиры (такие как этилолеат и этиллаурат), агар, буферные агенты (такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия), апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт, фосфатные буферные растворы, нетоксичные совместимые смазочные материалы (такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния), красители, антиадгезионные агенты, покрывающие агенты, подсластители, ароматизаторы, отдушки, консерванты и антиоксиданты.

В некоторых вариантах осуществления в способах раскрытия используется введение пациенту, который в этом нуждается, по меньшей мере одного соединения, выбранного из любого из соединений формулы I и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединения II, соединения III, соединения IV и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленных.

Любые подходящие фармацевтические композиции, известные в данной области, можно использовать для новых соединений, описанных в данном документе, соединения II, соединения III, соединения IV и их фармацевтически приемлемых солей. Некоторые примеры фармацевтических композиций соединения II и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2011/119984 и WO 2014/015841, все из которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Некоторые примеры фармацевтических композиций соединения III и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731 и WO 2013/130669, все из которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Примеры композиций, содержащих соединение III-d и его фармацевтически приемлемые соли, можно найти, например, в WO 2014/078842 и WO 2018/227049, включенных в настоящий документ посредством ссылки. Некоторые примеры фармацевтических композиций соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2010/037066, WO 2011/127241, WO 2013/112804 и WO 2014/071122, все из которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, раскрытых в данном документе, и их фармацев-

тически приемлемых солей вводят с фармацевтической композицией, содержащей соединение II и соединение III. Фармацевтические композиции, содержащие соединение II и соединение III, раскрыты в публикации РСТ № WO 2015/160787, включенной в данный документ посредством ссылки. Иллюстративный пример варианта осуществления проиллюстрирован в табл. 2 далее.

Таблица 2

Примерные таблетки, содержащие 100 мг соединения II и 150 мг соединения III

	Ингредиент	Количество на таблетку (мг)
Внутригранулярный	Соединение II SDD (дисперсия, полученная распылительной сушкой) (80% масс. соединение II, 20% масс. HPMC)	125
	Соединение III SDD (80% масс. соединения III, 19,5% масс. HPMCAS-HG; 0,5% масс. лаурилсульфата натрия)	187.5
	Микrokристаллическая целлюлоза	131.4
	Кроскармеллоза натрия	29.6
	Всего	473.5
Внегранулярный	Микrokристаллическая целлюлоза	112.5
	Стеарат магния	5.9
	Всего	118.4
Всего, таблетка без покрытия		591.9
Пленочное покрытие	Опадрай	17.7
Всего покрытых таблеток		609.6

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, раскрытых в данном документе, и их фармацевтических солей, вводят с фармацевтической композицией, содержащей соединение III. Фармацевтические композиции, содержащие соединение III, раскрыты в публикации РСТ № WO 2010/019239, включенной в данный документ посредством ссылки. Иллюстративный пример варианта осуществления проиллюстрирован в табл. 3 далее:

Таблица 3
Ингредиенты для примеров таблеток соединения III

Состав таблетки	Процентное содержание дозы % масс./масс.	Доза (мг)	№ партии (г)
Соединение III SDD (80% масс. соединения III, 19,5% масс. HPMCAS-HG; 0,5% масс. лаурилсульфата натрия)	34.09%	187.5	23.86
Микrokристаллическая целлюлоза	30.51%	167.8	21.36
Лактоза	30.40%	167.2	21.28
Кроскармеллоза натрия	3.000%	16.50	2.100
ЛСН	0.500%	2.750	0.3500
Коллоидный диоксид кремния	0.500%	2.750	0.3500
Стеарат магния	1.000%	5.500	0.7000
Всего	100%	550	70

Дополнительные фармацевтические композиции, содержащие соединение III, раскрыты в публикации РСТ № WO 2013/130669, включенной в данный документ посредством ссылки. Типичные мини-таблетки (диаметр ~ 2 мм, толщина ~ 2 мм, каждая мини-таблетка весит около 6,9 мг) были составлены таким образом, чтобы они содержали примерно 50 мг соединения III на 26 мини-таблеток и примерно 75 мг соединения III на 39 мини-таблеток с использованием количества ингредиентов, указанных в табл. 4 ниже.

Таблица 4
Ингредиенты для мини-таблеток по 50 и 75 мг

Состав таблетки	Процентное содержание дозы % масс./масс.	Доза (мг) содержание действующего вещества 50	Доза (мг) содержание действующего вещества 75	№ партии (г)
		мг	мг	
Соединение III SDD (80% масс. соединения III, 19,5% масс. HPMCAS-HG; 0,5% масс. лаурилсульфата натрия)	35	62.5	93.8	1753.4
Маннит	13.5	24.1	36.2	675.2
Лактоза	41	73.2	109.8	2050.2
Сукралоза	2.0	3.6	5.4	100.06
Кроскармеллоза натрия	6.0	10.7	16.1	300.1
Коллоидный диоксид кремния	1.0	1.8	2.7	50.0
Стеарат магния	1.5	2.7	4.0	74.19
Всего	100	178.6	268	5003.15

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции представляют собой таблетки. В некоторых вариантах осуществления изобретения таблетки подходят для перорального применения.

Соединения, их фармацевтически приемлемые соли и дейтерированные аналоги любого из вышеперечисленных и фармацевтические композиции по настоящему раскрытию либо в монотерапии, либо в комбинированной терапии пригодны для лечения муковисцидоза.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе раскрыты способы лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, включающие введение эффективного количества соединения, его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного аналога любого из вышеперечисленного; или фармацевтической композиции, описанной в данном описании, пациенту, такому как человек, причем указанный пациент имеет муковисцидоз. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент имеет генотип F508del/минимальная функция (MF), генотип F508del/F508del (гомозиготный по мутации F508del), генотип F508del/модуляция или генотип F508del/остаточная функция (RF). В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент гетерозиготен и содержит одну мутацию F508del.

В данном контексте "мутации с минимальной функцией (MF)" относятся к мутациям гена CFTR, связанным с минимальной функцией CFTR (практически не функционирующий белок CFTR) и включают, например, мутации, связанные с серьезными дефектами способности канала CFTR открываться и закрываться, известными как дефектное модулирование канала или "мутации модулирования"; мутации, связанные с серьезными дефектами клеточного процессинга CFTR и его доставки на поверхность клетки; мутации, связанные с отсутствием (или минимальным) синтезом CFTR; и мутации, связанные с серьезными дефектами проводимости каналов. Таблица С ниже включает неисключительный список мутаций минимальной функции CFTR, которые можно обнаружить с помощью анализа генотипирования, одобренного FDA. В некоторых вариантах осуществления мутация считается мутацией MF, если она соответствует по меньшей мере 1 из следующих 2 критериев:

биологическая достоверность отсутствия транслируемого белка (генетическая последовательность предсказывает полное отсутствие белка CFTR), или

тестирование *in vitro*, которое подтверждает отсутствие реакции на соединение II, соединение III или комбинацию соединения II и соединения III, а также доказательства клинической тяжести на популяционной основе (как сообщается в больших регистрах пациентов).

В некоторых вариантах осуществления изобретения минимальные функциональные мутации представляют собой те, которые приводят к тому, что белок CFTR практически не функционирует и не реагирует *in vitro* на соединение II, соединение III или комбинацию соединения II и соединения III.

В некоторых вариантах осуществления изобретения минимальными функциональными мутациями являются те, которые не реагируют *in vitro* на соединение II, соединение III или комбинацию соединения II и соединения III. В некоторых вариантах осуществления изобретения минимальные функциональные мутации представляют собой мутации, основанные на тестировании *in vitro*, отвечающие следующим критериям в экспериментах *in vitro*:

исходный транспорт хлоридов, который составлял <10% от CFTR дикого типа, и

увеличение транспорта хлоридов на <10% по сравнению с исходным уровнем после добавления соединения II, соединения III или соединения II/соединения III в анализ.

В некоторых вариантах осуществления пациенты с по меньшей мере одной минимальной функциональной мутацией демонстрируют доказательства клинической тяжести, определяемой как:

средний показатель хлоридов в поту > 86 ммоль/л, и

распространенность панкреатической недостаточности (ПН)>50%.

Пациенты с генотипом F508del/минимальная функция определяются как пациенты, которые являются гетерозиготными по F508del-CFTR со вторым аллелем CFTR, содержащим минимальную функциональную мутацию. В некоторых вариантах осуществления пациенты с генотипом F508del/минимальной функцией являются пациентами, которые являются гетерозиготными по F508del-CFTR со вторым аллелем CFTR, содержащим мутацию, которая приводит к выработке белка CFTR с минимальной функцией CFTR (функционирующий белок CFTR практически отсутствует) и который не реагирует *in vitro* на соединение II, соединение III или комбинацию соединения II и соединения III.

В некоторых вариантах осуществления минимальные функциональные мутации можно определить с использованием 3 основных источников:

биологическая вероятность ответа на мутацию (например, класс мутации),

доказательства клинической тяжести на популяционной основе (согласно регистру пациентов CFTR2; по состоянию на 15 февраля 2016 г.),

средний показатель хлоридов в поту > 86 ммоль/л, и

распространенность панкреатической недостаточности (ИП)>50%,

тестирование *in vitro*,

мутации, приводящие к исходному транспорту хлоридов <10% CFTR дикого типа, считались минимальной функцией,

мутации, приводящие к транспорту хлоридов <10% CFTR дикого типа после добавления соединения II и/или соединения III, считались нечувствительными.

Используемый в данном документе термин "мутация остаточной функции" относится к мутациям класса II-V, которые имеют некоторый остаточный транспорт хлоридов и приводят к менее тяжелому клиническому фенотипу. Мутации остаточной функции - это мутации в гене CFTR, которые приводят к снижению количества или функции белка на поверхности клетки, что может вызывать частичную актив-

ность CFTR.

Неограничивающие примеры мутаций гена CFTR, о которых известно, что они приводят к фенотипу остаточной функции, включают в себя мутацию остаточной функции CFTR, выбранную из 2789+5G→A, 3849+10kbC→T, 3272-26A→G, 711+3A→G, E56K, P67L, R74W, D110E, D1110H, R117C, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, E831X, S945L, S977F, F1052V, R1070W, F1074L, D1152H, D1270N, E193K и K1060T. Например, мутации CFTR, которые вызывают дефектный сплайсинг мРНК, такой как 2789+507, приводят к снижению синтеза белка, но доставляют некоторый функциональный CFTR на поверхность клетки для обеспечения остаточной функции. Другие мутации CFTR, которые уменьшают проводимость и/или нарушают воротный механизм, такие как R117H, приводят к нормальному количеству каналов CFTR на поверхности клетки, но функциональный уровень является низким, что приводит к остаточной функции. В некоторых вариантах осуществления изобретения мутацию остаточной функции CFTR выбирают из R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, A1067T, E193K, и K1060T. В некоторых вариантах осуществления изобретения мутацию остаточной функции CFTR выбирают из R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K и A1067T.

Остаточная функция CFTR может быть охарактеризована на клеточном (in vitro) уровне с помощью анализов на основе клеток, таких как анализ FRT (Van Goor, F. et al. (2009) PNAS Vol. 106, No. 44, 18825-18830; и Van Goor, F. et al. (2011) PNAS Vol. 108, No. 46, 18843-18846), чтобы измерить количество транспорта хлоридов через мутировавшие каналы CFTR. Мутации остаточной функции приводят к уменьшению, но не к полному устранению CFTR-зависимого ионного транспорта. В некоторых вариантах осуществления мутации остаточной функции приводят к снижению активности CFTR по меньшей мере примерно на 10% в анализе FRT. В некоторых вариантах осуществления мутации остаточной функции приводят к снижению активности CFTR примерно на 90% в анализе FRT.

Пациенты с генотипом F508del/остаточная функция определяются как пациенты, которые являются гетерозиготными по F508del-CFTR со вторым аллелем CFTR, который содержит мутацию, которая приводит к снижению количества или функции белка на поверхности клетки, что может вызывать частичную активность CFTR.

Пациенты с генотипом мутации F508del/модуляция определяются как пациенты, которые являются гетерозиготными по F508del-CFTR со вторым аллелем CFTR, который содержит мутацию, связанную с дефектом модулирования, и клинически продемонстрировано, что они чувствительны к соединению III. Примеры таких мутаций включают: G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P и G1349D.

В некоторых вариантах осуществления изобретения раскрытые в данном документе способы лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза независимо друг от друга приводят к увеличению транспорта хлоридов выше исходного уровня транспорта хлоридов у пациента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в описанных здесь способах лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, вызывающую CF. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую вызывающую CF мутацию и, как ожидается, представляет собой и/или будет реагировать на любое из раскрытых здесь новых соединений, таких как соединение формулы (I), соединение II, соединение III и/или соединение IV генотипов на основе данных in vitro и/или клинических данных. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую вызывающую CF мутацию и, как ожидается, представляет собой и/или будет реагировать на любые комбинации (i) из раскрытых здесь новых соединений, таких как соединение формулы (I) и (ii) соединения II и/или соединения III, и/или соединения IV генотипов на основе данных in vitro и/или клинических данных.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в способах лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, описанных здесь, пациент обладает CFTR генетической мутацией, выбранной из любой из мутации в табл. А.

Таблица А
Мутации CF

	1949del84	3121-2A→G
078delT	2043delG	3121-977_3499+248
1078delT	2055del9→A	del2515
11234V	2105-	3132delTG
1154insTC	2117del13insAGAAA	3141del9
1161delC	2118del14	3171delC
1213delT	2143delT	3195del6
1248+1G→A	2183AA->G+	3199del6
1249-1G→A	2183AA→G	3272-26A->G
124del23bp	2183AA→G ^a	3500-2A→G
1259insA	2183delAA->G#	3600+2insT
1288insTA	2183delAA→G	365-366insT
1341+1G->A	2184delA	3659delC
1342-2A->C	2184insA	3667ins4
1461ins4	2307insA	3737delA
1471delA	2347delG	3791delC
1497delGG	2556insAT	3821delT
1507del	2585delT	3849+10kbC→T
1525-1G→A	2594delGT	3849+10kbC->T
1525-2A→G	2622+1G->A	3850-1G→A
1548delG	2622+1G->A	3850-3T->G
1577delTA	2659delC	3850-1G->A
1609del CA	2711delT	3876delA
1677delTA	271delT	3878delG
1716G/A	2721del11	3905InsT
1717-1G→A	2732insA	3905insT
1717-8G→A	2789+2insA	394delTT
1782delA	2789+5G→A	4005+1G->A 4005+2T-
1811+1.6kbA->G	2790-1G→C	>C
1811+1G->C	2790-1G->C	4005+1G→A
1811+1.6kbA→G	2869insG	4005+1G->A
1811+1G→C	2896insAG	4010del4
1812-1G->A 1898+1G->A	2942insT	4015delA
1812-1G→A	2957delT	4016insT
1824delA	296+1G→A	4021dupT
182delT 1119delA	2991del32	4040delA
185+1G→T	3007delG	405+1G→A
1898+1G->T	3028delA	405+3A→C
1898+1G→A	3040G→C	405+1G->A
1898+1G→C	306insA	406-1G→A
1898+3A->G	306insA 1138insG	406-1G->A
1898+5G->T	3120G→A	
1924del7	3121-1G→A	

4209TGTT->A
4209TGTT→AA
4279insA
4326delTC
4374+1G→T
4374+1G->T
4382delA
4428insGA
442delA
457TAT→G
541delC
574delA
5T
621+1G→T
621+3A->G
663delT
663delT 1548delG
675del4
711+1G->T 711+3A->G
711+1G→T
711+3A→G
711+5G→A
712-1G->T
7T
852del22
935delA
991del5
A1006E
A120T
A234D
A349V
A455E
A613T
A46D
A46Db
A559T
A559Tb
A561E
C276X
C524R
C524X
CFTRdel2,3
CFTRdele22-23
D110E

D110H
D1152H
D1270N
D192G
D443Y
D513G
D579G
D614G
D836Y
D924N
D979V
E1104X
E116K
E1371X
E193K
E193X
E403D
E474K
E56K
E585X
E588V
E60K
E822K
E822X
E831X
E92K
E92X
F1016S
F1052V
F1074L
F1099L
F191V
F311del
F311L
F508C
F508del
F575Y

G1061R
G1069R
G1244E
G1249R
G126D
G1349D
G149R
G178R
G194R
G194V
G27R
G27X
G314E
G330X
G458V
G463V
G480C
G542X
G550X
G551D
G551S
G576A
G622D
G628R
G628R(G->A) G970D
G673X
G85E
G91R
G970R
G970R
H1054D
H1085P
H1085R
H1375P
H139R
H199R
H199Y

H609R
H939R
I1005R
I1027T
I1234V
I1269N
I1366N
I148T
I175V
I3336K
I502T
I506S
I506T
I507del
I507del
I601F
I618T
I807M
I980K
IVS14b+5G->A
K710X
K710X
K710X
L102R
L1065P
L1077P
L1077Pb
L1254X
L1324P
L1335P
L138ins
L1480P
L15P
L165S
L206W
L218X
L227R
L320V

L346P
L453S
L467P
L467Pb
L558S
L571S
L732X
L927P
L967S
L997F
M1101K
M1101R
M152V
M1T M1V
M265R
M470V
M952I
M952T
N1303K
P205S
P574H
P5L
P67L
P750L
P99L
Q1100P
Q1291H
Q1291R
Q1313X
Q1382X
Q1411X
Q1412X
Q220X
Q237E
Q237H Q452P
Q290X
Q359K/T360K
Q39X
Q414

Q414X
E585X
Q493X
Q525X
Q552X
Q685X
Q890X
Q890X
Q98R
Q98X
R1066C R1066H
R1066M
R1070Q
R1070W
R1102X
R1158X
R1162L
R1162X
R117C
R117G
R117H
R117L
R117P
R1283M
R1283S
R170H
R258G
R31C
R31L
R334L
R334Q
R334W
R347H
R347L
R347P
R352Q
R352W
R516G

R553Q	S977F	Y569C
R553X	T1036N	Y569D
R560K	T1053I	Y569Db
R560S	T1246I	Y849X
R560T	T338I	Y913C
R668C	T604I	Y913X
R709X	V1153E V1240G	
R74W	V1293G	
R751L	V201M	
R75Q	V232D V456A	
R75X	V456F	
R764X	V520F	
R792G	V562I	
R792X	V754M	
R851X	W1089X	
R933G	W1098C	
S1118F	W1098R	
S1159F	W1098X	
S1159P	W1204X	
S1196X	W1282R	
S1235R	W1282X	
S1251N	W361R	
S1255P	W401X	
S1255X	W496X	
S13F	W57G	
S341P	W57R	
S434X	W57X	
S466X	W846X	
S489X	Y1014C	
S492F	Y1032C	
S4X	Y1092X	
S549N	Y109N	
S549R	Y122X	
S549R(A->C)	Y161D	
S549R(T->G)	Y161S	
S589N	Y563D	
S737F	Y563N	
S912L		
S912X		
S945L		

В некоторых вариантах осуществления изобретения в способах лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, описанных здесь, пациент обладает генетической мутацией CFTR, выбранной из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, 621+3A->G, 1949del84, 3141del9, 3195del6, 3199del6, 3905InsT, 4209TGTT->A, A1006E, A120T, A234D, A349V, A613T, C524R, D192G, D443Y, D513G, D836Y, D924N, D979V, E116K, E403D, E474K, E588V, E60K, E822K, F1016S, F1099L, F191V, F311del, F311L, F508C, F575Y, G1061R, G1249R, G126D, G149R, G194R, G194V, G27R, G314E, G458V, G463V, G480C, G622D, G628R, G628R(G->A), G91R, G970D, H1054D, H1085P, H1085R, H1375P, H139R, H199R, H609R, H939R, I1005R, I1234V, I1269N, I1366N, I175V, I502T, I506S, I506T, I601F, I618T, I807M, I980K, L102R, L1324P, L1335P, L138ins, L1480P, L15P, L165S, L320V, L346P, L453S, L571S, L967S, M1101R, M152V, M1T, M1V, M265R, M952I, M952T, P574H, P5L, P750L, P99L, Q1100P, Q1291H, Q1291R, Q237E, Q237H, Q452P, Q98R, R1066C, R1066H, R117G,

R117L, R117P, R1283M, R1283S, R170H, R258G, R31L, R334L, R334Q, R347L, R352W, R516G, R553Q, R751L, R792G, R933G, S1118F, S1159F, S1159P, S13F, S549R(A->C), S549R(T->G), S589N, S737F, S912L, T1036N, T1053I, T1246I, T604I, V1153E, V1240G, V1293G, V201M, V232D, V456A, V456F, V562I, W1098C, W1098R, W1282R, W361R, W57G, W57R, Y1014C, Y1032C, Y109N, Y161D, Y161S, Y563D, Y563N, Y569C и Y913C.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент имеет по меньшей мере одну комбинацию мутаций, выбранную из: G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C и 621+3A->G.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент имеет по меньшей мере одну комбинацию мутаций, выбранную из: 1949del84, 3141del9, 3195del6, 3199del6, 3905InsT, 4209TGTT->A, A1006E, A120T, A234D, A349V, A613T, C524R, D192G, D443Y, D513G, D836Y, D924N, D979V, E116K, E403D, E474K, E588V, E60K, E822K, F1016S, F1099L, F191V, F311del, F311L, F508C, F575Y, G1061R, G1249R, G126D, G149R, G194R, G194V, G27R, G314E, G458V, G463V, G480C, G622D, G628R, G628R(G->A), G91R, G970D, H1054D, H1085P, H1085R, H1375P, H139R, H199R, H609R, H939R, I1005R, I1234V, I1269N, I1366N, I175V, I502T, I506S, I506T, I601F, I618T, I807M, I980K, L102R, L1324P, L1335P, L138ins, L1480P, L15P, L165S, L320V, L346P, L453S, L571S, L967S, M1101R, M152V, M1T, M1V, M265R, M952I, M952T, P574H, P5L, P750L, P99L, Q1100P, Q1291H, Q1291R, Q237E, Q237H, Q452P, Q98R, R1066C, R1066H, R117G, R117L, R117P, R1283M, R1283S, R170H, R258G, R31L, R334L, R334Q, R347L, R352W, R516G, R553Q, R751L, R792G, R933G, S1118F, S1159F, S1159P, S13F, S549R(A->C), S549R(T->G), S589N, S737F, S912L, T1036N, T1053I, T1246I, T604I, V1153E, V1240G, V1293G, V201M, V232D, V456A, V456F, V562I, W1098C, W1098R, W1282R, W361R, W57G, W57R, Y1014C, Y1032C, Y109N, Y161D, Y161S, Y563D, Y563N, Y569C и Y913C.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в способах лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, описанных здесь, пациент обладает CFTR генетической мутацией G551D. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент гомозиготен по генетической мутации G551D. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент гетерозиготен по генетической мутации G551D. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является гетерозиготным по генетической мутации G551D, имея мутацию G551D на одном аллеле и любую другую вызывающую MB мутацию на другом аллеле. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является гетерозиготным по генетической мутации G551D на одном аллеле, а другая MB-вызывающая генетическая мутация на другом аллеле является любой одной из F508del, G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717-1G->A, 621+1G->T, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, R1162X, G85E, 3120+1G->A, ΔI507, 1898+1G->A, 3659delC, R347P, R560T, R334W, A455E, 2184delA или 711+1G->T. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является гетерозиготным по генетической мутации G551D, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой F508del. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является гетерозиготным по генетической мутации G551D, а другой генетической мутацией CFTR является R117H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в способах лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, описанных здесь, пациент обладает CFTR генетической мутацией F508del. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент гомозиготен по генетической мутации F508del. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является гетерозиготным по генетической мутации F508del, где у пациента имеется генетическая мутация F508del на одном аллеле и любая вызывающая MB генетическая мутация на другом аллеле. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую MB-вызывающую мутацию, включая, но не ограничиваясь ими, G551D, G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717-1G->A, 621+1G->T, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, R1162X, G85E, 3120+1G->A, ΔI507, 1898+1G->A, 3659delC, R347P, R560T, R334W, A455E, 2184delA или 711+1G->T. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой G551D. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является гетерозиготным по F508del, а другой генетической мутацией CFTR является R117H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент имеет по меньшей мере одну комбинацию мутаций, выбранную из:

D443Y; G576A; R668C,
F508C; S1251N,
G576A; R668C,

G970R; M470V,
R74W; D1270N,
R74W; V201M, и
R74W; V201M; D1270N.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в способах лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, описанных здесь, пациент обладает генетической мутацией CFTR, выбранной из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V и G1069R. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент обладает генетической мутацией CFTR, выбранной из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R и S1251N. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент обладает генетической мутацией CFTR, выбранной из E193K, F1052V и G1069R. В некоторых вариантах осуществления способ приводит к увеличению транспорта хлоридов по сравнению с исходным уровнем транспорта хлоридов у пациента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в способах лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, описанных здесь, пациент обладает генетической мутацией CFTR, выбранной из R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N и D1152H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент обладает генетической мутацией CFTR, выбранной из 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbc->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kba->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C и 621+3A->G. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент обладает генетической мутацией CFTR, выбранной из 1717-1G->A, 1811+1.6kba->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G и 3849+10kbc->T. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент обладает генетической мутацией CFTR, выбранной из 2789+5G->A и 3272-26A->G.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в способах лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, описанных здесь, пациент обладает генетической мутацией CFTR, выбранной из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbc->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kba->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C и 621+3A->G, и мутациями человеческого CFTR, выбранными из F508del, R117H и G551D.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в способах лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, описанных здесь, пациент обладает генетической мутацией CFTR, выбранной из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbc->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kba->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C и 621+3A->G, и мутацией CFTR, выбранной из F508del, R117H и G551D; и мутациями CFTR, выбранными из F508del, R117H и G551D.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент обладает генетической мутацией CFTR, выбранной из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V и G1069R, и мутацией человеческого CFTR, выбранной из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент обладает генетической мутацией CFTR, выбранной из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R и S1251N, и мутацией человеческого CFTR, выбранной из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент обладает генетической мутацией CFTR, выбранной из E193K, F1052V и G1069R, и мутацией человеческого CFTR, выбранной из F508del, R117H и G551D.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент обладает генетической мутацией CFTR, выбранной из R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N и D1152H, и мутацией человеческого CFTR, выбранной из F508del, R117H и G551D.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент обладает генетической мутацией CFTR, выбранной из 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A,

3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C и 621+3A->G, и мутацией человеческого CFTR, выбранной из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент обладает генетической мутацией CFTR, выбранной из 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G и 3849+10kbC->T, и мутацией человеческого CFTR, выбранной из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент обладает генетической мутацией CFTR, выбранной из 2789+5G->A и 3272-26A->G, и мутацией человеческого CFTR, выбранной из F508del, R117H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является гетерозиготным и имеет мутацию, вызывающую МВ на одном аллеле, и мутацию, вызывающую МВ, на другом аллеле. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, вызывающую МВ, включая, помимо прочего, F508del на одном аллеле CFTR и мутацию CFTR на втором аллеле CFTR, которая связана с минимальной функцией CFTR, остаточной функцией CFTR или дефектом в активности модулирования канала CFTR. В некоторых вариантах осуществления изобретения CF-вызывающую мутацию выбирают из табл. А. В некоторых вариантах осуществления изобретения МВ-вызывающую мутацию выбирают из табл. В. В некоторых вариантах осуществления изобретения МВ-вызывающую мутацию выбирают из табл. С. В некоторых вариантах осуществления изобретения МВ-вызывающую мутацию выбирают из фиг. 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является гетерозиготным, имеющим МВ-вызывающую мутацию на одном аллеле CFTR, выбранном из мутаций, перечисленных в таблице на фиг. 2 и МВ-вызывающую мутацию на другом аллеле CFTR выбирают из мутаций CFTR, перечисленных в табл. В.

Таблица В

Мутации CFTR

Q39X	S912X	3659delC
W57X	W1089X	394delTT
E60X	Y1092X	2184insA
R75X	E1104X	3905insT
E92X	R1158X	2184delA
Q98X	R1162X	1078delT
Y122X	S1196X	1154insTC
L218X	W1204X	2183delAA→G
Q220X	S1255X	2143delT
C276X	W1282X	1677delTA
Q290X	Q1313X	3876delA
G330X	621+1G→T	2307insA
W401X	711+1G→T	4382delA
Q414X	711+5G→A	4016insT
S434X	712-1G→T	2347delG
S466X	405+1G→A	3007delG
S489X	405+3A→C	574delA
Q493X	406-1G→A	2711delT
W496X	621+1G→T	3791delC
Q525X	1248+1G→A	CFTRdele22-23
G542X	1341+1G→A	457TAT→G
Q552X	1717-1G→A	2043delG
R553X	1811+1.6kbA→G	2869insG
E585X	1811+1G→C	3600+2insT
G673X	1812-1G→A	3737delA
R709X	1898+1G→A	4040delA
K710X	2622+1G→A	541delC
L732X	3120+1G→A	A46D
R764X	3120G→A	T338I

R785X	3850-1G→A	R347P
R792X	4005+1G→A	L927P
E822X	4374+1G→T	G85E
W846X	663delT	S341P
R851X	2183AA→G	L467P
Q890X	CFTRdel2,3	I507del
V520F	G178R	
A559T	S549N	
R560T	S549R	
R560S	G551D	
A561E	G551S	
Y569D	G1244E	
L1065P	S1251N	
R1066C	S1255P	
R1066M	G1349D	
L1077P		
H1085R		
M1101K		
N1303K		
3849+10kbC→T		
3272-26A→G		
711+3A→G		
E56K		
P67L		
R74W		
D110E		
D110H		
R117C		
L206W		
R347H		
R352Q		
A455E		
D579G		
E831X		
S945L		
S977F		
F1052V		
R1070W		
F1074L		
D1152H		
D1270N		

Таблица С
Мутации CFTR

Критерии	Мутация				
Усеченные мутации % PI> 50% и/или SwCl ⁻ > 86 ммоль/л нет полноразмерного белка	S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
	G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X
	Q39X	G330X	Q552X	W846X	R1162X
	W57X	W401X	R553X	Y849X	S1196X
	E60X	Q414X	E585X	R851X	W1204X
	R75X	S434X	G673X	Q890X	L1254X
	E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X
	Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
	Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X
	E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X
Сплэйс-мутации % PI> 50% и/или SwCl ⁻ > 86 ммоль/л нет или мало зрелой мРНК	L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X
	Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X
	185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
	296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
	405+1G→A	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2in sT
	405+3A→C	1249-1G→A	1811+1.6kb A→G	(G970R)	3850-1G→A
	406-1G→A	1341+1G→A	1812-1G→A	3120G→A	4005+1G→A
	621+1G→T	1525-2A→G	1898+1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
	711+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→C	3121-2A→G	
Небольшие (≤3 нуклеотидов) мутации сдвига рамки считывания со вставкой или делецией (ins/del) % PI> 50% и/или	182delT	1119delA	1782delA	2732insA	3876delA
	306insA	1138insG	1824delA	2869insG	3878delG
	365-366insT	1154insT C	2043delG	2896insAG	3905insT
	394delTT	1161delC	2143delT	2942insT	4016insT
	442delA	1213delT	2183AA→G _a	2957delT	4021dup T

SwCl ⁻ > 86 ммоль/л	444delA	1259insA	2184delA	3007delG	4040delA
искаженный и/или	457TAT→	1288insT	2184insA	3028delA	4279insA
усеченный белок	G	A			
	541delC	1471delA	2307insA	3171delC	4326delT
					C
	574delA	1497delG	2347delG	3659delC	
		G			
	663delT	1548delG	2585delT	3737delA	
	935delA	1609del	2594delGT	3791delC	
		CA			
	1078delT	1677delT	2711delT	3821delT	
		A			
Крупные (> 3 нуклеотидов)	CFTRdele2,3	1461ins4	2991del32		
мутации сдвига	CFTRdele22,23	1924del7	3667ins4		
рамки считывания	124del23bp	2055del9→A	4010del4		
со вставкой или делецией (ins/del)	852del22	2105-			
% PI> 50% и/или	991del5	2117del13insAGAA	4209TGTT→AA		
SwCl ⁻ > 86 ммоль/л		A			
искаженный и/или		2721del11			
усеченный белок					
Мутации класса II, III, IV, не отвечающие на соединение III отдельно или в комбинации с соединением II или соединением IV	A46D ^b	V520F	Y569D ^b	N1303K	
	G85E	A559T ^b	L1065P		
	R347P	R560T	R1066C		
	L467P ^b	R560S	L1077P ^b		
	I507del	A561E	M1101K		
% PI> 50% и/или					
SwCl ⁻ > 86 ммоль/л					
И					
Не реагирует in vitro на соединение III отдельно или в комбинации с соединением II или соединением IV					

Примечание. % PI: процент гетерозиготных по F508del-CFTR пациентов в реестре пациентов с CFTR2, у которых есть панкреатическая недостаточность; SwCl⁻: средний показатель хлоридов пота гетерозиготных пациентов по F508del-CFTR в реестре пациентов CFTR2.

^a Также известен как 2183delAA→G.

^b Неопубликованные данные.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент: с генотипами F508del/MF(F/MF) (гетерозиготный по F508del и мутация MF, не отвечающая на модуляторы CFTR, такие как соединение III); с генотипом F508del/F508del (F/F) (гомозиготный по F508del); и/или с генотипами F508del/модуляция (F/G) (гетерозиготными по F508del и мутацией модулирования, которая, как известно, чувствительна к модуляторам CFTR (например, чувствительна к соединению III). В некоторых вариантах осуществления у пациента с генотипами F508del/MF (F/MF) имеется мутация MF, которая, как ожидается, не будет отвечать на соединение II, соединение III, а также на соединение II и соединение III. В некоторых вариан-

тах осуществления у пациента с генотипами F508del/MF (F/MF) имеется одна из мутаций MF, указанных в таблице С.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, вызывающую МВ, включая мутации усечения, мутации сплайсинга, небольшие (≤ 3 нуклеотидов) мутации сдвига рамки считывания со вставкой или делецией (ins/del); крупные (> 3 нуклеотидов) мутации сдвига рамки считывания со вставкой или делецией (ins/del); и мутации класса II, III, IV, не отвечающие на соединение III отдельно или в комбинации с соединением II или соединением IV.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой мутацию усечения. В некоторых конкретных вариантах осуществления мутация усечения представляет собой мутацию усечения, указанную в таблице С.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR является мутацией сплайсинга. В некоторых конкретных вариантах осуществления мутация сплайсинга представляет собой мутацию сплайсинга, указанную в таблице С.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR является небольшой (≤ 3 нуклеотида) вставкой или делецией (ins/del) мутации сдвига рамки. В некоторых конкретных вариантах осуществления небольшая (≤ 3 нуклеотида) мутация сдвига рамки считывания со вставкой или делецией (ins/del) представляет собой небольшую (≤ 3 нуклеотидную) мутацию сдвига рамки считывания со вставкой или делецией (ins/del), указанную в таблице С.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (II-A), (II-B), (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C) и (VI-D) и их фармацевтически приемлемых солей и их дейтерированных производных пациент гетерозиготен по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую вызывающую МВ мутацию, которая, как ожидается, будет и/или отвечает, на основании *in vitro* и/или клинических данных, на любую комбинацию (i) нового соединения, выбранного из раскрытых в данном документе (например, соединения формул (I), (II-A), (II-B), (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C) и (VI-D) и их фармацевтически приемлемых солей и их дейтерированных производных), и (ii) соединения II и/или соединения III и/или соединения IV.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, вызывающую CF, которая, как ожидается, будет и/или является чувствительной, на основании *in vitro* и/или клинических данных, к тройной комбинации нового соединения, выбранного из раскрытых в данном документе (например, производной) и соединения II и соединения III.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR является крупной (> 3 нуклеотида) вставкой или делецией (ins/del) мутации сдвига рамки. В некоторых конкретных вариантах осуществления крупная (> 3 нуклеотида) мутация сдвига рамки считывания со вставкой или делецией (ins/del) представляет собой крупную (> 3 нуклеотида) мутации сдвига рамки считывания со вставкой или делецией (ins/del), указанную в табл. С.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой мутации класса II, III, IV, не отвечающие на соединение III отдельно или в комбинации с соединением II или соединением IV. В некоторых конкретных вариантах осуществления мутации класса II, III, IV, не отвечающие на соединение III отдельно или в комбинации с соединением II или соединением IV, представляют собой мутации класса II, III, IV, не отвечающие на соединение III отдельно или в комбинации с соединением II или соединением IV, приведенные в табл. С.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, указанную в табл. С.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, кроме F508del, которая указана в табл. А, В, С и на фиг. 2.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, указанную в табл. А. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, указанную в таблице В. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, перечисленную в табл. С. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, указанную на фиг. 2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент гомозиготен по F508del.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является гетерозиготным и имеет одну вызывающую МВ мутацию на одном аллеле CFTR, выбранную из мутаций, перечисленных в таблице на

фиг. 2 и другая вызывающая МВ мутация на другом аллеле CFTR выбрана из мутаций CFTR, перечисленных в табл. С.

В некоторых вариантах осуществления раскрытая в данном документе композиция полезна для лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациентов, которые проявляют остаточную активность CFTR в апикальной мембране респираторного и не респираторного эпителия. Присутствие остаточной активности CFTR на эпителиальной поверхности можно легко обнаружить с помощью методов, известных в данной области, например, стандартных электрофизиологических, биохимических или гистохимических методов. Такие методы определяют активность CFTR с использованием электрофизиологических методов *in vivo* или *ex vivo*, измерения концентраций Cl^- в поте или слюне или биохимических или гистохимических методов *ex vivo* для мониторинга поверхностной плотности клеток. Используя такие методы, остаточная активность CFTR может быть легко обнаружена у пациентов, которые являются гетерозиготными или гомозиготными по множеству различных мутаций, включая пациентов, гетерозиготных по наиболее распространенной мутации F508del, а также другим мутациям, таким как мутация G551D или мутация R117H. В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящем документе, пригодны для лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациентов, которые проявляют небольшую остаточную активность CFTR или не проявляют ее. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящем документе композиции пригодны для лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациентов, которые проявляют незначительную остаточную активность CFTR в апикальной мембране респираторного эпителия или не проявляют ее вовсе.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящем документе композиции пригодны для лечения или уменьшения тяжести муковисцидоза у пациентов, у которых наблюдается остаточная активность CFTR, с использованием фармакологических методов. Такие методы увеличивают количество CFTR, присутствующего на поверхности клетки, тем самым вызывая у пациента ранее отсутствовавшую активность CFTR или увеличивая существующий уровень остаточной активности CFTR у пациента.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в данном документе композиции полезны для лечения или уменьшения тяжести муковисцидоза у пациентов с определенными генотипами, проявляющими остаточную активность CFTR.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящем документе композиции полезны для лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациентов с определенными клиническими фенотипами, например, с клиническим фенотипом от легкого до умеренного, который обычно коррелирует с величиной остаточной активности CFTR в апикальной мембране эпителия. Такие фенотипы включают пациентов с панкреатической недостаточностью.

В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящем документе, полезны для лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения пациентов с диагностированной недостаточностью поджелудочной железы, идиопатическим панкреатитом и врожденным двусторонним отсутствием семявыносящего протока или легком заболевании легких, при котором у пациента проявляется остаточная активность CFTR.

В некоторых вариантах осуществления данное раскрытие относится к способу увеличения или индукции активности анионного канала *in vitro* или *in vivo*, включающему контактирование канала с композицией, раскрытой в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения анионный канал представляет собой хлоридный канал или гидрокарбонатный канал. В некоторых вариантах осуществления изобретения анионный канал представляет собой хлоридный канал.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является гетерозиготным и имеет мутацию F508del на одном аллеле и мутацию на другом аллеле, выбранную из табл. 5.

Таблица 5
Мутации CFTR

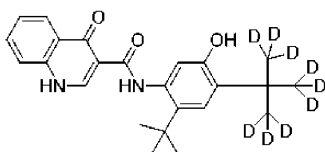
Мутация				
Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
405+1G→A	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G	(G970R)	3850-1G→A
405+3A→C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4005+1G→A
406-1G→A	1525-2A→G	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
621+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→A	3121-2A→G	
711+1G→T		1898+1G→C		
182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
444delA	1259insA	2183AA→G	3007delG	4016insT
457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT

Мутация				
541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
CFTRdele1	CFTRdele16-17b	1461ins4		
CFTRdele2	CFTRdele17a,17b	1924del7		
CFTRdele2,3	CFTRdele17a-18	2055del9→A		
CFTRdele2-4	CFTRdele19	2105-2117del13insAGAAA		
CFTRdele3-10,14b-16	CFTRdele19-21	2372del8		
CFTRdele4-7	CFTRdele21	2721del11		
CFTRdele4-11	CFTRdele22-24	2991del32		
CFTR50kdel	CFTRdele22,23	3667ins4		
CFTRdup6b-10	124del23bp	4010del4		
CFTRdele11	602del14	4209TGTT→AA		
CFTRdele13,14a	852del22			
CFTRdele14b-17b	991del5			
A46D	V520F	Y569D	N1303K	
G85E	A559T	L1065P		
R347P	R560T	R1066C		
L467P	R560S	L1077P		
I507del	A561E	M1101K		

Точное требуемое количество фармацевтической композиции будет варьироваться от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, серьезности заболевания, конкретного агента, способа его введения и тому подобного. Композиции могут по данному изобретению быть составлены в виде единичной дозированной формы для простоты введения и однородности дозировки. Выражение "стандартная лекарственная форма", используемое в данном документе, относится к физически дискретной единице агента, подходящей для пациента, подлежащего лечению. Однако следует понимать, что общее ежедневное использование соединений и композиций по данному раскрытию будет решаться лечащим врачом в рамках обоснованного медицинского заключения. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента или организма будет зависеть от множества факторов, включая лечение расстройства и тяжесть заболевания; активность используемого конкретного API; используемый конкретный состав; возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и диета пациента; время введения, способ введения и скорость экскреции применяемого конкретного соединения; продолжительность лечения; препараты, используемые в комбинации или совпадающие с применяемым конкретным соединением, и подобные факторы, хорошо известные в медицине. Термин "пациент", используемый в данном документе, означает животное, такое как млекопитающее, и даже более того, такое как человек.

В некоторых вариантах осуществления раскрытие включает дейтерированные производные новых соединений, раскрытых в данном документе, и их фармацевтически приемлемых солей. Неограничивающие примеры дейтерированных соединений раскрыты на фиг. 1.

В некоторых вариантах осуществления соединения III-d, используемое в данном документе, включает дейтерированное соединение, раскрытое в патенте США № 8865902 (который включен в настоящий документ посредством ссылки) как:

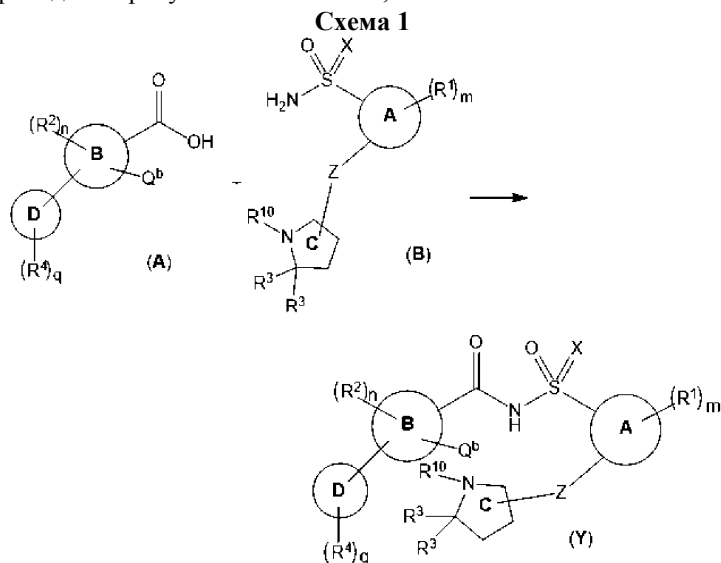


Клиническая эффективность соединения III-d в сочетании с другими корректорами CFTR, включая комбинации с соединением II, была описана в Davies et al., New Engl. J. Med. 379(17):1599-1611 (2018) and Davies et al., New Engl. J. Med. 379(17): 1612-1620 (2018).

Примерные варианты осуществления настоящего описания включают: новые соединения, раскрытые в данном документе (например, соединения формул (I), (II-A), (II-B), (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C) и (VI-D), их фармацевтически приемлемые соли и дейтерированные производные любого из вышеперечисленных, включая соединения на фиг. 1 и конкретно изображенные здесь), могут быть получены подходящими способами, известными в данной области. Например, они могут быть получены в соответствии с примерными синтезами, описанными ниже в примерах. Например, дейтерированные производные новых соединений формул (I), (II-A), (II-B), (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C) и (VI-D) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены аналогичным таким же образом, как и для соединений формул (I), (II-A), (II-B), (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C) и (VI-D) и их фармацевтически приемлемых солей с использованием промежуточных продуктов и/или реагентов, где один или более атомов водорода заменяются дейтерием. Например, см. T.G. Gant "Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug," J. Med. Chem. 2014, 57, 3595-3611, соответствующие части которых включены в настоящий документ посредством ссылки.

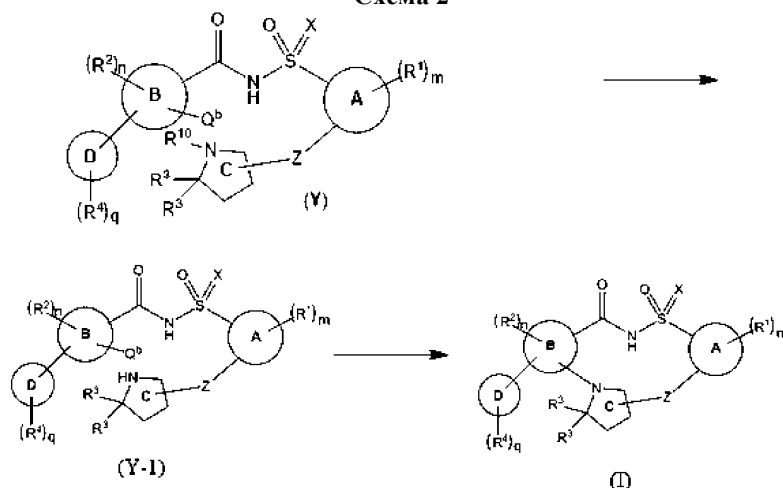
В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, а также дейтерированные производные любого из вышеперечисленных получают в соответствии с показанным на схемах 1-12, где каждая из переменных в них независимо соответствует таковым формулы (I). Подходящие условия, известные в данной области техники, могут использоваться для каждой стадии, изображенной на схемах. Раскрытые в данном документе способы могут быть использованы для получения соединений формул (I), (II-A), (II-B), (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C) и (VI-D), а также любых соединений, представленных в табл. 5 и на фиг. 1, их солей или дейтерированных производных любого из вышеперечисленных.

В некоторых вариантах осуществления, как показано на схеме 1, способы включают взаимодействие соединения формулы (A) или его соли с соединением формулы (B) или его солью с образованием соединения формулы (Y), его соли, или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных. Взаимодействие формулы (A) и формулы (B) может быть проведено при любой подходящей реакции сочетания карбоновой кислоты и сульфонида, такой как с CDI. В некоторых вариантах осуществления реакцию сочетания проводят в присутствии основания, такого как DBU.



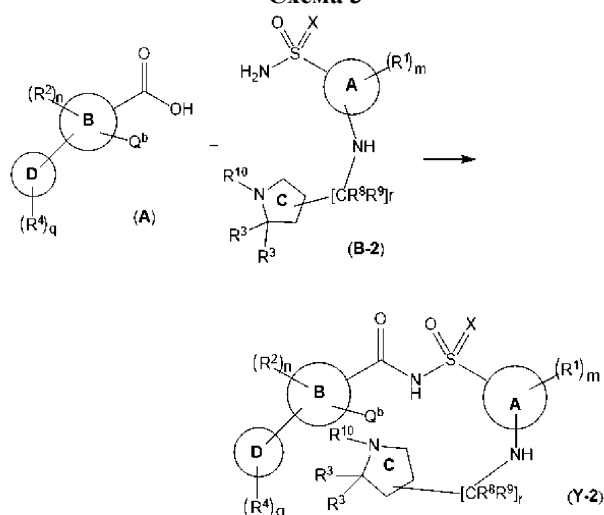
В некоторых вариантах осуществления, как показано на схеме 2, способы включают снятие защиты с соединения формулы (Y) с образованием соединения формулы (Y-1), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных. Снятие защиты формулы (Y) может быть выполнено в любых подходящих условиях снятия защиты, которые легко очевидны специалисту в данной области, в зависимости от защитной группы R10. В некоторых вариантах осуществления защитная группа R10 представляет собой Boc, и условия снятия защиты являются кислыми. В некоторых вариантах осуществления, как показано на схеме 2, способы включают взаимодействие соединения формулы (Y-1) с образованием соединения формулы (I), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных. Реакция формулы (Y-1) может быть проведена при любой подходящей реакции сочетания между амином и галогеном. В некоторых вариантах осуществления эту реакцию сочетания проводят в присутствии основания, такого как K₂CO₃.

Схема 2



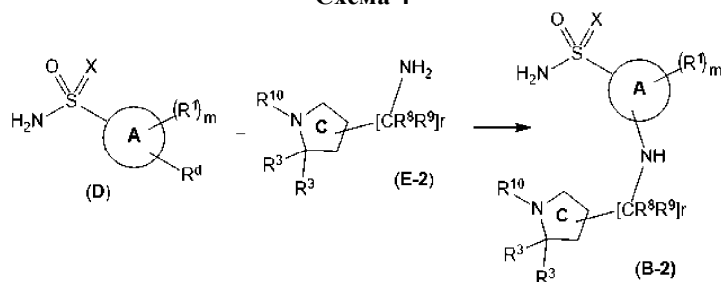
В некоторых вариантах осуществления, как показано на схеме 3, способы включают взаимодействие соединения формулы (A) или его соли с соединением формулы (B-2) или его солью с образованием соединения формулы (Y-2), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных. Реакция формулы (A) и формулы (B-2) может быть проведена в рамках любой подходящей реакции сочетания карбоновой кислоты и сульфонида, такой как с CDI. В некоторых вариантах осуществления реакцию сочетания проводят в присутствии основания, такого как DBU.

Схема 3



В некоторых вариантах осуществления, как показано на схеме 4, способы включают взаимодействие соединения формулы (D) или его соли с соединением формулы (E-2) или его солью с образованием соединения формулы (B-2), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных. Реакция формулы (D) и формулы (E-2) может быть проведена в соответствии с любой подходящей реакцией сочетания между амином и R_d .

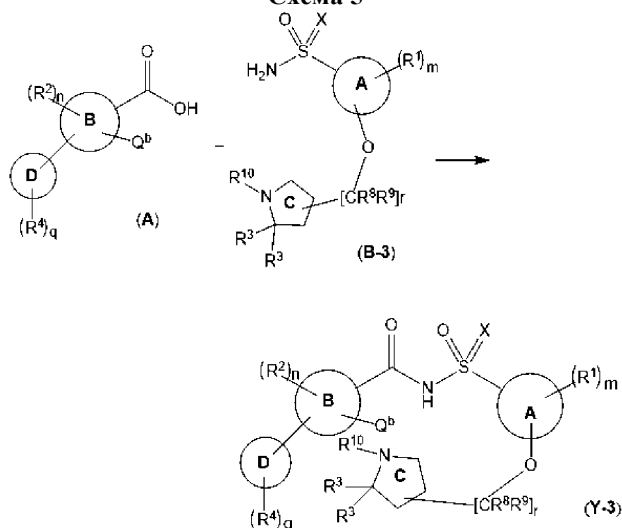
Схема 4



В некоторых вариантах осуществления, как показано на схеме 5, способы включают взаимодействие соединения формулы (A) или его соли с соединением формулы (B-3) или его солью с образованием соединения формулы (Y-3), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных. Реакция формулы (A) и формулы (B-3) может быть проведена в рамках любой подходящей реакции сочетания карбоновой кислоты и сульфонида, такой как с CDI. В некоторых вариантах осуществления

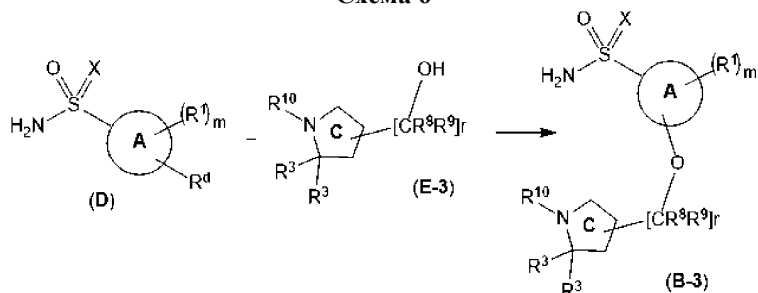
реакцию сочетания проводят в присутствии основания, такого как DBU.

Схема 5



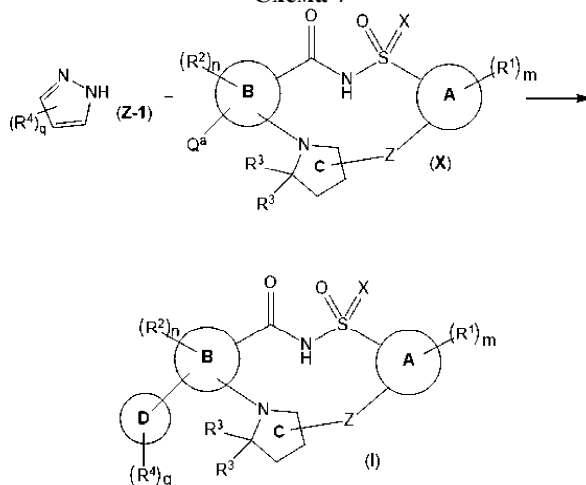
В некоторых вариантах осуществления, как показано на схеме 6, способы включают взаимодействие соединения формулы (D) или его соли с соединением формулы (E-3) или его солью с образованием соединения формулы (B-3), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных. Реакция формулы (A) и формулы (B-3) может быть проведена в соответствии с любой подходящей реакцией сочетания между спиртом и R^d .

Схема 6



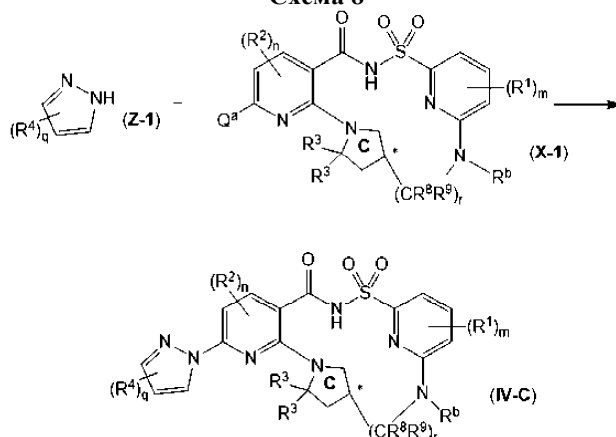
В некоторых вариантах осуществления, как показано на схеме 7, способы включают взаимодействие соединения формулы (Z-1) с соединением формулы (X) с образованием соединения формулы (I), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных. Реакция формулы (Z-1) с соединением формулы (X) может быть проведена при любой подходящей реакции сочетания между азотом и галогеном.

Схема 7



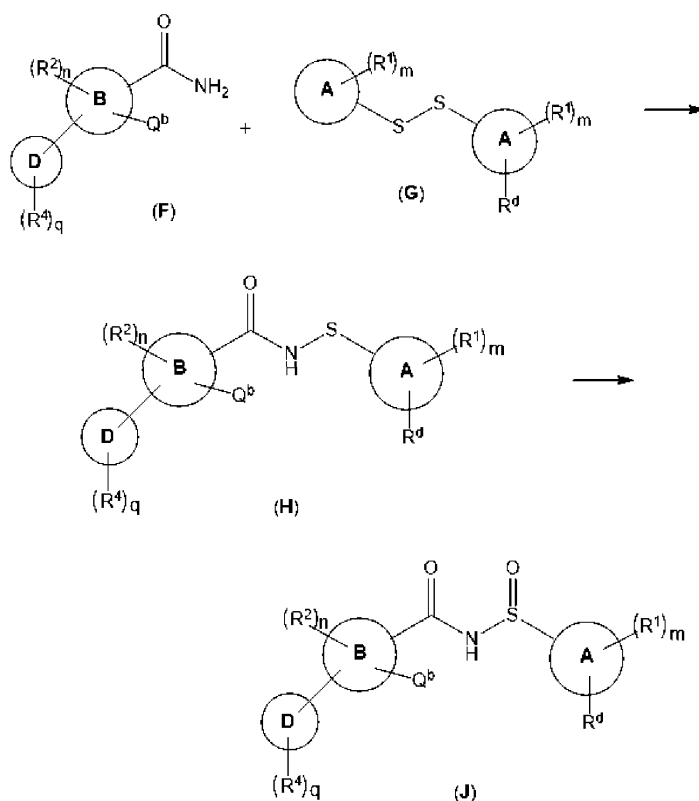
В некоторых вариантах осуществления, как показано на схеме 8, способы включают взаимодействие соединения формулы (Z-1) с соединением формулы (X-1) с образованием соединения формулы (IV-C), его соли или дейтерированной производной любого из вышеперечисленных. Взаимодействие формулы (Z-1) с соединением формулы (X-1) может быть проведено при любой подходящей реакции сочетания между азотом и галогеном.

Схема 8



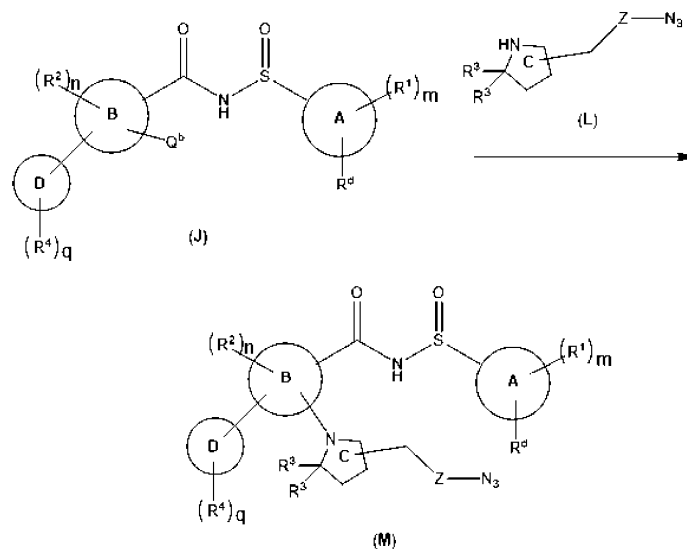
В некоторых вариантах осуществления, как показано на схеме 9, способы включают взаимодействие соединения формулы (F) или его соли с соединением формулы (G) или его солью с образованием соединения формулы (H), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных. Взаимодействие формулы (F) и формулы (G) может быть проведено при любой подходящей реакции между амидом и атомом серы, например с бромом. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят в присутствии основания, такого как пиридин. Соединение формулы (H) или его соль можно окислить с образованием соединения формулы (J) или его соли. В некоторых вариантах осуществления окислитель представляет собой мета-хлорпероксибензойную кислоту (m-CPBA).

Схема 9



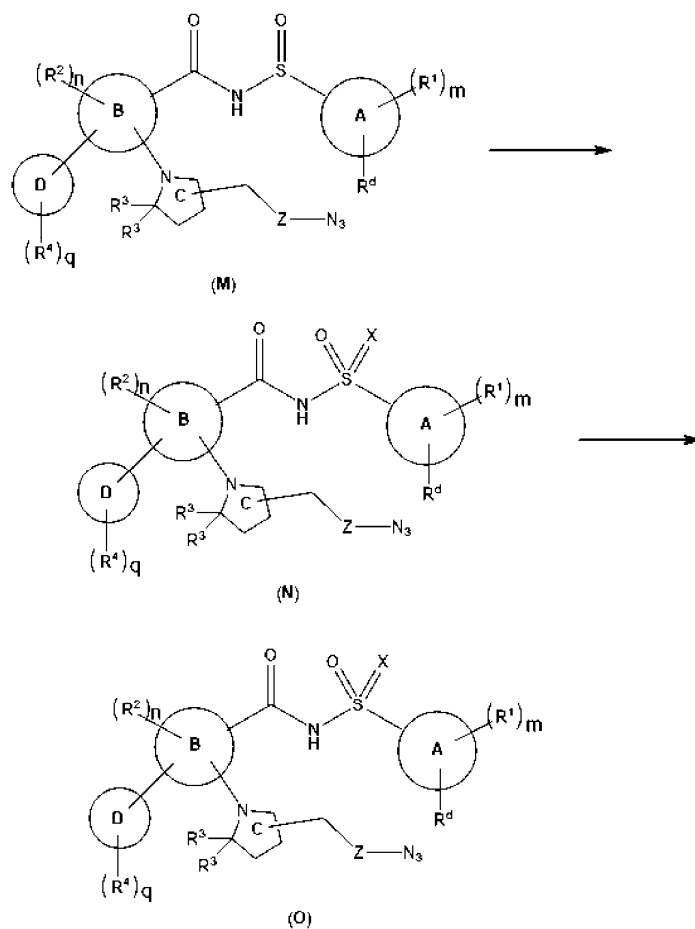
В некоторых вариантах осуществления, как показано на схеме 10, способы включают реакцию соединения формулы (J) с соединением формулы (L) с образованием соединения формулы (M), его соли или дейтерированного производного любого из вышеизложенного. В некоторых вариантах осуществления реакцию выполняют в присутствии основания, такого как гидрид натрия.

Схема 10



В некоторых вариантах осуществления, как показано на схеме 11, способы включают взаимодействие соединения формулы (M) или его соли с амином с получением соединения формулы (N), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленного, где X представляет собой NH или N (C₁-C₄-алкил). В некоторых вариантах осуществления реакцию формулы (M) и амина можно проводить в присутствии N-хлорсукцинимид. Соединение формулы (N) можно превратить в соединение формулы (O), его соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят в восстанавливающих условиях. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят в присутствии палладия на угле и водороде.

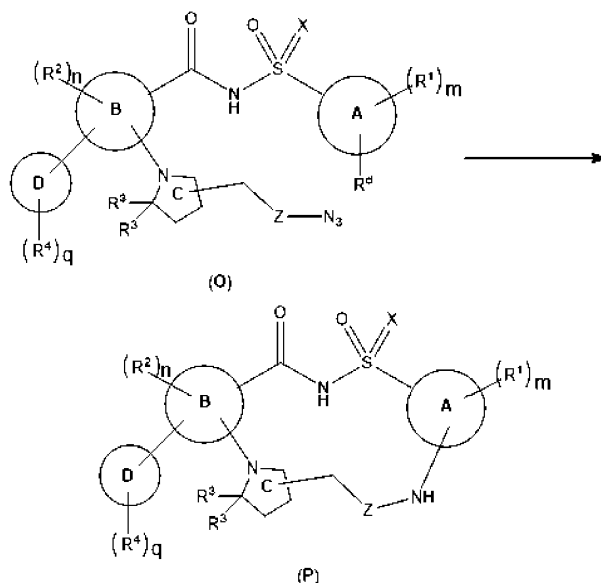
Схема 11



В некоторых вариантах осуществления, как показано на схеме 12, способы включают взаимодействие соединения формулы (O) или его соли с образованием соединения формулы (P), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления реак-

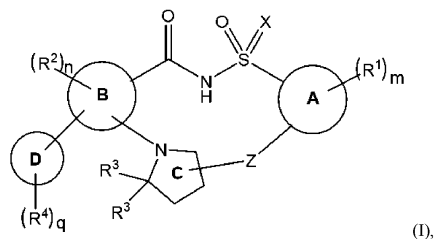
цию формулы (O) можно проводить в присутствии основания. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой триэтиламин. В некоторых вариантах осуществления реакцию формулы (O) можно проводить при нагревании.

Схема 12



Дополнительные варианты включают следующее.

1. Соединение формулы (I)



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

кольцо А представляет собой фенил, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

кольцо В представляет собой пиридиновое кольцо;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

X представляет собой O, NH или N(C₁-C₄-алкил);

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R³ представляет собой метил;

каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и -(Y)_k-R⁷ групп, или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из

C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1, 2, 3 или 4; и

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, галогенов, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

2. Соединение по варианту осуществления 1, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо A представляет собой фенильное кольцо, пиридинное кольцо или пиразольное кольцо, где кольцо A необязательно замещено $(R^1)_m$.

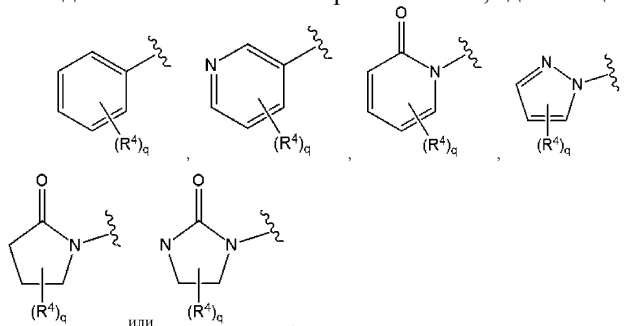
3. Соединение по варианту осуществления 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^1 независимо выбран из дейтерия, C_1 - C_2 -алкильных групп и гидроксильной группы и m равно 0 или 1.

4. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-3, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где n равно 0.

5. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное $(R^4)_q$.

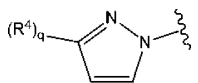
6. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой фенильное кольцо, пиридинное кольцо, пиразольное кольцо, имидазолидиноновое кольцо, пирролидиноновое кольцо или пиридиновое кольцо, где кольцо D замещено $(R^4)_q$.

7. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой



где  указывает на точку присоединения кольца D к кольцу B .

8. Соединение по варианту осуществления 7, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой



где  указывает на точку присоединения кольца D к кольцу B .

9. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$ и где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_3 -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из

C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов.

10. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R⁴ независимо выбран из оксо группы или -(Y)_k-R⁷ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷ и где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅-циклоалкильную группу;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов.

11. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

каждый R⁴ независимо выбран из оксо группы или -O-(Y)_k-R⁷ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷ и где

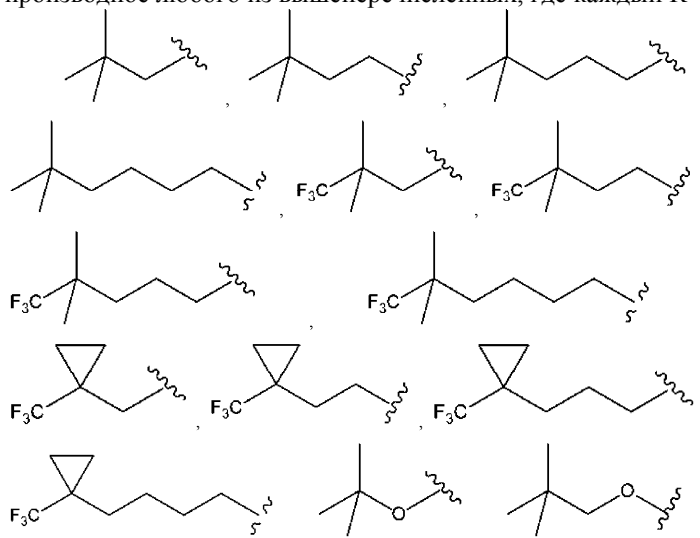
каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅-циклоалкильную группу или оксо;

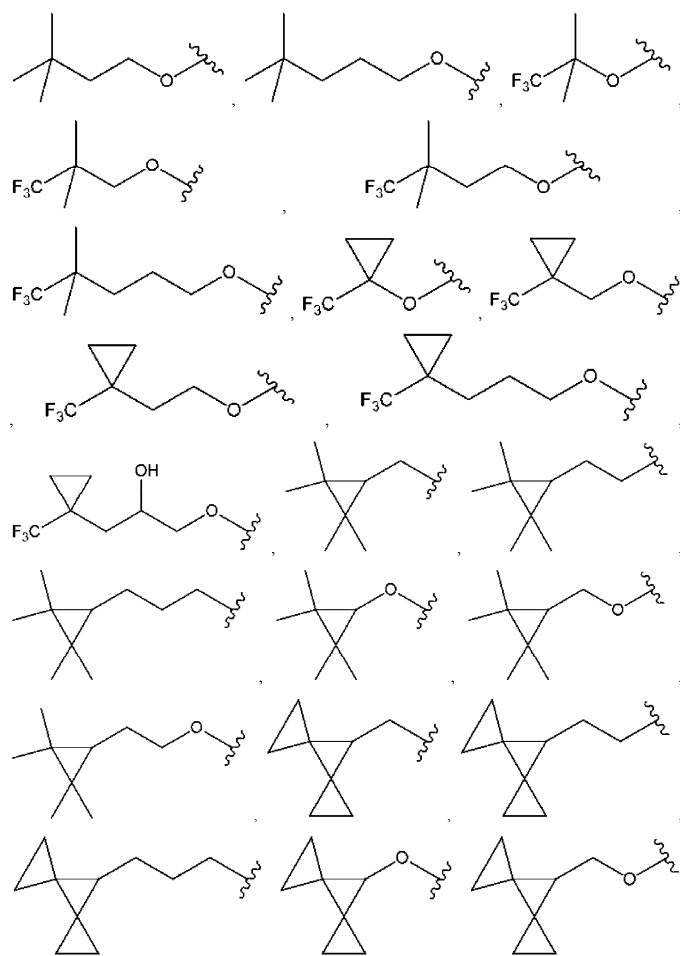
каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов.

12. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R⁴ независимо выбран из





где указывает на точку присоединения R^4 к кольцу D .

13. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-12, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где k равно 3, 4, 5 или 6.

14. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-13, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где q равно 1.

15. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-14, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z и где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия; и
каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

16. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-14, его фармацевтически приемлемая

соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, и:

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и метила.

17. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-14, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z и где

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b представляет собой водород.

18. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-14, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 3, 4 или 5;

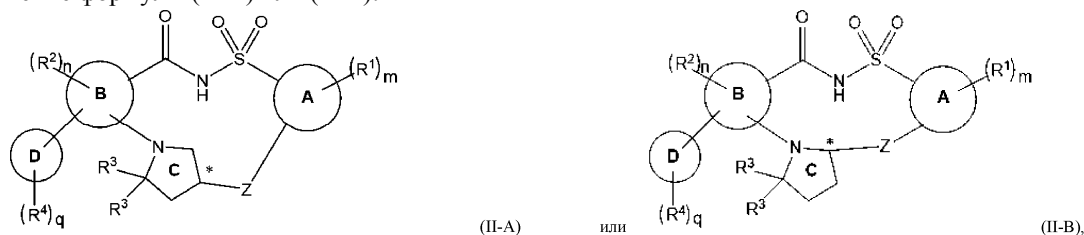
каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R⁸ и R⁹ представляет собой водород; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

19. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-18, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R³ независимо представляет собой CD₃.

20. Соединение по варианту осуществления 1, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II-A) или (II-B):



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный*, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо A представляет собой фенил, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

кольцо B представляет собой пиридиныльное кольцо;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклильное кольцо, 6-членное гетероциклильное кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R³ представляет собой метил;

каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, гидроксильной группы, оксо группы, циано группы и -(Y)_k-R⁷ групп, или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1, 2, 3 или 4;

Z представляет собой бивалентный линкер формулы $(L)_r$, где

r равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, $-O-$ и $-NR^b-$ групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

21. Соединение по варианту осуществления 20, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо А представляет собой фенильное кольцо, пиридинное кольцо или пиразолильное кольцо, где кольцо А необязательно замещено $(R^1)_m$.

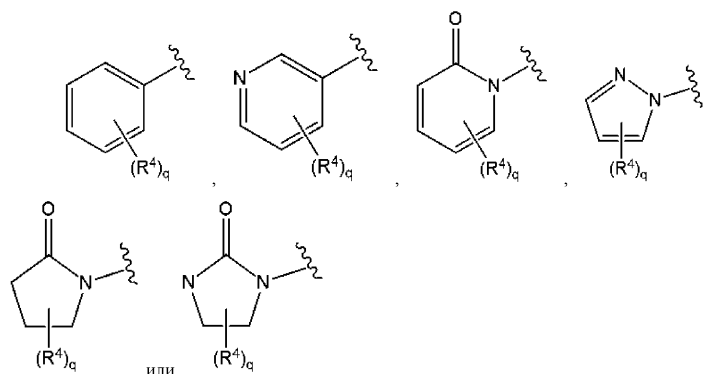
22. Соединение по варианту осуществления 20 или 21, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^1 независимо выбран из дейтерия, C_1 - C_2 -алкильных групп и гидроксильной группы и m равен 0 или 1.

23. Соединение по любому из вариантов осуществления 20-22, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где n равно 0.

24. Соединение по любому из вариантов осуществления 20-23, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Кольцо D представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное $(R^4)_q$.

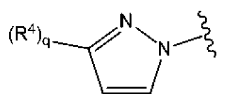
25. Соединение по любому из вариантов осуществления 20-23, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой пиразолильное кольцо или пиридиновое кольцо, где кольцо D замещено R^4 .

26. Соединение по любому из вариантов осуществления 20-23, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой



где  указывает на точку присоединения кольца D к кольцу В.

27. Соединение по любому из вариантов осуществления 20-23, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой



где  указывает на точку присоединения кольца D к кольцу В.

28. Соединение по любому из вариантов осуществления 20-27, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅-циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп,

необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов.

29. Соединение по любому из вариантов осуществления 20-28, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R⁴ независимо выбран из оксо группы или $-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅-циклоалкильную группу;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов.

30. Соединение по любому из вариантов осуществления 20-28, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R⁴ независимо выбран из оксо группы или $-O-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

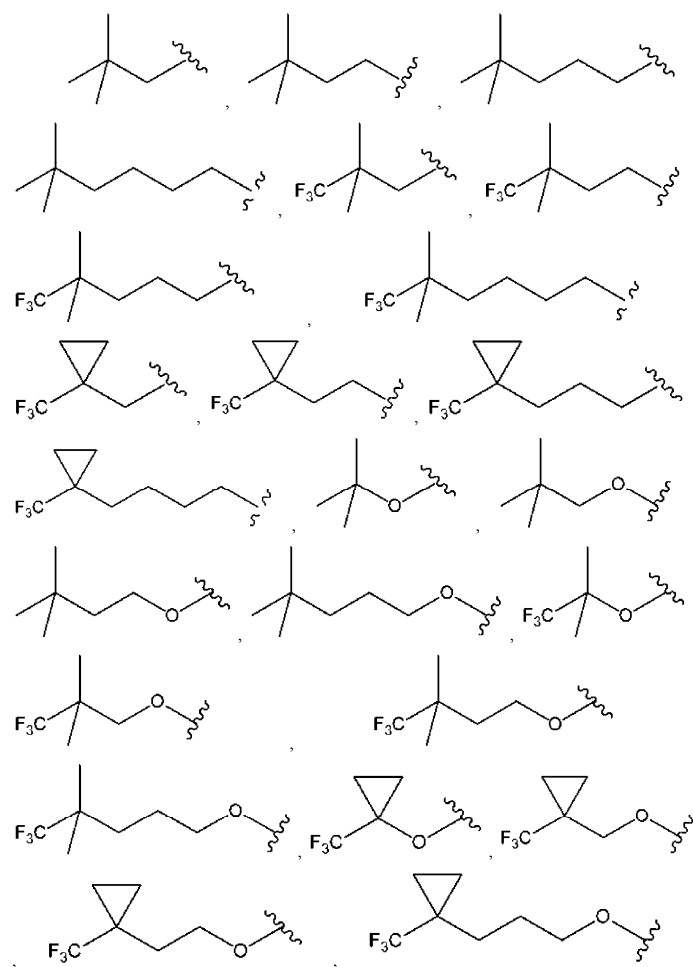
каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅-циклоалкильную группу или оксо;

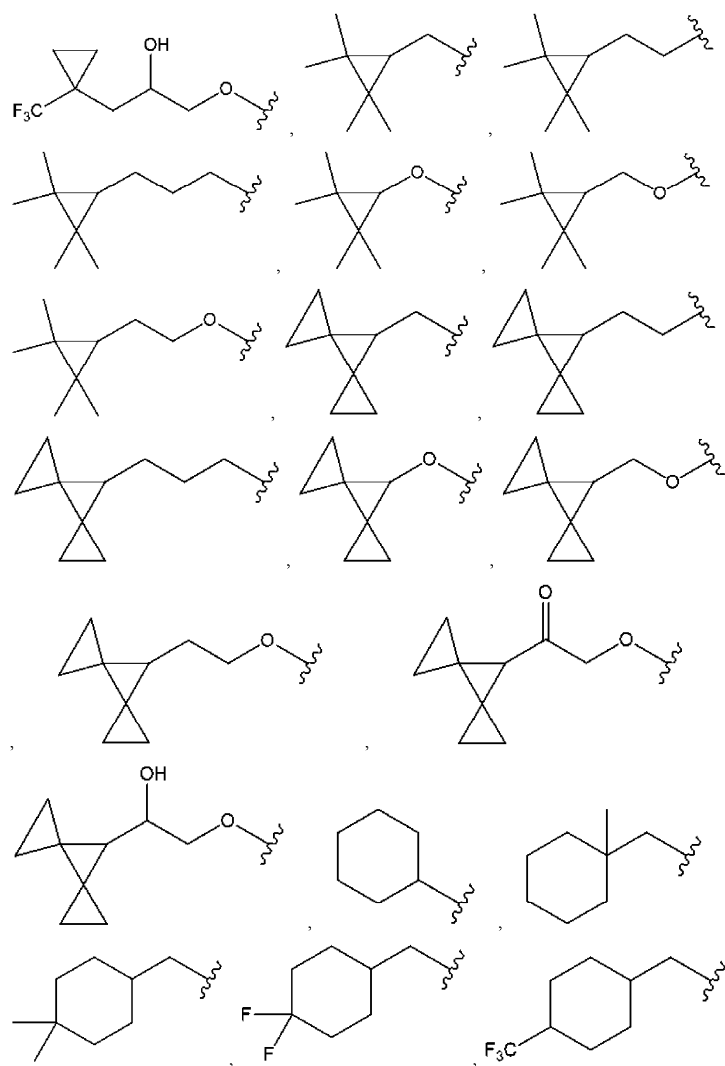
каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

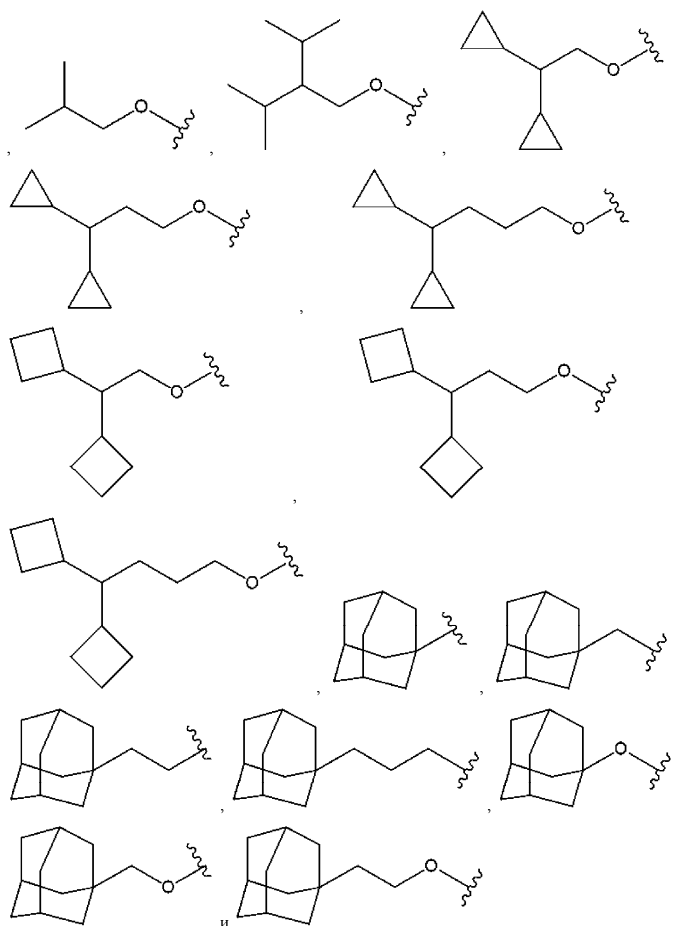
каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов.

31. Соединение по любому из вариантов осуществления 20-28, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R⁴ независимо выбран из







где указывает на точку присоединения R^4 к кольцу D.

32. Соединение по любому из вариантов осуществления 20-31, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где k равно 3, 4, 5 или 6.

33. Соединение по любому из вариантов осуществления 20-32, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где q равно 1.

34. Соединение по любому из вариантов осуществления 20-33, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы $(L)_r$, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, $-O-$ и $-NR^b-$ групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

35. Соединение по любому из вариантов осуществления 20-33, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы $(L)_r$, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп и $-NR^b-$ групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и метила.

36. Соединение по любому из вариантов осуществления 20-33, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы $(L)_r$, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп и $-NR^b-$ групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b представляет собой водород.

37. Соединение по любому из вариантов осуществления 20-33, его фармацевтически приемлемая

соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

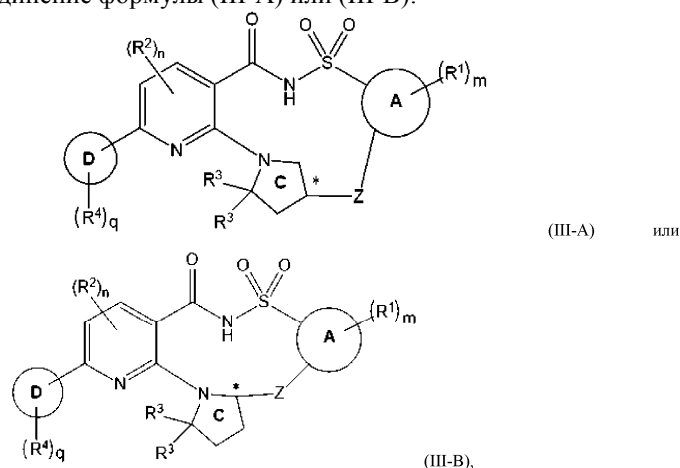
каждый R⁸ и R⁹ представляет собой водород; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

38. Соединение по любому из вариантов осуществления 20-37, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R³ независимо представляет собой CD₃.

39. Соединение по варианту осуществления 1, его фармацевтически приемлемая

соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы (III-A) или (III-B):



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный *, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо A представляет собой фенил, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

кольцо B представляет собой пиридиновое кольцо;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R³ представляет собой метил;

каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и -(Y)_k-R⁷ групп или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно

замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

40. Соединение по варианту осуществления 39, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо A представляет собой фенильное кольцо, пиридиальное кольцо или пиразолильное кольцо, где кольцо A необязательно замещено (R^1)_m.

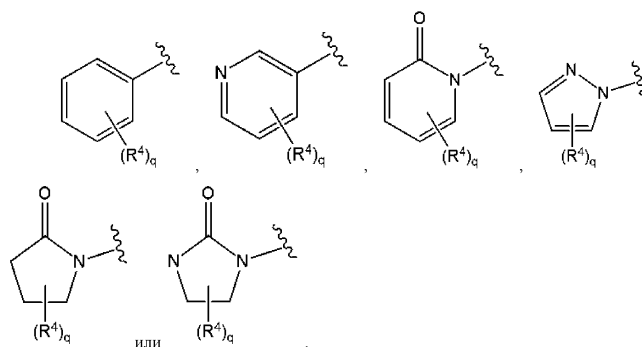
41. Соединение по варианту осуществления 39 или 40, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^1 независимо выбран из дейтерия, C_1 - C_2 -алкильных групп и гидроксильной группы и m равен 0 или 1.

42. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-41, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где n равно 0.

43. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-42, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное (R^4)_q.

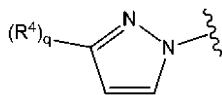
44. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-42, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой пиразолильное кольцо, замещенное (R^4)_q.

45. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-42, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой



где  указывает на точку присоединения кольца D к кольцу B .

46. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-42, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой



где  указывает на точку присоединения кольца D к кольцу B .

47. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-46, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_3 -5-циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_3 -5-циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

48. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-47, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, $-O-$ и $-NR^a$ групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

49. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-47, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-O-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, $-O-$ и $-NR^a$ групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

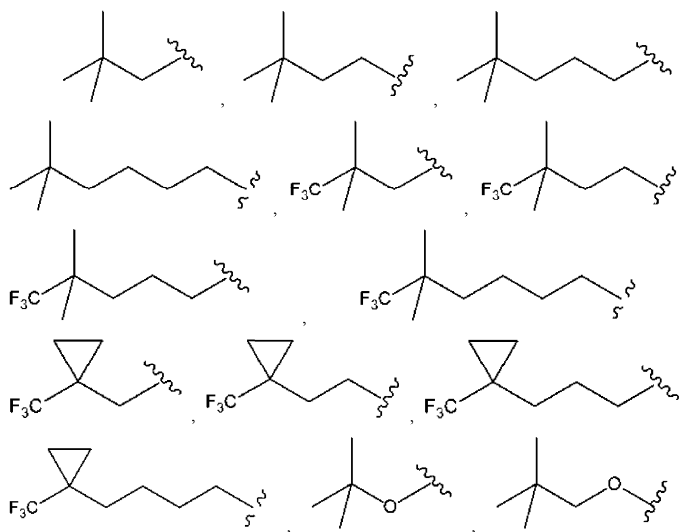
каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу или оксо;

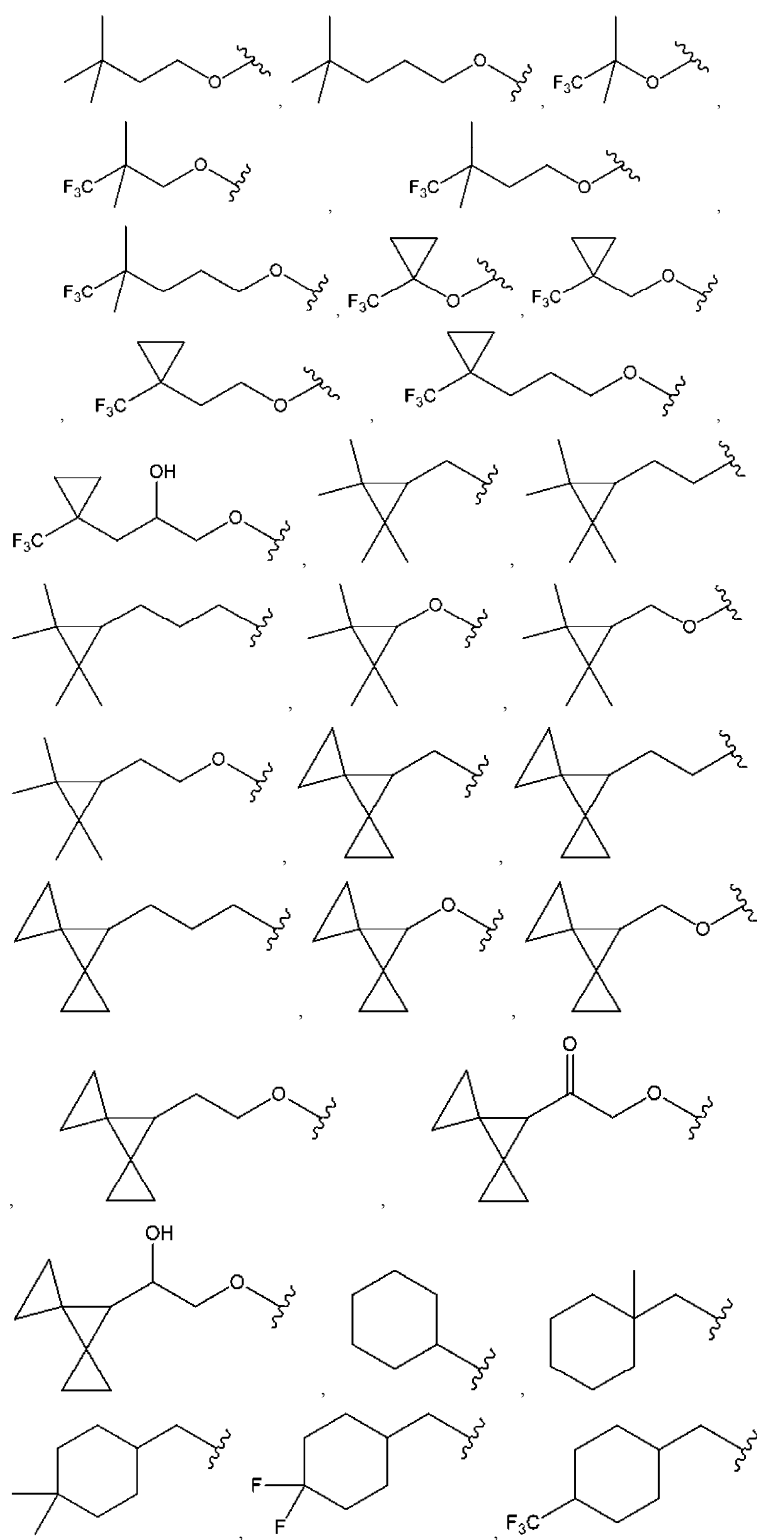
каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

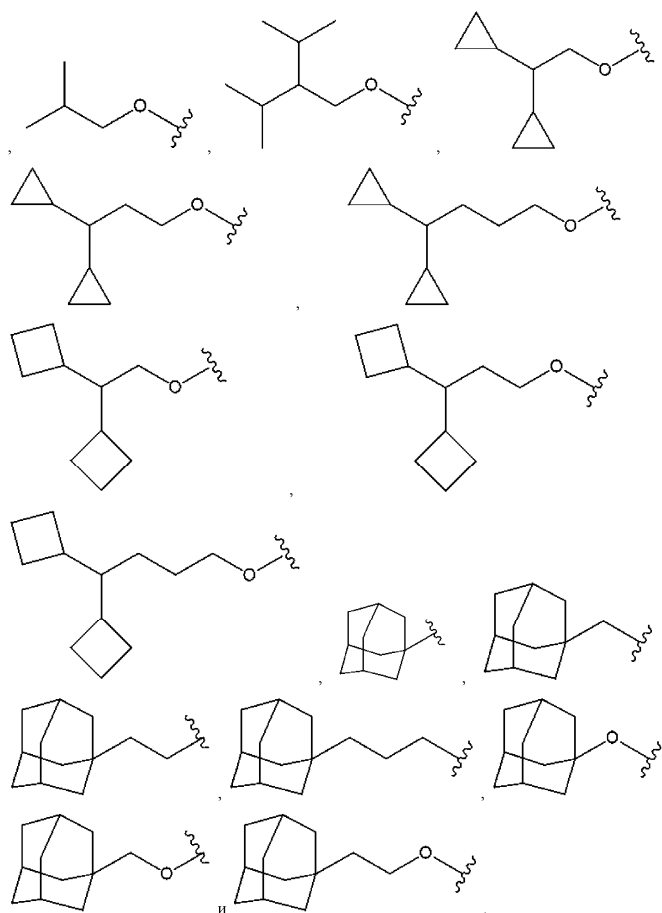
каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

50. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-47, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из







где  указывает на точку присоединения R⁴ к кольцу D.

51. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-50, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где k равно 3, 4, 5 или 6.

52. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-51, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где q равно 1.

53. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-52, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

54. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-52, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и метила.

55. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-52, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b представляет собой водород.

56. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-52, его фармацевтически приемлемая

соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 3, 4 или 5;

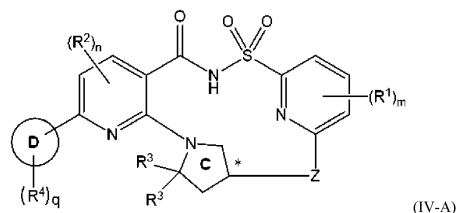
каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R⁸ и R⁹ представляет собой водород; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

57. Соединение по любому из вариантов осуществления 39-56, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R³ независимо представляет собой CD₃.

58. Соединение по варианту осуществления 1, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы IV-A:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный *, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

X представляет собой O, NH или N(C₁-C₄-алкил);

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R³ представляет собой метил;

каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и -(Y)_k-R⁷ групп, или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅-циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

59. Соединение по варианту осуществления 58, его фармацевтически приемлемая соль или дейте-

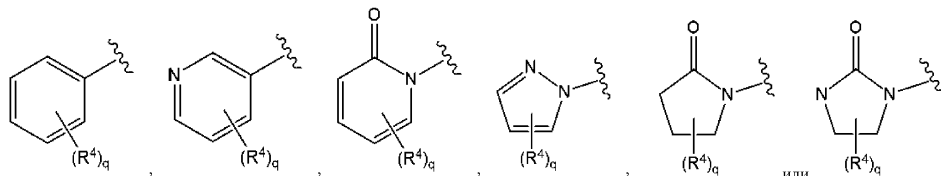
рированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^1 независимо выбран из дейтерия, C_1 - C_2 -алкильных групп и гидроксильной группы и m равно 0 или 1.

60. Соединение по варианту осуществления 58 или 59, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где n равно 0.

61. Соединение по любому из вариантов осуществления 58-60, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное $(R^4)_q$.

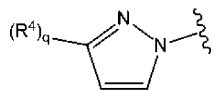
62. Соединение по любому из вариантов осуществления 58-60, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой пиразолильное кольцо, замещенное $(R^4)_q$.

63. Соединение по любому из вариантов осуществления 58-60, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой



где указывает на точку присоединения кольца D к кольцу B.

64. Соединение по любому из вариантов осуществления 58-60, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой



где указывает на точку присоединения кольца D к кольцу B.

65. Соединение по любому из вариантов осуществления 58-64, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, $-O-$ и $-NR^a-$ групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

66. Соединение по любому из вариантов осуществления 58-65, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, $-O-$ и $-NR^a-$ групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

67. Соединение по любому из вариантов осуществления 58-66, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-O-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, $-O-$ и $-NR^a-$ групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

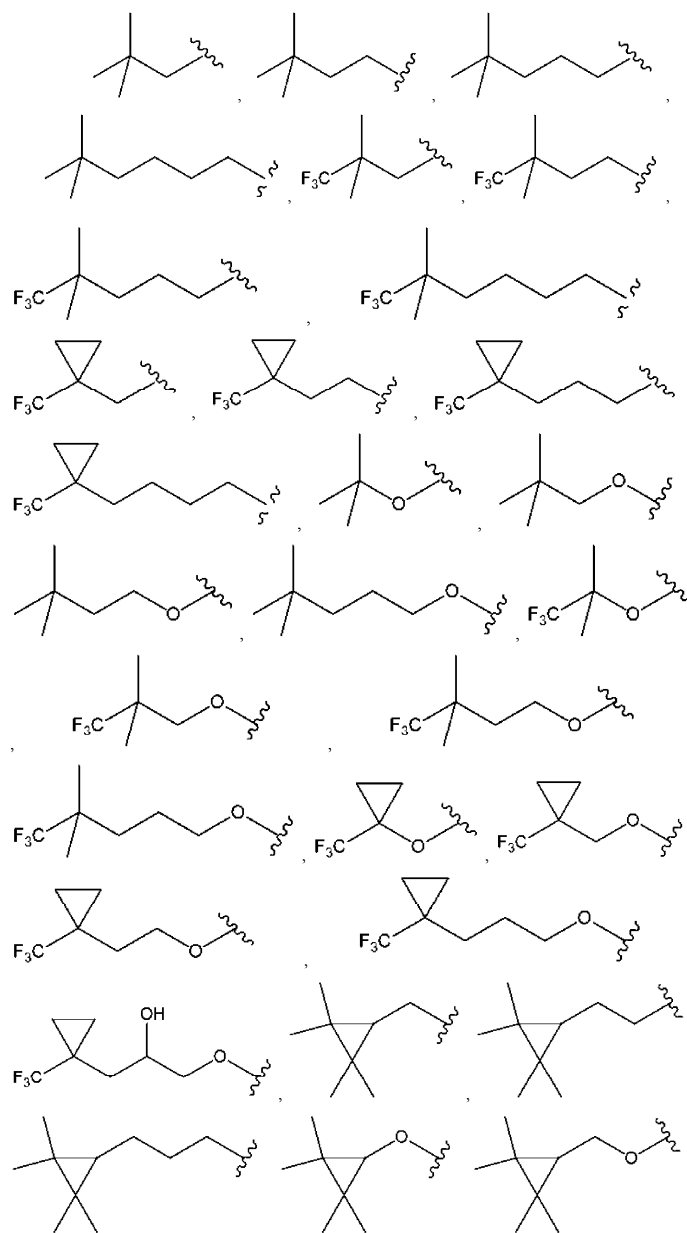
каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу или оксо;

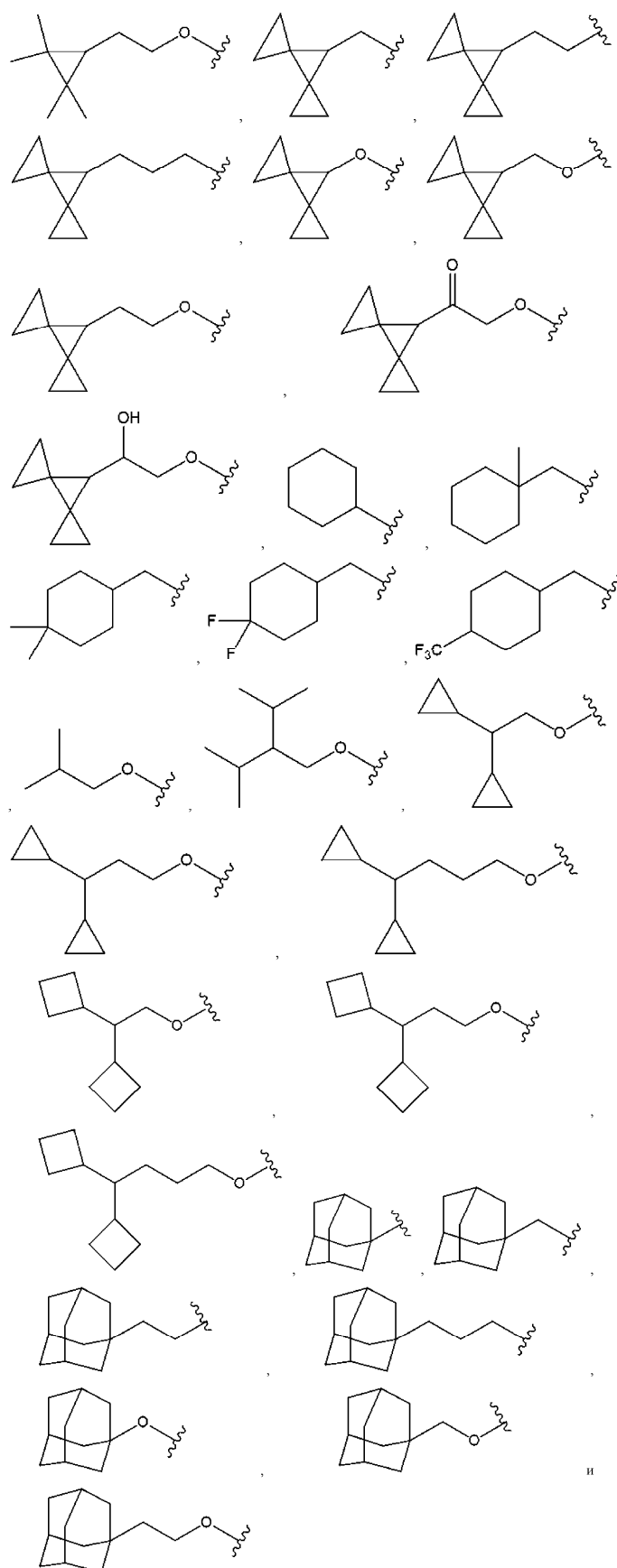
каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

68. Соединение по любому из вариантов осуществления 58-67, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из





где  указывает на точку присоединения R^4 к кольцу D .

69. Соединение по любому из вариантов осуществления 58-68, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где k равно 3, 4, 5 или 6.

70. Соединение по любому из вариантов осуществления 58-69, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где q равно 1.

71. Соединение по любому из вариантов осуществления 58-70, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы $(L)_r$, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, $-O-$ и $-NR^b$ - групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

72. Соединение по любому из вариантов осуществления 58-70, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы $(L)_r$, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп и $-NR^b$ - групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и метила.

73. Соединение по любому из вариантов осуществления 58-70, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы $(L)_r$, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп и $-NR^b$ - групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b представляет собой водород.

74. Соединение по любому из вариантов осуществления 58-70, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы $(L)_r$, где

r равно 3, 4 или 5;

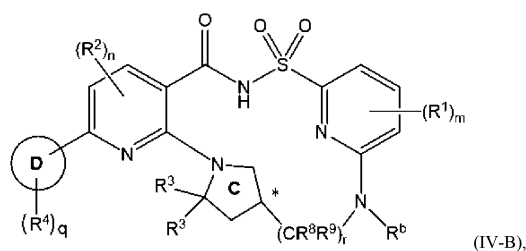
каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, $-O-$ и $-NR^b$ - групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , где

каждый R^8 и R^9 представляет собой водород; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

75. Соединение по любому из вариантов осуществления 58-74, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^3 независимо представляет собой CD_3 .

76. Соединение по варианту осуществления 1, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы IV-B:



(IV-B),

его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный *, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R^1 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R^3 представляет собой метил;

каждый R^4 независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и $-(Y)_k-R^7$ групп, или необязательно два R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, $-O-$ и $-NR^a$ групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

r равно 3 или 4;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

77. Соединение по варианту осуществления 76, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп.

78. Соединение по варианту осуществления 76 или 77, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^8 и R^9 представляет собой H.

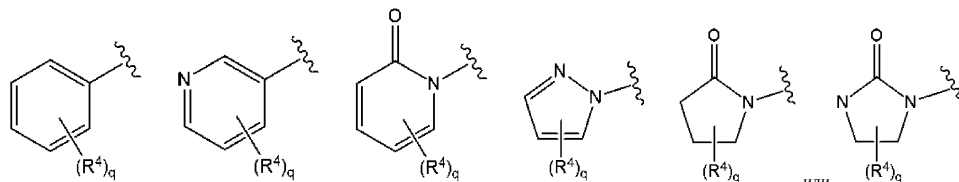
79. Соединение по любому из вариантов осуществления 76-78, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^1 независимо выбран из дейтерия, C_1 - C_2 -алкильных групп и гидроксильной группы и m представляет собой 0 или 1.

80. Соединение по любому из вариантов осуществления 76-79, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где n равно 0.

81. Соединение по любому из вариантов осуществления 76-80, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное $(R^4)_q$.

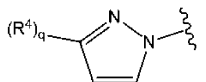
82. Соединение по любому из вариантов осуществления 76-80, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой пиразолильное кольцо, замещенное $(R^4)_q$.

83. Соединение по любому из вариантов осуществления 76-80, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой



где указывает на точку присоединения кольца D к кольцу B.

84. Соединение по любому из вариантов осуществления 76-80, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой





где указывает на точку присоединения кольца D к кольцу B.

85. Соединение по любому из вариантов осуществления 76-84, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и $-NR^a$ - групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

86. Соединение по любому из вариантов осуществления 76-84, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и $-NR^a$ - групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

87. Соединение по любому из вариантов осуществления 76-84, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-O-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и $-NR^a$ - групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

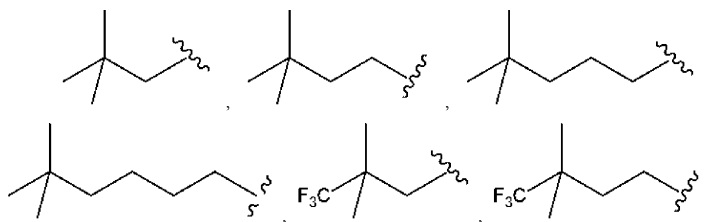
каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу или оксо;

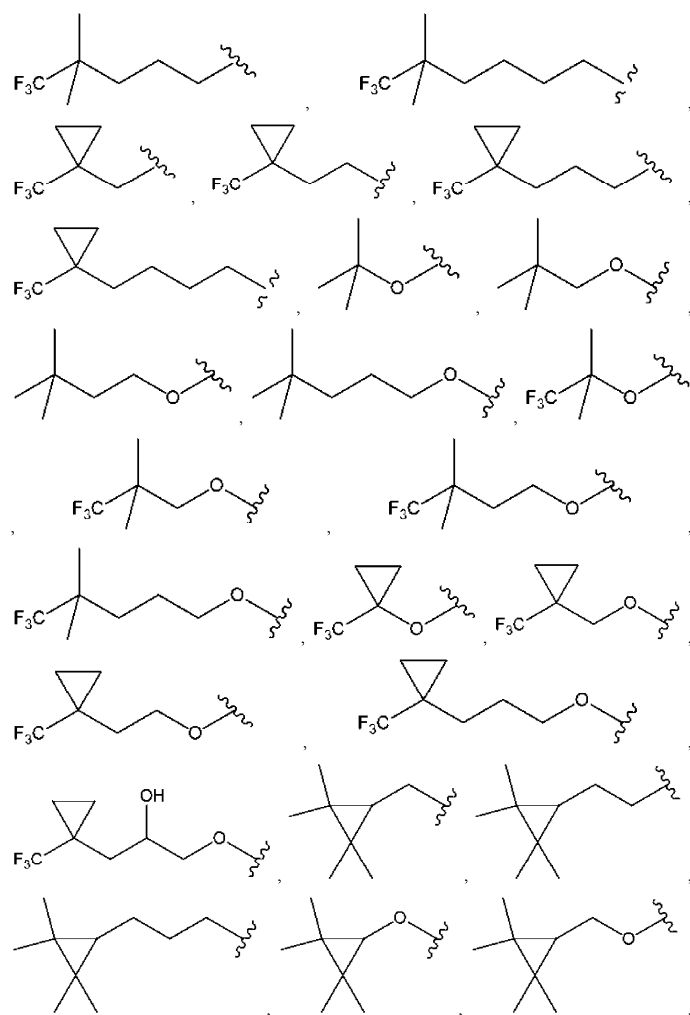
каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

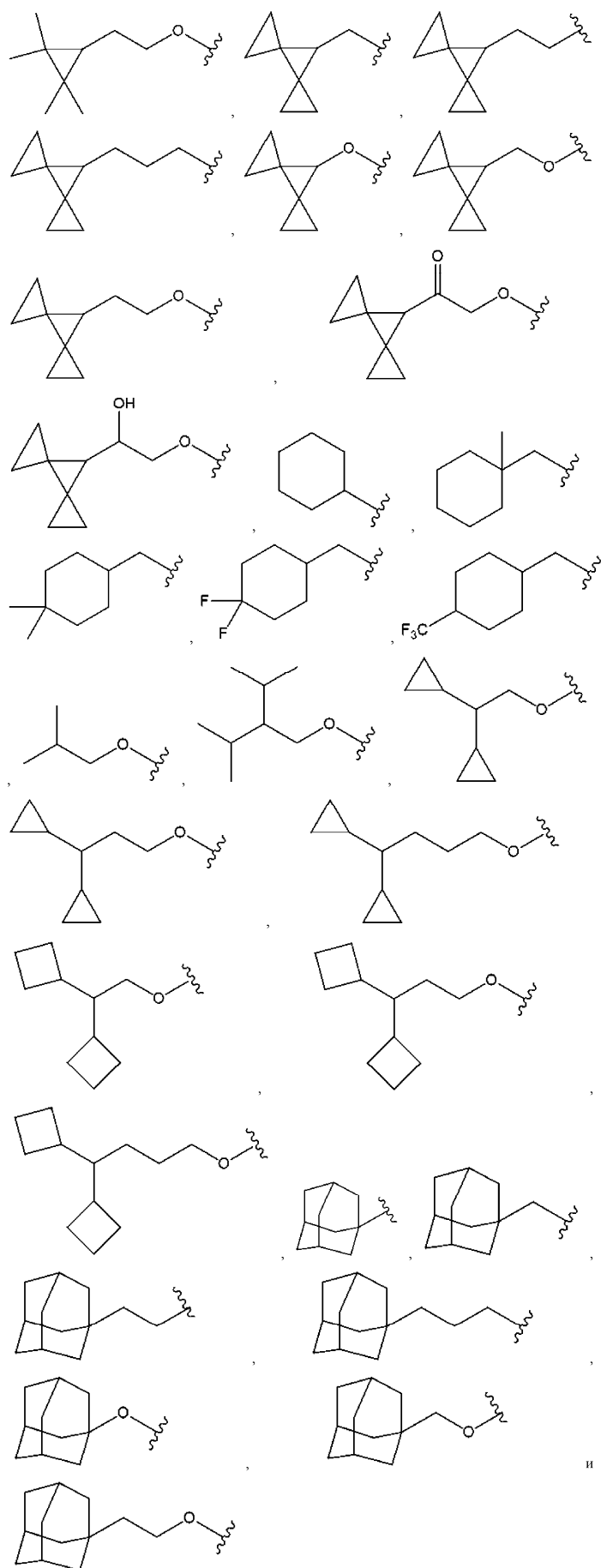
каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

88. Соединение по любому из вариантов осуществления 76-84, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо представляет собой









где  указывает на точку присоединения R^4 к кольцу D.

89. Соединение по любому из вариантов осуществления 76-88, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где k равно 3, 4, 5 или 6.

90. Соединение по любому из вариантов осуществления 76-89, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где q равно 1.

91. Соединение по любому из вариантов осуществления 76-90, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где g равно 3, 4 или 5;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

92. Соединение по любому из вариантов осуществления 76-90, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где g равно 3, 4 или 5;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и метила.

93. Соединение по любому из вариантов осуществления 76-90, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где g равно 3, 4 или 5;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b представляет собой водород.

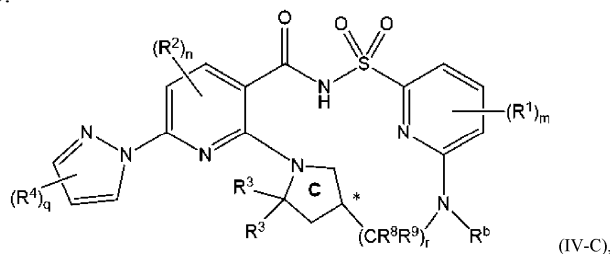
94. Соединение по любому из вариантов осуществления 76-90, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где g равно 3, 4 или 5;

каждый R^8 и R^9 представляет собой водород; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

95. Соединение по любому из вариантов осуществления 76-94, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^3 независимо представляет собой CD_3 .

96. Соединение по варианту осуществления 1, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы IV-C:



(IV-C),

его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный *, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

каждый R^1 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R^3 представляет собой метил;

каждый R^4 независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и $-(Y)_k-R^7$ групп, или необязательно два R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, $-O-$ и $-NR^a-$ групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -

алкильных групп, и C_{3-5} циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

r равно 3 или 4;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

97. Соединение по варианту осуществления 96, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп.

98. Соединение по варианту осуществления 96 или 97, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^8 и R^9 представляет собой H.

99. Соединение по любому из вариантов осуществления 96-98, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

каждый R^1 независимо выбран из дейтерия, C_1 - C_2 -алкильных групп и гидроксильной группы и m представляет собой 0 или 1.

100. Соединение по любому из вариантов осуществления 96-99, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где n равно 0.

101. Соединение по любому из вариантов осуществления 96-100, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

102. Соединение по любому из вариантов осуществления 96-100, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} циклоалкильную группу;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

103. Соединение по любому из вариантов осуществления 96-100, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или -O-(Y)_k-R⁷ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

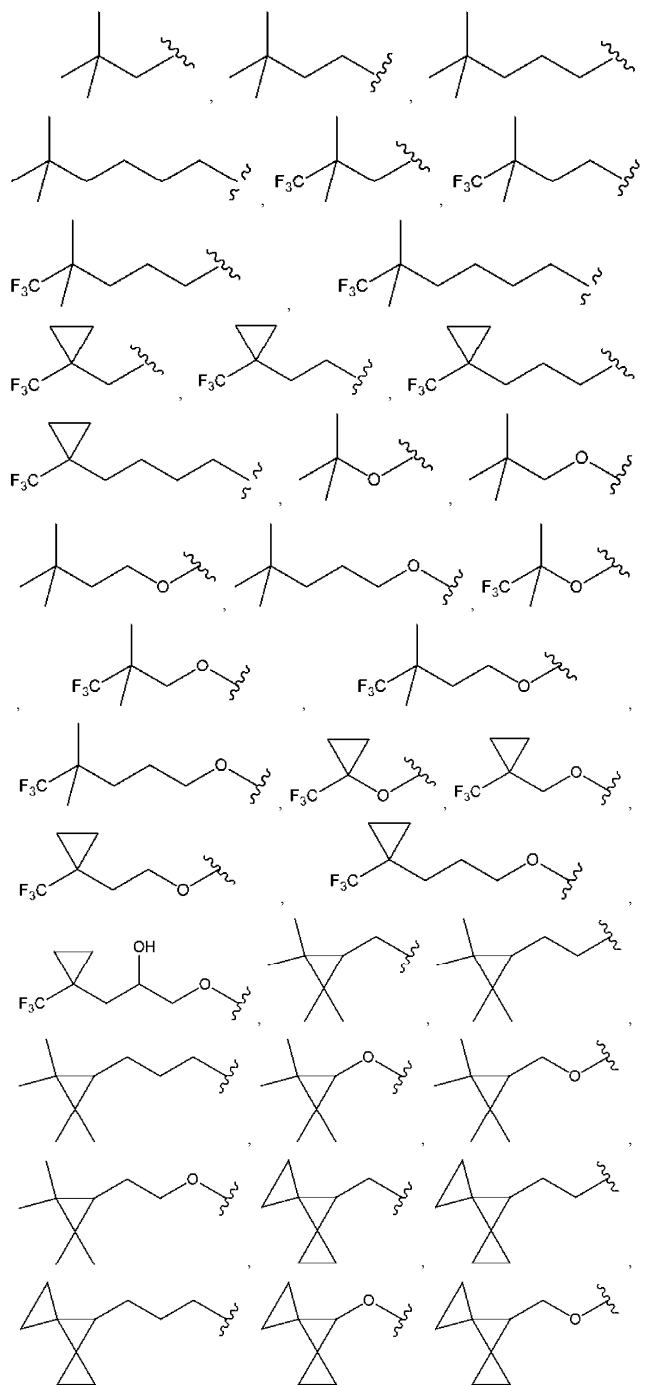
каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅-циклоалкильную группу или оксо;

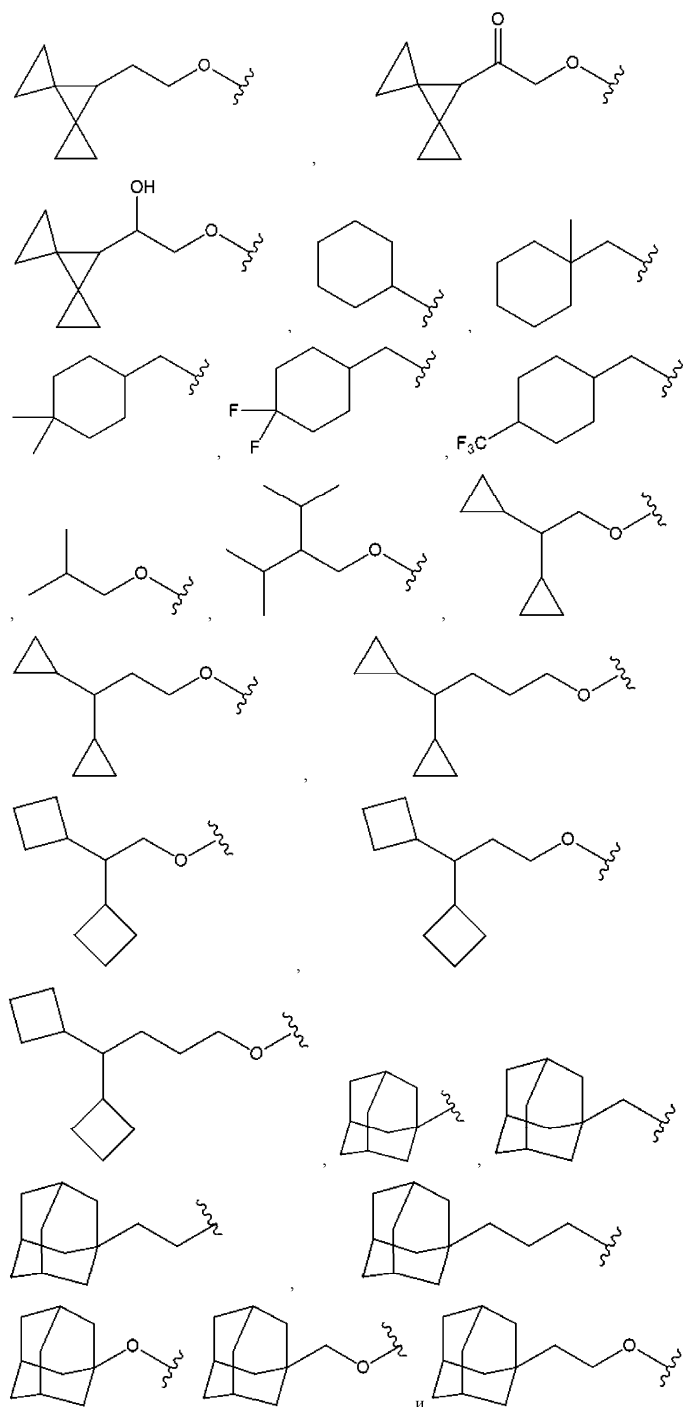
каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов.

104. Соединение по любому из вариантов осуществления 96-100, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R⁴ независимо выбран из





где  указывает на точку присоединения R^4 к кольцу D.

105. Соединение по любому из вариантов осуществления 96-104, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где k равно 3, 4, 5 или 6.

106. Соединение по любому из вариантов осуществления 96-105, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где q равно 1.

107. Соединение по любому из вариантов осуществления 96-106, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где g равно 3, 4 или 5;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

108. Соединение по любому из вариантов осуществления 96-106, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где g равно 3, 4 или 5;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и метила.

109. Соединение по любому из вариантов осуществления 96-106, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

g равно 3, 4 или 5;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b представляет собой водород.

110. Соединение по любому из вариантов осуществления 96-106, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

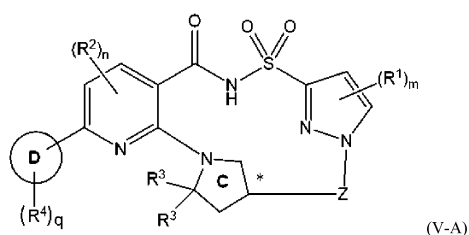
g равно 3, 4 или 5;

каждый R^8 и R^9 представляет собой водород; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

111. Соединение по любому из вариантов осуществления 96-110, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^3 независимо представляет собой CD_3 .

112. Соединение по варианту осуществления 1, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы V-A:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный *, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R^1 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R^3 представляет собой метил;

каждый R^4 независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и $-(Y)_k-R^7$ групп, или необязательно два R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

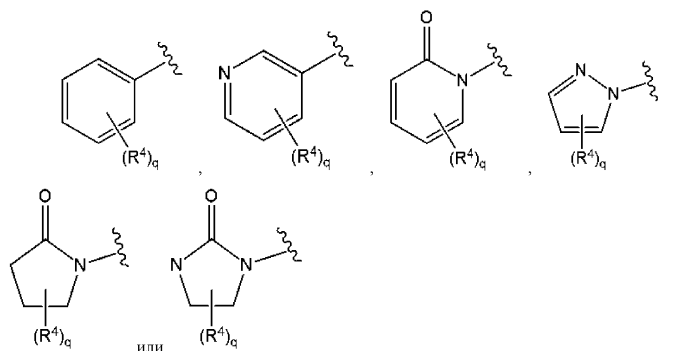
113. Соединение по варианту осуществления 112, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^1 независимо выбран из дейтерия, C_1 - C_2 -алкильных групп и гидроксильной группы и m представляет собой 0 или 1.

114. Соединение по варианту осуществления 112 или 113, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где n равно 0.

115. Соединение по любому из вариантов осуществления 112-114, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное $(R^4)_q$.

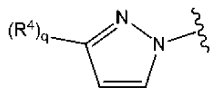
116. Соединение по любому из вариантов осуществления 112-114, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой пиразолильное кольцо, замещенное $(R^4)_q$.

117. Соединение по любому из вариантов осуществления 112-114, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой



где  указывает на точку присоединения кольца D к кольцу B.

118. Соединение по любому из вариантов осуществления 112-117, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой



где  указывает на точку присоединения кольца D к кольцу B.

119. Соединение по любому из вариантов осуществления 112-118, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, $-O-$ и $-NR^a-$ групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов,

гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

120. Соединение по любому из вариантов осуществления 112-118, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, $-O-$ и $-NR^a-$ групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

121. Соединение по любому из вариантов осуществления 112-118, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-O-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, $-O-$ и $-NR^a-$ групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

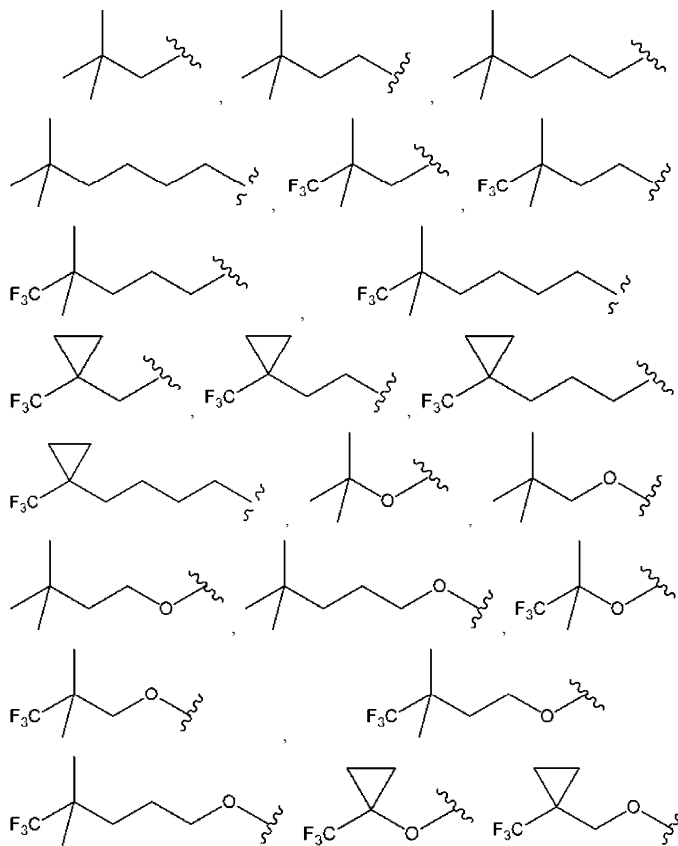
каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу или оксо;

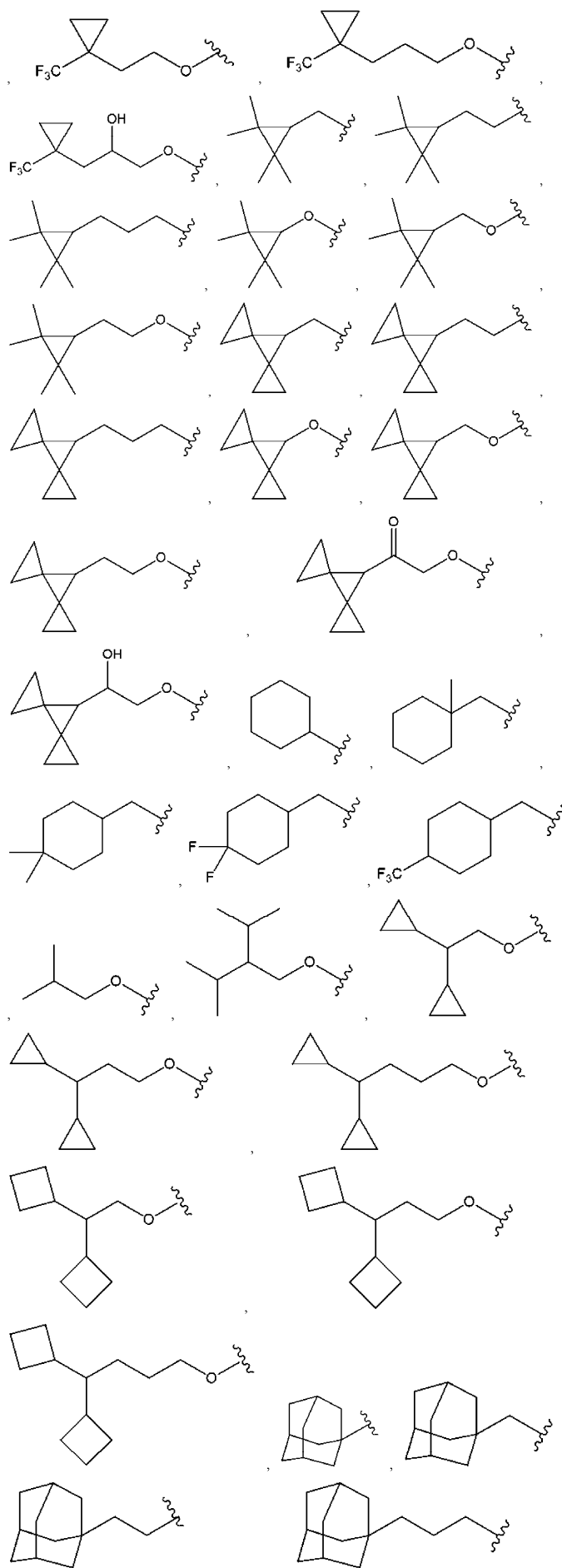
каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

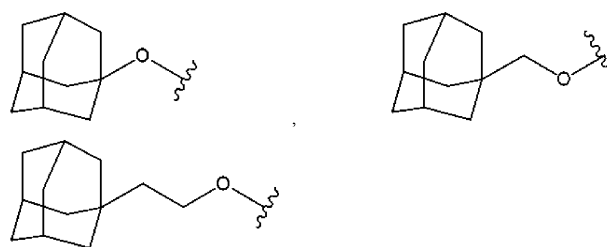
каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

122. Соединение по любому из вариантов осуществления 112-118, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из







где  указывает на точку присоединения R^4 к кольцу D.

123. Соединение по любому из вариантов осуществления 112-122, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где k равно 3, 4, 5 или 6.

124. Соединение по любому из вариантов осуществления 112-123, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где q равно 1.

125. Соединение по любому из вариантов осуществления 112-124, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_g, где

g равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

126. Соединение по любому из вариантов осуществления 112-124, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_g, где

g равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и метила.

127. Соединение по любому из вариантов осуществления 112-124, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_g, где

g равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b представляет собой водород.

128. Соединение по любому из вариантов осуществления 112-124, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_g, где

g равно 3, 4 или 5;

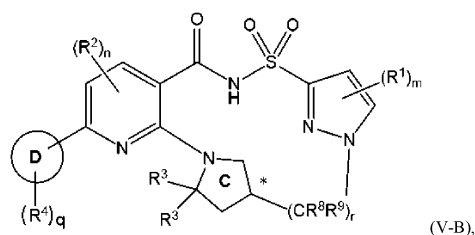
каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R^8 и R^9 представляет собой водород; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

129. Соединение по любому из вариантов осуществления 112-128, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^3 независимо представляет собой CD₃.

130. Соединение по варианту осуществления 1, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы V-B:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечис-

ленных, где

углерод, помеченный *, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R^1 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R^3 представляет собой метил;

каждый R^4 независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и $-(Y)_k-R^7$ групп, или необязательно два R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

r равно 3, 4 или 5; и

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп.

131. Соединение по варианту осуществления 130, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп.

132. Соединение по варианту осуществления 130 или 131, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^8 и R^9 представляет собой H.

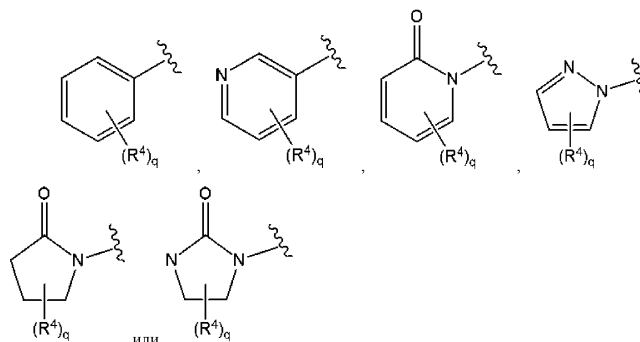
133. Соединение по любому из вариантов осуществления 130-132, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^1 независимо выбран из дейтерия, C_1 - C_2 -алкильных групп и гидроксильной группы и m представляет собой 0 или 1.

134. Соединение по любому из вариантов осуществления 130-133, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где n равно 0.

135. Соединение по любому из вариантов осуществления 130-134, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное $(R^4)_q$.

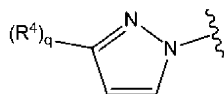
136. Соединение по любому из вариантов осуществления 130-134, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой пиразолилное кольцо, замещенное $(R^4)_q$.

137. Соединение по любому из вариантов осуществления 130-134, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой



где указывает на точку присоединения кольца D к кольцу B.

138. Соединение по любому из вариантов осуществления 130-137, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой



где указывает на точку присоединения кольца D к кольцу B.

139. Соединение по любому из вариантов осуществления 130-138, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, $-O-$ и $-NR^a-$ групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

140. Соединение по любому из вариантов осуществления 130-138, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, $-O-$ и $-NR^a-$ групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

141. Соединение по любому из вариантов осуществления 130-138, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-O-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

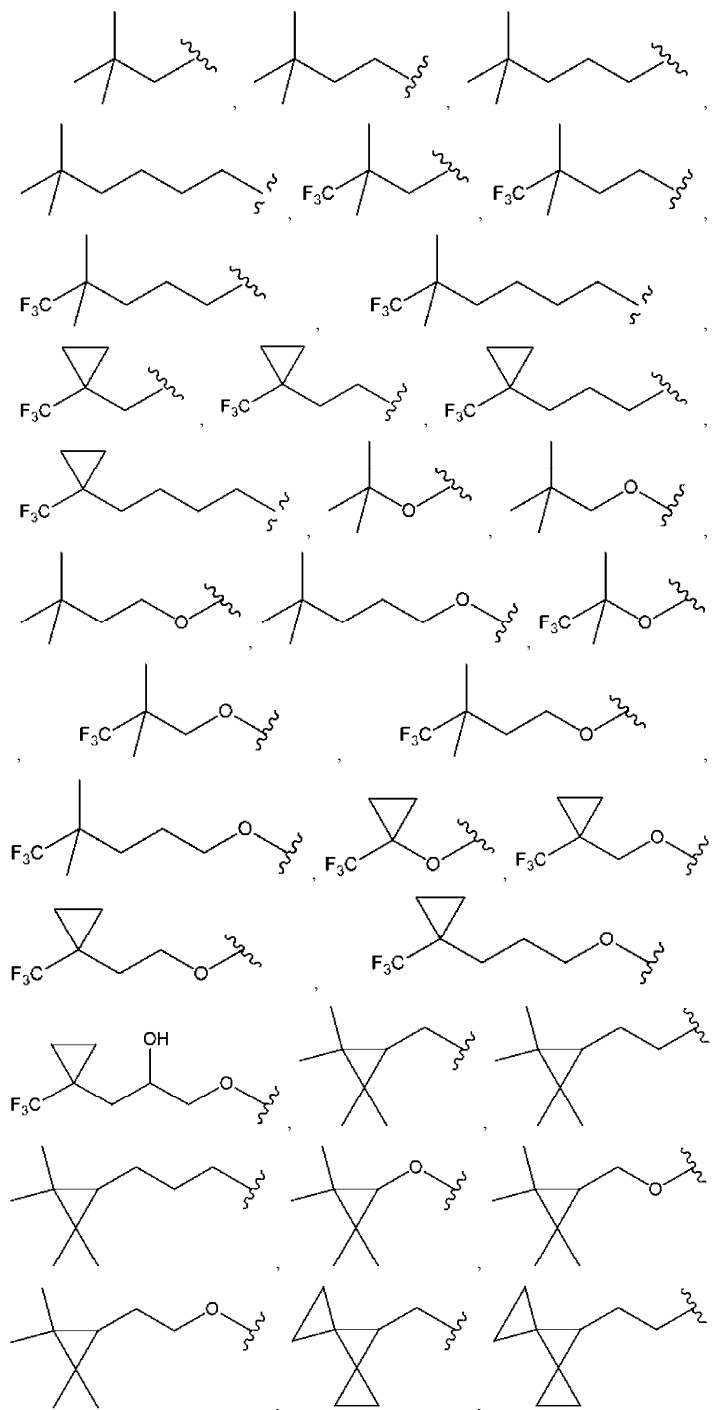
каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, $-O-$ и $-NR^a-$ групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе

образуют C_{3-5} циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и каждый R^8 независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

142. Соединение по любому из вариантов осуществления 130-138, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из





143. Соединение по любому из вариантов осуществления 130-142, его фармацевтически приемле-

мая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где k равно 3, 4, 5 или 6.

144. Соединение по любому из вариантов осуществления 130-143, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где q равно 1.

145. Соединение по любому из вариантов осуществления 130-144, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

g равно 3, 4 или 5; и

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия.

146. Соединение по любому из вариантов осуществления 130-144, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

g равно 3, 4 или 5; и

каждый R^8 и R^9 представляет собой водород.

147. Соединение по любому из вариантов осуществления 130-144, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

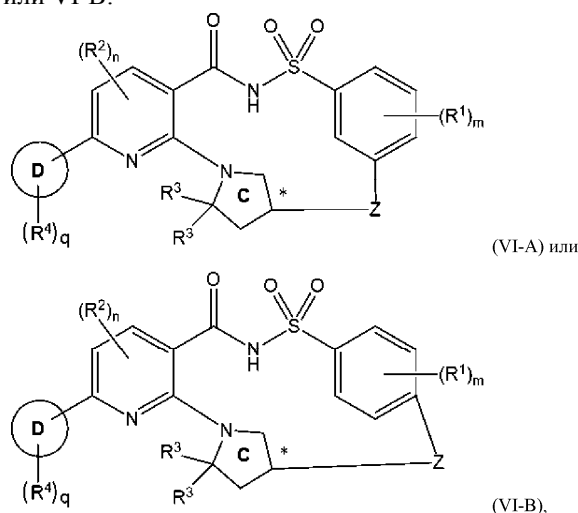
g равно 3, 4 или 5; и

каждый R^8 и R^9 представляет собой дейтерий.

148. Соединение по любому из вариантов осуществления 130-144, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где g равно 3 или 4; и каждый R^8 и R^9 представляет собой водород.

149. Соединение по любому из вариантов осуществления 130-148, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^3 независимо представляет собой CD_3 .

150. Соединение по варианту осуществления 1, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы VI-A или VI-B:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный *, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R^1 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R^3 представляет собой метил;

каждый R^4 независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и $-(Y)_k-R^7$ групп, или необязательно два R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не

связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

Z представляет собой бивалентный линкер формулы $(L)_r$, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, $-O-$ и $-NR^b-$ групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

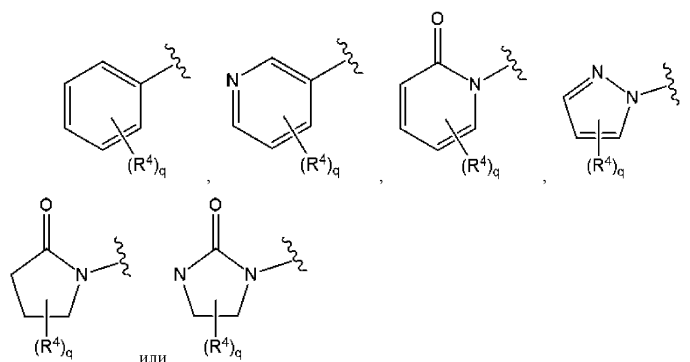
151. Соединение по варианту осуществления 150, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^1 независимо выбран из дейтерия, C_1 - C_2 -алкильных групп и гидроксильной группы и m равно 0 или 1.

152. Соединение по варианту осуществления 150 или 151, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где n равно 0.

153. Соединение по любому из вариантов осуществления 150-152, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное $(R^4)_q$.

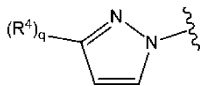
154. Соединение по любому из вариантов осуществления 150-152, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой пирролидинное кольцо, замещенное $(R^4)_q$.

155. Соединение по любому из вариантов осуществления 150-152, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой



где  указывает на точку присоединения кольца D к кольцу B .

156. Соединение по любому из вариантов осуществления 150-152, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой



где  указывает на точку присоединения кольца D к кольцу B .

157. Соединение по любому из вариантов осуществления 150-156, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, $-O-$ и $-NR^a-$ групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

158. Соединение по любому из вариантов осуществления 150-156, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, $-O-$ и $-NR^a-$ групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

159. Соединение по любому из вариантов осуществления 150-156, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-O-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, $-O-$ и $-NR^a-$ групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

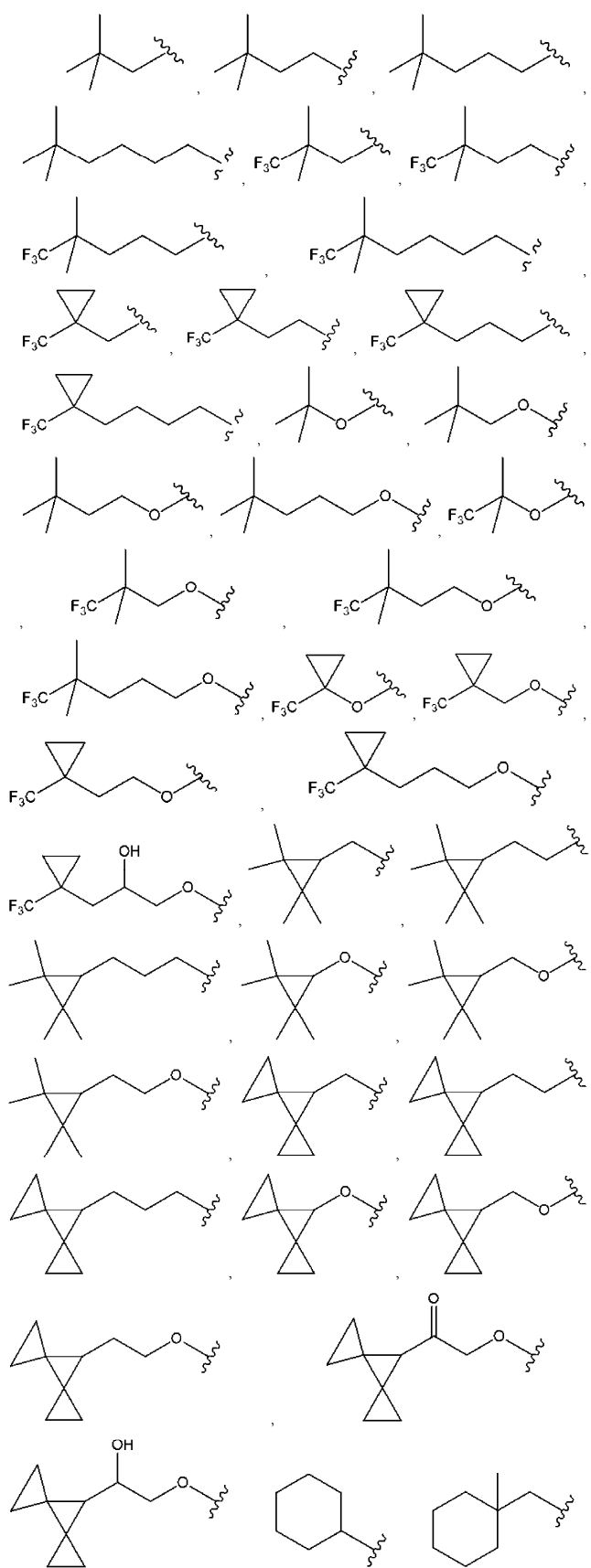
каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу или оксо;

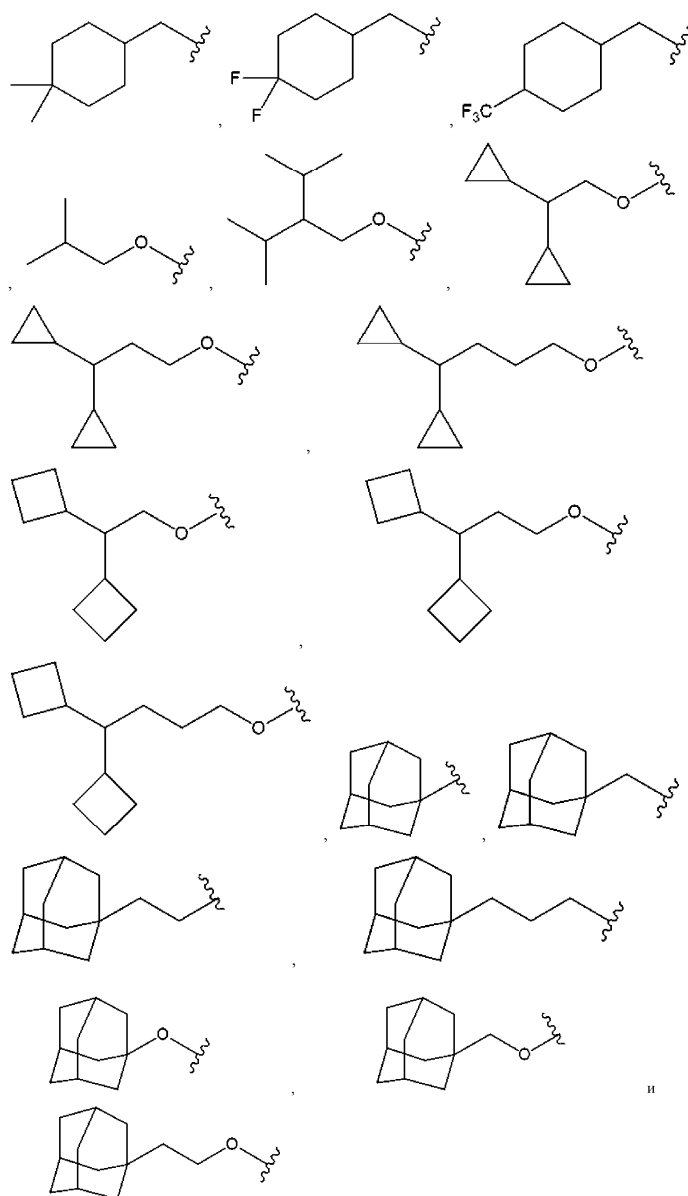
каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп,

необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

160. Соединение по любому из вариантов осуществления 150-156, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из





где  указывает на точку присоединения R^4 к кольцу D.

161. Соединение по любому из вариантов осуществления 150-160, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где k равно 3, 4, 5 или 6.

162. Соединение по любому из вариантов осуществления 150-161, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где q равно 1.

163. Соединение по любому из вариантов осуществления 150-162, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_г, где

$г$ равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

164. Соединение по любому из вариантов осуществления 150-162, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_г, где

$г$ равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и метила.

165. Соединение по любому из вариантов осуществления 150-162, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_г, где

г равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b представляет собой водород.

166. Соединение по любому из вариантов осуществления 150-162, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_г, где

г равно 3, 4 или 5;

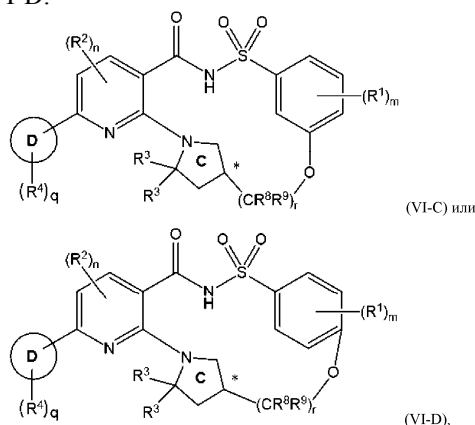
каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R⁸ и R⁹ представляет собой водород; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

167. Соединение по любому из вариантов осуществления 150-166, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R³ независимо представляет собой CD₃.

168. Соединение по варианту осуществления 1, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы VI-C или VI-D:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный *, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

X представляет собой O, NH или N(C₁-C₄-алкил);

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R³ представляет собой метил;

каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и -(Y)_k-R⁷ групп, или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅-циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

r равно 3 или 4; и

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп.

169. Соединение по варианту осуществления 168, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп.

170. Соединение по варианту осуществления 169, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^8 и R^9 представляет собой H.

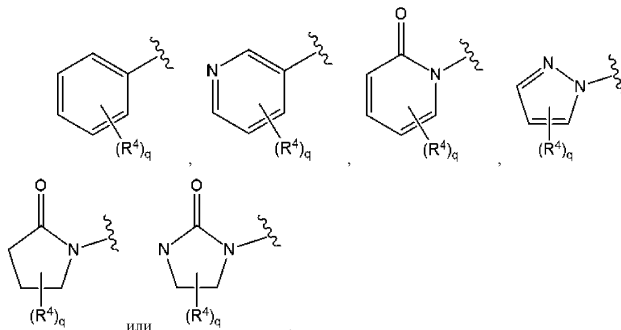
171. Соединение по любому из вариантов осуществления 168-170, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^1 независимо выбран из дейтерия, C_1 - C_2 -алкильных групп и гидроксильной группы и m представляет собой 0 или 1.

172. Соединение по любому из вариантов осуществления 168-171, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где n равно 0.

173. Соединение по любому из вариантов осуществления 168-172, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное $(R^4)_q$.

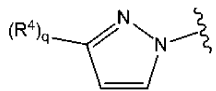
174. Соединение по любому из вариантов осуществления 168-172, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой пирролидиновое кольцо, замещенное $(R^4)_q$.

175. Соединение по любому из вариантов осуществления 168-172, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой



где  указывает на точку присоединения кольца D к кольцу B.

176. Соединение по любому из вариантов осуществления 168-172, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой



где  указывает на точку присоединения кольца D к кольцу B.

177. Соединение по любому из вариантов осуществления 168-172, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и $-NR^a$ - групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

178. Соединение по любому из вариантов осуществления 168-176, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, $-O-$ и $-NR^a-$ групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

179. Соединение по любому из вариантов осуществления 168-176, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из оксо группы или $-O-(Y)_k-R^7$ групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, $-O-$ и $-NR^a-$ групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

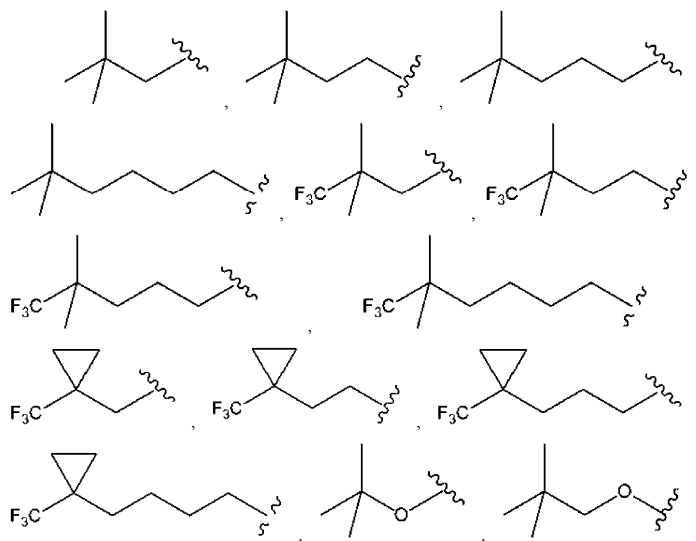
каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу или оксо;

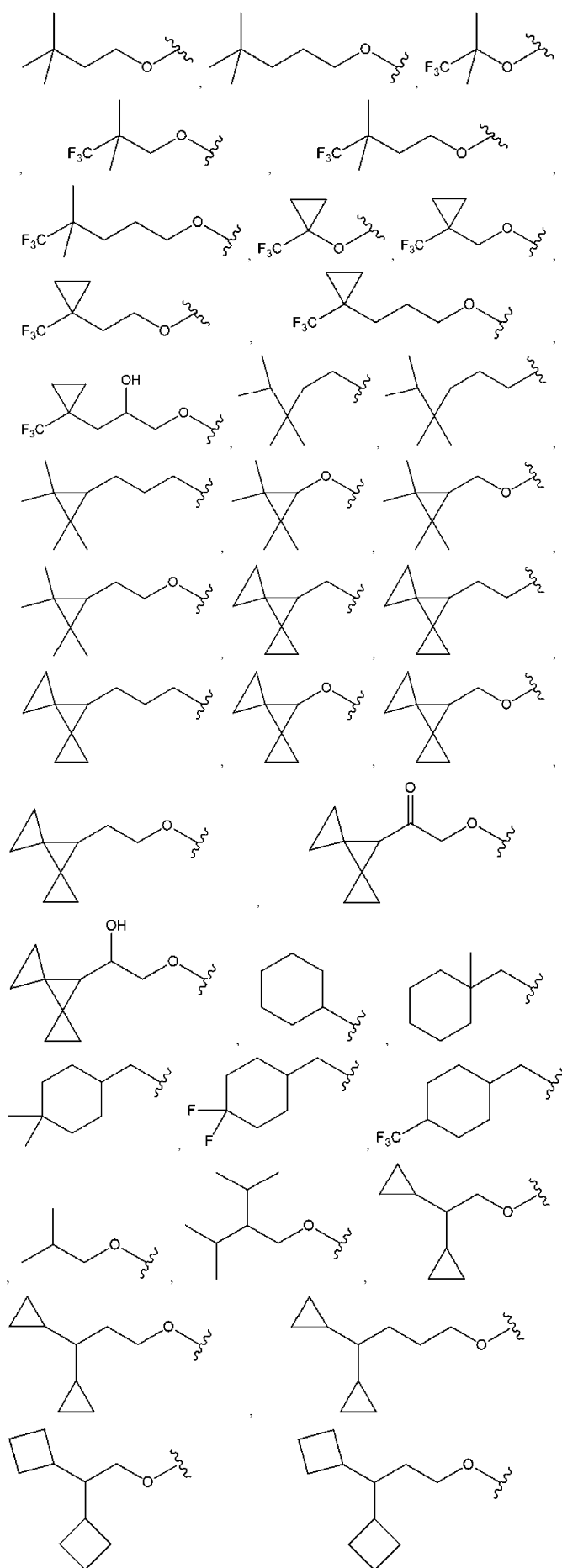
каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

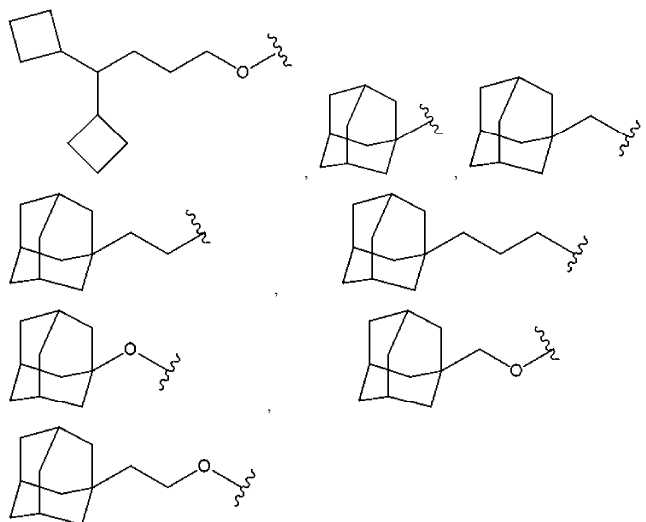
каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

180. Соединение по любому из вариантов осуществления 168-176, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где каждый R^4 независимо выбран из







где  указывает на точку присоединения R^4 к кольцу D.

181. Соединение по любому из вариантов осуществления 168-180, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где k равно 3, 4, 5 или 6.

182. Соединение по любому из вариантов осуществления 168-181, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где q равно 1.

183. Соединение по любому из вариантов осуществления 168-182, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где g равно 3, 4 или 5; и каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и дейтерия.

184. Соединение по любому из вариантов осуществления 168-182, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где g равно 3, 4 или 5; и каждый R^8 и R^9 представляет собой водород.

185. Соединение по любому из вариантов осуществления 168-182, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где g равно 3, 4 или 5; и каждый R^8 и R^9 представляет собой дейтерий.

186. Соединение по любому из вариантов осуществления 168-182, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где g равно 3 или 4; и каждый R^8 и R^9 представляет собой водород.

187. Соединение по любому из вариантов осуществления 168-186, где каждый R^3 независимо представляет собой CD_3 .

188. Соединение по любому из вариантов осуществления 20-57, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где помеченный * углерод формулы (II-A) или (III-A) имеет S-стереохимию, и где помеченный * углерод формулы (II-B) или (III-B) имеет R-стереохимию.

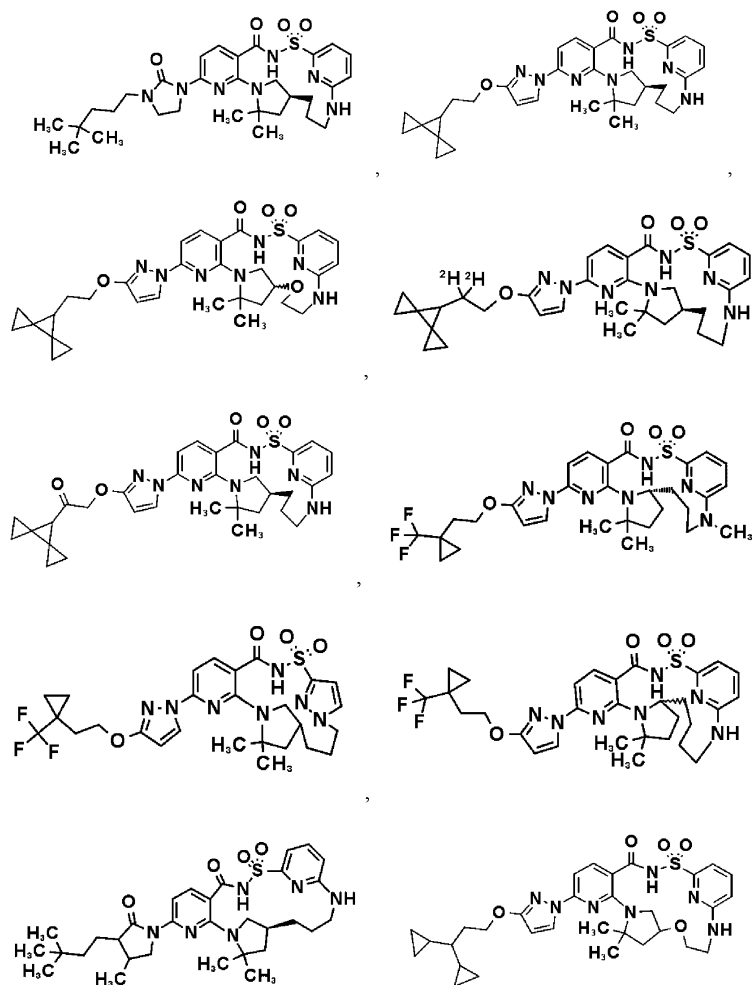
189. Соединение по любому из вариантов осуществления 58-187, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где помеченный * углерод любой из формул (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), и (VI-D) имеет S-стереохимию.

190. Соединение по любому из вариантов осуществления 58-187, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где помеченный * углерод любой из формул (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), и (VI-D) имеет R-стереохимию.

191. Соединение, выбранное из соединений № 302, изображенное на фиг. 1, его фармацевтически приемлемые соли и дейтерированные производные любого из вышеперечисленных.

192. Соединение, выбранное из соединений № 303-309, изображенное на фиг. 1, его фармацевтически приемлемые соли и дейтерированные производные любого из вышеперечисленных.

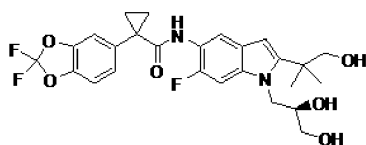
193. Соединение, выбранное из:



его фармацевтически приемлемые соли или дейтерированные производные любого из вышеперечисленных.

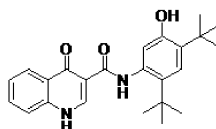
194. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений по любому из вариантов осуществления 1-191, его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных и необязательно одно или более из:

(a) соединения II:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных;

(b) соединения III:



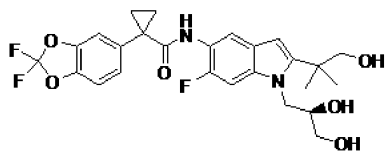
его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных; и

(c) фармацевтически приемлемого носителя.

195. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения любого из вариантов осуществления 1-191 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 194.

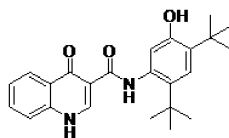
196. Применение по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений по любому из вариантов осуществления 1-191, его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных и необязательно одно или более из:

(a) соединения II:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных;

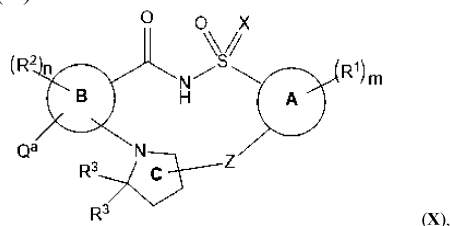
(b) соединения III:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных;

для лечения муковисцидоза.

197. Соединение формулы (X)



его соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где Q^a представляет собой галоген; кольцо A представляет собой фенил, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

кольцо B представляет собой пиридилинное кольцо;

X представляет собой O, NH или $N(C_1-C_4\text{-алкил})$;

каждый R^1 независимо выбран из C_1-C_2 -алкильных групп, C_1-C_2 -алкоксильных групп, C_1-C_2 -галогеналкильных групп, C_1-C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^2 независимо выбран из C_1-C_2 -алкильных групп, C_1-C_2 -алкоксильных групп, C_1-C_2 -галогеналкильных групп, C_1-C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R^3 представляет собой метил;

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

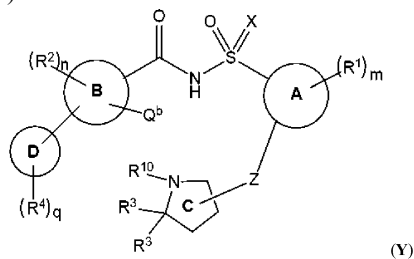
r равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, -O- и $-NR^b$ - групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, галогенов, C_1-C_2 -галогеналкильных групп, C_1-C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1-C_2 -алкоксильных групп и C_1-C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1-C_2 -алкильных групп.

198. Соединение формулы (Y):



его соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

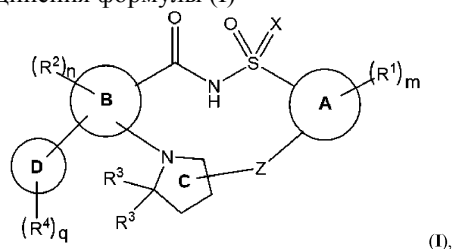
Q^b представляет собой галоген;

R^{10} представляет собой водород или защитную группу;

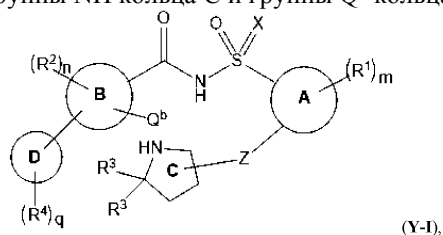
кольцо A представляет собой фенил, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

кольцо В представляет собой пиридиинильное кольцо;
 кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;
 X представляет собой O, NH или N(C₁-C₄-алкил);
 каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;
 m равно 0, 1, 2, 3 или 4;
 каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;
 n равно 0, 1 или 2;
 каждый R³ представляет собой метил;
 каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и -(Y)_k-R⁷ групп, или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; где
 k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;
 каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где
 каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅-циклоалкильную группу или оксо;
 каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и
 каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и
 R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов;
 q равно 1, 2, 3 или 4; и
 Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где
 r равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;
 каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где
 каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, галогенов, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-алкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и
 каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

199. Способ получения соединения формулы (I)



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, содержащие сочетание группы NH кольца C и группы Q^b кольца B соединения формулы (Y-I):



его соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

Q^b представляет собой галоген;

кольцо A представляет собой фенил, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероариль-

ное кольцо;

кольцо В представляет собой пиридиинильное кольцо;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

X представляет собой O, NH или N(C₁-C₄-алкил);

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R³ представляет собой метил;

каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и -(Y)_k-R⁷ групп, или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами,

выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1, 2, 3 или 4; и

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

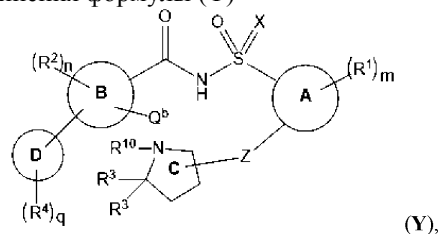
каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, галогенов, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-алкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп;

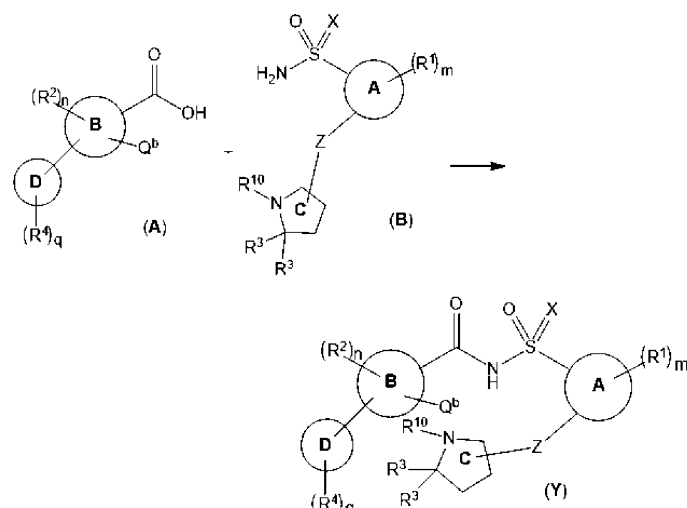
для образования соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных.

200. Способ по варианту осуществления 198, в котором указанное сочетание выполняется в присутствии основания.

201. Способ получения соединения формулы (Y)



его соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где взаимодействие соединения формулы (A), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных с соединением формулы (B), его солью или дейтерированным производным любого из вышеперечисленных с образованием указанного соединения формулы (Y), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных:



и необязательно снятие защиты с N-защитной группы кольца C формулы (Y), где Q^b представляет собой галоген;

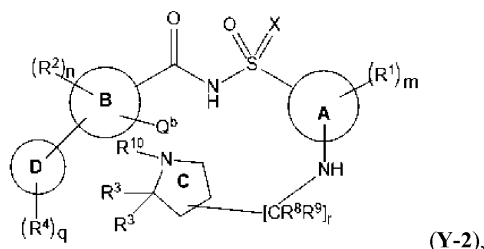
R^{10} формулы (Y) представляет собой водород или N-защитную группу; R^{10} формулы (B) представляет собой N-защитную группу, и

кольцо A, кольцо B, кольцо D, X, R^1 , m, R^2 , n, R^3 , R^4 , q, Z, R^{10} и их переменные такие, как указано в варианте осуществления 1.

202. Способ по варианту осуществления 201, в котором указанное взаимодействие соединения Формулы (A), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленного с соединением формулы (B), его солью или дейтерированным производным любого из вышеперечисленного выполняется при наличии основания.

203. Способ по варианту осуществления 201, в котором указанное взаимодействие соединения формулы (A), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленного с соединением формулы (B), его солью или дейтерированным производным любого из вышеперечисленного включает взаимодействие соединения формулы (A), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных с реагентом сочетания и впоследствии с соединением формулы (B), его солью или дейтерированным производным любого из вышеизложенного, при наличии основания.

204. Способ получения соединения формулы (Y-2):



его соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

Q^b представляет собой галоген;

кольцо A представляет собой фенил, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

кольцо B представляет собой пиридинильное кольцо;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

X представляет собой O, NH или $N(C_1-C_4\text{-алкил})$;

каждый R^1 независимо выбран из C_1-C_2 -алкильных групп, C_1-C_2 -алкоксильных групп, C_1-C_2 -галогеналкильных групп, C_1-C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^2 независимо выбран из C_1-C_2 -алкильных групп, C_1-C_2 -алкоксильных групп, C_1-C_2 -галогеналкильных групп, C_1-C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R^3 представляет собой метил;

каждый R^4 независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и $-(Y)_k-R^7$ групп, или необязательно два R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-

членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅-циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов,

гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов;

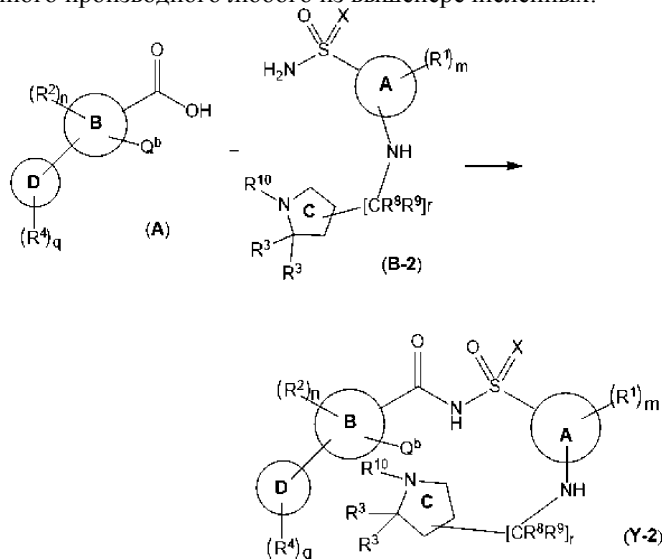
q равно 1, 2, 3 или 4;

r равно 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, галогенов, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-алкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

R¹⁰ представляет собой водород или защитную группу;

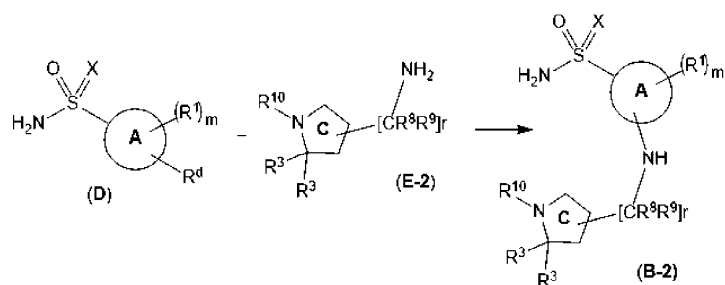
включающий взаимодействие соединения формулы (A), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных с соединением формулы (B-2), его солью или дейтерированным производным любого из вышеперечисленных с образованием указанного соединения формулы (Y-2), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных:



205. Способ по варианту осуществления 204, в котором указанное взаимодействие соединения формулы (A), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленного с соединением формулы (B-2), его солью или дейтерированным производным любого из вышеперечисленного выполняется при наличии основания.

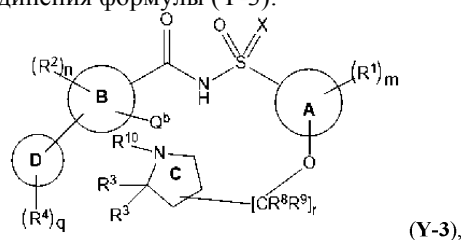
206. Способ по варианту осуществления 205, в котором указанное взаимодействие соединения формулы (A), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленного с соединением формулы (B-2), его солью или дейтерированным производным любого из вышеперечисленного включает взаимодействие соединения формулы (A), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных с реагентом сочетания и впоследствии с соединением формулы (B-2), его солью или дейтерированным производным любого из вышеизложенного, при наличии основания.

207. Способ по любому из пп.204-206, дополнительно содержащий взаимодействие соединения формулы (D), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных с соединением формулы (E-2), его солью или дейтерированным производным любого из вышеперечисленных с образованием указанного соединения формулы (B-2), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных:

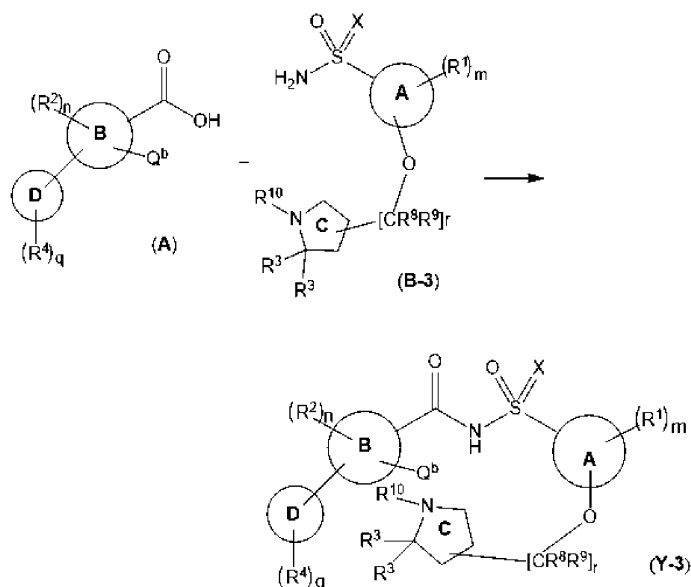


где R^d представляет собой галоген.

208. Способ получения соединения формулы (Y-3):



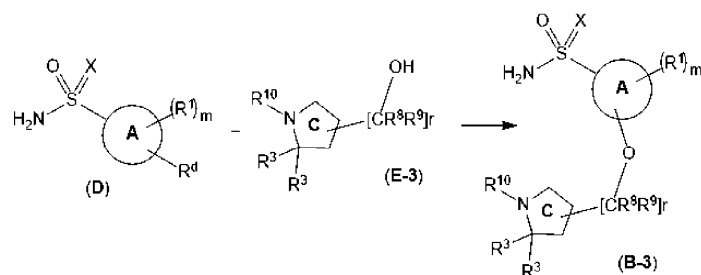
его соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где взаимодействие соединения формулы (A), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных с соединением формулы (B-3), его солью или дейтерированным производным любого из вышеперечисленных с образованием указанного соединения формулы (Y-3), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленного:



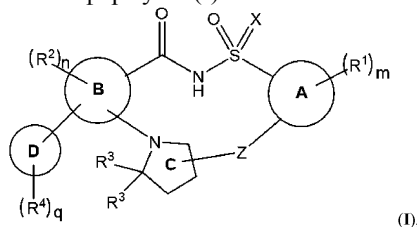
209. Способ по варианту осуществления 208, в котором указанное взаимодействие соединения формулы (A), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленного с соединением формулы (B-3), его солью или дейтерированным производным любого из вышеперечисленного выполняется при наличии основания.

210. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что указанное взаимодействие соединения формулы (A), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленного с соединением формулы (B-3), его солью или дейтерированным производным любого из вышеперечисленного включает взаимодействие соединения формулы (A), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных с реагентом сочетания и впоследствии с соединением формулы (B-3), его солью или дейтерированным производным любого из вышеизложенного, при наличии основания.

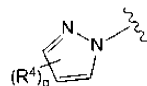
211. Способ по любому из пп.208-210, дополнительно содержащий взаимодействие соединения формулы (D), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных с соединением формулы (E-3), его солью или дейтерированным производным любого из вышеперечисленных с образованием указанного соединения формулы (B-3), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных:



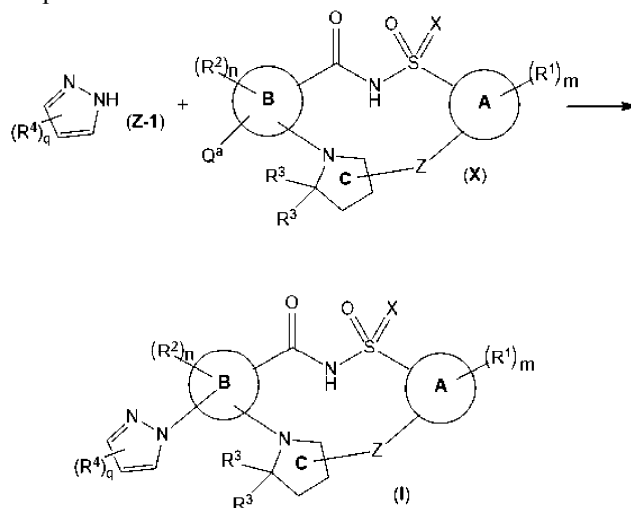
212. Способ получения соединения формулы (I)



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой



содержащие взаимодействие соединения формулы (X), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленного с соединением формулы (Z-1), его солью или дейтерированным производным любого из вышеперечисленных:



где Qᵃ представляет собой галоген;

кольцо A представляет собой фенил, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

кольцо B представляет собой пиридиныльное кольцо;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

X представляет собой O, NH или N(C₁-C₄-алкил);

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R³ представляет собой метил;

каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и -(Y)ₖ-R⁷ групп, или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено

одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅-циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1, 2, 3 или 4; и

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

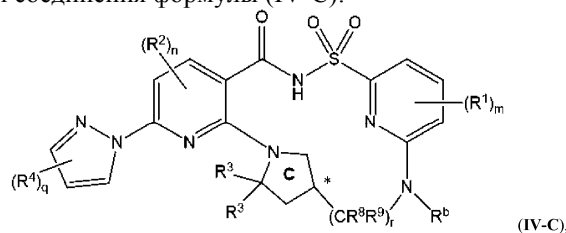
r равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, галогенов, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-алкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

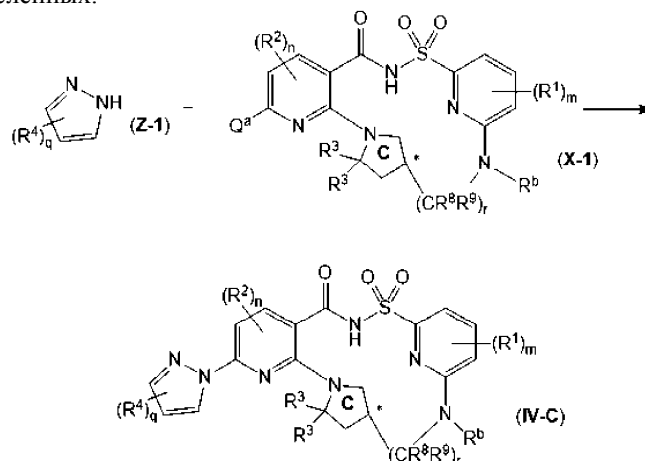
каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

213. Способ получения соединения формулы (IV-C):



его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных, содержащие

взаимодействие соединения формулы (X-1), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленного с соединением формулы (Z-1), его солью или дейтерированным производным любого из вышеперечисленных:



где Q^a представляет собой галоген;

углерод, помеченный *, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-

галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R³ представляет собой метил;

каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и -(Y)_k-R⁷ групп, или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

r равно 3 или 4;

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

214. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-190, в котором соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

215. Соединение по варианту осуществления 214, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль, кальциевую соль или калиевую соль.

216. Соединение по варианту осуществления 215, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой кальциевую соль.

217. Соединение по любому из вариантов осуществления 191, в котором соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

218. Соединение по варианту осуществления 217, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль, кальциевую соль или калиевую соль.

219. Соединение по варианту осуществления 218, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой кальциевую соль.

220. Соединение по любому из вариантов осуществления 192, в котором соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

221. Соединение по варианту осуществления 220, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль, кальциевую соль или калиевую соль.

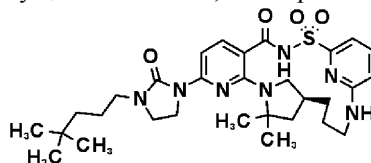
222. Соединение по варианту осуществления 221, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой кальциевую соль.

223. Соединение по любому из вариантов осуществления 193, в котором соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

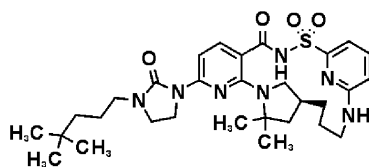
224. Соединение по варианту осуществления 223, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль, кальциевую соль или калиевую соль.

225. Соединение по варианту осуществления 224, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой кальциевую соль.

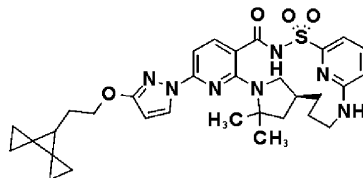
226. Соединение по варианту осуществления 193, в котором соединение представляет собой



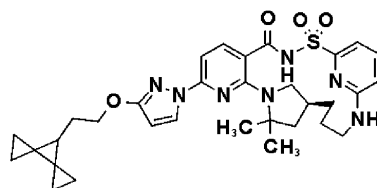
227. Соединение по любому из вариантов осуществления 193, в котором соединение находится в форме кальциевой соли:



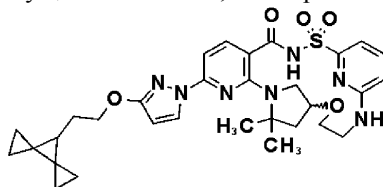
228. Соединение по варианту осуществления 193, в котором соединение представляет собой



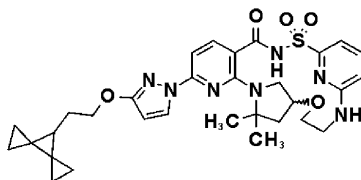
229. Соединение по любому из вариантов осуществления 193, в котором соединение находится в форме кальциевой соли:



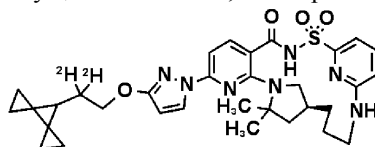
230. Соединение по варианту осуществления 193, в котором соединение представляет собой



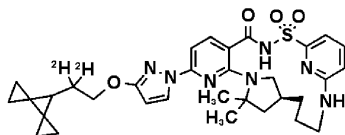
231. Соединение по любому из вариантов осуществления 193, в котором соединение находится в форме кальциевой соли:



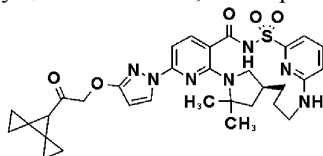
232. Соединение по варианту осуществления 193, в котором соединение представляет собой



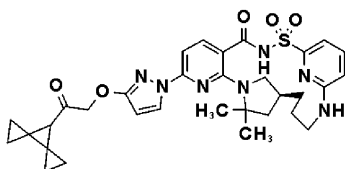
233. Соединение по любому из вариантов осуществления 193, в котором соединение находится в форме кальциевой соли:



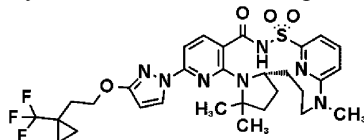
234. Соединение по варианту осуществления 193, в котором соединение представляет собой



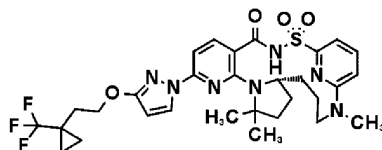
235. Соединение по любому из вариантов осуществления 193, в котором соединение находится в форме кальциевой соли:



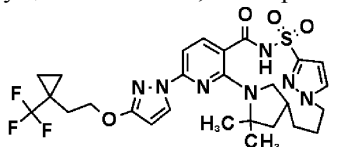
236. Соединение по варианту осуществления 193, в котором соединение представляет собой



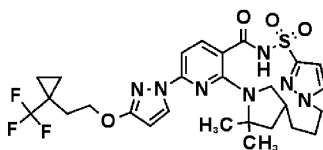
237. Соединение по любому из вариантов осуществления 193, в котором соединение находится в форме кальциевой соли:



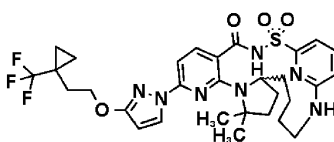
238. Соединение по варианту осуществления 193, в котором соединение представляет собой



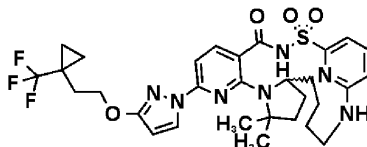
239. Соединение по любому из вариантов осуществления 193, в котором соединение находится в форме кальциевой соли:



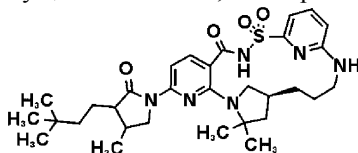
240. Соединение по варианту осуществления 193, в котором соединение представляет собой



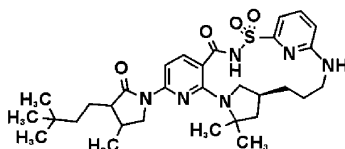
241. Соединение по любому из вариантов осуществления 193, в котором соединение находится в форме кальциевой соли:



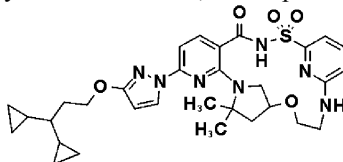
242. Соединение по варианту осуществления 193, в котором соединение представляет собой



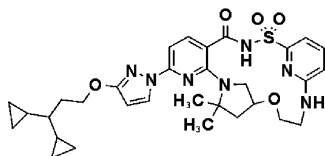
243. Соединение по любому из вариантов осуществления 193, в котором соединение находится в форме кальциевой соли:



244. Соединение по варианту осуществления 193, в котором соединение представляет собой



245. Соединение по любому из вариантов осуществления 193, в котором соединение находится в форме кальциевой соли:



246. Способ лечения муковисцидоза по варианту осуществления 195, в котором соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

247. Способ по варианту осуществления 246, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль, кальциевую соль или калиевую соль.

248. Способ по варианту осуществления 247, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой кальциевую соль.

249. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по варианту осуществления изобретения 192.

250. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения любого из вариантов осуществления 193 или 226-245.

251. Соединение по любому из вариантов осуществления 249 или 250, в котором соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

252. Способ по варианту осуществления 251, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль, кальциевую соль или калиевую соль.

253. Способ по варианту осуществления 252, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой кальциевую соль.

254. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из вариантов 1-190, в котором соединение вводят в комбинации с соединением III или его фармацевтически приемлемой солью или дейтерированным производным.

255. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по варианту осуществления изобретения 191, в котором соединение вводят в комбинации с соединением III или его фармацевтически приемлемой солью или дейтерированным производным.

256. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по варианту осуществления изобретения 192, в котором соединение вводят в комбинации с соединением III или его фармацевтически приемлемой солью или дейтерированным производным.

257. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из вариантов 193 или 226-245, в котором соединение вводят в комбинации с соединением III или его фармацевтически приемлемой солью или дейтерированным производным.

258. Способ по любому из вариантов осуществления 254-257, в котором дейтерированное производное соединения III представляет собой соединение III-d.

259. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, соединения по любому из пп. 1-190, в котором соединение вводят в комбинации с (а) соединением II и (b) соединением III или его дейтерированным производным.

260. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по варианту осуществления изобретения 191, в котором соединение вводят в комбинации с (а) соединением II и (b) соединением III или его дейтерированным производным.

261. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по варианту осуществления изобретения 192, в котором соединение вводят в комбинации с (а) соединением II и (b) соединением III или его дейтерированным производным.

262. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, соединения по любому из пп. 193 или 226-245, в котором соединение вводят в комбинации с (а) соединением II и (b) соединением III или его дейтерированным производным.

263. Способ по любому из вариантов осуществления 259-262, в котором дейтерированное производное соединения III представляет собой соединение III-d.

264. Способ по любому из вариантов осуществления 254-262, в котором соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

265. Способ по варианту осуществления 264, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль, кальциевую соль или калиевую соль.

266. Способ по варианту осуществления 265, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой кальциевую соль.

267. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по варианту осуществления 191 и фармацевтически приемлемый носитель.

268. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по варианту осуществления 192 и фармацевтически приемлемый носитель.

269. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.193 или 226-245 и фармацевтически приемлемый носитель.

270. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 267-269, в которой соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

271. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 270, в которой фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль, кальциевую соль или калиевую соль.

272. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 271, в которой фармацевтически приемлемая соль представляет собой кальциевую соль.

273. Фармацевтическая композиция по любому из пп.267-272, дополнительно содержащая соединение III или его фармацевтически приемлемую соль или дейтерированное производное.

274. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 273, в которой дейтерированное производное соединения III представляет собой соединение III-d.

275. Фармацевтическая композиция по любому из пп.267-272, дополнительно содержащая (а) соединение II и (b) соединение III или его дейтерированное производное.

276. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 275, в которой дейтерированное производное соединения III представляет собой соединение III-d.

277. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-190 для применения при лечении муковисцидоза.

278. Соединение по варианту осуществления 191 для применения при лечении муковисцидоза.

279. Соединение по варианту 192 для применения при лечении муковисцидоза.

280. Соединение по любому из вариантов осуществления 193 или 226-245 для применения при лечении муковисцидоза.

281. Соединение для применения по любому из вариантов осуществления 277-280, в котором соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

282. Соединение для применения по варианту осуществления 281, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль, кальциевую соль или калиевую соль.

283. Соединение для применения по варианту осуществления 282, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой кальциевую соль.

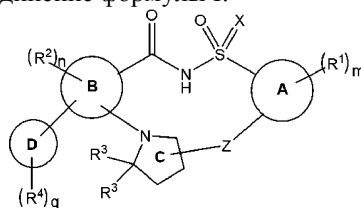
284. Соединение для применения по любому из пп.277-283, в котором лечение дополнительно включает введение соединения III.

285. Соединение для применения по любому из пп.277-283, в котором лечение дополнительно включает введение соединения III-d.

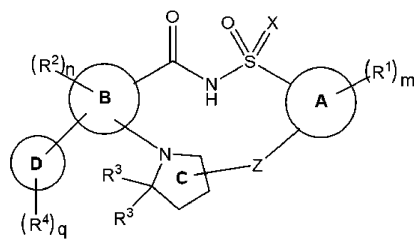
286. Соединение для применения по любому из пп.277-283, в котором лечение дополнительно включает введение соединения II и соединения III.

287. Соединение для применения по любому из пп.277-283, в котором лечение дополнительно включает введение соединения II и соединения III-d.

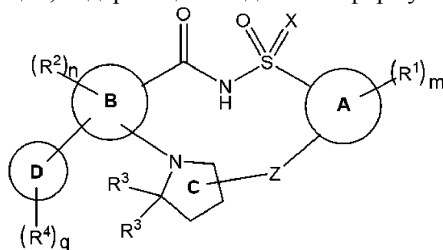
Другие варианты включают соединение формулы I:



фармацевтически приемлемую соль соединения формулы I

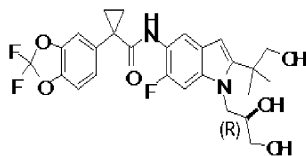


Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I

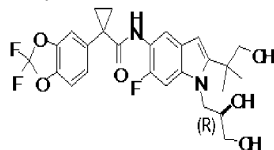


(ii) фармацевтически приемлемый носитель.

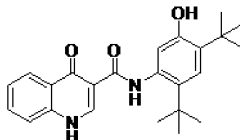
Фармацевтическая композиция по варианту осуществления C, дополнительно содержащая соединение II:



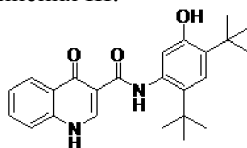
Фармацевтическая композиция по варианту осуществления C, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемую соль соединения II:



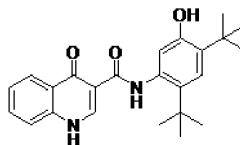
Фармацевтическая композиция по варианту осуществления C, дополнительно содержащая соединение III:



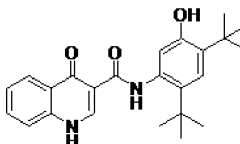
Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления C, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемую соль соединения III:



Фармацевтическая композиция по варианту осуществления D, дополнительно содержащая соединение III:

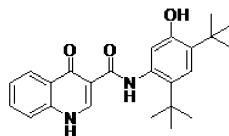


Фармацевтическая композиция по варианту осуществления D, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемую соль соединения III:

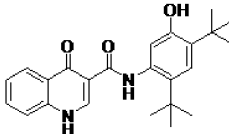


Фармацевтическая композиция по варианту осуществления E, дополнительно содержащая соедине-

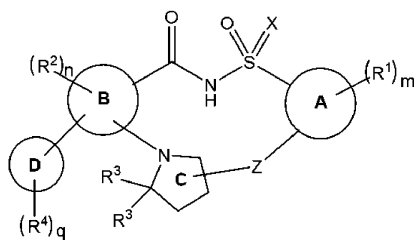
ние III:



Фармацевтическая композиция по варианту осуществления E, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемую соль соединения III:

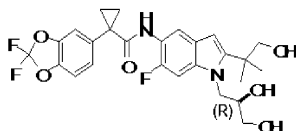


Фармацевтическая композиция, содержащая: фармацевтически приемлемую соль соединения формулы I

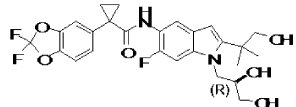


фармацевтически приемлемый носитель.

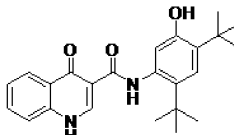
Фармацевтическая композиция по варианту осуществления L, дополнительно содержащая соединение II:



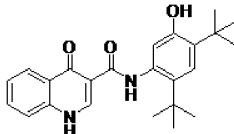
Фармацевтическая композиция по варианту осуществления L, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемую соль соединения II:



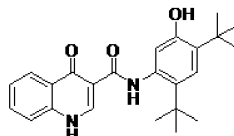
Фармацевтическая композиция по варианту осуществления L, дополнительно содержащая соединение III:



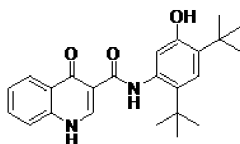
Фармацевтическая композиция по варианту осуществления L, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемую соль соединения III:



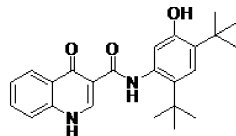
Фармацевтическая композиция по варианту осуществления M, дополнительно содержащая соединение III:



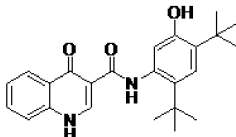
Фармацевтическая композиция по варианту осуществления M, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемую соль соединения III:



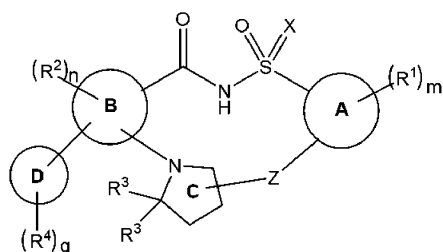
Фармацевтическая композиция по варианту осуществления М, дополнительно содержащая соединение III:



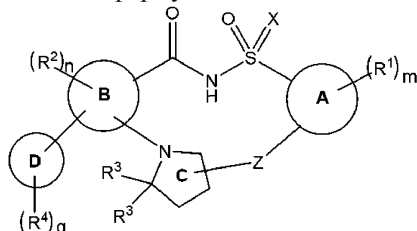
Фармацевтическая композиция по варианту осуществления М, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемую соль соединения III:



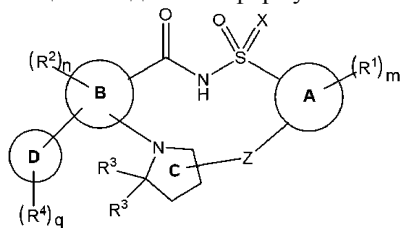
Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, соединения формулы I



Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I



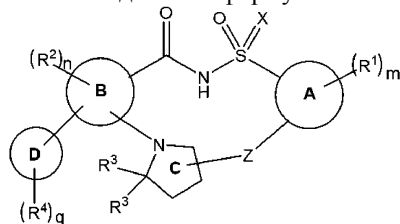
Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, фармацевтической композиции, содержащей: соединение формулы I:



фармацевтически приемлемый носитель.

Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, фармацевтической композиции, содержащей:

фармацевтически приемлемую соль соединения формулы I



фармацевтически приемлемый носитель.

Общие экспериментальные процедуры

Определения некоторых сокращений в приведенных ниже примерах кратко изложены ниже:

Вос: ангидрид ((Вос)₂O): ди-трет-бутилдикарбонат;

CDI: карбонилдиимидазол;

DABCO: 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан;

DBU: 1,8-диазабисцикло(5.4.0)ундец-7-ен;

DCM: дихлорметан;

DIAD: диизопропилазодикарбоксилат;

DIEA (DIPEA; N,N-диизопропилэтиламин);

DMA: N,N-диметилацетамид;

ДМФА: N,N-диметилформамид;

ДМСО: диметилсульфоксид;

Et₂O: диэтиловый эфир;

EtOH: этанол;

НАТУ: гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат;

IPA: изопропанол;

MeOH: метанол;

NMP: N-метил-2-пирролидон;

МТБЭ: метил-трет-бутиловый эфир;

TBS-Cl: трет-бутилдиметилсилилхлорид;

ТФУ: трифторуксусная кислота;

ТГФ: тетрагидрофуран;

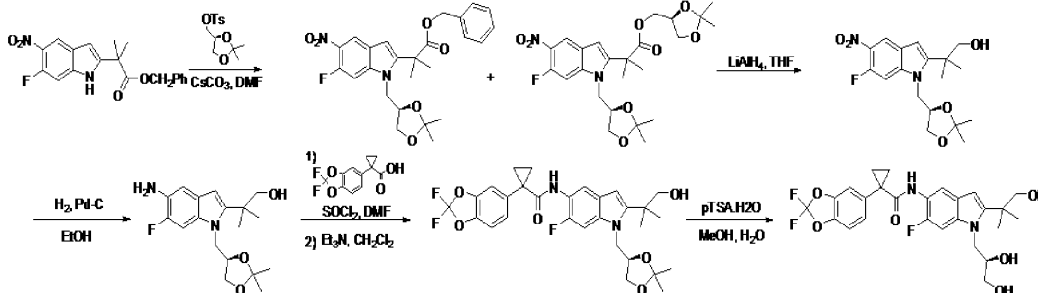
p-TsOH: p-толуолсульфоновая кислота.

Комплекс TPPO-DIAD: комплекс оксида трифенилфосфина с диизопропилазодикарбоксилатом.

Реагенты и исходные материалы были получены из коммерческих источников, если не указано иное, и использовались без очистки. Спектры протонного и углеродного ЯМР получали либо на спектрометре FT-ЯМР-Bruker Biospin DRX 400 МГц, работающем при резонансной частоте ¹H и ¹³C 400 и 100 МГц соответственно, либо на спектрометре ЯМР 300 МГц. Одномерные протонные и углеродные спектры получали с использованием широкополосного зонда для наблюдения (BBFO) с вращением образца 20 Гц и цифровым разрешением 0,1834 и 0,9083 Гц/Pt соответственно. Все протонные и углеродные спектры были получены с контролем температуры при 30°C с использованием стандартных ранее опубликованных последовательностей импульсов и стандартных параметров обработки. Окончательная чистота соединений определялась посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (50×2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц) изготовленной Waters (арт.: 186002350) и двойным градиентом с изменением подвижной фазы В 1-99% в течение 3,0 мин. Подвижная фаза А=Н₂O (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Скорость потока=1,2 мл/мин, объем впрыска=1,5 мкл и температура колонки=60°C. Конечную чистоту рассчитывали путем усреднения площади под кривой (AUC) двух УФ-кривых (220 нм, 254 нм). Масс-спектры низкого разрешения представляли как образцы [M+H]⁺, полученные с использованием одноквадрупольного масс-спектрометра, оборудованного источником ионизации электрораспылением (ИЭР), способным обеспечить точность измерения массы 0,1 Да и минимальное разрешение 1000 (нет единиц измерения разрешения) во всем диапазоне обнаружения. Оптическую чистоту метил (2S)-2,4-диметил-4-нитропентаноата определяли с помощью анализа хиральной газовой хроматографией (ГХ) на приборе Agilent 7890A/MSD 5975C, используя Restek Rt-PDEXcst (30 м×0,25 мм×0,25 мкм_df) со скоростью потока 2,0 мл/мин (газ-носитель Н₂), при температуре впрыска 220°C и температуре термостата 120°C, 15 мин.

Синтетические примеры

Синтез соединения II: (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1Н-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид



Стадия 1: (R)-бензил-2-(1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1Н-индол-2-ил)-2-метилпропаноат и ((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-2-(1-(((R)-2,2-диметил-1,3-

диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропаноат.

Карбонат цезия (8,23 г, 25,3 ммоль) добавляли к смеси бензил-2-(6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропаноата (3,0 г, 8,4 ммоль) и (S)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (7,23 г, 25,3 ммоль) в ДМФА (N,N-диметилформамиде) (17 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 46 ч в атмосфере азота. Смесь затем разделяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт, вязкое коричневое масло, содержащее оба указанных выше продукта, без дополнительной очистки направляли непосредственно на следующую стадию. (R)-бензил 2-(1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропаноат, МС-ИЭР m/z расч. 470,2, найдено 471,5 ($M+1$)⁺. Время удержания 2,20 минуты. ((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил 2-(1-(((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропаноат, МС-ИЭР m/z расч. 494,5, найдено 495,7 ($M+1$)⁺. Время удержания 2,01 минуты.

Стадия 2: (R)-2-(1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол.

Неочищенную реакционную смесь, полученную на стадии (A), растворяли в ТГФ (тетрагидрофуран) (42 мл) и охлаждали на бане с ледяной водой. По каплям добавляли LiAlH_4 (16,8 мл 1 М раствора, 16,8 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали еще 5 мин. Реакцию гасили добавлением воды (1 мл), 15% раствора NaOH (1 мл), а затем воды (3 мл). Смесь фильтровали через целит, и твердые вещества промывали ТГФ и этилацетатом. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией (30-60% этилацетат-гексаны) с получением (R)-2-(1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ола в виде коричневого масла (2,68 г, 87% за 2 стадии). МС-ИЭР m/z расч. 366,4, найдено 367,3 ($M+1$)⁺. Время удержания 1,68 минуты.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.34 (д, J=7.6 Гц, 1H), 7.65 (д, J=13.4 Гц, 1H), 6.57 (с, 1H), 4.94 (т, J=5.4 Гц, 1H), 4.64-4.60 (м, 1H), 4.52-4.42 (м, 2H), 4.16-4.14 (м, 1H), 3.76-3.74 (м, 1H), 3.63-3.53 (м, 2H), 1.42 (с, 3H), 1.38-1.36 (м, 6H) и 1.19 (с, 3H) ч./млн. (DMSO представляет собой диметилсульфоксид).

Стадия 3: (R)-2-(5-амино-1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол.

(R)-2-(1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол (2,5 г, 6,82 ммоль) растворяли в этаноле (70 мл), и реакционную смесь промывали N_2 . Затем добавляли Pd-C (250 мг, 5% мас.). Реакционную смесь снова продували азотом и затем перемешивали в атмосфере H_2 (атм). Через 2,5 часа с помощью ЖХМС наблюдали только частичное превращение в продукт. Реакцию фильтровали через целит и концентрировали. Остаток повторно подвергали указанным выше условиям. Через 2 часа ЖХМС показала полное превращение в продукт. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением продукта (1,82 г, 79%). МС-ИЭР m/z расч. 336,2, найдено 337,5 ($M+1$)⁺. Время удержания 0,86 минут.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.17 (д, J=12,6 Гц, 1H), 6.76 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6.03 (с, 1H), 4.79-4.76 (м, 1H), 4.46 (с, 2H), 4.37-4.31 (м, 3H), 4.06 (дд, J=6,1, 8,3 Гц, 1H), 3.70-3.67 (м, 1H), 3.55-3.52 (м, 2H), 1.41 (с, 3H), 1.32 (с, 6H) и 1.21 (с, 3H) ч./млн.

Стадия 4: (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид.

ДМФ (3 капли) добавляли к перемешиваемой смеси 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил) циклопропанкарбоновой кислоты (1,87 г, 7,7 ммоль) и тионилхлорида (1,30 мл, 17,9 ммоль). Через 1 час образовался прозрачный раствор. Раствор концентрировали в вакууме, затем добавляли толуол (3 мл) и смесь снова концентрировали. Стадию с толуолом повторяли еще раз, и остаток помещали в высокий вакуум на 10 мин. Затем хлорангидрид растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли к смеси (R)-2-(5-амино-1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол (1,8 г, 5,4 ммоль) и триэтиламин (2,24 мл, 16,1 ммоль) в дихлорметане (45 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали 1 н. раствором HCl , насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали, получая продукт (3 г, 100%).

МС-ИЭР m/z расч. 560,6, найдено 561,7 ($M+1$)⁺. Время удержания 2,05 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.31 (с, 1H), 7.53 (с, 1H), 7.42-7.40 (м, 2H), 7.34-7.30 (м, 3H), 6.24 (с, 1H), 4.51-4.48 (м, 1H), 4.39-4.34 (м, 2H), 4.08 (дд, J=6,0, 8,3 Гц, 1H), 3.69 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3.58-3.51 (м, 2H), 1.48-1.45 (м, 2H), 1.39 (с, 3H), 1.34-1.33 (м, 6H), 1.18 (с, 3H) и 1.14-1.12 (м, 2H) ч./млн.

Стадия 5: (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид.

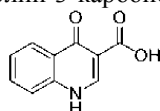
(R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид (3,0 г, 5,4 ммоль) растворяли в метаноле (52 мл). Добавляли воду (5,2 мл), а затем п-TsOH·H₂O (гидрат п-толуолсульфоновой кислоты) (204 мг, 1,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 45 мин. Реакционную

смесь затем упаривали при комнатной температуре и распределяли между насыщенным водным NaHCO_3 и этилацетатом. Этилацетатный слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (50-100% этилацетат-гексаны) с получением продукта. (1,3 г, 47%, $\text{ес} > 98\%$ по СКЖХ). МС-ИЭР m/z расч. 520,5, найдено 521,7 ($M+1$)⁺. Время удержания 1,69 минуты.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.31 (с, 1H), 7.53 (с, 1H), 7.42-7.38 (м, 2H), 7.33-7.30 (м, 2H), 6.22 (с, 1H), 5.01 (д, $J=5.2$ Гц, 1H), 4.90 (т, $J=5.5$ Гц, 1H), 4.75 (т, $J=5.8$ Гц, 1H), 4.40 (дд, $J=2.6, 15.1$ Гц, 1H), 4.10 (дд, $J=8.7, 15.1$ Гц, 1H), 3.90 (с, 1H), 3.65-3.54 (м, 2H), 3.48-3.33 (м, 2H), 1.48-1.45 (м, 2H), 1.35 (с, 3H), 1.32 (с, 3H) и 1.14-1.11 (м, 2H) ч./млн.

Синтез соединения III: N-(2,4-ди-трет-бутил-5-гидроксифенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид.

Часть А: Синтез 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты



Стадия 1: 2-фениламинометилден-диэтиловый сложный эфир малоновой кислоты.

Смесь анилина (25,6 г, 0,275 моль) и диэтил-2- (этоксиметилден) малоната (62,4 г, 0,288 моль) нагревали при 140-150°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и сушили при пониженном давлении с получением диэтилового эфира 2-фениламинометилденмалоновой кислоты в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11.00 (д, 1H), 8.54 (д, $J=13.6$ Гц, 1H), 7.36-7.39 (м, 2H), 7.13-7.17 (м, 3H), 4.17-4.33 (м, 4H), 1.18-1.40 (м, 6H).

Стадия 2: этиловый сложный эфир 4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты.

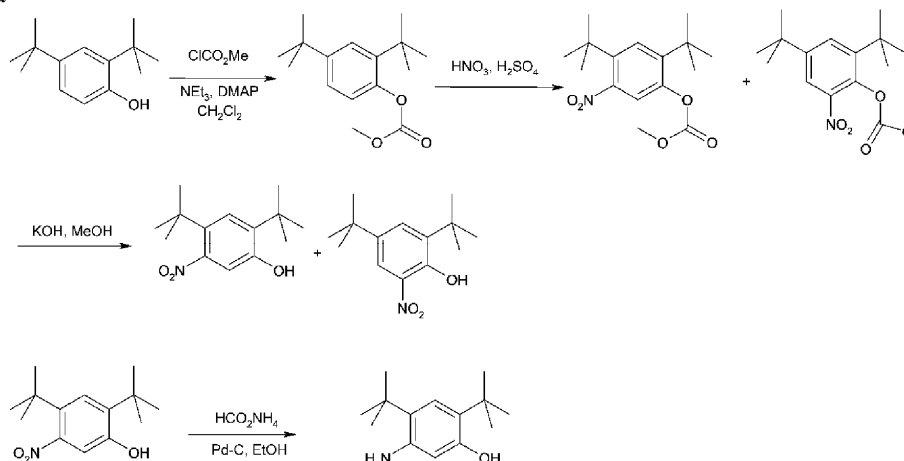
В трехгорлую колбу объемом 1 л, снабженную механической мешалкой, загружали диэтиловый эфир 2-фениламинометилден-малоновой кислоты (26,3 г, 0,100 моль), полифосфорную кислоту (270 г) и фосфорилхлорид (750 г). Смесь нагревают до 70°C и перемешивали в течение 4 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Остаток обрабатывали водным раствором Na_2CO_3 , фильтровали, промывали водой и сушили. Этиловый эфир 4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты получали в виде бледно-коричневого твердого вещества (15,2 г, 70%). Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота.

Этиловый эфир 4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (15 г, 69 ммоль) суспендируют в растворе гидроксида натрия (2 н., 150 мл) и перемешивают в течение 2 ч при кипячении с обратным холодильником. После охлаждения смесь фильтровали и фильтрат подкисляли до pH 4 с помощью 2 н. HCl . Полученный осадок собирают фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме, получая 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту в виде бледно-белого твердого вещества (10,5 г, 92%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 15.34 (с, 1H), 13.42 (с, 1H), 8.89 (с, 1H), 8.28 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.88 (м, 1H), 7.81 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.60 (м, 1H).

Часть В: Синтез N-(2,4-ди-трет-бутил-5-гидроксифенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид



Стадия 1: метиловый сложный эфир 2,4-ди-трет-бутилфенолового эфира угольной кислоты.

Метилхлорформиат (58 мл, 750 ммоль) по каплям добавляли к раствору 2,4-ди-трет-бутилфенола (103,2 г, 500 ммоль), Et_3N (139 мл, 1000 ммоль) и DMAP (3,05 г, 25 ммоль) в дихлорметане (400 мл) охлаждали на бане со льдом до 0°C. Смеси давали нагреться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи, затем фильтровали через силикагель (приблизительно 1 л), используя 10% этилацетат-гексаны (~ 4 л) в качестве элюента. Объединенные фильтраты концентрировали с получени-

ем метилового эфира 2,4-ди-трет-бутилфенилэфира угольной кислоты в виде желтого масла (132 г, кол.).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.35 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.29 (дд, $J=8.5$, 2.4 Гц, 1H), 7.06 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 3.85 (с, 3H), 1.30 (с, 9H), 1.29 (с, 9H).

Стадия 2: метиловый сложный эфир 2,4-ди-трет-бутил-5-нитро-фенилового эфира угольной кислоты и метиловый сложный эфир 2,4-ди-трет-бутил-6-нитро-фенилового эфира угольной кислоты.

К перемешиваемой смеси угольной кислоты 2,4-ди-трет-бутил-фениловый эфир метиловый эфир (4,76 г, 180 ммоль) в конц. серной кислоте (2 мл), охлажденной на бане со льдом и водой, добавляли охлажденную смесь серной кислоты (2 мл) и азотной кислоты (2 мл). Добавление было сделано медленно, так, чтобы температура реакции не превышала 50°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при нагревании до комнатной температуры. Затем реакционную смесь добавляли в ледяную воду и экстрагировали в диэтиловый эфир. Эфирный слой сушили (MgSO_4), концентрировали и очищали колоночной хроматографией (0-10% этилацетат-гексаны) с получением смеси метилового сложного эфира 2,4-ди-трет-бутил-5-нитро-фенилового эфира угольной кислоты и метилового сложного эфира 2,4-ди-трет-бутил-6-нитро-фенилового эфира угольной кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества (4,28 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 3: 2,4-ди-трет-бутил-5-нитро-фенол и 2,4-ди-трет-бутил-6-нитро-фенол.

Смесь метилового сложного эфира 2,4-ди-трет-бутил-5-нитрофенилового эфира угольной кислоты и метилового сложного эфира 2,4-ди-трет-бутил-6-нитрофенилового эфира (4,2 г, 14,0 ммоль) растворяли в MeOH (65 мл) перед добавлением KOH (2,0 г, 36 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь подкисляли (pH 2-3), добавляя конц. HCl и распределяли между водой и диэтиловым эфиром. Эфирный слой сушили (MgSO_4), концентрировали и очищали колоночной хроматографией (0-5% этилацетат-гексаны) с получением 2,4-ди-трет-бутил-5-нитрофенола (1,31 г, 29% более 2 стадий) и 2,4-ди-трет-бутил-6-нитрофенола. 2,4-ди-трет-бутил-5-нитрофенол.

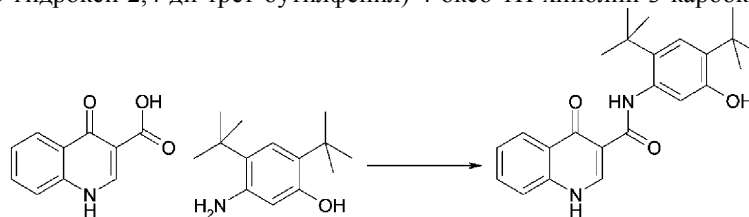
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H, OH), 7.34 (с, 1H), 6.83 (с, 1H), 1.36 (с, 9H), 1.30 (с, 9H). 2,4-ди-трет-бутил-5-нитрофенол: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11.48 (с, 1H), 7.98 (д, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.66 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 1.47 (с, 9H), 1.34 (с, 9H).

Стадия 4: 5-амино-2,4-ди-трет-бутил-фенола.

К нагреваемому с обратным холодильником раствору 2,4-ди-трет-бутил-5-нитрофенола (1,86 г, 7,40 ммоль) и формиата аммония (1,86 г) в этаноле (75 мл) добавляли $\text{Pd-5\%}$ мас. на активированном угле (900 мг). Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Целит промывали метанолом, и объединенные фильтраты концентрировали с получением 5-амино-2,4-ди-трет-бутилфенола в виде серого твердого вещества (1,66 г, колич.).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H, OH), 6.84 (с, 1H), 6.08 (с, 1H), 4.39 (s, 2H, NH_2d_6) δ 8.64 (s, 1H, OH), 6.84 (с, 1H), 6.08 (с, 1H), 4.39 (s, 2H, NH_2), 1.27 (m, 18H); ВЭЖХ вр. уд. 2,72 мин., 10-99% CH_3CN , 5 мин. обраб.; МС-ИЭР 222,4 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: N-(5-гидрокси-2,4-ди-трет-бутилфенил)-4-оксо-1H-хинолин-3-карбоксамид



К суспензии 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (35,5 г, 188 ммоль) и NBTU (85,7 г, 226 ммоль) в DMFA (280 мл) добавляли Et_3N (63,0 мл, 451 ммоль) при температуре окружающей среды. Смесь становилась гомогенной и ее оставляли при перемешивании на 10 мин перед добавлением 5-амино-2,4-ди-трет-бутил-фенола (50,0 г, 226 ммоль) малыми порциями. Смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. В ходе реакции смесь становилась гетерогенной. После того, как вся кислота была израсходована (анализ ЖХ-МС, $\text{MN}+190$, 1,71 мин), растворитель удаляли в вакууме. EtOH (этиловый спирт) добавляли к оранжевому твердому материалу для получения суспензии. Смесь перемешивали на роторном испарителе (температура бани 65°C) в течение 15 мин, не помещая систему в вакуум. Смесь фильтровали, и захваченное твердое вещество промывали гексаном с получением белого твердого вещества, которое представляло собой кристалл EtOH . Et_2O (диэтиловый эфир) добавляли к полученному выше твердому веществу до образования суспензии. Смесь перемешивали на роторном испарителе (температура бани 25°C) в течение 15 мин, не помещая систему в вакуум. Смесь фильтровали и твердое вещество захватывали. Эта процедура была выполнена в общей сложности пять раз. Твердое вещество, полученное после пятого осаждения, помещали в вакуум на ночь для получения N-(5-гидрокси-2,4-ди-трет-бутилфенил)-4-оксо-1H-хинолин-3-карбоксамид (38 г, 52%). ВЭЖХ вр. уд. 3,45 мин., 10-99% CH_3CN , 5 мин. обраб.;

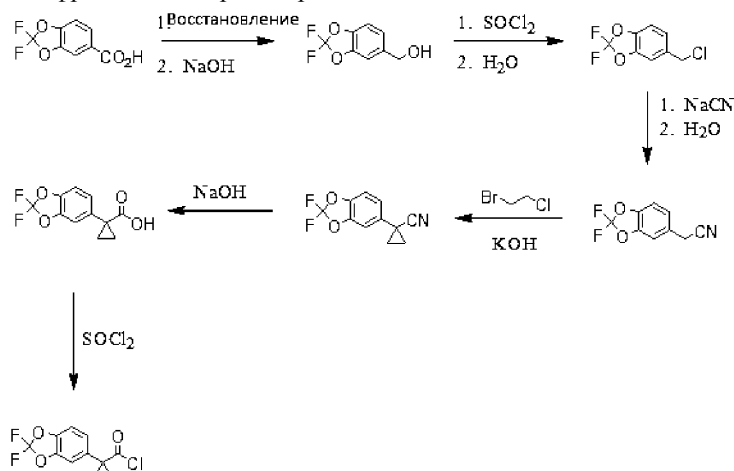
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.88 (с, 1H), 11.83 (с, 1H), 9.20 (с, 1H), 8.87 (с, 1H), 8.33 (дд, $J=8.2$,

1.0 Гц, 1H), 7.83-7.79 (м, 1H), 7.76 (д, J=7.7 Гц, 1H), 7.54-7.50 (м, 1H), 7.17 (с, 1H), 7.10 (с, 1H), 1.38 (с, 9H), 1.37 (с, 9H); МС-ИЭР m/z расч. 392,21; найдено 393,3 [M+H]⁺.

Синтез соединения IV: 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпирдин-2-ил)бензойная кислота.

Соединение IV может быть получено связыванием фрагмента хлорангидрида с фрагментом амина согласно схемам с IV-A по IV-D.

Схема IV-A. Синтез фрагмента хлорангидрида.



На схеме IV-A показано получение 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбонилхлорида, который используется на схеме IV-C для образования амидной связи соединения IV.

Исходный материал, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновая кислота, коммерчески доступен от Saltigo (дочерняя компания Lanxess Corporation). Восстановление фрагмента карбоксильной кислоты в 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоте до первичного спирта с последующим превращением в соответствующий хлорид с использованием тионилхлорида (SOCl₂) дает 5-(хлорметил)-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол, который затем превращается в 2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)ацетонитрил при добавлении цианида натрия. Обработка 2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)ацетонитрила основанием и 1-бром-2-хлорэтаном дает 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбонитрил. Нитрильный фрагмент в 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбонитриле превращается в карбоновую кислоту с использованием основания с получением 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоновой кислоты, которую превращают в желаемый хлорангидрид с использованием тионилхлорида.

Схема IV-B

Альтернативный синтез фрагмента хлорангидрида.

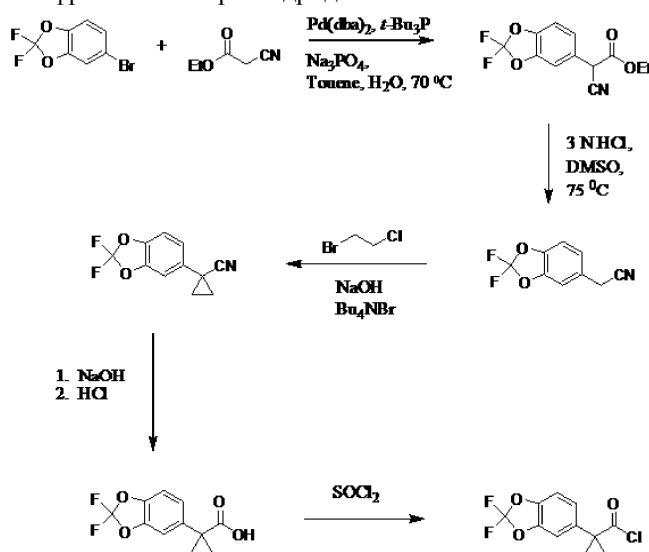
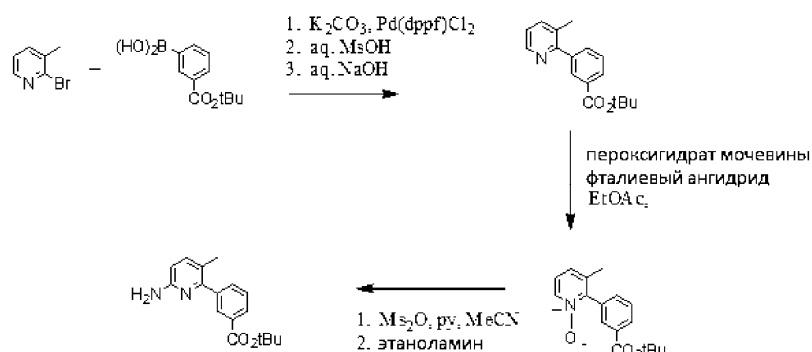


Схема IV-B изображает альтернативный синтез необходимого хлорангидрида. 5-Бромметил-2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол сочетается с этилцианоацетатом в присутствии палладиевого катализатора с образованием соответствующего альфа-цианоэтилового эфира. Омыление сложноэфирной части до карбоновой кислоты дает цианоэтильное соединение IV. Алкилирование цианоэтильного соединения 1-бром-2-хлорэтаном в присутствии основания дает цианоциклопропильное соединение. Обработка циано-

циклопропильного соединения основанием дает карбоксилатную соль, которая превращается в карбоновую кислоту обработкой кислотой. Превращение карбоновой кислоты в хлорангидрид затем осуществляется с использованием хлорирующего агента, такого как тионилхлорид или тому подобное.

Схема IV-C

Синтез аминогруппы.



На схеме IV-C показано получение необходимого трет-бутил-3-(6-амино-3-метилпиридин-2-ил)бензоата, который сочетается с 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбонилхлоридом на схеме IV-C с получением соединения IV. Катализируемое палладием сочетание 2-бром-3-метилпиридина с 3-(трет-бутоксикарбонил)фенилбороновой кислотой дает трет-бутил 3-(3-метилпиридин-2-ил)бензоат, который затем превращают в желаемое соединение.

Схема IV-D

Образование кислоты соли 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойной кислоты.

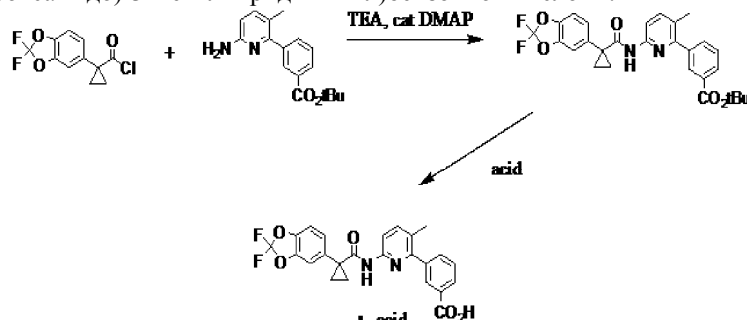


Схема IV-D изображает сочетание 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбонилхлорида с трет-бутил-3-(6-амино-3-метилпиридин-2-ил)бензоатом с использованием триэтиламина и 4-диметиламинопиридина для первоначального получения трет-бутилового эфира соединения IV.

Синтезы соединений

Общие аналитические методы СВЭЖХ/ВЭЖХ.

Если не указано иное, выходы энантимеров, разделенных с помощью хиральной СКЖХ, даны в процентах от теоретического выхода для одного энантиомера рацемата.

Способ ЖХ А: аналитическая обращенно-фазовая ВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC VEN C_{18} (30×2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц) изготовленной Waters (арт.: 186002349), и двойным градиентом с изменением подвижной фазы В 1-99% в течение 1,2 минут. Подвижная фаза А=вода (0,05% трифторуксусная кислота). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,035% трифторуксусная кислота). Скорость потока=1,5 мл/мин, объем впрыска=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

Способ ЖХ В: аналитическая обращенно-фазовая ВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC VEN C_{18} (50×2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц) изготовленной Waters (арт.: 186002350), и двойным градиентом с изменением подвижной фазы В 1-99% в течение 3,0 мин. Подвижная фаза А=вода (0,05% трифторуксусная кислота). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,035% трифторуксусная кислота). Скорость потока=1,5 мл/мин, объем впрыска=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

Способ ЖХ С: аналитическая ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием колонки Kinetex C_{18} (50×3,0 мм) и прогон с двойным градиентом от 5-100% подвижной фазы В в течение 6 минут. Подвижная фаза А=вода (0,1% трифторуксусная кислота). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,1% трифторуксусная кислота). Скорость потока=1,5 мл/мин, объем впрыска=2 мкл и температура колонки=30°C.

Способ ЖХ D: аналитическая обращенно-фазовая ВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC VEN C_{18} (50×2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц) изготовленной Waters (арт.: 186002350), и двойным градиентом с изменением подвижной фазы В 1-99% в течение 5,0 мин. Подвижная фаза А=вода (0,05% трифторуксусная кислота). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,035% трифторуксусная кислота). Скорость пото-

ка=1,2 мл/мин, объем впрыска=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

Способ ЖХ Е: аналитическая обращенно-фазовая ВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (50×2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц) изготовленной Waters (арт.: 186002350), и двойным градиентом с изменением подвижной фазы В 1-99% в течение 2,5 мин. Подвижная фаза А=вода (0,05% трифторуксусная кислота). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,035% трифторуксусная кислота). Скорость потока=1,2 мл/мин, объем впрыска=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

Способ ЖХ F: аналитическая обращенно-фазовая ВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (50×2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц) изготовленной Waters (арт.: 186002350), и двойным градиентом с изменением подвижной фазы В 1-99% в течение 15,0 мин. Подвижная фаза А=вода (0,05% трифторуксусная кислота). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,035% трифторуксусная кислота). Скорость потока=1,2 мл/мин, объем впрыска=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

Способ ЖХ G: аналитическая обращенно-фазовая ВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (50×2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц) изготовленной Waters (арт.: 186002350), и двойным градиентом с изменением подвижной фазы В 30-99% в течение 3,0 мин. Подвижная фаза А=вода (0,05% трифторуксусная кислота). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,035% трифторуксусная кислота). Скорость потока=1,2 мл/мин, объем впрыска=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

LC Способ H: Kinetex C₁₈ 4,6×50 мм 2,6 мкм. Температура: 45°C, поток: 2,0 мл/мин, время работы: 6 мин. Подвижная фаза: исходная 95% воды (0,1% муравьиная кислота) и 5% ацетонитрила (0,1% муравьиная кислота), линейный градиент до 95% ацетонитрила (0,1% муравьиная кислота) в течение 4,0 мин, затем выдержка при 95% ацетонитриле (0,1% муравьиная кислота) на 2,0 мин.

Способ ЖХ I: Kinetex C₁₈ 4,6×50 мм 2,6 мкм. Температура: 45°C, поток: 2,0 мл/мин, время работы: 3 мин. Подвижная фаза: исходная 95% воды (0,1% муравьиная кислота) и 5% ацетонитрила (0,1% муравьиная кислота) линейный градиент до 95% ацетонитрила (0,1% муравьиная кислота) в течение 2,0 мин, затем выдержка при 95% ацетонитриле (0,1% муравьиная кислота) на 1,0 мин.

Способ ЖХ J: аналитическая обращенно-фазовая ВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (50×2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц) изготовленной Waters (арт.: 186002350), и двойным градиентом с изменением подвижной фазы В 50-99% в течение 3,0 мин. Подвижная фаза А=вода (0,05% трифторуксусная кислота). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,035% трифторуксусная кислота). Скорость потока=1,2 мл/мин, объем впрыска=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

Способ ЖХ K: аналитическая обращенно-фазовая ВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (50×2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц) изготовленной Waters (арт.: 186002350), и двойным градиентом с изменением подвижной фазы В 30-99% в течение 1,0 мин. Подвижная фаза А=вода (0,05% трифторуксусная кислота). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,035% трифторуксусная кислота). Скорость потока=1,2 мл/мин, объем впрыска=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

Способ ЖХ L: аналитическая обращенно-фазовая ВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (50×2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц) изготовленной Waters (арт.: 186002350), и двойным градиентом с изменением подвижной фазы В 50-99% в течение 1,0 мин. Подвижная фаза А=вода (0,05% трифторуксусная кислота). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,035% трифторуксусная кислота). Скорость потока=1,2 мл/мин, объем впрыска=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

Способ ЖХ M: аналитическая ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием колонки Kinetex C₁₈ (50×3,0 мм) и прогон с двойным градиентом от 5-100% подвижной фазы В в течение 6 мин. Подвижная фаза А=вода (0,1% трифторуксусная кислота). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,1% трифторуксусная кислота). Скорость потока=1,5 мл/мин, объем впрыска=10 мкл и температура колонки=30°C.

Способ ЖХ N: Zorbax C₁₈ 4,6×50 мм 3,5 мкм. Поток: 2,0 мл/мин, градиент 95% воды (0,1% трифторуксусная кислота) + 5% ацетонитрила (0,1% трифторуксусная кислота) до 95% ацетонитрила (0,1% трифторуксусная кислота) (2,0 мин), затем выдержка при 95% ацетонитриле (0,1% трифторуксусная кислота) в течение 1,0 мин.

Способ ЖХ O: Zorbax SB-C₁₈ 4,6×50 мм 3,5 мкм, температура: 45°C, поток 2,0 мл/мин, время работы: 4 мин. Условия подвижной фазы: исходная 95% воды (0,1% муравьиная кислота) и 5% ацетонитрила (0,1% муравьиная кислота) линейный градиент до 95% ацетонитрила (0,1% муравьиная кислота) в течение 2,0 мин, затем выдержка при 95% ацетонитриле (0,1% муравьиная кислота) на 2,0 мин.

Способ ЖХ P: колонка Merckmillipore Chromolith SpeedROD C₁₈ (50×4,6 мм) и прогон с двойным градиентом от 5-100% подвижной фазы В в течение 6 минут. Подвижная фаза А=вода (0,1% трифторуксусная кислота). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,1% трифторуксусная кислота).

Способ ЖХ Q: колонка Merckmillipore Chromolith SpeedROD C₁₈ (50×4,6 мм) и прогон с двойным градиентом от 5-100% подвижной фазы В в течение 12 минут. Подвижная фаза А=вода (0,1% трифторуксусная кислота). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,1% трифторуксусная кислота).

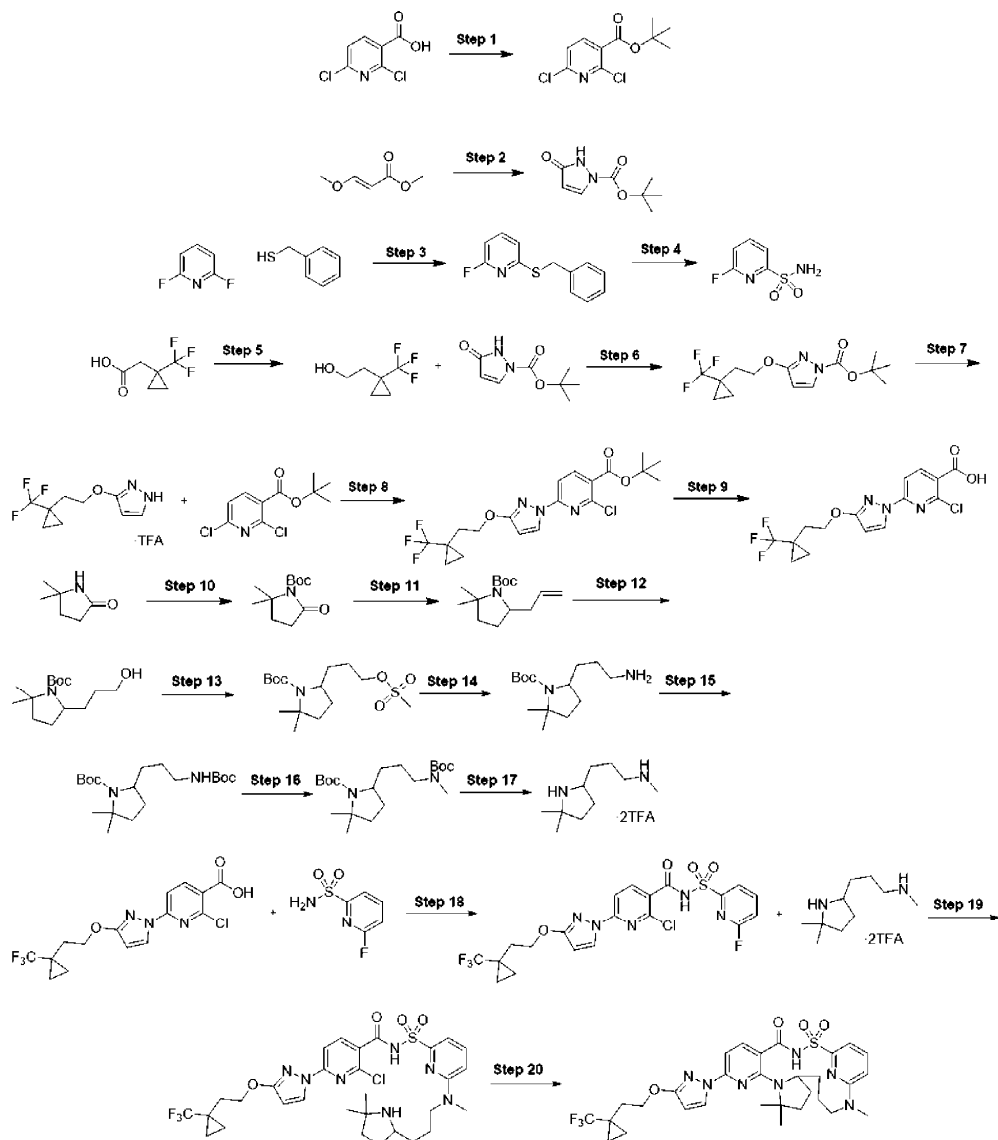
Способ ЖХ R: Waters Cortex 2,7 мкм C₁₈ (3,0 мм×50 мм), температура: 55°C; Расход: 1,2 мл/мин; Подвижная фаза А: 100% вода с 0,1% трифторуксусной кислотой. Подвижная фаза В: 100% ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой. Градиент: от 5% до 100% В в течение 4 минут, с выдержкой на уровне 100% В в течение 0,5 мин, уравнивание до 5% В в течение 1,5 мин.

Способ ЖХ S: Poroshell 120 EC-C₁₈ 3,0×50 мм 2,7 мкм, температура: 45°C, поток: 2,0 мл/мин, время работы: 6 мин. Условия подвижной фазы: исходная 95% воды (0,1% трифторуксусная кислота) и 5% ацетонитрила (0,1% трифторуксусная кислота), линейный градиент до 95% ацетонитрила (0,1% трифторуксусная кислота) в течение 4,0 мин, затем выдержка в 95% ацетонитриле (0,1% трифторуксусная кислота) на 2,0 мин.

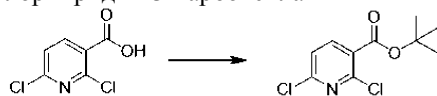
Способ ЖХ T: Zorbax C₁₈ 4,6×50 мм 3,5 мкм, предколонка: AJO-4287 C₁₈, 4×3,0 мм. Температура: 45°C, поток: 2,0 мл/мин, время работы: 6 мин. Подвижная фаза: 95% воды (0,1% муравьиная кислота) и 5% ацетонитрила (0,1% муравьиная кислота), линейный градиент до 95% ацетонитрила (0,1% муравьиная кислота) в течение 4,0 мин, затем выдержка в течение 2,0 мин.

Способ ЖХ U: Kinetex EVO C₁₈ 4,6 & раз; 50 мм, 2,6 мкм, температура: 45°C, расход: 2,0 мл/мин, Время работы: 4 мин. Подвижная фаза: исходная 95% воды (0,1% муравьиная кислота) и 5% ацетонитрила (0,1% муравьиная кислота) линейный градиент до 95% ацетонитрила (0,1% муравьиная кислота) в течение 2,0 мин, затем выдержка при 95% ацетонитрила (0,1% муравьиная кислота) на 2,0 мин.

Пример 1: получение 12,12,19-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.0^{5,10}.1.15]тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 9)



Стадия 1: трет-бутил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат

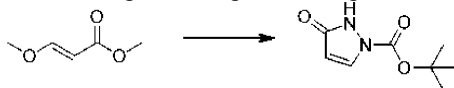


Раствор 2,6-дихлорпиридин-3-карбоновой кислоты (10 г, 52,08 ммоль) в тетрагидрофуране (210 мл) последовательно обрабатывали ди-трет-бутилдикарбонатом (17 г, 77,89 ммоль) и 4-(диметиламино) пиридином (3,2 г, 26,19 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. В этот момент добавляли 1 н. хлористоводородную кислоту (400 мл) и смесь интенсивно перемешивали в течение при-

мерно 10 мин. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×300 мл), и объединенные органические слои промывали водой (300 мл) и соевым раствором (150 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 12,94 г (96% выход) трет-бутил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1.60 (с, 9H), 7.30 (д, $J=7.9$ Гц, 1H), 8.05 (д, $J=8.2$ Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 247,02, найдено 248,1 ($\text{M}+1$) $^+$; Время удержания: 1,79 мин (Способ ЖХ В).

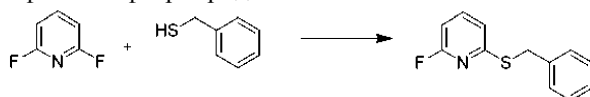
Стадия 2: трет-бутил 3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксилат



Запустили реактор на 50 л, и рубашку установили на 20°C, при перемешивании со скоростью 150 об./мин при дефлегматоре (10°C) и продувке азотом. Добавляли метанол (2,860 л) и метил (E)-3-метоксипроп-2-еноат (2,643 кг, 22,76 моль), и реактор закрывали. Реакционную смесь нагревали до внутренней температуры 40°C, и систему устанавливали на поддержание температуры рубашки 40°C. Гидразингидрат (1300 г, 55% мас., 22,31 моль) добавляли порциями через капельную воронку в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и порциями добавляли триэтиламин (2,483 кг, 3,420 л, 24,54 моль), поддерживая температуру реакции <30°C. Раствор Вос-ангидрида (4,967 кг, 5,228 л, 22,76 моль) в метаноле (2,860 л) добавляли порциями, поддерживая температуру <45°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционный раствор частично концентрировали для удаления метанола, в результате чего получали прозрачное масло светло-янтарного цвета. Полученное масло переносили в реактор на 50 л, перемешивали и добавляли воду (7,150 л) и гептан (7,150 л). Добавки вызвали выпадение небольшого количества продукта в осадок. Водный слой сливали в чистый контейнер, а границу раздела и слой гептана фильтровали для отделения твердого вещества (продукта). Водный слой переносили обратно в реактор, а собранное твердое вещество помещали обратно в реактор и смешивали с водным слоем. В реактор добавляли капельную воронку и загружали уксусную кислоту (1,474 кг, 1,396 л, 24,54 моль), которую добавляли по каплям. Рубашку устанавливали на 0°C для поглощения экзотермической реакции гашения. После завершения добавления (pH 5) реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (7,150 л), затем промывали второй раз водой (3,575 л). Кристаллическое твердое вещество переносили в колбу с роторным клапаном на 20 л и добавляли гептан (7,150 л). Смесь суспендировали при 45°C в течение 30 мин и отгоняли 1-2 объема растворителя. Суспензию в колбе с роторным испарителем фильтровали, и твердые вещества промывали гептаном (3,575 л). Твердое вещество дополнительно сушили в вакууме (50°C, 15 мбар) с получением трет-бутил-5-оксо-1H-пиразол-2-карбоксилата (2921 г, 71%) в виде крупного кристаллического твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.95 (с, 1H), 7.98 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 5.90 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 1.54 (с, 9H).

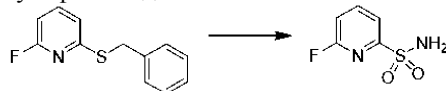
Стадия 3: 2-бензилсульфанил-6-фторпиридин



2,6-Дифторпиридин (200 г, 1,738 моль) растворяли в диметилсульфоксиде (2 л) в трехгорлой круглодонной колбе объемом 5 л, снабженной подвесной мешалкой, температурным датчиком и капельной воронкой. Добавляли карбонат цезия (572,4 г, 1,757 моль). По каплям через капельную воронку добавляли бензилмеркаптан (206 мл, 1,755 моль). Во время добавления наблюдали экзотермический эффект. Температура поднималась примерно до 40°C. Реакцию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный вылили в воду и экстрагировали дихлорметаном. Экстракт дважды промывали водой и фильтровали через небольшой слой силикагеля. Пробку элюировали дихлорметаном и фильтрат упаривали в вакууме, получая 2-бензилсульфанил-6-фторпиридин (366 г, 96%) в виде масла персикового цвета, которое затвердевало в вакууме до больших блочных пластин.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,58 (кв, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 2H), 7,36-7,25 (м, 4H), 7,06 (дд, $J=7,6$, 2,1 Гц, 1H), 6,62 (дд, $J=7,9$, 2,6 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H).

Стадия 4: 6-фторпиридин-2-сульфонамид



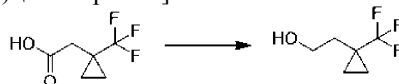
2-Бензилсульфанил-6-фторпиридин (303,2 г, 1,383 моль) растворяли в хлороформе (2,0 л) в трехгорлой круглодонной колбе на 12 л, снабженной подвесной мешалкой и датчиком температуры. Добавляли воду (1,5 л) и смесь охлаждали на ледяной бане до 0°C и интенсивно перемешивали. Газообразный хлор из баллона энергично барботировали в реакцию с помощью пипетки Пастера, вставленной через перегородку на третьем горлышке колбы. Быстро образовывался белый осадок. Во время добавления наблюдали экзотермический эффект. Добавление хлора прекращали, когда температура повышалась до

20°C. Реакционной смеси давали снова остыть перед добавлением еще газообразного хлора. Дозирование продолжали до тех пор, пока реакция не приобрела желтовато-зеленый цвет и оставалась такой после перемешивания в течение 30 мин. На данный момент никаких дополнительных экзотермий не наблюдалось. Реакционную смесь выливали в раствор 40% водного бисульфита натрия. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали еще одной порцией хлороформа. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали в вакууме с получением слегка желтого масла. Масло растворяли в дихлорметане (1,5 л) и по каплям добавляли к гидроксиду аммония (1,5 л, 40% мас./об., 17,12 моль) в трехгорлой круглодонной колбе объемом 12 л, оснащенной подвесной мешалкой, датчиком температуры и добавочной воронкой. Перед добавлением раствор гидроксида аммония охлаждали до 0°C на ледяной бане. Скорость добавления регулировали так, чтобы температура реакции оставалась ниже 10°C. Полученный зеленовато-желтый раствор перемешивали в течение часа и выливали на лед.

Слои разделяли (органический слой был темно-зеленым) и водный слой экстрагировали еще дихлорметаном. Органические слои удаляли. Водный слой охлаждали на ледяной бане и к водному слою добавляли частями концентрированную водную хлористоводородную кислоту до тех пор, пока pH не становился сильно кислым. Полученную смесь перемешивали по мере добавления каждой порции. Полученный водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали в вакууме, получая светло-коричневое твердое вещество. Твердое вещество смешивали с дихлорметаном (приблизительно 500 мл) и перемешивали с помощью магнитной мешалки до тех пор, пока большая часть больших комков не разрушалась. Добавляли приблизительно 1,5 л пентана, в результате чего выпадало в осадок много светло-коричневого твердого вещества. Полученную смесь быстро перемешивали и потом фильтровали. Осадок на фильтре промывали пентаном и сушили в вакууме с получением 6-фторпиридин-2-сульфонамида (204,1 г, 84%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

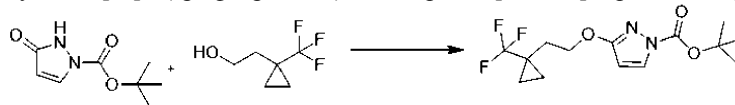
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.52-8.11 (м, 1H), 7.89 (дд, J=7.8, 2.7 Гц, 1H), 7.67 (с, 2H), 7.57-7.44 (м, 1H).

Стадия 5: 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанол



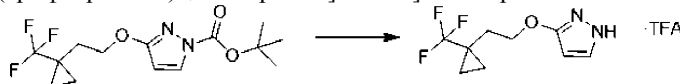
К раствору алюмогидрида лития (293 мг, 7,732 ммоль) в тетрагидрофуране (10,00 мл) на ледяной бане добавляли по каплям 2-[1-(трифторметил)циклопропил]уксусную кислоту (1,002 г, 5,948 ммоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл) в течение 30 мин, поддерживая температуру реакции ниже 20°C. Реакционной смеси давали постепенно нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане и последовательно гасили водой (294 мг, 295 мкл, 16,36 ммоль), гидроксидом натрия (297 мкл 6 М, 1,784 ммоль) и затем водой (884,0 мкл, 49,07 ммоль) с получением гранулированного твердого вещества в смеси. Твердое вещество отфильтровывали, используя целит, и осадок промывали эфиром. Фильтрат дополнительно сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением продукта с остаточным тетрагидрофураном и эфиром. Смесь переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Стадия 6: трет-бутил 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-карбоксилат



трет-Бутил 5-оксо-1H-пиразол-2-карбоксилат (1,043 г, 5,660 ммоль), 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанол (916 мг, 5,943 ммоль) и трифенилфосфин (1,637 г, 6,243 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (10,48 мл) и реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. К реакционной смеси по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,288 г, 1,254 мл, 6,368 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 16 ч. Смесь упаривали, и полученный материал распределяли между этилацетатом (30 мл) и 1 н. гидроксидом натрия (30 мл). Органический слой разделяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом этилацетата в гексане (0-30%), с получением трет-бутил-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-карбоксилата (1,03 г, 57%). МС-ИЭР m/z расч. 320,13, найдено 321,1 (M+1)⁺; Время удержания: 0,72 мин (Способ ЖХ А).

Стадия 7: 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1H-пиразол

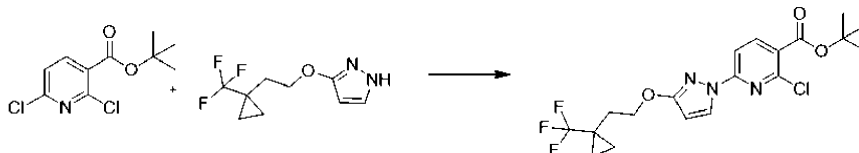


трет-Бутил-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-карбоксилат (1,03 г, 3,216 ммоль) растворяли в дихлорметане (10,30 мл) с трифторуксусной кислотой (2,478 мл, 32,16 ммоль), и реакцион-

ную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали, и полученное масло распределяли между этилацетатом (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали, получая 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1Н-пиразол (612 мг, 86%).

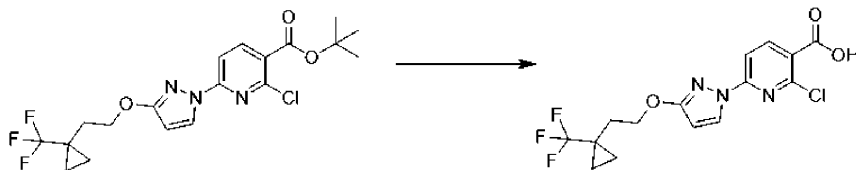
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.86 (с, 1H), 7.50 (т, $J=2.1$ Гц, 1H), 5.63 (т, $J=2.3$ Гц, 1H), 4.14 (т, $J=7.1$ Гц, 2H), 2.01 (т, $J=7.1$ Гц, 2H), 0.96-0.88 (м, 2H), 0.88-0.81 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 220.08, найдено 221.0 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0.5 мин (Способ ЖХ А).

Стадия 8: трет-бутил 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



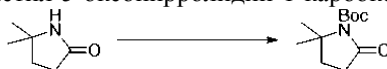
трет-Бутил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (687 мг, 2,770 ммоль), 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1Н-пиразол (610 мг, 2,770 ммоль) и свежемолотый карбонат калия (459 мг, 3,324 ммоль) объединяли в безводном диметилсульфоксиде (13,75 мл). Добавляли 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (62 мг, 0,5540 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Полученное твердое вещество собирали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и сушили над сульфатом магния. Смесь фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (1,01 г, 84%). МС-ИЭР m/z расч. 431,12, обнаружено 432,1 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0,88 мин (способ ЖХ А).

Стадия 9: 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (1,01 г, 2,339 ммоль) и трифторуксусную кислоту (1,8 мл, 23,39 ммоль) объединяли в дихлорметане (10 мл) и нагревали при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали. Добавляли гексаны и смесь снова концентрировали с получением 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (873 мг, 99%) МС-ИЭР m/z расч. 375,06, обнаружено 376,1 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0,69 мин (способ ЖХ А).

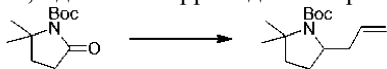
Стадия 10: трет-бутил 2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилат



5,5-Диметилпирролидин-2-он (4,77 г, 42,1 ммоль), 4-*N,N*-диметиламинопиридин (9,19 г, 42,1 ммоль) и триэтиламин (4,26 г, 42,1 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (140 мл), затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (27,6 г, 0,126 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном (500 мл), промывали 1 н. водным раствором хлористого водорода (100 мл) и солевым раствором (2×50 мл). Органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле с использованием градиентного метода гексан-этилацетат (от 0 до 20% этилацетата в гексанах) с получением трет-бутил-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата (5,48 г, 58%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 2.48 (т, $J=8.0$ Гц, 2H), 1.85 (т, $J=8.0$ Гц, 2H), 1.54 (с, 9H), 1.47 (с, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 213.1, найдено 214.1 ($M+1$) $^+$. Время удержания: 2.36 мин (способ ЖХ С).

Стадия 11: трет-бутил-5-аллил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

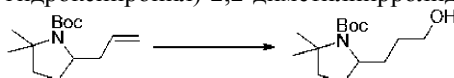


трет-Бутил-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилат (2,72 г, 12,8 ммоль) растворяли в безводном эфире (36 мл) и безводном тетрагидрофуране (36 мл), а затем охлаждали до -78°C. К вышеуказанному раствору медленно добавляли диизобутилалюминийгидрид (14,1 ммоль, 14 мл, 1,0 М в толуоле), и полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 4 ч, а затем нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 3 ч. Затем добавляли моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (18 мг) в метиловом спирте (40 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 19 ч. Все

растворители удаляли при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли насыщенный водный раствор тартрата калия-натрия (100 мл) и перемешивали в течение 3 ч. Раствор экстрагировали диэтилэфиром (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая промежуточное соединение в виде бледно-желтого масла (2,65 г). Это промежуточное соединение и аллилтриметилсилан (2,34 г, 20,5 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (60 мл) и охлаждали до -78°C. Затем медленно добавляли диэтилэфират трифторида бора (1,72 г, 12,1 ммоль). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при -78°C в течение 2 ч, а затем еще 2 часа при комнатной температуре. Добавляли 1М водный раствор карбоната калия (25 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле с использованием градиентного метода гексан-этилацетат (от 0 до 15% этилацетата) с получением трет-бутил-5-аллил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (0,92 г, 30%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 5.76 (м, 1H), 5.08-5.01 (м, 2H), 3.94-3.82 (м, 1H), 2.43 (м, 1H), 2.13 (м, 1H), 2.00 (м, 2H), 1.70 (м, 2H), 1.57 (с, 9H), 1.41 (с, 3H), 1.28 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 239.2, найдено 240.1 ($\text{M}+1$)⁺. Время удержания: 3.83 мин (способ ЖХ С).

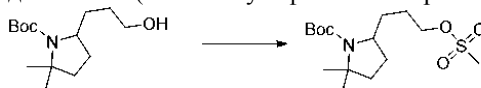
Стадия 12: трет-бутил 5-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-5-аллил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (920 мг, 3,85 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (38 мл) при 0°C добавляли 9-BBN (15,38 ммоль, 30,8 мл, 0,5 М в тетрагидрофуране). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до 0°C, добавляли водный раствор пероксида водорода (38,5 ммоль, 4,4 мл, 30% в воде), а затем гидроксид натрия (19,25 ммоль, 3,9 мл, 20% в воде). После чего реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли воду (50 мл) и водный раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (4×80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя гексаны и этилацетат (от 0 до 35% этилацетата в гексанах) с получением трет-бутил 5-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (834 мг, 84%) в виде бесцветного масла.

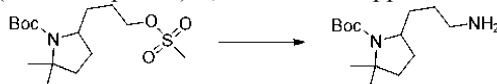
^1H ЯМР (250 МГц, DMSO) δ 4.39 (м, 1H), 3.67 (м, 1H), 3.37 (м, 2H), 1.88-1.49 (м, 6H), 1.40 (с, 6H), 1.38 (с, 3H), 1.31-1.28 (м, 2H), 1.24 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 257.2, найдено 258.1 ($\text{M}+1$)⁺. Время удержания: 2.79 мин (способ ЖХ С).

Стадия 13: трет-бутил-2,2-диметил-5-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилат.



трет-Бутил 5-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (3,5 г, 13,6 ммоль) и триэтиламин (3,8 мл, 27,2 ммоль) растворяли в 40 мл дихлорметана и охлаждали на ледяной бане. По каплям в течение 10 мин добавляли метансульфонилхлорид (1,2 мл, 15,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 20 мин. Смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл), и органический слой промывали водой (10 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-2,2-диметил-5-(3-((метилсульфонил)окси)пропил)пирролидин-1-карбоксилата (4,9 г, количественный выход) в виде оранжевого масла. Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 335,5, найдено 336,3 ($\text{M}+1$)⁺; Время удержания: 4,24 мин (способ ЖХ Q).

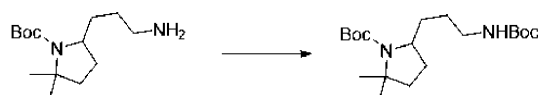
Стадия 14: трет-бутил 5-(3-аминопропил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутилового эфира 5-(3-метансульфонилоксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты (4,9 г, 13,6 ммоль) в 1,4-диоксане (70 мл) добавляли 30% водный раствор, раствора гидроксида аммония (70 мл), и полученную смесь нагревали в закрытом контейнере при 60°C в течение 20 ч. Смесь концентрировали под вакуумом и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои концентрировали до масла и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-15% дихлорметан-метанол, с получением трет-бутил-5-(3-аминопропил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (2,14 г, выход 61% за две стадии) в виде светлого масла.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 53.66 (d, 1H), 2.85 (ушир. с, 2H), 2.58-2.48 (м, 2H), 1.85-1.18 (м, 22H). МС-ИЭР m/z расч. 256,4, найдено 257,4 ($\text{M}+1$)⁺; Время удержания: 3,50 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 15: трет-бутил 5-[3-(трет-бутоксикарбониламино)пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



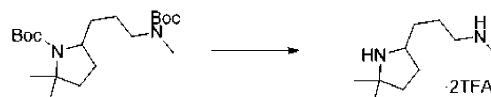
трет-Бутил-5-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (640 мг, 2,496 ммоль) растворяли в дихлорметане (6,4 мл) в атмосфере азота и к нему добавляли триэтиламин (1,01 г, 9,981 ммоль), а затем ди-трет-бутилдикarbonат (1,362 г, 6,241 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли эфиром и насыщенным водным хлоридом аммония и разделяли. Водный слой еще дважды промывали эфиром, объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до светло-желтого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, получая трет-бутил-5-[3-(трет-бутоксикарбониламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (720 мг, 81%) в виде прозрачного масла. МС-ИЭР m/z расч. 356,26752, обнаружено 357,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,73 мин (способ ЖХ В).

Стадия 16: трет-бутил-5-[3-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат.



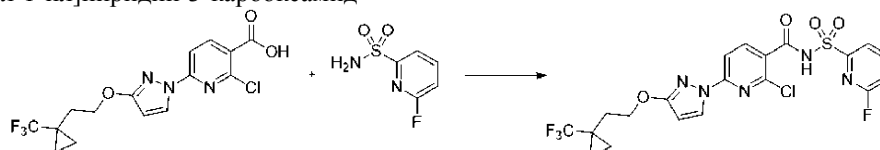
трет-Бутил-5-[3-(трет-бутоксикарбониламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (720 мг, 2,020 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (14,4 мл). Добавляли карбонат калия (837,5 мг, 6,060 ммоль), затем метилиодид (860,2 мг, 6,060 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли карбонат калия (1,396 г, 10,10 ммоль), затем метилиодид (860,2 мг, 6,060 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли гидрид натрия (404 мг, 10,1 ммоль) и перемешивали в течение 6 ч. Добавляли гидрид натрия (121 мг, 5,04 ммоль) и реакционную смесь помещали в холодильник при 4°C на 3 дня. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, добавляли метилиодид (860,2 мг, 6,060 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и затем промывали водой (2 × 40 мл). Органический слой дважды промывали соевым раствором, а затем насыщенным водным карбонатом натрия, чтобы довести реакционную смесь до pH ~ 12. После этого реакционную смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (3 × 75 мл). Объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% дихлорметана до 20% метанола/дихлорметана, чтобы выделить продукт, трет-бутил-5-[3-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (695 мг, 93%) в виде желтого масла. МС-ИЭР m/z расч. 370,28317, найдено 371,5 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,83 мин (способ ЖХ А).

Стадия 17: 3-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)-N-метилпропан-1-амин (соль дитрифторуксусной кислоты).



К перемешиваемому раствору трет-бутил-5-[3-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (695 мг, 1,876 ммоль) в метиленхлориде (6,95 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (2,891 мл, 37,52 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а затем упаривали из эфира 3 раза, получая 3-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)-N-метилпропан-1-амин (соль дитрифторуксусной кислоты) (747,3 мг, 100%). МС-ИЭР m/z расч. 170,1783, найдено 171,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,09 мин (способ ЖХ А).

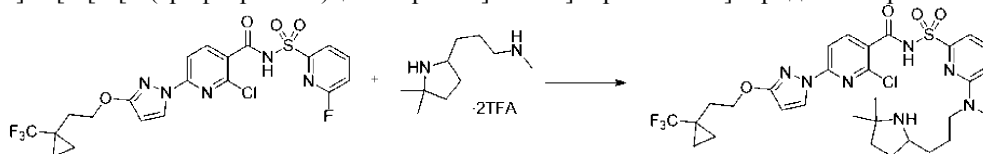
Стадия 18: 2-хлор-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (1,14 г, 3,03 ммоль) и карбонилдиимидазол (590 мг, 3,639 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (15,3 мл) и перемешивали в течение 2 ч. В этот момент добавляли 6-фтор-2-пиридинсульфонамид (534 мг, 3,03 ммоль), затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (907 мкл, 6,07 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин при комнатной температуре. Реакцию разбавляли этилацетатом и

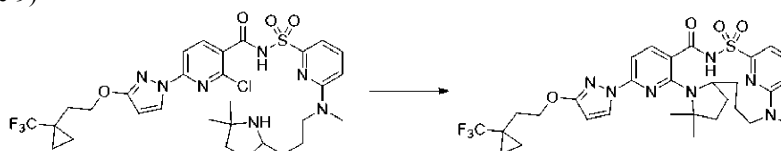
промывали 1М раствором лимонной кислоты, а после - солевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия и упаривали, получая белое твердое вещество. Твердое вещество обрабатывали эфиром, удаляли при пониженном давлении и затем растворяли в минимальном количестве горячего дихлорметана. Реакционную смесь медленно охлаждали до комнатной температуры, затем на бане с ледяной водой, получая массу белого твердого вещества, которое фильтровали и промывали гексаном. Твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением 2-хлор-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (1,48 г, 89%). МС-ИЭР m/z расч. 533,05475, обнаружено 543,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,72 мин (способ ЖХ А).

Стадия 19: 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)пропил-метил-амино]-2-пиридил]-сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



2-Хлор-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (1,033 г, 1,876 ммоль), 3-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)-N-метилпропан-1-амин (соль дитрифторуксусной кислоты) (747,3 мг, 1,876 ммоль), карбонат калия (1,556 г, 11,26 ммоль) и диметилсульфоксид (5 мл) добавляли во флакон, закрывали крышкой и нагревали до 50°C в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 90 мин. Реакционную смесь снова охлаждали до 50°C и перемешивали в течение 32 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2-хлор-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (300 мг, 0,5451 ммоль), затем снова нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду, получая белый осадок. Добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту, чтобы довести pH до 4, а затем белое твердое вещество отфильтровывали и промывали водой, а затем гексаном. Твердое вещество растворяли в дихлорметане, сушили (сульфат магния), фильтровали и концентрировали до белого твердого вещества. Твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% дихлорметана до 20% метанола/дихлорметана, получая 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)пропилметил-амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (350 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 683,2268, найдено 684,5 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,63 мин (способ ЖХ А).

Стадия 20: 12,12,19-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 9)

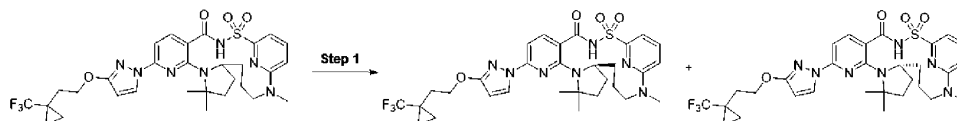


Комбинировали 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)пропилметиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (350 мг, 0,5116 ммоль), карбонат калия (353,5 мг, 2,558 ммоль), фторид цезия (116,6 мг, 28,34 мкл, 0,7674 ммоль), 3 Å молекулярные сита и диметилсульфоксид (7,077 мл) во флаконе, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 150°C и перемешивали в течение 25 ч. Охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в ~ 150 мл воды. Доводили pH до 4, добавляя по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту, получая рыжевато-коричневый осадок, который фильтровали и промывали водой, затем гексаном. Твердое вещество растворяли в дихлорметане, сушили (сульфат магния), фильтровали и концентрировали до желтовато-коричневого твердого вещества, которое очищали хроматографией на силикагеле с использованием неглубокого градиента от 100% дихлорметана до 20% метанол/дихлорметан, получая 12,12,19-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 9) (259,5 мг, 78%).

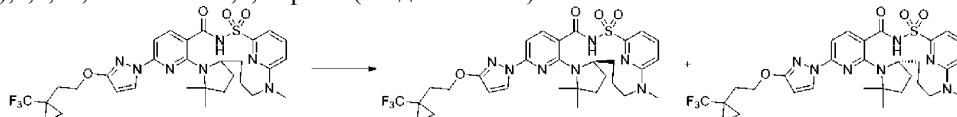
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.62 (с, 1H), 8.22 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.97 (с, 1H), 7.77 (дд, J=8.6, 7.3 Гц, 1H), 7.13 (д, J=7.2 Гц, 1H), 7.04 (с, 1H), 6.82 (д, J=8.7 Гц, 1H), 6.13 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.32 (т, J=7.1 Гц, 2H), 2.96 (с, 3H), 2.08 (т, J=7.0 Гц, 2H), 1.69 (с, 2H), 1.54 (д, J=9.7 Гц, 5H), 1.35 (с, 3H), 1.23 (с, 7H), 0.98-0.95 (м, 2H), 0.89 (td, J=5.8, 4.6, 3.0 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, найдено 648,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,05 мин (способ ЖХ В).

Пример 2: получение (15S)-12,12,19-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-

1(24),5(10),6,8,20,22-гексаен-2,2,4-триона (соединение 10) и (15R)-12,12,19-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(24),5(10),6,8,20,22-гексаен-2,2,4-триона (соединение 11)



Стадия 1: (15S)-12,12,19-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(24),5(10),6,8,20,22-гексаен-2,2,4-трион (соединение 10) и (15R)-12,12,19-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(24),5(10),6,8,20,22-гексаен-2,2,4-трион (соединение 11)



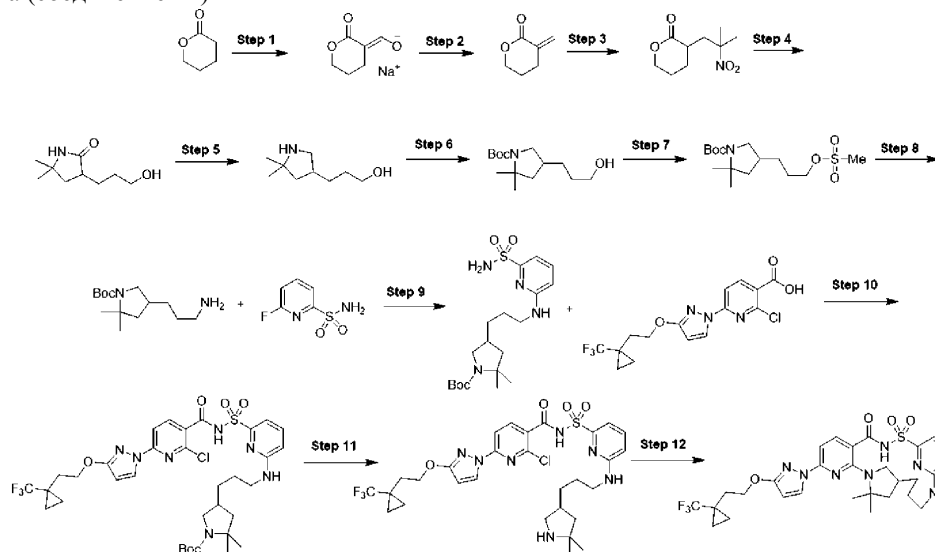
Подвергли рацемический 12,12,19-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 9) (221,5 мг, 0,3420 ммоль) хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 15% метанола/85% диоксида углерода при 10 мл/мин в течение 8,0 мин (объем впрыска=500 мкл 32 мг/мл раствора в метаноле) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера (15S)-12,12,19-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(24),5(10),6,8,20,22-гексаен-2,2,4-триона (соединение 10) (82,3 мг, 74%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12.64 (с, 1H), 8.22 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.98 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.77 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.12 (д, J=7.2 Гц, 1H), 7.04 (с, 1H), 6.82 (д, J=8.6 Гц, 1H), 6.13 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.32 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.60 (с, 1H), 2.99 (с, 1H), 2.96 (с, 3H), 2.08 (т, J=7.1 Гц, 2H), 1.96-1.84 (м, 1H), 1.69 (с, 3H), 1.52 (с, 6H), 1.35 (с, 3H), 1.02-0.83 (м, 5H), МС-ИЭР m/z расч. 647.2502, найдено 648.4 (M+1)⁺; Время удержания: 2,06 мин (способ ЖХ В), и

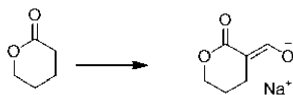
второго элюированного энантиомера (15R)-12,12,19-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(24),5(10),6,8,20,22-гексаен-2,2,4-трион (соединение 11) (81,7 мг, 74%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12.64 (с, 1H), 8.22 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.98 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.77 (т, J=8.0 Гц, 1H), 7.12 (д, J=7.3 Гц, 1H), 7.03 (с, 1H), 6.81 (д, J=8.6 Гц, 1H), 6.12 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.41 (с, 1H), 4.32 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.59 (с, 1H), 3.01 (с, 1H), 2.96 (с, 3H), 2.08 (т, J=7.1 Гц, 2H), 1.92 (д, J=8.7 Гц, 1H), 1.69 (с, 3H), 1.52 (с, 6H), 1.35 (с, 3H), 1.01-0.83 (м, 5H), МС-ИЭР m/z расч. 647.2502, найдено 648.4 (M+1)⁺; Время удержания: 2,06 мин (способ ЖХ В).

Пример 3: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 12)

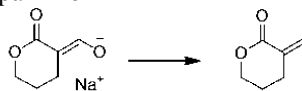


Стадия 1: (E)-(2-оксотетрагидропиран-3-илиден)метанолат (натриевая соль)



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л снабжали механической мешалкой, колпаком для нагрева, капельной воронкой, датчиком/контроллером температуры J-Kem и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали гидрид натрия (59,91 г, 60% мас., 1,498 моль), а затем гептан (1,5 л), что давало серую суспензию. Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 19°C. Затем в сосуд загружали этиловый спирт (3,451 г, 74,91 ммоль), добавляемый через шприц, что приводило к выделению газа. В дополнительную воронку вносили прозрачный желтый раствор тетрагидропиран-2-она (150 г, 1,498 моль) и этилформиата (111 г, 1,50 моль). Раствор добавляли по каплям в течение 1 ч, что приводило к выделению газа и постепенному нагреванию до 45°C. Полученную плотную белую суспензию нагревали до 65°C в течение 2 ч и затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение ночи (около 10 ч). Реакционную смесь фильтровали под вакуумом через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой (средняя пористость) в потоке азота. Осадок на фильтре промывали вытеснением гептаном (2×250 мл) и вытягивали в течение нескольких минут. Влажный осадок с небольшим содержанием гептана переносили на стеклянный поддон и сушили в вакуумной печи при 45°C в течение 15 ч с получением белого твердого вещества (205 г, 1,36 моль, выход 91%) в качестве желаемого продукта (Е)-(2-оксотетрагидропиран-3-илиден)метанолат (натриевая соль).

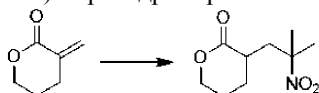
Стадия 2: 3-метилентетрагидропиран-2-он



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л снабжали механической мешалкой, колпаком для нагрева, капельной воронкой, датчиком/контроллером температуры J-Kem и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд загружали в атмосфере азота (Е)-(2-оксотетрагидропиран-3-илиден) метанолат (натриевую соль) (205 г, 1,366 моль) (205 г, 1,366 моль) и тетрагидрофуран (1640 мл), что давало белую суспензию. Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 19°C. Затем в сосуд вносили параформальдегид (136.6 г, 4,549 ммоль) в виде твердого вещества одной порцией. Полученную суспензию нагревали до 63°C и условия поддерживали в течение 15 ч. При нагревании реакционная смесь становилась слегка желеобразной. Белую желеобразную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части тетрагидрофурана. Остаток разделяли между этилацетатом (1000 мл), насыщенным хлоридом натрия (500 мл) и насыщенным гидрокарбонатом натрия (500 мл) в делительной воронке. Органическую фазу удаляли и оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (5×300 мл). Объединенные органические соединения сушили над сульфатом натрия (500 г), а затем фильтровали в вакууме через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Осадок на фильтре промывали вытеснением этилацетатом (250 мл). Чистый фильтрат концентрировали при сниженном давлении с получением прозрачного бледно-желтого масла (135 г) в виде ожидаемого неочищенного продукта. Материал очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (жидкая загрузка), элюируя градиентом от 100% гексанов до 60% этилацетата в гексане в течение 1 ч, собирая фракции по 450 мл. Продукт детектировали с помощью анализа ТСХ на силикагеле, элюируя смесью гексаны/этилацетат 3:1, и визуализировали под УФ. Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного бесцветного масла (132 г, 1,18 моль, выход 72%, содержащего 16 мас.% остаточного этилацетата по данным ЯМР) в качестве желаемого продукта, 3-метилентетрагидропиран-2-она.

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆) δ 6.18 (к, J=1.9 Гц, 1H), 5.60 (к, J=1.9 Гц, 1H), 4.40-4.26 (м, 2H), 2.61 (ddt, J=7.0, 6.3, 2.0 Гц, 2H), 1.90-1.75 (м, 2H).

Стадия 3: 3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидропиран-2-он

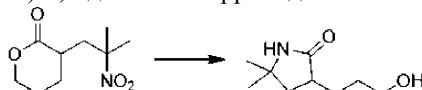


Трехгорлую круглодонную колбу на 5000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, используемой в качестве вторичного защитного кожуха, датчиком температуры J-Kem, капельной воронкой и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 2-нитропропан (104,9 г, 1,177 моль). Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 19°C. Затем в сосуд загружали 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (22,41 г, 147,2 ммоль), добавляемый в чистом виде одной порцией, в результате чего получали прозрачный светло-желтый раствор. Экзотерма не наблюдалось. В капельную воронку загружали раствор 3-метилентетрагидропиран-2-она (110 г, 981,0 ммоль) в ацетонитриле (1100 мл), который добавляли по каплям в течение 1 ч, что приводило к прозрачному светло-желтому раствору и постепенному экзотермическому воздействию до 24°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 3,5 ч, а затем концентрировали

при пониженном давлении. Оставшийся остаток растворяли в дихлорметане (1000 мл) и распределяли с 500 мл смеси 3:2 1 молярного раствора лимонной кислоты/насыщенного раствора хлорида натрия. Образовавшаяся органическая фаза представляла собой прозрачный бледно-голубой раствор, а водная фаза представляла собой слегка мутный очень бледно-голубой раствор. Органический слой удаляли, а остаточный водный слой экстрагировали дихлорметаном (300 мл). Объединенные органические соединения промывали насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над сульфатом натрия (250 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Филтрат концентрировали при пониженном давлении до объема примерно 200 мл. Прозрачный бледно-голубой раствор дихлорметана разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (1500 мл) и непрозрачный раствор концентрировали при пониженном давлении до объема примерно 200 мл, что давало суспензию. Смесь снова разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (1500 мл) и концентрировали при пониженном давлении до объема примерно 250 мл. Полученную суспензию оставляли на ночь при комнатной температуре (около 12 ч). Твердое вещество собирали фильтрованием под вакуумом в воронке Бюхнера со стеклянной фриттой, осадок на фильтре промывали холодным метил-трет-бутиловым эфиром (2×150 мл) и затем вытягивали в течение 30 мин. Материал дополнительно сушили в вакуумной печи при 45°C в течение 5 ч с получением (160 г, 0,795 моль, выход 81%) белого твердого вещества в качестве желаемого продукта, 3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидропиран-2-она.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4.34 (ддд, $J=11.1, 9.3, 4.3$ Гц, 1H), 4.20 (дт, $J=11.1, 5.1$ Гц, 1H), 2.75-2.62 (м, 1H), 2.56 (дд, $J=14.9, 5.2$ Гц, 1H), 2.01-1.89 (м, 2H), 1.89-1.67 (м, 2H), 1.55 (д, $J=6.0$ Гц, 6H), 1.44 (dddd, $J=12.8, 11.5, 8.1, 6.6$ Гц, 1H).

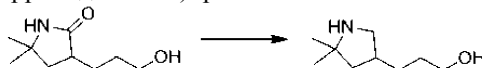
Стадия 4: 3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметил-пирролидин-2-он



Трехгорлую круглодонную колбу на 1000 мл снабжали тefлоновым стержнем для перемешивания, колпаком для обогрева, датчиком/контроллером температуры J-Kem и резиновыми мембранами. В сосуд загружали 3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидропиран-2-он (25 г, 124,2 ммоль) и этиловый спирт (375 мл), что давало белую суспензию. Начинали перемешивание и суспензию нагревали до 40°C в течение 10 мин, что давало прозрачный бесцветный раствор. Затем сосуд снабжали трубкой для диспергирования газа, и раствор дегазировали азотом в течение 15 мин. Затем в сосуд загружали никель Ренея (8,019 г, 50% мас./мас., 68,31 ммоль), и затем сосуд снабжали перегородками. Сосуд откачивали и помещали в атмосферу водорода. Процесс повторяли три цикла. Затем сосуд помещали в атмосферу водорода с 1 атмосферой и реакционную смесь постепенно нагревали до 60°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать при 60°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры сосуд снабжали трубкой для диспергирования газа и реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин. Смесь фильтровали под вакуумом через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Осадок на фильтре промывали вытеснением этанолом (2×100 мл) и вытягивали до тех пор, пока он не становился слегка влажным от этилового спирта, затем смачивали водой, и использованный никелевый катализатор Ренея сливали под водой. Прозрачный бледно-янтарный филтрат концентрировали при пониженном давлении до прозрачного вязкого светло-янтарного масла. Масло разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (1500 мл) и непрозрачный раствор концентрировали при пониженном давлении до объема примерно 150 мл, что давало суспензию. Смесь снова разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (1500 мл) и концентрировали при пониженном давлении до объема примерно 150 мл. Полученную суспензию оставляли на ночь при комнатной температуре (около 12 ч). Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией на воронке Бюхнера со стеклянной фриттой, осадок на фильтре промывали холодным метил-трет-бутиловым эфиром (2×50 мл), а затем вытягивали в течение 30 мин. Материал дополнительно сушили в вакуумной печи при 45°C в течение 3 ч с получением белого твердого вещества (19 г, 0,111 моль, выход 89%) в качестве продукта, 3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметил-пирролидин-2-он.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.63 (с, 1H), 3.38 (т, $J=6.5$ Гц, 2H), 2.37 (tdd, $J=9.8, 8.5, 4.4$ Гц, 1H), 2.02 (дд, $J=12.3, 8.6$ Гц, 1H), 1.72 (tdd, $J=9.6, 7.5, 4.4$ Гц, 1H), 1.52-1.32 (м, 3H), 1.28-1.03 (м, 7H).

Стадия 5: 3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ол

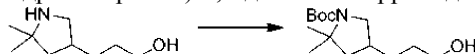


Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л снабжали механической мешалкой, колпаком для нагрева, капельной воронкой, датчиком/контроллером температуры J-Kem и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд загружали в атмосфере азота гранулы алюмогидрида лития (19,39 г, 510,9 ммоль). Затем в сосуд загружали тетрагидрофуран (500 мл, 20 мл/г). Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 20°C. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 0,5 ч, чтобы дать гранулам раствориться. Температура реактора полученной серой суспензии составляла 24°C. В капельную воронку загружали раствор 3-(3-гидроксипропил)-5,5-

диметилпирролидин-2-она (25 г, 146,0 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) и по каплям добавляли прозрачный бледно-желтый раствор в течение 90 мин. Для достижения однородности требовалось небольшое нагревание. После завершения добавления температура резервуара полученной сероватой суспензии была зафиксирована на уровне 24°C. Затем смесь нагревали до температуры котла 65°C и условия поддерживались в течение 72 ч. Анализ реакционной смеси в этот момент показал, что некоторое количество остаточного исходного материала все еще остается, и никаких изменений в образовании продукта. Впоследствии реакция была остановлена на этом этапе. Нагревательный кожух был удален, и сосуд был снабжен охлаждающей баней. Суспензию охлаждали до 0°C с помощью охлаждающей бани из измельченного льда/воды, а затем гасили очень медленным добавлением воды (19,93 мл) по каплям, затем 15 мас.% раствора гидроксида натрия (19,93 мл) и затем снова воды (59,79 мл). Температура полученной белой суспензии составляла 5°C. Охлаждающую баню удаляли, и сосуд снова снабжали нагревательным кожухом. Суспензию нагревали до 60°C и выдерживали в течение 30 мин. Теплую суспензию фильтровали под вакуумом через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Затем осадок на фильтре промывали вытеснением тетрагидрофураном при 60°C (2×250 мл) и затем вытягивали в течение 30 мин. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (23,5 г, 0,149 моль, выход 99%) прозрачного светло-желтого вязкого масла в качестве желаемого продукта, 3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ола.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3.37 (дт, J=8.3, 6.4 Гц, 3H), 2.95 (дд, J=10.6, 7.6 Гц, 1H), 2.40 (дд, J=10.7, 7.7 Гц, 1H), 2.04 (дт, J=16.1, 8.1 Гц, 1H), 1.69 (дд, J=12.2, 8.2 Гц, 1H), 1.50-1.24 (m, 5H), 1.11-0.94 (m, 7H).

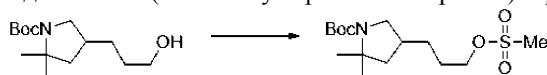
Стадия 6: трет-бутил 4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, датчиком температуры J-Кет и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ол (15 г, 95,39 ммоль) и дихлорметан (225 мл, 15 мл/г), что давало прозрачный светло-желтый раствор. Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 19°C. В охлаждающую баню загружали колотый лед/воду, и температуру в емкости понижали до 0°C. В капельную воронку загружали триэтиламин (12,55 г, 124,0 ммоль), который затем добавляли в чистом виде по каплям в течение 5 мин. Экзотерма не наблюдалось. Затем в капельную воронку загружали ди-трет-бутилдикарбонат (22,89 г, 104,9 ммоль), растворенный в дихлорметане (225 мл). Затем по каплям в течение 30 мин добавляли прозрачный бледно-желтый раствор, что приводило к мягкому выделению газа. Экзотерма не наблюдалось. Охлаждающую баню удаляли и полученному прозрачному светло-желтому раствору давали нагреться до комнатной температуры и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь переносили в делительную воронку и разделяли водой (75 мл). Органический слой удаляли и промывали насыщенным соевым раствором (75 мл), сушили над сульфатом натрия (150 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (30 г) прозрачного светло-желтого масла в качестве желаемого сырого продукта. Материал очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (жидкая загрузка дихлорметаном), элюируя градиентом от 100% дихлорметана до 10% метилового спирта в дихлорметане в течение 60 мин, собирая фракции по 50 мл. Фракции желаемого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (22 г, 0,0855 моль, выход 90%) в виде прозрачного бледного-желтого вязкого масла.

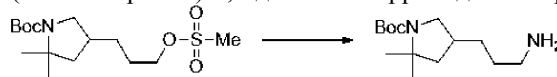
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4.38 (td, J=5.2, 1.4 Гц, 1H), 3.54 (дт, J=10.3, 6.7 Гц, 1H), 3.38 (td, J=6.6, 3.5 Гц, 2H), 2.76 (к, J=10.3 Гц, 1H), 2.07 (td, J=11.6, 5.7 Гц, 1H), 1.87 (ддд, J=16.7, 12.1, 6.0 Гц, 1H), 1.37 (дд, J=14.2, 10.4 Гц, 17H), 1.24 (с, 3H).

Стадия 7: трет-бутил 2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилат



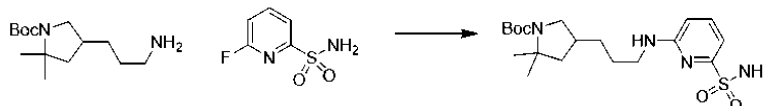
трет-Бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (50,5 г, 196,22 ммоль) и триэтиламин (39,711 г, 54,698 мл, 392,44 ммоль) растворяли в дихлорметане (500 мл) и полученный раствор охлаждали на бане с ледяной водой в течение 30 мин. По каплям в течение 30 мин добавляли метилхлорид (24,725 г, 16,706 мл, 215,84 ммоль), затем ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Затем реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл). Фазы разделяли, и органическую фазу экстрагировали насыщенным бикарбонатом натрия (200 мл) и водой (2×100 мл). Водные фазы отбрасывали, а органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилата (64,2 г, 93%) в виде бледно-желтого масла. МС-ИЭР m/z расч. 335,1766, найдено 336,4 (M+1)⁺; Время удержания: 5,54 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 8: трет-бутил 4-(3-аминопропил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



трет-Бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилат (64,2 г, 191,38 ммоль) растворяли в диоксане (650 мл), затем добавляли гидроксид аммония (650 мл) и полученную смесь нагревали до 45°C в течение 18 ч. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Раствор разбавляли 1 М гидроксидом натрия (200 мл), а затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3×650 мл). Водную фазу отбрасывали, а объединенные органические фазы экстрагировали водой (2×200 мл). Водные фазы отбрасывали, а органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая трет-бутил 4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (48,9 г, 95%) в виде бледно-желтого масла. МС-ИЭР *m/z* расч. 256,2151, найдено 257,3 (M+1)⁺; Время удержания: 3,70 мин (способ ЖХ Q).

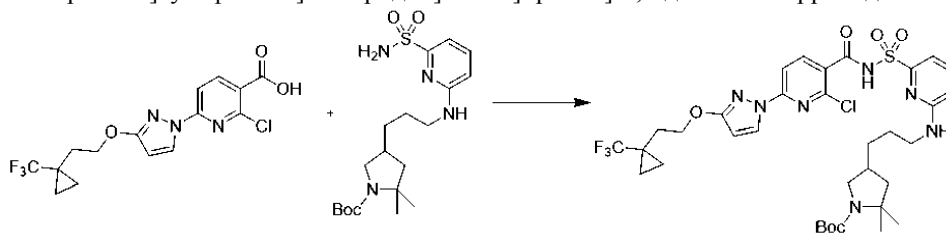
Стадия 9: трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



К трет-бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилату (8,91 г, 34,8 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамиду (6,13 г, 34,8 ммоль) в диметилсульфоксиде (75 мл) добавляли карбонат калия (4,91 г, 35,5 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч, а затем давали остыть до температуры окружающей среды и перемешивали в течение дополнительных 4 ч (всего 16 ч). Реакционную смесь медленно выливали в хлористоводородную кислоту (35 мл 1 М, 35,00 ммоль) в воде (200 мл) (некоторое вспенивание) и разбавляли этилацетатом (250 мл). Органическую фазу отделяли и промывали 100 мл солевого раствора. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением темно-желтого масла. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гексане. Собирали как чистую (9,0 г), так и нечистую (3 г) фракции. Очистили загрязненные фракции хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гексанах, с получением в целом трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (10,0 г, 69%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.52 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.07 (с, 2H), 6.95 (дд, J=7.2, 0.7 Гц, 2H), 6.61 (д, J=8.5 Гц, 1H), 3.55 (к, J=9.1 Гц, 1H), 3.32-3.24 (м, 2H), 2.79 (к, J=10.0 Гц, 1H), 2.13 (д, J=16.1 Гц, 1H), 1.96-1.82 (м, 1H), 1.51 (дт, J=18.0, 9.3 Гц, 2H), 1.37 (дд, J=12.9, 10.6 Гц, 15H), 1.24 (с, 3H). МС-ИЭР *m/z* расч. 412,21442, обнаружено 413,1 (M+1)⁺; Время удержания: 2,34 мин (способ ЖХ D).

Стадия 10: трет-бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



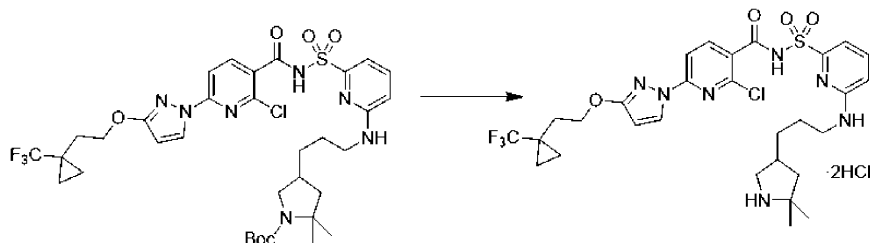
Часть А: к 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоте (11,4 г, 30,34 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) медленно добавляли карбонилдиимидазол (5,9 г, 36 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли дополнительно карбонилдиимидазол (0,5 г, 3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение дополнительного 1 часа (всего 2 часа).

Часть В: к активированному сложному эфиру, полученному в части А, добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (10,0 г, 24,24 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл), затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (7,5 мл, 50 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. К реакционной смеси медленно добавляли лимонную кислоту (25,1 г, 130,6 ммоль) в воде (200 мл) и подкисляли до ~ pH 3. Смесь становилась мутной, но осадка не образовывалось. Смесь экстрагировали этилацетатом (400 мл) и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с элюированием 0-80% этилацетат/гексаны с получением в виде пены трет-бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (13,82 г, 74%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.79 (с, 1H), 8.40 (т, J=2.7 Гц, 1H), 8.11 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.71 (д,

$J=8.3$ Гц, 1H), 7.62 (дд, $J=8.5$, 7.2 Гц, 1H), 7.21 (д, $J=5.8$ Гц, 1H), 7.17 (д, $J=7.1$ Гц, 1H), 6.74 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.19 (т, $J=2.3$ Гц, 1H), 4.34 (т, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.50 (дт, $J=18.3$, 9.0 Гц, 1H), 3.23 (д, $J=6.7$ Гц, 2H), 2.80-2.69 (м, 1H), 2.09 (т, $J=7.1$ Гц, 2H), 1.79 (тд, $J=12.4$, 6.1 Гц, 1H), 1.52 (дт, $J=15.4$, 8.0 Гц, 2H), 1.36 (д, $J=11.4$ Гц, 10H), 1.33-1.25 (м, 5H), 1.17 (с, 2H), 0.99-0.92 (м, 2H), 0.89 (д, $J=5.0$ Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 769,2636, найдено 770,1 ($M+1$)⁺; Время удержания: 3,48 мин (способ ЖХ D).

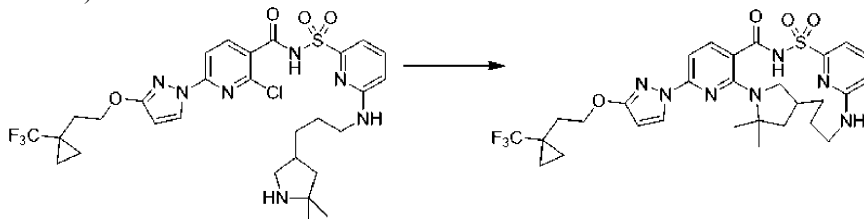
Стадия 11: 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль)



К трет-бутил-4-[3-[[6-[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамонил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилату (13,8 г, 17,92 ммоль) в дихлорметане (75 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (15 мл 4 М, 60,00 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разбавляли 100 мл этилацетата. Растворитель удаляли в вакууме и повторяли с дополнительными 100 мл этилацетата, получая пену, 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соль дигидрохлорида) (13,5 г, 101%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.83 (с, 1H), 9.06 (с, 1H), 8.92 (с, 1H), 8.42 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 8.11 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.72 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.63 (дд, $J=8.5$, 7.2 Гц, 1H), 7.29 (с, 1H), 7.18 (дд, $J=7.2$, 0.7 Гц, 1H), 6.76 (дд, $J=8.5$, 0.7 Гц, 1H), 6.21 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 4.95 (с, 2H), 4.35 (т, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.41-3.28 (м, 1H), 3.24 (р, $J=6.7$ Гц, 2H), 2.80 (т, $J=11.8$, 6.7 Гц, 1H), 2.35 (к, $J=7.8$, 7.3 Гц, 1H), 2.09 (т, $J=7.1$ Гц, 2H), 1.91 (дд, $J=12.8$, 7.6 Гц, 1H), 1.58-1.43 (м, 3H), 1.42-1.31 (м, 5H), 1.24 (с, 3H), 1.01-0.93 (м, 2H), 0.90 (дд, $J=7.9$, 3.2 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 669,2112, обнаружено 670,0 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,26 мин (способ ЖХ D).

Стадия 12: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 12)

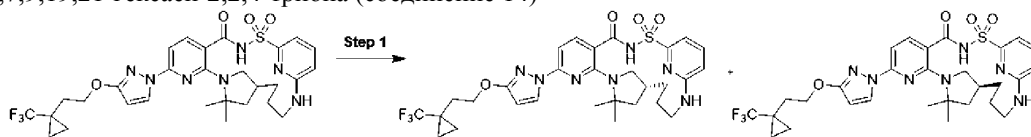


К 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамиду (дигидрохлоридная соль) (12,9 г, 17,36 ммоль) в NMP (120 мл) добавляли карбонат калия (9,64 г, 69,8 ммоль), а затем фторид цезия (2,69 г, 17,7 ммоль), и суспензию перемешивали при 150°C в течение 16 ч. Затем реакционной смеси давали остыть до температуры окружающей среды. Смесь разбавляли водой (100 мл) и выливали в воду (400 мл), и смесь медленно подкисляли хлористоводородной кислотой (27,0 мл 6 М, 162,0 ммоль). Осадок собирали, используя среднюю фритту, и промывали 3 раза 50 мл воды. Твердое вещество сушили на воздухе в течение 1 ч, а затем растворяли в этилацетате (400 мл). Органическую фазу концентрировали в вакууме и сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-100% этилацетат/гексаны. Собирали 6,3 г чистого продукта и 6 г нечистых фракций. Фракции с примесью очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-5% метанол/дихлорметан, что обеспечивало хорошее отделение продукта от примесей. Фракции чистого продукта объединяли, получая 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 12) (7,4 г, 67%).

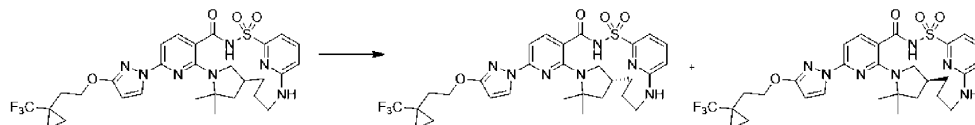
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.52 (с, 1H), 8.22 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 7.82 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.58 (дд, $J=8.5$, 7.2 Гц, 1H), 7.05 (д, $J=7.0$ Гц, 1H), 7.00 (с, 1H), 6.92 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.71 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.11 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 4.31 (т, $J=7.0$ Гц, 2H), 4.02-3.81 (м, 1H), 3.15 (дт, $J=10.1$, 3.8 Гц, 1H), 2.95 (д, $J=13.7$ Гц, 1H), 2.78-2.61 (м, 1H), 2.15 (дд, $J=5.7$, 2.9 Гц, 1H), 2.07 (д, $J=6.4$ Гц, 2H), 1.92-1.82 (м, 1H), 1.81-1.69 (м, 1H), 1.64-1.53 (м, 6H), 1.51 (с, 3H), 1.36-1.23 (м, 1H), 0.99-0.93 (м, 2H), 0.90 (д, $J=10.8$ Гц, 2H). МС-ИЭР m/z

расч. 633,2345, обнаружено 634,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,23 мин (способ ЖХ E).

Пример 4: получение (14R)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 13) и (14S)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 14)



Стадия 1: (14R)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 13) и (14S)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 14)



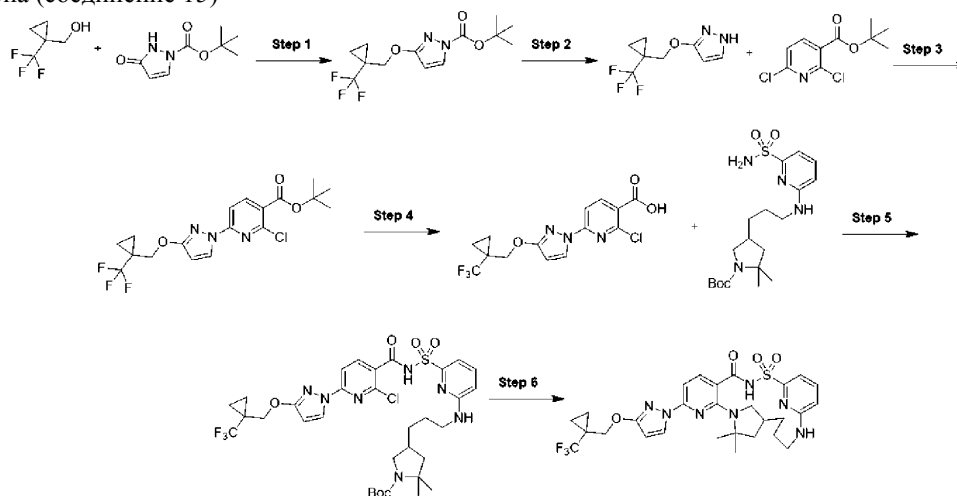
Рацемический 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (7,4 г) растворяли в 150 мл ацетонитрила и подвергали хиральной очистке СКЖХ. Образец разделяли хиральной СКЖ хроматографией с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с 25% ацетонитрила:метанола (90:10)/75% диоксида углерода в качестве подвижной фазы при 70 мл/мин, с получением первого элюированного энантиомера (14R)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17,3,1,111,14,05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 13) (2,91 г, 53%);

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.51 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.82 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.58 (т, J=7.8 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.0 Гц, 1H), 6.99 (д, J=5.8 Гц, 1H), 6.92 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.11 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.93 (с, 1H), 3.16 (с, 1H), 2.95 (д, J=12.7 Гц, 1H), 2.80-2.64 (м, 1H), 2.10 (с, 1H), 2.08 (т, J=7.1 Гц, 2H), 1.86 (дд, J=11.5, 5.4 Гц, 1H), 1.81-1.71 (м, 1H), 1.60 (с, 6H), 1.51 (с, 3H), 1.31 (д, J=12.8 Гц, 1H), 0.95 (д, J=4.3 Гц, 2H), 0.89 (с, 2H); МС-ИЭР m/z расч. 633,2345, обнаружено 634,3 (M+1)⁺; Время удержания: 2,19 мин; и

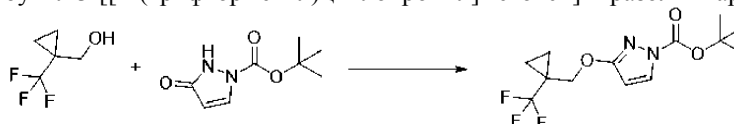
второго элюированного энантиомера, (14S)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17,3,1,111,14,05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 14) (3,0 г, 54%);

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.52 (с, 1H), 8.22 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.82 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.58 (дд, J=8.5, 7.1 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.99 (с, 1H), 6.92 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.11 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.92 (д, J=12.6 Гц, 1H), 3.15 (с, 1H), 2.95 (д, J=13.2 Гц, 1H), 2.78-2.64 (м, 1H), 2.08 (т, J=7.1 Гц, 3H), 1.86 (дд, J=11.9, 5.3 Гц, 1H), 1.77 (с, 1H), 1.60 (с, 6H), 1.51 (с, 3H), 1.31 (к, J=11.9 Гц, 1H), 1.00-0.92 (м, 2H), 0.90 (д, J=10.4 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 633.2345, найдено 634.1 (M+1)⁺; Время удержания: 2.2 мин (способ ЖХ B).

Пример 5: получение 12,12-диметил-8-(3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 15)



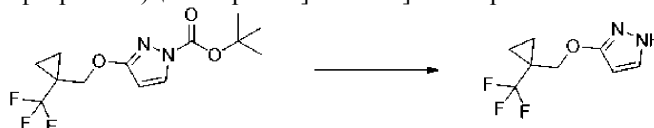
Стадия 1: трет-бутил 3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-карбоксилат



Трехгорлая круглодонная колба на 5000 мл, снабженная механической мешалкой, колпаком для нагрева, датчиком/контроллером температуры J-Kem, капельной воронкой, обратным холодильником с водяным охлаждением и впуском/выпуском азота. В сосуд загружали в атмосфере азота трет-бутил-5-оксо-1Н-пиразол-2-карбоксилат (70 г, 0,3800 моль) и тетрагидрофуран (840 мл, 12 мл/г), что давало прозрачный бледно-желтый раствор. Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 19°C. Затем в сосуд загружали [1-(трифторметил)циклопропил]метанол (58,56 г, 0,4180 моль), добавленный в чистом виде одной порцией, а затем трифенилфосфин (109,6 г, 0,4180 моль), добавленный в виде твердого вещества одной порцией. Полученный прозрачный бледно-желтый раствор затем обрабатывали диизопропилазодикарбоксилатом (прозрачная красновато-оранжевая жидкость) (82,3 мл, 0,4180 моль), добавляемым по каплям в течение 1 ч, что приводило к постепенному экзотермическому воздействию до 40°C и получению прозрачного светло-желтого раствора. Затем реакционную смесь нагревали до температуры 50°C и условия поддерживались в течение 2 ч, когда анализ ЖХ/МС показал полное израсходование исходного материала. Прозрачную янтарную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученное прозрачное масло темно-янтарного цвета суспендировали в толуоле (560 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, в течение которого выпадал осадок (ММ трифенилфосфина=278,28). Густую суспензию фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой и осадок на фильтре промывали толуолом (150 мл), а затем вытягивали в течение 30 мин. Чистый янтарный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая прозрачное янтарное масло. Материал очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (твердая нагрузка адсорбируется на целите), элюируя градиентом от 100% гексанов до 20% этилацетата в гексане, собирая фракции по 450 мл. Продукт элюировали около 5% этилацетата в гексане. Желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного бледно-желтого масла в качестве желаемого продукта, трет-бутил-3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-карбоксилата (81 г, 0,264 моль, 70%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.10 (д, J=2.9 Гц, 1H), 6.14 (д, J=3.0 Гц, 1H), 4.31 (с, 2H), 1.55 (с, 9H), 1.07 (dp, J=4.9, 1.3 Гц, 4H). МС-ИЭР m/z расч. 306,11914, обнаружено 307,0 (M+1)⁺; Время удержания: 1,75 мин (способ ЖХ В).

Стадия 2: 3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]-1Н-пиразол

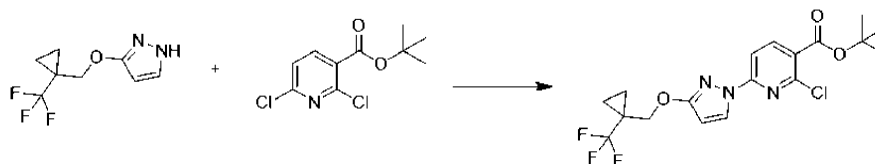


Трехгорлую круглодонную колбу на 5000 мл снабжали механической мешалкой, колпаком для обогрева, датчиком температуры J-Kem, водяным обратным холодильником, капельной воронкой и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд загружали в атмосфере азота трет-бутил-3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-карбоксилат (80 г, 0,2612 моль), дихлорметан (320 мл, 4

мл/г) и метиловый спирт (320 мл, 4 мл/г), который давал прозрачный бледно-желтый раствор. Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 19°C. В капельную воронку загружали 4 М хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (195,9 мл, 0,7836 моль), которую затем добавляли по каплям в течение 1 ч, что приводило к постепенному экзотерму до 30°C. Полученный прозрачный бледно-желтый раствор нагревали до температуры 45°C и условия поддерживались в течение 1 ч, когда анализ с помощью ЖХ/МС показал завершение реакции. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, а затем концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток растворяли в трет-бутилметилом эфире (640 мл), затем переносили в делительную воронку и разделяли с 2 М раствором гидроксида натрия (391,8 мл, 0,7836 моль). Органический слой удаляли, а остаточный водный слой экстрагировали трет-бутилметилом эфиром (2×200 мл). Объединенные органические соединения промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над сульфатом натрия (300 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Прозрачный бледно-желтый фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного светло-желтого масла, которое затвердевало при стоянии с получением белого твердого вещества (49,5 г, 0,240 моль, 92%) в качестве желаемого продукта, 3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]-1H-пиразола.

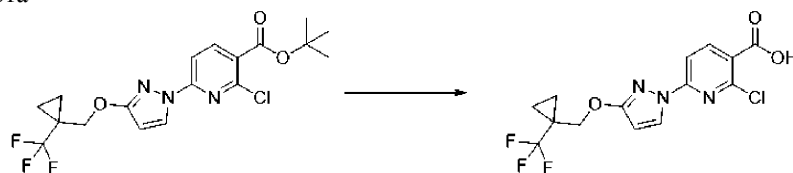
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.90 (с, 1H), 7.51 (д, J=2.4 Гц, 1H), 5.67 (д, J=2.4 Гц, 1H), 4.19 (с, 2H), 1.09-0.97 (м, 4H). МС-ИЭР m/z расч. 206,0667, обнаружено 207,0 (M+1)⁺; Время удержания: 1,08 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: трет-бутил 2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



Трехгорлую круглодонную колбу на 5000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, используемой в качестве вторичной защитной оболочки, датчиком температуры J-Kem, водяным обратным холодильником, капельной воронкой и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]-1H-пиразол (45 г, 0,2183 моль) и N,N-диметилформамид (540 мл, 12 мл/г), что давало прозрачный бледно-желтый раствор. Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 17°C. Затем в сосуд загружали трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (54,16 г, 0,2183 моль), добавляемый в виде твердого вещества одной порцией. Затем полученный прозрачный бледно-желтый раствор обрабатывали карбонатом калия (39,22 г, 0,2838 моль) в виде твердого вещества одной порцией с последующим добавлением 1,4-дизабицикло[2,2,2]октана (3,67 г, 0,03274 моль) в виде твердого вещества одной порцией. Полученную бледно-желтую суспензию оставляли при перемешивании при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до 10°C с помощью охлаждающей бани из измельченного льда/воды. В капельную воронку по каплям добавляли воду (540 мл) в течение 45 мин, что приводило к образованию густой суспензии и экзотермической реакции до 15°C. Полученную суспензию продолжали перемешивать при 15°C в течение 30 мин, а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Осадок на фильтре промывали вытеснением водой (2×500 мл), а затем втягивали в воронку Бюхнера на 2 часа. Затем материалу давали возможность высохнуть на воздухе в течение ночи с получением (73 г, 0,175 моль, 80%) белого гранулированного твердого вещества, трет-бутил 2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата. МС-ИЭР m/z расч. 417,1067, обнаружено 418,1 (M+1)⁺; Время удержания: 0,85 мин (способ ЖХ А).

Стадия 4: 2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота

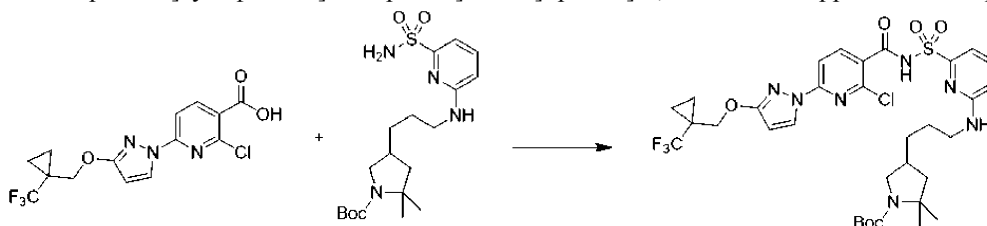


Трехгорлая круглодонная колба на 1000 мл, снабженная механической мешалкой, колпаком для нагрева, датчиком/контроллером температуры J-Kem, капельной воронкой, обратным холодильником с водяным охлаждением и впуском/выпуском азота. В сосуд в атмосфере азота загружали трет-бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (70 г, 0,1675 моль) и 2-пропанол (350 мл), что дало грязно-белую суспензию. Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 19°C. В капельную воронку загружали водную 6 М хлористоводородную кислоту (139,6 мл, 0,8375 моль), которую добавляли по каплям в течение 10 мин, что приводило к экзотермии до 30°C. Затем полученную суспензию нагревали с обратным холодильником (температура емкости

~ 82°C). При нагревании суспензия превращалась в прозрачный бледно-желтый раствор (температура емкости в этот момент ~ 75°C). После перемешивания при нагревании с обратным холодильником в течение ~ 30 мин начинал выпадать твердый осадок. Суспензию продолжали перемешивать при нагревании с обратным холодильником в течение дополнительных 30 мин, после чего по каплям в течение 15 мин добавляли воду (210 мл). Затем нагревание прекращали и суспензию продолжали перемешивать и давали ей медленно остыть до комнатной температуры. Материал собирали вакуумной фильтрацией в воронке Бюхнера со стеклянной фриттой и осадок на фильтре промывали вытеснением 1:1 вода/2-пропанол (100 мл), затем водой (2×100 мл), а затем втягивали в воронку Бюхнера на 30 мин. Материал дополнительно сушили в вакуумной печи при 45°C в течение 24 ч с получением 2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (56 г, 0,155 моль, 92%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13.64 (с, 1H), 8.44 (д, J=2.9 Гц, 1H), 8.41 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.74 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.24 (д, J=2.9 Гц, 1H), 4.41 (с, 2H), 1.16-1.07 (м, 4H). МС-ИЭР m/z расч. 361,0441, обнаружено 362,1 (M+1)⁺; Время удержания: 0,66 мин (способ ЖХ А).

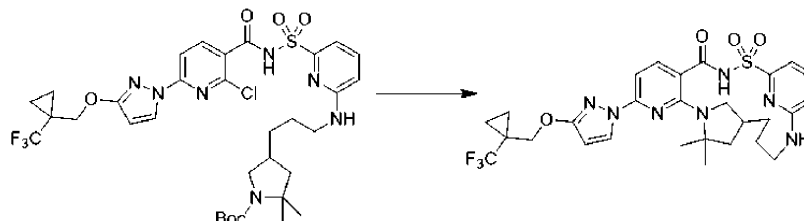
Стадия 5: трет-бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (260 мг, 0,6973 ммоль) и карбонилдиимидазол (113,1 мг, 0,6973 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (3,783 мл) и перемешивали в течение 1 ч при 45°C. Добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[[6-сульфамоил-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (287,7 мг, 0,6973 ммоль), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (212,4 мг, 208,6 мкл, 1,395 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 45°C в течение 4 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1М раствором лимонной кислоты, а после - соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле (24-граммовая колонка) с использованием градиента от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексане с получением в виде белого твердого вещества трет-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (232 мг, 44%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.78 (с, 1H), 8.41 (д, J=2.4 Гц, 1H), 8.11 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.72 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.62 (дд, J=8.4, 7.3 Гц, 1H), 7.21 (с, 1H), 7.17 (д, J=7.1 Гц, 1H), 6.74 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.23 (с, 1H), 4.39 (с, 2H), 3.58-3.46 (м, 1H), 3.24 (с, 2H), 2.74 (т, J=10.5 Гц, 1H), 2.02 (с, 1H), 1.79 (тд, J=12.2, 6.4 Гц, 1H), 1.50 (ддд, J=21.4, 10.3, 6.2 Гц, 2H), 1.36 (д, J=11.7 Гц, 9H), 1.30 (д, J=13.8 Гц, 6H), 1.17 (с, 3H), 1.11 (с, 2H), 1.09 (с, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 755,248, найдено 756,5 (M+1)⁺; Время удержания: 2,31 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 6: 12,12-диметил-8-(3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 15)



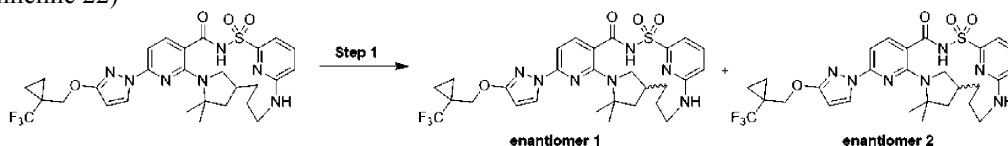
Часть А: трет-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил] сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (232 мг, 0,3068 ммоль) растворяли в дихлорметане (5,0 мл) и хлористоводородную кислоту (4М в диоксане) (2,5 мл 4 М, 10,00 ммоль) добавляли к смеси и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, повторно растворяли в этилацетате, а затем добавляли водный 2М карбонат натрия (5 мл), чтобы довести раствор до pH ~ 10. Органический слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха при пониженном давлении.

Часть В: во флакон добавляли неочищенный амин из части А, карбонат калия (235 мг, 1,70 ммоль), фторид цезия (75,3 мг, 0,4957 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (7,0 мл). Сосуд продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 150°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную

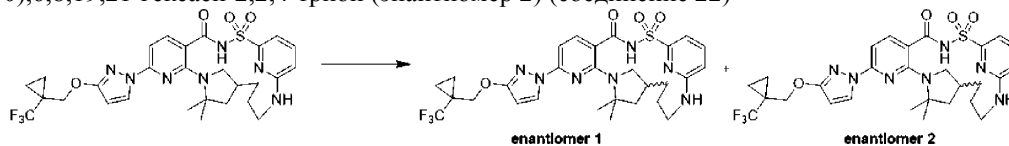
смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1М раствором лимонной кислоты, а после - солевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, упаривали и затем очищали хроматографией на силикагеле (24-граммовая колонка) с использованием градиента от 100% гексанов до 80% этилацетата с получением в виде грязно-белого твердого вещества 12,12-диметил-8-(3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 15) (101,9 мг, 54%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.51 (с, 1Н), 8.22 (д, J=2.8 Гц, 1Н), 7.82 (д, J=8.2 Гц, 1Н), 7.66-7.49 (м, 1Н), 7.05 (д, J=7.2 Гц, 1Н), 6.98 (д, J=5.5 Гц, 1Н), 6.92 (д, J=8.2 Гц, 1Н), 6.71 (д, J=8.4 Гц, 1Н), 6.16 (д, J=2.7 Гц, 1Н), 4.36 (к, J=11.9 Гц, 2Н), 3.92 (дд, J=24.2, 10.9 Гц, 1Н), 3.24-3.07 (м, 1Н), 2.95 (д, J=13.0 Гц, 1Н), 2.78-2.64 (м, 1Н), 2.22-2.08 (м, 1Н), 1.86 (дд, J=11.8, 5.0 Гц, 1Н), 1.76 (дд, J=15.9, 8.1 Гц, 1Н), 1.65-1.54 (м, 6Н), 1.51 (с, 3Н), 1.31 (дд, J=24.7, 12.0 Гц, 1Н), 1.10 (с, 4Н). МС-ИЭР m/z расч. 619,2189, обнаружено 620,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,1 мин (способ ЖХ Е).

Пример 6: получение 12,12-диметил-8-(3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 21) и 12,12-диметил-8-(3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 22)



Стадия 1: 12,12-диметил-8-(3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 21) и 12,12-диметил-8-(3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 22)



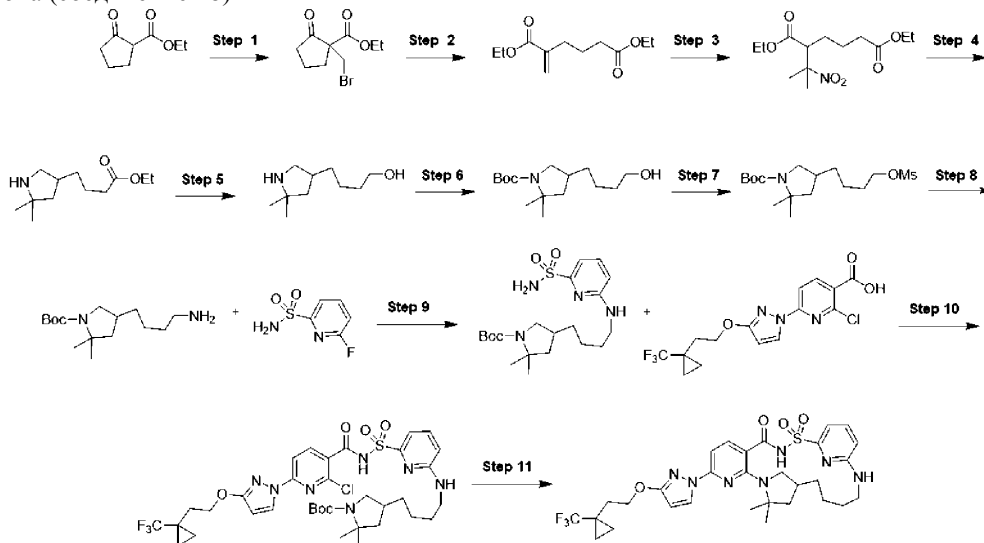
Подвергали рацемический 12,12-диметил-8-(3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 15) (82,4 мг, 0,133 ммоль) хиральной СКЖ хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с 20% ацетонитрила (без модификатора)/80% диоксида углерода в качестве подвижной фазы при 70 мл/мин, с получением первого элюированного энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 21) (32,38 мг, 78%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.51 (с, 1Н), 8.22 (д, J=2.7 Гц, 1Н), 7.82 (д, J=8.2 Гц, 1Н), 7.72-7.67 (м, 1Н), 7.62-7.50 (м, 1Н), 7.05 (д, J=7.0 Гц, 1Н), 6.92 (д, J=8.2 Гц, 1Н), 6.70 (д, J=8.5 Гц, 1Н), 6.15 (д, J=2.7 Гц, 1Н), 4.36 (к, J=11.9 Гц, 2Н), 4.16-4.12 (м, 1Н), 3.22-3.10 (м, 1Н), 2.95 (д, J=12.9 Гц, 1Н), 2.74-2.68 (м, 1Н), 2.20-2.03 (м, 1Н), 1.86 (дд, J=12.2, 5.0 Гц, 1Н), 1.76 (дд, J=10.3, 4.8 Гц, 1Н), 1.60 (с, 3Н), 1.51 (с, 3Н), 1.28 (с, 4Н), 1.10 (с, 2Н), 0.87 (д, J=5.1 Гц, 2Н), МС-ИЭР m/z расч. 619,2189, обнаружено 620,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,1 мин (способ ЖХ Е), и

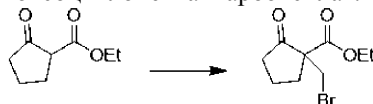
второго элюированного энантиомера, 12,12-диметил-8-(3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 22) (34,58 мг, 83%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.51 (с, 1Н), 8.22 (д, J=2.8 Гц, 1Н), 7.82 (д, J=8.3 Гц, 1Н), 7.69 (д, J=3.6 Гц, 1Н), 7.57 (т, J=7.8 Гц, 1Н), 7.05 (д, J=7.2 Гц, 1Н), 6.92 (д, J=8.3 Гц, 1Н), 6.71 (д, J=8.5 Гц, 1Н), 6.16 (д, J=2.8 Гц, 1Н), 4.36 (к, J=11.9 Гц, 2Н), 4.14 (д, J=2.3 Гц, 1Н), 3.16 (с, 1Н), 2.95 (д, J=13.4 Гц, 1Н), 2.76-2.68 (м, 1Н), 2.19-2.07 (м, 1Н), 1.86 (дд, J=11.8, 5.1 Гц, 1Н), 1.75 (с, 1Н), 1.60 (с, 3Н), 1.51 (с, 3Н), 1.28 (д, J=2.1 Гц, 4Н), 1.10 (д, J=2.7 Гц, 2Н), 0.88 (с, 2Н), МС-ИЭР m/z расч. 619,2189, найдено 620,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2.1 мин (способ ЖХ Е).

Пример 7: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 28)



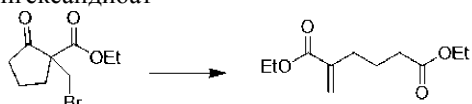
Стадия 1: этил-1-(бромметил)-2-оксоциклопентанкарбоксилат.



Раствор этил 2-оксоциклопентанкарбоксилата (70 г, 449 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (300 мл) медленно добавляли к суспензии 67,6% суспензии гидрида натрия в минеральном масле (19,17 г, 540 ммоль) в тетрагидрофуране (750 мл), содержащей гексаметилфосфорамид (97 г, 540 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли дибромметан (392 г, 250 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 16 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и добавляли диэтиловый эфир (1000 мл), и органический слой промывали водой (5×500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-10% гексан-этилацетат с получением этил-1-(бромметил)-2-оксоциклопентанкарбоксилата (85 г, 76%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 5 4.18 (к, J=7.0 Гц, 7.25 Гц, 2H); 3.68 (к, J=22.5 Гц, J=9.5 Гц, 2H); 2.58-2.00 (m, 6H); 1.25 (т, J=7.75 Гц, 3H).

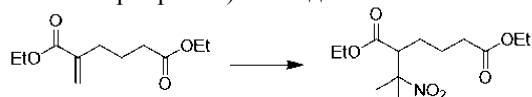
Стадия 2: диэтил-2-метилгександиоат



Карбонат калия (79 г, 572 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(бромметил)-2-оксоциклопентанкарбоксилата (85 г, 341 ммоль) в сухом этаноле (680 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали, упаривали и очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 0-5% гексан-этилацетат, с получением диэтил 2-метилгександиоата (72,7 г, 98%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 6.16 (с, 1H); 5.54 (с, 1H); 4.24-4.07 (m, 4H); 2.36-2.28 (m, 4H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 6H).

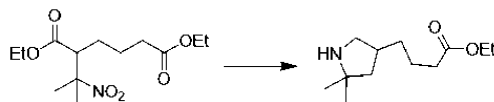
Стадия 3: диэтил-2-(2-метил-2-нитропропил)гександиоат



1,8-дизабициклоундец-7-ен (23 г, 151 ммоль) добавляли к раствору диэтил 2-метилгександиоата (72,7 г, 340 ммоль) и 2-нитропропана (36,3 г, 408 ммоль) в сухом ацетонитриле (1000 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь упаривали, а остаток растворяли в этилацетате (1000 мл) и промывали насыщенным хлоридом аммония (500 мл). Органическую фазу концентрировали и очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 0-10% гексан-этилацетат, с получением диэтил 2-(2-метил-2-нитропропил)гександиоата (86 г, 84%) в виде бесцветного масла.

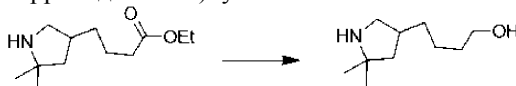
¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 4.17-4.07 (m, 4H); 2.41-2.05 (m, 5H), 1.72-1.44 (m, 4H), 1.56 (с, 3H), 1.51 (с, 3H), 1.28-1.21 (m, 6H).

Стадия 4: этиловый сложный эфир 4-(4,4-диметил-5-окспирролидин-2-ил)масляной кислоты



Смесь диэтил-2-(2-метил-2-нитропропил) гександиоата (43 г, 141,7 ммоль) и суспензии никеля Ре-нея (12 г) в этаноле (860 мл) нагревали при 80°C в течение 18 ч в реакторе Парра под 2 барами газообразного водорода. Добавляли целит (50 г) и полученную смесь фильтровали. Твердые вещества отбрасывали, а фильтрат концентрировали с получением этилового эфира 4-(4,4-диметил-5-окспирролидин-2-ил)масляной кислоты (31,2 г, 97%) в виде оранжевого масла. Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 227,3, найдено 228,3 ($M+1$)⁺. Время удержания: 3,23 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 5: 4-(4,4-диметилпирролидин-2-ил)бутан-1-ол



К раствору этилового эфира 4-(4,4-диметил-5-окспирролидин-2-ил)масляной кислоты (78,8 г, 345,3 ммоль) в тетрагидрофуране (1200 мл) добавляли алюмогидрид лития (39,3 г, 1036,0 ммоль) порциями в течение 45 мин, и полученную суспензию нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 18 ч. Охлажденную реакционную смесь осторожно гасили насыщенным раствором сульфата натрия (100 мл) и образовавшееся твердое вещество фильтровали. Твердые вещества отбрасывали, а фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 4-(4,4-диметилпирролидин-2-ил) бутан-1-ола (51,5 г, 87%) в виде коричневого масла. Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 171,28, найдено 172,3 ($M+1$)⁺. Время удержания: 1,05 мин (способ ЖХ Q).

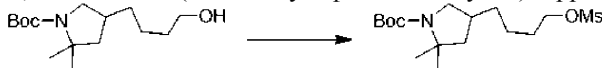
Стадия 6: трет-бутиловый сложный эфир 2-(4-гидроксибутил)-4,4-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты



К раствору 4-(4,4-диметилпирролидин-2-ил) бутан-1-ола (51,5 г, 301 ммоль) в дихлорметане (400 мл) добавляли раствор бикарбоната натрия (50,6 г, 602 ммоль) в воде (300 мл), а затем ди-трет-бутилдикарбонат (65,6 г, 301 ммоль). Полученную двухфазную смесь перемешивали 18 ч при комнатной температуре. Фазы разделяли и водную фазу отбрасывали. Органическую фазу концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-45% гексан-этилацетат, с получением трет-бутилового эфира 2-(4-гидроксибутил)-4,4-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты (57,2 г, 77%) в виде прозрачного масла.

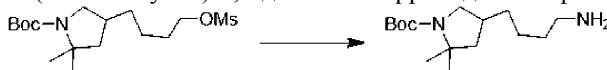
¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 4.35 (t, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.01-1.81 (m, 2H), 1.40-1.24 (m, 23H). МС-ИЭР m/z расч. 271,4, найдено 272,4 ($M+1$)⁺. Время удержания: 4,67 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 7: трет-бутил-2,2-диметил-4-(4-метилсульфониоксибутил)пирролидин-1-карбоксилат



К охлажденному до 0°C раствору трет-бутил-4-(4-гидроксибутил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (2,28 г, 8,401 ммоль) в дихлорметане (19 мл) и триэтиламине (8,0 мл, 57 ммоль) по каплям добавляли метансульфонилхлорид (2,161 мл, 27,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов, позволяя реакционной смеси нагреться до комнатной температуры через 1 час (прозрачный раствор стал мутно-оранжевым через 10 мин). Реакционную смесь гасили ледяной водой и дихлорметаном, а затем соевым раствором. Водный слой дополнительно экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный материал сушили в вакууме в течение 1 ч с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-(4-метилсульфониоксибутил)пирролидин-1-карбоксилата (2,9 г, 99%) в виде желтого масла. МС-ИЭР m/z расч. 349,1923, обнаружено 350,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,82 мин (способ ЖХ E).

Стадия 8: трет-бутил 4-(4-аминобутил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат

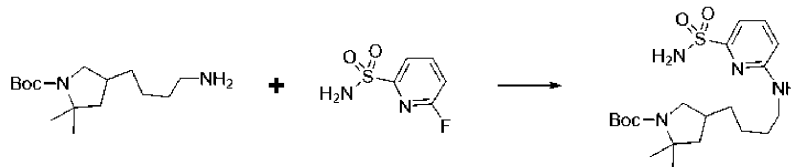


трет-Бутил-2,2-диметил-4-(4-метилсульфониоксибутил)пирролидин-1-карбоксилат (2,9 г, 8,298 ммоль) растворяли в смеси диоксана (60 мл) и гидроксида аммония (60 мл 30% мас./об., 510 ммоль). Смесь нагревали до 50°C в закрытом сосуде в течение 18 ч. Диоксан концентрировали под вакуумом и добавляли дихлорметан (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтро-

вали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (80-граммовая колонка) с использованием градиентного метода дихлорметан-метанол (содержащий 5 мл/литр 30% гидроксида аммония) (от 0 до 15% метанола в дихлорметане) с получением трет-бутил-4-(4-аминобутил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,44 г, 64%) в виде грязно-белой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.90 (с, 2H), 3.55 (дд, $J=18.7, 11.1$ Гц, 1H), 3.34 (с, 2H), 3.17 (с, 1H), 2.76 (дд, $J=17.0, 9.5$ Гц, 2H), 2.06 (с, 1H), 1.95-1.74 (м, 1H), 1.52 (т, $J=18.4$ Гц, 2H), 1.39 (д, $J=9.9$ Гц, 9H), 1.35 (с, 1H), 1.34 (с, 2H), 1.31-1.18 (м, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 270,23074, обнаружено 271,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,21 мин (способ ЖХ Е).

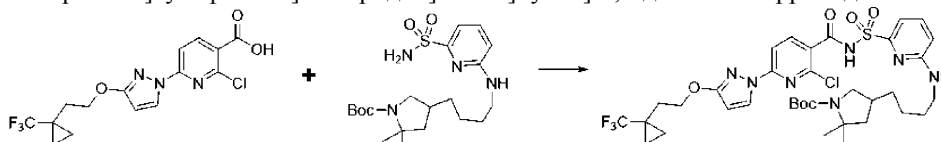
Стадия 9: трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилат



В колбе на 250 мл объединяли 6-фторпиридин-2-сульфонамид (894 мг, 5,07 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл), затем карбонат калия (1,1 г, 8,0 ммоль) и трет-бутил-4-(4-аминобутил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,44 г, 5,33 ммоль) в атмосфере азота и в обратном холодильнике. Сосуд нагревали при 60°C на масляной бане в течение 18 ч. Добавляли карбонат калия (1,1 г, 8,0 ммоль) и увеличивали нагрев до 80°C в течение дополнительных 4 ч. После охлаждения реакционную смесь фильтровали, затем разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, а затем соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, упаривали и очищали хроматографией на силикагеле (80-граммовая колонка GOLD) с использованием градиента от 100% гексанов до 75% этилацетата в гексане с получением в виде белого твердого вещества трет-бутил 2,2-диметил-4-[4-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилат (475 мг, 22%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.51 (дд, $J=8.4, 7.3$ Гц, 1H), 7.07 (с, 2H), 6.94 (т, $J=5.7$ Гц, 2H), 6.61 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 3.54 (дд, $J=18.2, 8.5$ Гц, 1H), 3.28 (дд, $J=12.6, 6.6$ Гц, 2H), 2.78 (дд, $J=19.7, 10.1$ Гц, 1H), 2.07 (с, 1H), 1.94-1.80 (м, 1H), 1.52 (с, 2H), 1.44 (д, $J=12.2$ Гц, 1H), 1.38 (д, $J=10.4$ Гц, 9H), 1.35 (д, $J=10.9$ Гц, 6H), 1.21 (д, $J=17.2$ Гц, 4H). МС-ИЭР m/z расч. 426,23007, найдено 427,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,76 мин (способ ЖХ Е).

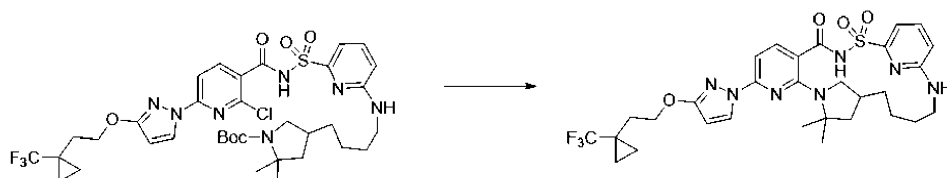
Стадия 10: трет-бутил 4-[4-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (425 мг, 1,13 ммоль) и карбонилдимидазол (217 мг, 1,34 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (7 мл) и перемешивали в течение 90 мин при 50°C. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилат (475 мг, 1,11 ммоль), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (350 мкл, 2,34 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 18 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, а после - соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле (80-граммовая колонка) с использованием градиента от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексане с получением трет-бутил-4-[4-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (613 мг, 83%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.80 (с, 1H), 8.41 (т, $J=3.0$ Гц, 1H), 8.11 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.71 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.61 (дд, $J=8.4, 7.3$ Гц, 1H), 7.22 (с, 1H), 7.16 (д, $J=7.0$ Гц, 1H), 6.73 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.18 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 4.34 (т, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.54-3.42 (м, 1H), 3.22 (т, $J=6.8$ Гц, 2H), 2.72-2.63 (м, 1H), 2.08 (т, $J=7.1$ Гц, 2H), 2.00-1.88 (м, 1H), 1.71 (тд, $J=11.2, 5.9$ Гц, 1H), 1.53-1.45 (м, 2H), 1.40-1.34 (м, 9H), 1.25 (т, $J=11.6$ Гц, 6H), 1.20-1.18 (м, 1H), 1.17 (д, $J=6.0$ Гц, 4H), 0.98-0.92 (м, 2H), 0.88 (с, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 783,27924, найдено 784,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,4 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 11: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]бутил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (соединение 28)

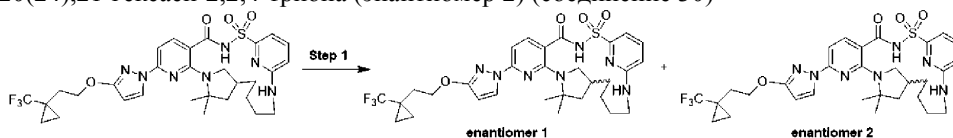


Часть А: трет-бутил 4-[4-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (538 мг, 0.686 ммоль) растворяли в дихлорметане (12 мл) и к смеси добавляли хлористоводородную кислоту (4 М в диоксане) (5 мл 4 М, 20.0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, повторно растворяли в этилацетате, затем добавляли водный 2 М карбонат натрия (5 мл), получая pH ~ 10. Экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), промывали солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении.

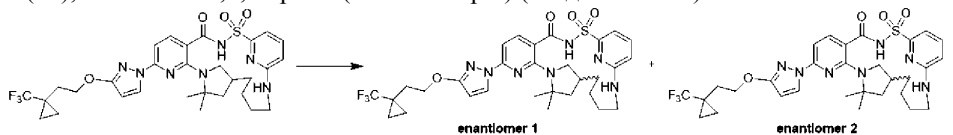
Часть В: объединяли материалы из части А и карбонат калия (474 мг, 3.43 ммоль), фторид цезия (156 мг, 1.03 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (11 мл) во флаконе, продували азотом, закупоривали, нагревали до 150°C и перемешивали в течение 18 ч. Охлаждали до комнатной температуры. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, а после - солевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле (40-граммовая колонка) с использованием градиента от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексане с получением 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 28) (270 мг, 60%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.45 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.86 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.69 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.23 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.93 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.81 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.12 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.32 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.51 (с, 2H), 3.30 (с, 1H), 2.76 (д, J=15.3 Гц, 1H), 2.69-2.58 (м, 1H), 2.14 (д, J=7.4 Гц, 1H), 2.08 (т, J=7.0 Гц, 2H), 1.85 (дд, J=11.6, 5.4 Гц, 1H), 1.56 (с, 2H), 1.55 (д, J=3.3 Гц, 6H), 1.46 (с, 2H), 1.26-1.16 (м, 2H), 0.96 (т, J=5.7 Гц, 2H), 0.89 (с, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, найдено 648,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,26 мин (способ ЖХ Е).

Пример 8: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 29) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 30)



Стадия 1: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 29) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 30)

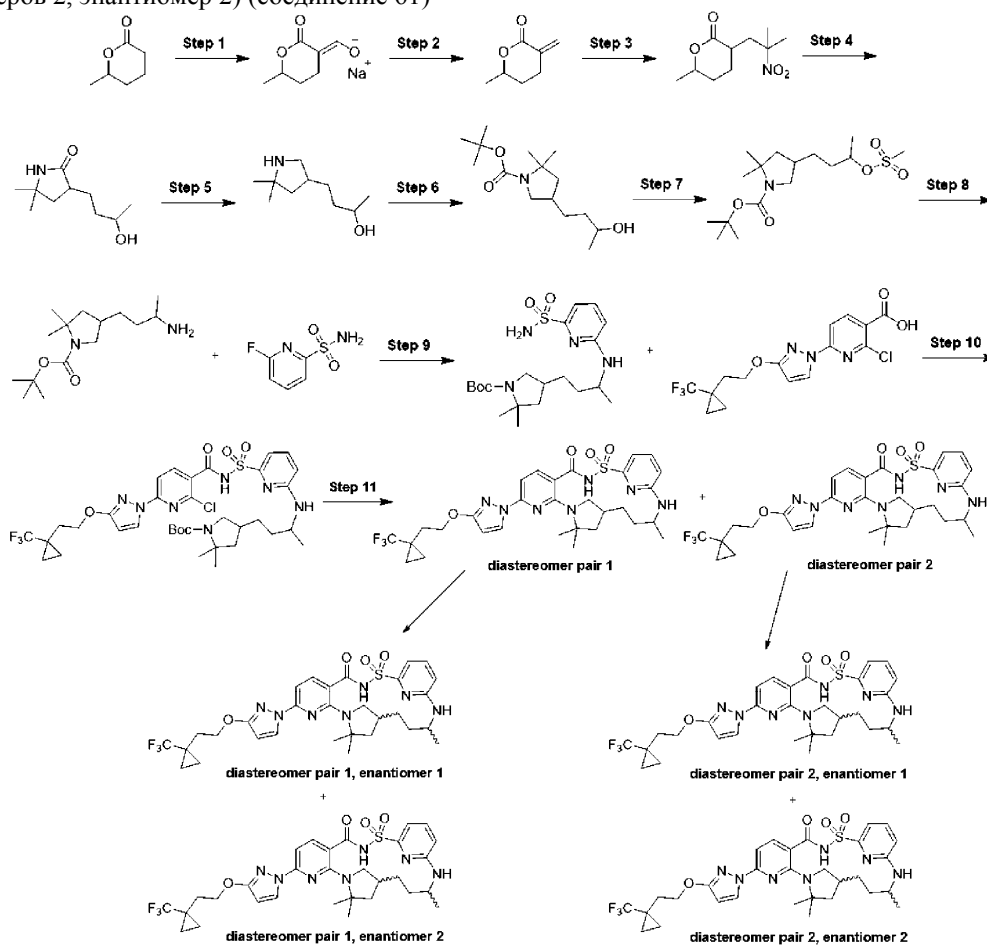


Рацемический 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 28) (204 мг, 0.3150 ммоль) подвергали хиральной СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 30% ацетонитрил:метанола (90:10)/70% диоксида углерода при 0,5 мл/мин, давая в качестве первого элюируемого энантиомера, 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 29) (94,1 мг, 91%) в виде грязно-белого твердого вещества; МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,2 (M+1)⁺; Время удерживания: 2,27 мин (метод ЖХ Е) и в качестве второго элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 30) (90,0 мг, 87%) в виде грязно-

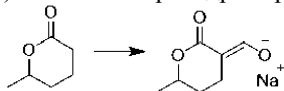
белого твердого вещества;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.45 (с, 1H), 8.21 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 7.86 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.69 (т, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.23 (д, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.93 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.81 (д, $J=8.1$ Гц, 2H), 6.12 (д, $J=2.7$ Гц, 1H), 4.32 (т, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.29 (дд, $J=4.7, 2.4$ Гц, 1H), 2.86-2.69 (м, 1H), 2.63 (дд, $J=16.0, 11.6$ Гц, 1H), 2.13 (с, 1H), 2.08 (т, $J=7.1$ Гц, 2H), 1.85 (дд, $J=11.9, 5.5$ Гц, 1H), 1.68-1.56 (м, 2H), 1.55 (д, $J=2.9$ Гц, 6H), 1.47 (дд, $J=22.2, 10.1$ Гц, 2H), 1.26-1.16 (м, 2H), 0.96 (дд, $J=7.7, 3.7$ Гц, 2H), 0.93 (д, $J=9.2$ Гц, 1H), 0.88 (т, $J=5.8$ Гц, 2H), МС-ИЭР m/z расч. 647.2502, найдено 648.2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2.27 мин (способ ЖХ Е).

Пример 9: получение 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиридин-4-ил}пропан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (пара диастереомеров 1) (соединение 35), 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиридин-4-ил}пропан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (пара диастереомеров 2) (соединение 36), 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиридин-4-ил}пропан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (пара диастереомеров 1, энантиомер 1) (соединение 58), 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиридин-4-ил}пропан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (пара диастереомеров 1, энантиомер 2) (соединение 59), 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиридин-4-ил}пропан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (пара диастереомеров 2, энантиомер 1) (соединение 60) и 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиридин-4-ил}пропан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (пара диастереомеров 2, энантиомер 2) (соединение 61)



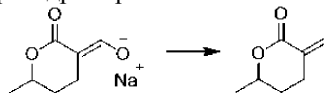
Стадия 1: (3E)-3-(гидроксиметил)-6-метил-тетрагидропиран-2-он (натриевая соль).



К суспензии гидроксида натрия (60% в минеральном масле) (2,63 г 60% мас., 65,8 ммоль) в диэтиловом эфире (56 мл) добавляли абсолютный этанол (300 мкл), затем смесь 6-метилтетрагидропирана-2-она (5,0

г, 43,80 ммоль) и этилформиата (6,0 мл, 74 ммоль) добавляли по каплям при температуре окружающей среды в течение 30 мин. По окончании добавления реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Твердое вещество, образовавшееся в смеси (натриевая соль продукта), собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и сушили в высоком вакууме, получая (3Е)-3-(гидроксиметил)-6-метилтетрагидропиран-2-он (натриевая соль) (7,1 г, 99%). МС-ИЭР m/z расч. 142,06299, обнаружено 143,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,64 мин (способ ЖХ Е).

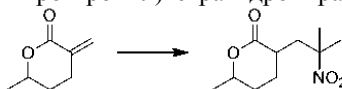
Стадия 2: 6-метил-3-метил-тетрагидропиран-2-он



(3Е)-3-(гидроксиметил)-6-метилтетрагидропиран-2-он (натриевая соль) (7,1 г, 43 ммоль) суспендировали в тетрагидрофуране (100 мл), обрабатывали параформальдегидом (4,2 г, 140 ммоль) в азоте и смесь нагревали до 65°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали на бане с ледяной водой, гасили насыщенным водным раствором карбоната калия (20 мл) и органическую фазу отделяли, затем водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (4× 10 мл). Органические фракции объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении роторным испарением без нагревания. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (120-граммовая колонка), используя градиент от 100% гексанов до 40% этилацетата в гексане, с получением в виде бесцветной жидкости 6-метил-3-метилтетрагидропиран-2-она (2,96 г, 55%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.48-6.38 (м, 1H), 5.57 (дт, J=2.7, 1.5 Гц, 1H), 4.49 (dq, J=10.4, 6.3, 2.6 Гц, 1H), 2.71 (dddt, J=16.2, 5.0, 3.5, 1.3 Гц, 1H), 2.65-2.52 (м, 1H), 2.03-1.93 (м, 1H), 1.67 (dddd, J=13.9, 12.4, 10.5, 5.1 Гц, 1H), 1.40 (д, J=6.3 Гц, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 126,06808, найдено 127,0 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,66 мин (способ ЖХ Е).

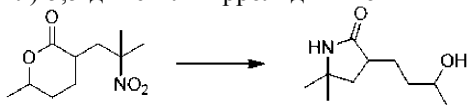
Стадия 3: 6-метил-3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидропиран-2-он



2-Нитропропан (2,6 мл, 29 ммоль) обрабатывали 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (550 мкл, 3,68 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин в атмосфере азота, затем раствор 6-метил-3-метилтетрагидропиран-2-он (2,96 г, 23,5 ммоль) в ацетонитриле (32 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре в течение 45 мин. Раствор перемешивали при комнатной температуре 4 часа. Смесь упаривали, и остаток затем очищали хроматографией на силикагеле (120-граммовая колонка), используя градиент от 100% гексанов до 60% этилацетата в гексане, чтобы выделить продукт, который затем сушили в вакууме, получая прозрачное масло, которое превращалось в белое твердое вещество при отстаивании, 6-метил-3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидропиран-2-он (4,32 г, 85%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.57-4.37 (м, 1H), 2.71-2.58 (м, 1H), 2.51-2.32 (м, 1H), 2.24 (дд, J=15.0, 6.9 Гц, 1H), 2.14-2.06 (м, 1H), 2.00-1.87 (м, 1H), 1.68-1.60 (м, 6H), 1.58 (дд, J=4.8, 2.7 Гц, 1H), 1.56-1.47 (м, 1H), 1.36 (дд, J=6.2, 3.2 Гц, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 215,11575, найдено 216,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,11 мин (способ ЖХ Е).

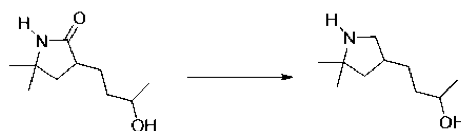
Стадия 4: 3-(3-гидоксибутил)-5,5-диметил-пирролидин-2-он



6-Метил-3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидропиран-2-он (4,32 г, 20,07 ммоль) растворяли в этаноле (78 мл) и добавляли влажный никель Ренея (1,2 г, 20,45 ммоль) в атмосфере азота. Выполняли три цикла вакуум/водород, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 атмосфера) в течение 10 мин. Затем суспензию снабжали обратным холодильником, нагревали до 60°C и перемешивали при этой температуре в атмосфере водорода в течение 24 ч. Охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Фильтраты объединяли и концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (120-граммовая колонка), используя неглубокий градиент от 100% дихлорметана до 10% метанола в дихлорметане, получая 3-(3-гидоксибутил)-5,5-диметилпирролидин-2-он (2,5 г, 67%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.63 (с, 1H), 4.36 (д, J=4.7 Гц, 1H), 3.56 (дт, J=11.9, 6.0 Гц, 1H), 2.35 (qd, J=9.3, 4.4 Гц, 1H), 2.01 (дд, T=12.3, 8.6 Гц, 1H), 1.85-1.59 (м, 1H), 1.45-1.35 (м, 1H), 1.31 (ддд, J=10.6, 8.1, 4.1 Гц, 2H), 1.28-1.20 (м, 1H), 1.18 (с, 3H), 1.13 (с, 3H), 1.03 (дд, J=6.2, 1.6 Гц, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 185,14159, обнаружено 186,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,74 мин (способ ЖХ Е).

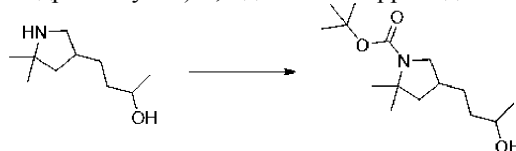
Стадия 5: 4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутан-2-ол



К суспензии литийалюминийгидрида (686,6 мг, 20,24 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (37 мл) осторожно (в течение 20 мин) добавляли раствор 3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (2,5 г, 13,49 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (37 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения добавления реакцию смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 72 ч (две дополнительные порции алюмогидрида лития (200 мг, 7,00 ммоль) добавляли к реакционной смеси через 24 часа и 48 ч нагревания с обратным холодильником). Смесь охлаждали на бане с ледяной водой; к смеси добавляли еще тетрагидрофурана (25 мл) с последующим медленным добавлением водного насыщенного тетрагидрата тартрата натрия-калия (соль Рошеля, 30 мл). Полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре до достижения четкого разделения водной и органической фаз; затем органический слой отделяли и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в дихлорметане (100 мл) и полученный раствор промывали соевым раствором (2×15 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая в виде желтого масла 4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил) бутан-2-ол (1,6 г, 69%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.78 (дд, $J=1.9, 5.8$ Гц, 1H), 3.14 (ддд, $J=10.4, 7.6, 2.8$ Гц, 1H), 2.59 (дд, $J=11.0, 8.1$ Гц, 1H), 2.24-2.07 (м, 1H), 1.87-1.78 (м, 1H), 1.73 (с, 2H), 1.54-1.37 (м, 4H), 1.37-1.21 (м, 1H), 1.21-1.13 (м, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 171,16231, обнаружено 172,2 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0,53 мин (способ ЖХ Е).

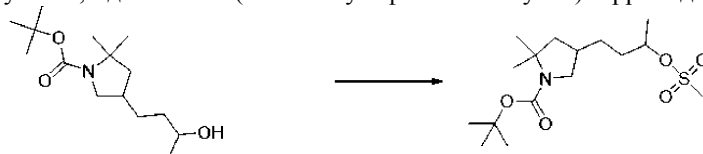
Стадия 6: трет-бутил 4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



Ди-трет-бутилдикarbonат (2,4 мл, 10,45 ммоль) и триэтиламин (1,7 мл, 12,20 ммоль) добавляли к раствору 4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил) бутан-2-ола (1,6 г, 9,341 ммоль) растворенного в дихлорметане (40 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Смесь промывали водой (15 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (15 мл) и соевым раствором (15 мл), затем экстрагировали органическое вещество, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали смесь. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (40-граммовая колонка), используя градиент от 100% дихлорметана до 10% метанола в дихлорметане, чтобы выделить в виде прозрачного масла трет-бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (2,4 г, 95%).

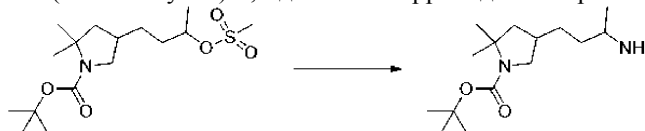
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.79 (с, 1H), 3.75-3.56 (м, 1H), 3.00-2.77 (м, 1H), 2.18-2.04 (м, 1H), 1.89 (td, $J=12.3, 6.0$ Гц, 1H), 1.63 (с, 1H), 1.53 (s, 5H), 1.49-1.43 (м, 12H), 1.38 (с, 1H), 1.34 (дд, $J=9.1, 4.5$ Гц, 2H), 1.20 (т, $J=5.5$ Гц, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 271,21475, обнаружено 272,2 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 1,64 мин (способ ЖХЕ).

Стадия 7: трет-бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксибутил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору в дихлорметане (6 мл), охлажденному до 0°C, трет-бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (346 мг, 1,275 ммоль) и триэтиламина (1,2 мл, 8,6 ммоль) по каплям добавляли метансульфонилхлорид (350 мкл, 4,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов, давая возможность нагреться до комнатной температуры через 1 час (прозрачный раствор стал мутно-оранжевым через 10 мин). Реакционную смесь гасили ледяной водой и дихлорметаном, а затем соевым раствором. Водный слой дополнительно экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный материал сушили в вакууме в течение 1 ч с получением в виде желтого масла трет-бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксибутил)пирролидин-1-карбоксилата (440 мг, 99%). МС-ИЭР m/z расч. 349,1923, обнаружено 350,1 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 1,8 мин (способ ЖХ Е).

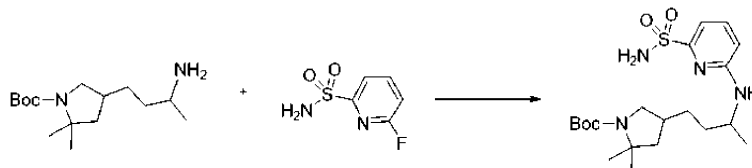
Стадия 8: трет-бутил 4-(3-аминобутил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



трет-Бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксибутил)пирролидин-1-карбоксилат (440 мг, 1,259 ммоль) растворяли в смеси диоксана (10 мл) и гидроксида аммония (10 мл 30% мас./об., 85,60 ммоль). Смесь нагревали до 50°C в закрытом сосуде в течение 72 ч. Диоксан концентрировали под вакуумом и добавляли дихлорметан (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (24-граммовая колонка) с использованием градиентного метода дихлорметан-метанол (содержащий 5 мл/литр 30% гидроксида аммония) (от 0 до 15% метанола) с получением в виде светло-желтого масла трет-бутил-4-(3-аминобутил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (199 мг, 58%).

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид) δ 7,86 (с, 2H), 3,62-3,49 (м, 1H), 3,14 (дт, J=17,3, 5,3 Гц, 1H), 2,79 (дд, J=19,2, 10,2 Гц, 1H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,93-1,81 (м, 1H), 1,56 (ддд, J=25,3, 14,2, 6,6 Гц, 1H), 1,49-1,43 (м, 1H), 1,42-1,33 (м, 15H), 1,24 (д, J=5,9 Гц, 4H), 1,16 (д, J=6,5 Гц, 2H).

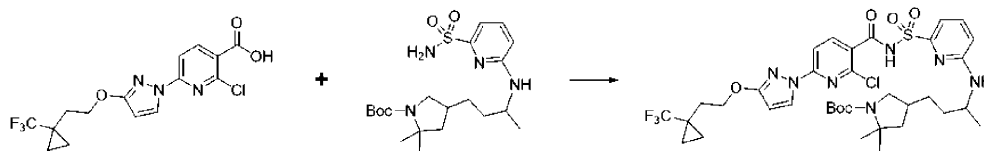
Стадия 9: трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилат



В запечатанном флаконе для микроволновой печи объемом 20 мл раствор 6-фторпиридин-2-сульфонамида (526 мг, 2,986 ммоль), трет-бутил-4-(3-аминобутил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (800 мг, 2,958 ммоль) и диизопропилэтиламина (2,6 мл, 14,93 ммоль) в диметилсульфоксиде (8 мл) перемешивали при 130°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*, остаток растворяли в дихлорметане и промывали водой. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, упаривали и очищали хроматографией на силикагеле с использованием колонки 12 г (градиент 0-85% этилацетат/гексаны) с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилата (490 мг, 38%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.49 (дд, J=8.4, 7.3 Гц, 1H), 7.03 (с, 2H), 6.93 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.78 (д, J=8.1 Гц, 1H), 6.59 (д, J=8.4 Гц, 1H), 4.02 (с, 1H), 3.53 (д, J=10.0 Гц, 1H), 2.78 (дд, J=18.9, 10.6 Гц, 1H), 2.02 (д, J=27.8 Гц, 1H), 1.88 (с, 1H), 1.55-1.42 (м, 2H), 1.42-1.29 (м, 16H), 1.23 (с, 3H), 1.11 (д, J=6.4 Гц, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 426,23007, найдено 427,1 (M+1)⁺; Время удержания: 0,66 мин (способ ЖХ А).

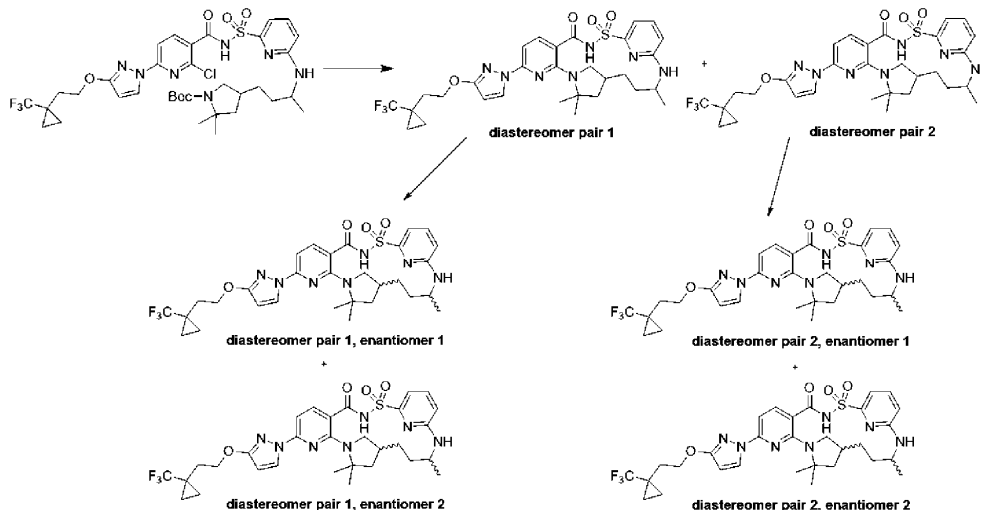
Стадия 10: трет-бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (160 мг, 0,4258 ммоль) и карбонил димидазол (69 мг, 0,4255 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (2,5 мл) и перемешивали в течение 120 мин при 50°C. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилат (145 мг, 0,3399 ммоль), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (110 мкл, 0,7356 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 18 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, а после - соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, используя колонку C₁₈ и метод 30-99 A1-B1 (ацетонитрил-вода+5 mM хлористоводородная кислота), чтобы получить трет-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (97 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 783,27924, найдено 784,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,44 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 11: 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 1) (соединение 35), 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 2) (соединение 36), 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 1, энантиомер 1) (соединение 58), 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 1, энантиомер 2) (соединение 59), 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 2, энантиомер 1) (соединение 60) и 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 2, энантиомер 2) (соединение 61)



Часть А: трет-бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамонил]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (97 мг, 0,1237 ммоль) растворяли в дихлорметане (2,0 мл) и к смеси добавляли хлористоводородную кислоту (4 М в диоксане) (1000 мкл 4 М, 4,000 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, повторно растворяли в этилацетате, затем добавляли водный 2 М карбонат натрия (5 мл), получая pH ~ 10. Экстрагировали органический слой этилацетатом (2×10 мл), промывали солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении.

Часть В: объединяли материалы из части А и карбонат калия (90 мг, 0,6512 ммоль), фторид цезия (30 мг, 0,1975 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (2,0 мл) во флаконе, продували азотом, закупоривали, нагревали до 150°C и перемешивали в течение 18 ч. Охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали, а затем очищали препаративной хроматографией с обращенной фазой (колонок C₁₈, от 20% до 99% ацетонитрила (без модификатора) в воде (5 мМ хлористоводородная кислота)) с получением в качестве первой пары диастереомеров элюируемых энантиомеров 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (пара диастереомеров 1) (соединение 35) (9,0 мг, 22%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.62 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.80 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.57 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.97 (д, J=9.2 Гц, 1H), 6.91 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.68 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.11 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.2 Гц, 2H), 4.17 (с, 1H), 3.10 (д, J=9.4 Гц, 1H), 2.74-2.66 (м, 1H), 2.20-2.10 (м, 1H), 2.08 (т, J=7.1 Гц, 2H), 1.85 (дд, J=11.9, 5.2 Гц, 1H), 1.64 (д, J=7.1 Гц, 1H), 1.62-1.59 (м, 3H), 1.56 (д, J=12.9 Гц, 2H), 1.51 (с, 3H), 1.36-1.24 (м, 2H), 1.04 (д, J=6.3 Гц, 3H), 0.95 (д, J=4.6 Гц, 2H), 0.90 (д, J=11.1 Гц, 2H); ИЭР-МС m/z расч. 647,2502, найдено 648.2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,25 мин (способ ЖХ Е); и

в качестве второй пары элюируемых диастереомеров, 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 2) (соединение 36) (33,6 мг, 82%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.41 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.65 (д, J=7.8 Гц, 1H), 7.58 (дд, J=8.5, 7.3 Гц, 1H), 7.20 (дд, J=12.2, 7.3 Гц, 2H), 6.89 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.70 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.65 (д, J=5.0 Гц, 1H), 3.23-2.97 (м, 2H), 2.27 (дд, J=10.1, 5.1 Гц, 1H), 2.07 (т, J=7.1 Гц, 2H), 1.89 (дд, J=11.8, 5.8 Гц, 2H), 1.78-1.67 (м, 1H), 1.62 (с, 3H), 1.58 (д, J=12.0 Гц, 1H), 1.52 (с, 3H), 1.45 (дд, J=14.0, 6.8 Гц, 1H), 1.22 (д, J=6.6 Гц, 3H), 1.15-1.06 (м, 1H), 0.97-0.93 (м, 2H), 0.89 (д, J=11.4 Гц, 2H). ИЭР-МС m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,29 мин (способ ЖХ Е).

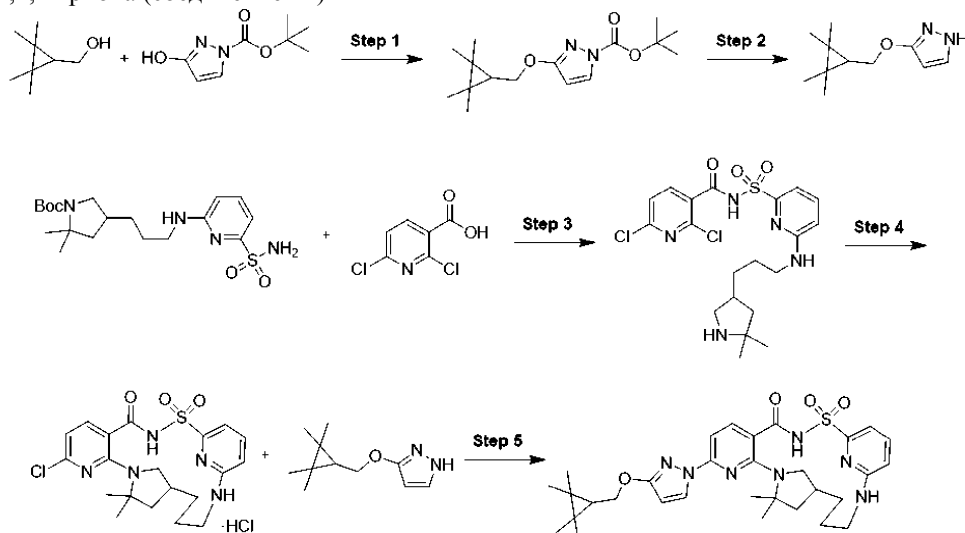
Часть С: 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 1) (11,5 мг) подвергали хиральному разделению посредством СКЖ хромато-

графии с использованием колонки ChiralPak AS-H (250×10 мм) (5 мкм размер частиц) с 16% ацетонитрила/метанола (90:10)/84% диоксида углерода в качестве подвижной фазы при 10 мл/мин, в течение 8,0 мин. [объем впрыска=70 мкл раствора 24 мг/мл в ацетонитриле/метаноле (90:10)]с получением первого элюированного энантиомера 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17,3,1,111,14,05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (пара диастереомеров 1, энантиомер 1) (соединение 58) (2,6 мг, 45%; >98% ee) в виде грязно-белого твердого вещества; МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,2 (М+1)⁺; Время удержания: 2,25 мин (способ ЖХ Е) и второго элюированного энантиомера, 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17,3,1,111,14,05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (пара диастереомеров 1, энантиомер 2) (соединение 59) (3,6 мг, 62%; >98% ee) в виде грязно-белого твердого вещества; МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,2 (М+1)⁺; Время удержания: 2,25 мин (способ ЖХ Е).

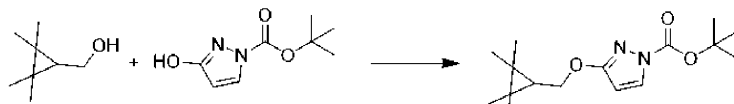
Часть D: 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17,3,1,111,14,05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 2) (55 мг) подвергали хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием колонки ChiralPak AS-H (250×10 мм) (размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 16% ацетонитрила/метанола (90:10)/84% диоксида углерода при скорости 10 мл/мин, более 8,0 мин [объем впрыска=70 мкл раствора 24 мг/мл в ацетонитриле/метаноле (90:10)] с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17,3,1,111,14,05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 2, энантиомер 1) (соединение 60) (17,9 мг, 64%; > 98% ee) в виде неорганического белого твердого вещества МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,2 (М+1)⁺; Время удержания: 2,3 мин (метод ЖХ Е) и в качестве второго элюируемого энантиомера 12,12,17-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17,3,1,111,14,05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 2, энантиомер 2) (соединение 61) (18,1 мг, 65%; > 98% ee) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.40 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.59 (дд, J=20.6, 12.9 Гц, 2H), 7.18 (д, J=7.2 Гц, 2H), 6.89 (д, J=8.1 Гц, 1H), 6.70 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.6 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.63 (с, 1H), 3.12 (д, J=30.7 Гц, 2H), 2.28 (дд, J=21.3, 12.6 Гц, 1H), 2.07 (т, J=7.0 Гц, 2H), 2.03-1.81 (м, 2H), 1.79-1.67 (м, 1H), 1.62 (с, 3H), 1.57 (д, J=12.1 Гц, 1H), 1.52 (с, 3H), 1.49-1.39 (м, 1H), 1.21 (д, J=6.5 Гц, 3H), 1.10 (дд, J=12.8, 4.4 Гц, 1H), 0.99-0.93 (м, 2H), 0.88 (с, 2H), МС-ИЭР m/z расч. 647.2502, найдено 648.2 (М+1)⁺; Время удержания: 2.3 мин (способ ЖХ Е).

Пример 10: получение 12,12-диметил-8-{3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]-1Н-пиразол-1-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17,3,1,111,14,05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 42)



Стадия 1: трет-бутил 3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-карбоксилат

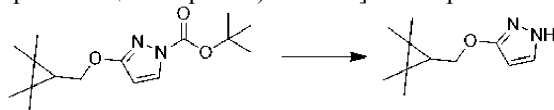


К дегазированному раствору трифенилфосфина (51,28 г, 195,5 ммоль) в толуоле (360,0 мл) в атмосфере азота при 0°C по каплям добавляли DIAD (39,53 г, 37,86 мл, 195,5 ммоль). Смесь перемешивали

при 0°C в течение 30 мин, получая белую суспензию. К смеси добавляли раствор (2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метанол (29,84 г 70% мас./мас., 162,9 ммоль) и трет-бутил 3-гидрокси-пиразол-1-карбоксилата (30 г, 162,9 ммоль) в толуоле (600,0 мл) по каплям при ~ 5°C в течение 2 ч. Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч. Смесь нагревали до 75°C в течение 6 ч, а затем давали остыть до температуры окружающей среды. Суспензию разбавляли гептаном (900 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Суспензию фильтровали через целит и осадок промывали 3 раза 100 мл гептана. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая густое масло желтого цвета. Неочищенный продукт хроматографировали на 750-граммовой колонке с силикагелем, загруженной дихлорметаном, элюируя градиентом 0-20% этилацетат/гексаны. Собранные фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме, получая грязно-белое твердое вещество, трет-бутил-3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-карбоксилат (30,1 г, 63%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.82 (д, J=3.0 Гц, 1H), 5.88 (д, J=2.9 Гц, 1H), 4.30 (д, J=7.7 Гц, 2H), 1.61 (с, 9H), 1.12 (с, 6H), 1.04 (с, 6H), 0.70 (т, J=7.8 Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 294.19434, найдено 295.0 (M+1)⁺; Время удержания: 2.19 мин (способ ЖХ В).

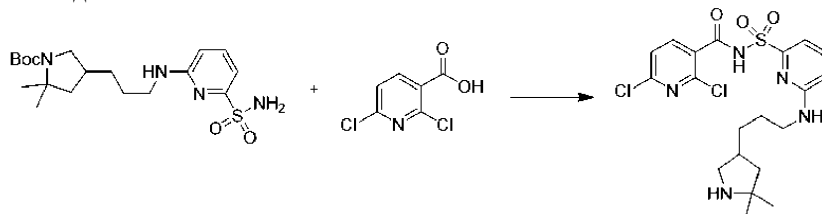
Стадия 2: 3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]-1H-пиразол



К раствору трет-бутил-3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-карбоксилата (127 г, 431,4 ммоль) в тетрагидрофуране (317,5 мл) и этиловом спирте (635,0 мл) медленно добавляли гидроксид натрия (431,4 мл 2 М, 862,8 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Большую часть растворителя удаляли при пониженном давлении. Водный остаток разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (762,0 мл). Органическую фазу дважды промывали соевым раствором (2×300 мл), а водные фазы снова экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (250 мл). Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и упаривали, получая 3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]-1H-пиразол (75 г, 89%) в виде вязкого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.78 (с, 1H), 7.48 (т, J=2.1 Гц, 1H), 5.65 (с, 1H), 4.05 (д, J=7.7 Гц, 2H), 1.08 (с, 6H), 1.00 (с, 6H), 0.67 (т, J=7.7 Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 194.1419, обнаружено 195.0 (M+1)⁺; время удержания: 1.43 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: 2,6-дихлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-пиридин-3-карбоксамид



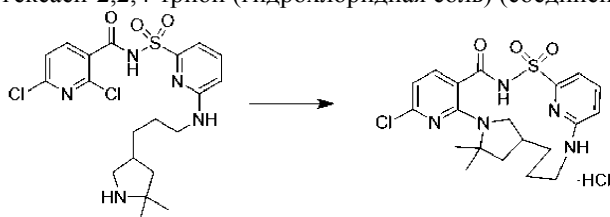
Часть А: к раствору 2,6-дихлорпиридин-3-карбоновой кислоты (200 мг, 1,042 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли ди(имидазол-1-ил)метанол (169,0 мг, 1,042 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 90 мин при 50°C. Добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (343,9 мг, 0,8336 ммоль), а затем 1,8-дизабидицикло[5.4.0]ундец-7-ен (237,9 мг, 233,7 мкл, 1,563 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 18 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, а после - соевым раствором. Органические фазы разделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением трет-бутил-4-[3-[[6-[(2,6-дихлорпиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (284 мг, 46%) в виде грязно-белого липкого материала. МС-ИЭР m/z расч. 585,15796, обнаружено 586,5 (M+1)⁺; Время удержания: 0,79 мин (метод ЖХ А).

Часть В: материал из части А растворяли в дихлорметане (6 мл) и трифторуксусной кислоте (1,782 г, 1,204 мл, 15,63 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель удаляли, остаток растворяли в этилацетате, и органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а после - соевым раствором. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли. Материал сушили в вакууме в течение ночи, получая 2,6-дихлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (233 мг, 100%) в виде грязно-белого липкого материала.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.31 (с, 1H), 9.15 (с, 1H), 8.06 (д, J=8.0 Гц, 1H), 7.73 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.62 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.17 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.79 (д, J=8.5 Гц, 1H), 3.34 (дк, J=14.6, 5.7 Гц, 1H), 3.24

(дк, J=6.6, 4.1 Гц, 2H), 2.89-2.75 (м, 1H), 2.45-2.29 (м, 1H), 1.93 (дд, J=12.8, 7.7 Гц, 1H), 1.60-1.45 (м, 3H), 1.43-1.33 (м, 5H), 1.29 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 485.10553, найдено 486.5 (M+1)⁺; Время удержания: 0.5 мин (способ ЖХ А).

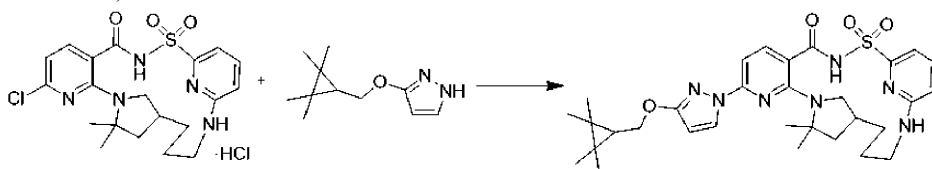
Стадия 4: 8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (соединение С)



Раствор 2,6-дихлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-пиридин-3-карбоксамида (200 мг, 0,4112 ммоль) в диметилсульфоксиде (5,0 мл) и молекулярные сита 3 Å перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (194 мг, 1,277 ммоль) и карбонат калия (1703 мг, 12,32 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 140°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой с использованием колонки Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex. (арт.: 00C-4252-U0-AX), прогон с двойным градиентом 30-99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин. Подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота). Подвижная фаза В=ацетонитрил. Скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C с получением 8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (76 мг, 38%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Methanol-d₄) δ 7.69 (д, J=7.9 Гц, 1H), 7.54 (дд, J=8.5, 7.3 Гц, 1H), 7.16 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.67 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.56 (д, J=7.9 Гц, 1H), 4.14-3.93 (м, 1H), 3.26-3.15 (м, 1H), 3.09-2.98 (м, 1H), 2.78 (т, J=10.0 Гц, 1H), 2.19 (дд, J=15.6, 5.6 Гц, 1H), 1.92-1.77 (м, 2H), 1.72-1.60 (м, 2H), 1.61 (с, 3H), 1.51 (с, 3H), 1.49-1.34 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 449,12885, найдено 450,4 (M+1)⁺; Время удержания: 1,92 мин (способ ЖХ В).

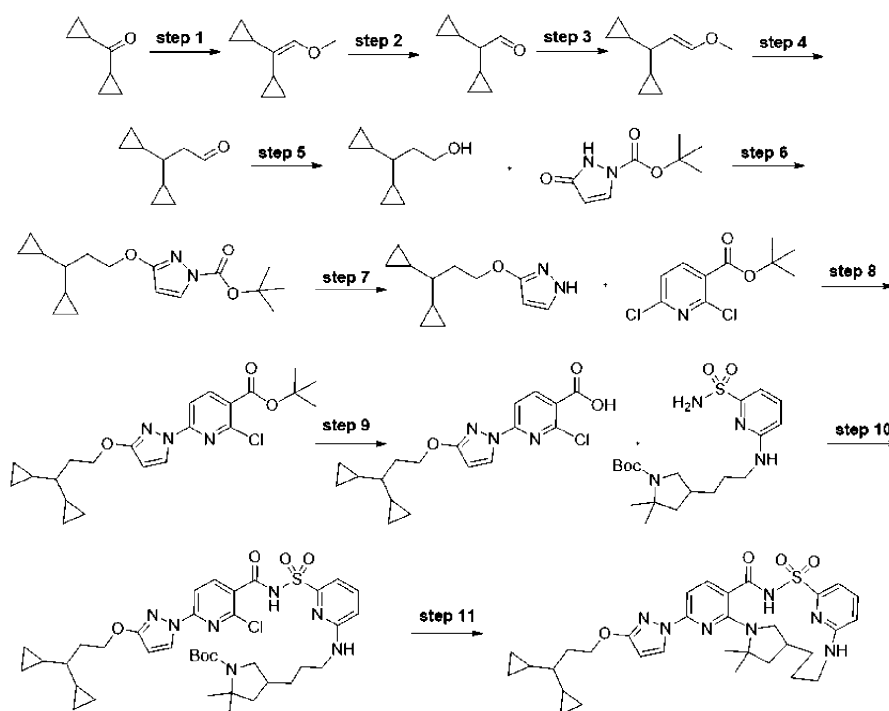
Стадия 5: 12,12-диметил-8-{3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]-1H-пиразол-1-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 42)



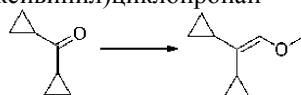
К раствору 3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]-1H-пиразола (11,98 мг, 0,06168 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл) добавляли трифлат скандия (6,073 мг, 0,01234 ммоль) и гидрид натрия (10,2 мг, 50% мас., 0,2125 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали 30 мин. 8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (30 мг, 0,06168 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили несколькими каплями воды. Полученную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя прогон с двойным градиентом 50-99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (без модификатора), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением 12,12-диметил-8-{3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]-1H-пиразол-1-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 42) (2,6 мг, 7%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8.19 (с, 1H), 8.07 (с, 1H), 7.57 (с, 2H), 7.51 (с, 1H), 6.58 (с, 1H), 5.96 (с, 1H), 4.28 (д, J=7.8 Гц, 2H), 3.88 (brs, 1H), 3.41-3.27 (м, 2H), 3.21 (brs, 1H), 3.07 (brs, 1H), 2.61 (brs, 1H), 2.08 (brs, 1H), 1.63 (с, 6H), 1.71-1.53 (м, 3H), 1.26 (brs, 1H), 1.14 (д, J=2.5 Гц, 6H), 1.07 (с, 6H), 0.75 (т, J=7.7 Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 607.29407, найдено 608.5 (M+1)⁺; Время удержания: 2.86 мин (способ ЖХ В).

Пример 11: получение 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 43)

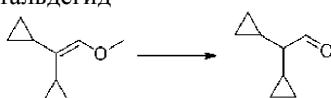


Стадия 1: (1-циклопропил-2-метоксивинил)циклопропан



Круглодонная колба на 5000 мл была снабжена механической мешалкой, охлаждающей баней, используемой в качестве вторичной защитной оболочки, датчиком температуры J-Kem, капельной воронкой, водоохлаждаемым обратным холодильником и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали (метоксиметил)трифенилфосфонийхлорид (97,3 г, 284 ммоль) и тетрагидрофуран (375 мл), что давало белую суспензию. Началось перемешивание, и температура в сосуде была записана на уровне 19°C. Затем в сосуд загружали трет-бутоксид калия (31,85 г, 0,2838 моль), добавляемый в виде твердого вещества порциями в течение 10 мин, что приводило к образованию красновато-оранжевого раствора и экзотермической реакции до 21°C. Смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 30 мин. В капельную воронку загружали дициклопропилкетон (дициклопропилметанон) (25,0 г, 227,0 ммоль), который затем добавляли в чистом виде по каплям в течение 25 мин, что приводило к постепенному экзотерму до 35°C. Полученному красновато-оранжевому раствору давали постепенно остыть до комнатной температуры, а затем продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакцию гасили добавлением по каплям холодной воды (375 мл) в течение 25 мин. Полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку и оставляли на 5 мин. Водный слой сливали, а оставшийся органический слой промывали насыщенным соевым раствором (375 мл). Органический слой удаляли и концентрировали при пониженном давлении, получая бледно-желтое масло, которое все еще содержало немного воды. Смесь разбавляли этилацетатом (500 мл), затем переносили в делительную воронку и разделяли с водой (150 мл). Органический слой удаляли, сушили над сульфатом натрия (150 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить бледно-желтое масло с некоторым количеством взвешенных веществ (оксид трифенилфосфина). Смесь разбавляли гексаном (500 мл) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем силикагеля толщиной 40 мм. Осадок на фильтре промывали вытеснением гексаном (2×500 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (1-циклопропил-2-метоксивинил)циклопропана в виде прозрачного бледно-желтого масла (27 г, 0,1953 моль, выход 86%). МС-ИЭР m/z расч. 138,10446, найдено 138,0 (M+1)⁺; Время удержания: 1,73 мин (способ ЖХ В).

Стадия 2: 2,2-дициклопропилацетальдегид

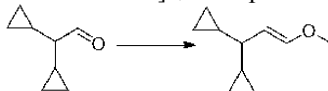


К раствору (1-циклопропил-2-метоксивинил)циклопропана (128 г, 709,4 ммоль) в тетрагидрофуране (700 мл) добавляли водную хлористоводородную кислоту (250 мл, 3 М, 750,0 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч, затем перемешивали при 55°C в течение 4 ч и затем давали остыть до температуры окружающей среды в течение 12 ч. Смесь разбавляли 500 мл соле-

вого раствора и водную фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали 500 мл МТВЕ и органические фазы объединяли. Органические фазы промывали 500 мл солевого раствора, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное масло разбавляли 250 мл МТВЭ и остаточную воду удаляли с помощью делительной воронки. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая 2,2-дициклопропилацетальдегид (99,2 г, 96%) в виде светло-оранжевого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9.74 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 1.06 (td, $J=8.9, 2.9$ Гц, 1H), 0.94-0.81 (м, 2H), 0.64-0.49 (м, 4H), 0.32-0.20 (м, 4H).

Стадия 3: [(E)-1-циклопропил-3-метокси-аллил]циклопропан



Круглодонная колба на 5000 мл была снабжена механической мешалкой, колпаком для обогрева, датчиком температуры J-Kem, капельной воронкой, водоохлаждаемым обратным холодильником и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали (метоксиметил) трифенилфосфонийхлорид (116,8 г, 340,7 ммоль) и тетрагидрофуран (423 мл), что давало белую суспензию. Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 19°C. Затем в сосуд загружали третибутоксид калия (38,22 г, 340,6 ммоль), добавляемый в виде твердого вещества порциями в течение 30 мин (порциями по 12,74 г добавляли каждые 10 мин), что приводило к красновато-оранжевому раствору и экзотерму до 40°C. Смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 30 мин. В этот момент температура в горшке была зафиксирована на уровне 36°C. Затем в капельную воронку загружали 2,2-дициклопропилацетальдегид (47 г 60% мас./мас., загрязненных оксидом трифенилфосфина с предыдущей стадии, 227,1 ммоль), который затем аккуратно добавляли по каплям в течение 25 мин, что приводило к постепенному выделению тепла и нагреванию до 47°C. Полученному красновато-оранжевому раствору давали постепенно остыть до комнатной температуры, а затем продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем реакционную смесь (температура в емкости=19°C) гасили холодной водой (1000 мл), что приводило к экзотермическому воздействию до 22°C. Смесь продолжали перемешивать в течение 10 мин. Полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку и оставляли на 5 мин. Органический слой удаляли, а остаточный водный слой экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить масло темно-янтарного цвета, которое все еще содержало немного воды. Смесь разбавляли этилацетатом (500 мл), затем переносили в делительную воронку и разделяли с водой (150 мл). Органический слой удаляли, промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия (200 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить масло бледно-янтарного цвета с некоторым количеством взвешенных веществ (оксид трифенилфосфина). Смесь разбавляли гептаном (500 мл) и затем оставляли при комнатной температуре на 30 мин. Суспензию фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой и осадок на фильтре промывали гептаном (2×100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема примерно 200 мл. Бледно-янтарный раствор охлаждали до 0°C на бане с измельченным льдом/водой в течение 30 мин, за это время выпало больше твердых веществ. Суспензию фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой и осадок на фильтре промывали гептаном (2×50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить [(E)-1-циклопропил-3-метокси-аллил]циклопропан (30 г, 87%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 6.31 (дд, $J=12.7, 1.1$ Гц, 1H), 4.68 (дд, $J=12.7, 7.6$ Гц, 1H), 3.51 (с, 3H), 0.77 (qt, $J=8.1, 5.0$ Гц, 2H), 0.54-0.32 (м, 2H), 0.28-0.12 (м, 5H), 0.08 (ддд, $J=9.3, 5.3, 4.1$ Гц, 2H).

Стадия 4: 3,3-дициклопропилпропаналь



К раствору [(E)-1-циклопропил-3-метокси-аллил]циклопропана (141 г, 555,7 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) добавляли водную хлористоводородную кислоту (100 мл 3 М, 300,0 ммоль) и смесь нагревают до 50°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и тетрагидрофуран удаляли в вакууме. Остаток разбавляли дихлорметаном (700 мл) и водную фазу отделяли (небольшая эмульсия). Органическую фазу промывали 500 мл солевого раствора, сушили над сульфатом магния и фильтровали. К фильтрату добавляли MgCl_2 (50 г, 525,1 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Суспензию фильтруют через целит (закрывает целит и требует соскабливания). Фильтрат был слегка мутным и промывался солевым раствором, сушился над сульфатом магния, фильтровался и концентрировался с получением 3,3-дициклопропилпропанала (76,8 г, 100%),

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,83 (т, $J = 2,7$ Гц, 1H), 2,71- 2,39 (м, 2H), 0,73 (ддт, $J=5,5, 4,2, 2,9$ Гц, 3H), 0,56-0,47 (м, 2H), 0,42 (ддд, $J=9,2, 7,6, 4,0, 2,6$ Гц, 2H), 0,28-0,21 (м, 2H), 0,11-0,04 (м, 2H).

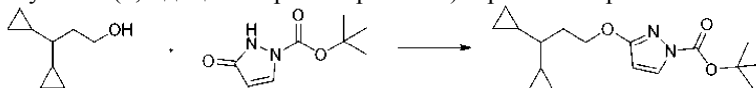
Стадия 5: 3,3-дициклопропилпропан-1-ол



К суспензии алюмогидрида лития (10,4 г, 266,9 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) по каплям добавляли раствор 3,3-дициклопропилпропаналя (76 г, 549,9 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл), обеспечивая легкое нагревание с обратным холодильником. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакцию охлаждали на ледяной бане и гасили медленным добавлением воды (10,4 мл, 577,3 ммоль), затем водного гидроксида натрия (10,4 мл, 4 М, 41,60 ммоль), затем воды (31,2 мл, 1,732 моль). Суспензию фильтровали через целит, промывали тетрагидрофураном и концентрировали *in vacuo*, получая 3,3-дициклопропилпропан-1-ол (112 г, 73%),

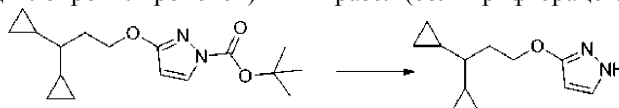
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d). δ 3.81 (т, J=6.9 Гц, 2H), 1.76 (к, J=6.9 Гц, 2H), 0.63 (dtt, J=8.8, 8.0, 5.1 Гц, 2H), 0.50-0.34 (m, 4H), 0.27-0.14 (m, 3H), 0.14-0.02 (m, 2H).

Стадия 6: трет-бутил-3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-карбоксилат



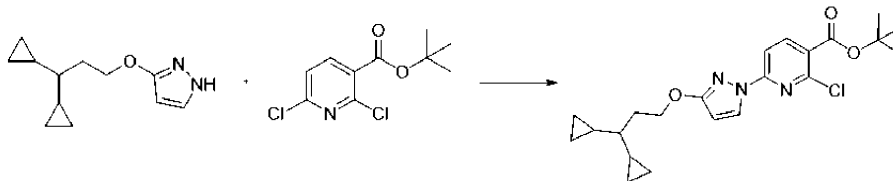
К трет-бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилату (36,5 г, 198,2 ммоль) в тетрагидрофуране (450 мл) в атмосфере азота добавляли 3,3-дициклопропилпропан-1-ол (28,0 г, 199,7 ммоль) и трифенилфосфин (57,0 г, 217,3 ммоль). К смеси по каплям добавляли DIAD (43,0 мл, 218,4 ммоль), позволяя смеси постепенно нагреваться до 45°C. После добавления смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли гексаном (450 мл) и удаляли приблизительно 50% растворителя *in vacuo*, получая суспензию. Суспензию фильтровали с использованием средней фритты и твердое вещество промывали гексаном (3×50 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo*, получая масло янтарного цвета. Неочищенное масло разбавляли дихлорметаном и хроматографировали на колонке с силикагелем 750 г, элюируя градиентом от 0% до 40% этилацетата в гексане. Собирали две основные фракции, вторая фракция представляла собой чистый продукт. Первая фракция содержала трифенилфосфин и подвергалась повторной хроматографии на колонке с силикагелем 750 г, элюируя градиентом от 0% до 25% этилацетата в гексане. Объединенный продукт из второй колонки с продуктом, полученным из первой колонки, дает в виде прозрачного масла трет-бутил-3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-карбоксилат (39,0 г, 64%). МС-ИЭР *m/z* расч. 306,19434, обнаружено 307,1 (M+1)⁺; Время удержания: 2,26 мин (способ ЖХ В).

Стадия 7: 3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол (соль трифторацетата)



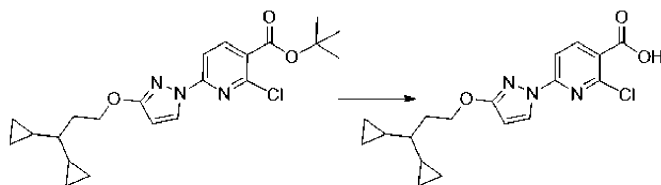
Раствор трет-бутил-3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-карбоксилата (255 мг, 0,8322 ммоль) и трифторуксусной кислоты (325,0 мкл, 4,218 ммоль) в дихлорметане (1 мл) перемешивали в течение 2,5 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме, получая 3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол (соль трифторацетата) (266 мг, 100%) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно в следующей реакции. МС-ИЭР *m/z* расч. 206,1419, обнаружено 207,2 (M+1)⁺; Время удержания: 0,59 мин (способ ЖХ А).

Стадия 8: трет-бутил 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



Смесь трет-бутил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (220,0 мг, 0,8867 ммоль), 3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразола (соль трифторацетата) (266,0 мг, 0,8305 ммоль), карбоната калия (230 мг, 1,664 ммоль) и 1,4-дизабикло[2.2.2]октана (20 мг, 0,1783 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакцию разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя градиент от 100% гексанов до 20% этилацетата в гексане, с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (245 мг, 71%) в виде бесцветного масла. МС-ИЭР *m/z* расч. 417,18192, найдено 418,4 (M+1)⁺; Время удержания: 1,28 мин (способ ЖХ J).

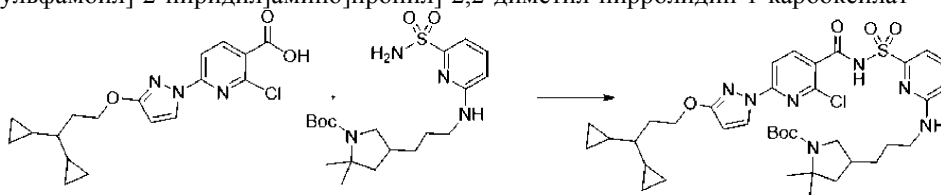
Стадия 9: 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



Раствор трет-бутил-2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (245,0 мг, 0,5862 ммоль) в трифторуксусной кислоте (500,0 мкл, 6,490 ммоль) и дихлорметане (1,5 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель выпаривали, остаток дважды растворяли в тетрагидрофуране и концентрировали в вакууме с получением 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (204 мг, 96%) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно в следующей реакции.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.47-8.32 (м, 2H), 7.73 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.03 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 4.45 (т, $J=6.7$ Гц, 2H), 1.98 (к, $J=7.0$ Гц, 2H), 0.75-0.64 (м, 2H), 0.50-0.39 (м, 4H), 0.35-0.26 (м, 1H), 0.26-0.19 (м, 2H), 0.15-0.06 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 361,11932, обнаружено 362,3 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0,8 мин (способ ЖХ А).

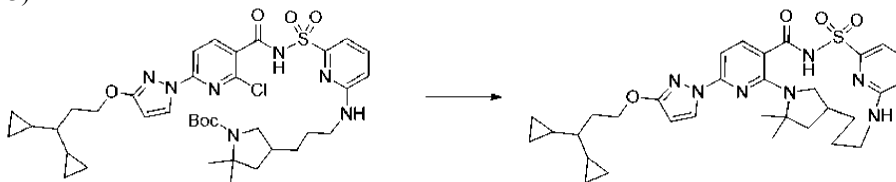
Стадия-10: трет-бутил 4-[3-[[6-[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



К раствору 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (505,1 мг, 1,382 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли карбонилдиимидазол (224,1 мг, 1,382 ммоль) и смесь перемешивали в течение 120 мин при 50°C. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (380 мг, 0,9211 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл), затем 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (280,4 мг, 275,4 мкл, 1,842 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали небольшим количеством 1:1 насыщенного водного раствора хлорида аммония/солевого раствора. Органические фазы разделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% дихлорметана до 20% метанола в дихлорметане с получением трет-бутил 4-[3-[[6-[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (356 мг, 51%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.31 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 8.02 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.69 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.58-7.50 (м, 2H), 6.55 (дд, $J=7.7$, 1.6 Гц, 1H), 5.95 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 4.92 (с, 1H), 4.42 (т, $J=6.9$ Гц, 2H), 4.02 (дд, $J=10.7$, 7.3 Гц, 1H), 3.64-3.54 (м, 1H), 3.17 (т, $J=11.7$ Гц, 1H), 2.88 (т, $J=10.7$ Гц, 1H), 2.19 (д, $J=9.5$ Гц, 1H), 1.97 (к, $J=6.8$ Гц, 2H), 1.82 (дт, $J=15.1$, 7.6 Гц, 2H), 1.55 (tdd, $J=16.3$, 10.8, 5.0 Гц, 1H), 1.40 (с, 1H), 1.30 (с, 3H), 1.25 (с, 3H), 0.76-0.60 (м, 2H), 0.55-0.40 (м, 4H), 0.33 (ддд, $J=15.9$, 9.0, 6.9 Гц, 1H), 0.20 (дтд, $J=9.5$, 4.9, 3.6 Гц, 2H), 0.14-0.04 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 755,3232, обнаружено 756,5 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0,6 мин (способ ЖХ L).

Стадия-11: 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 43)

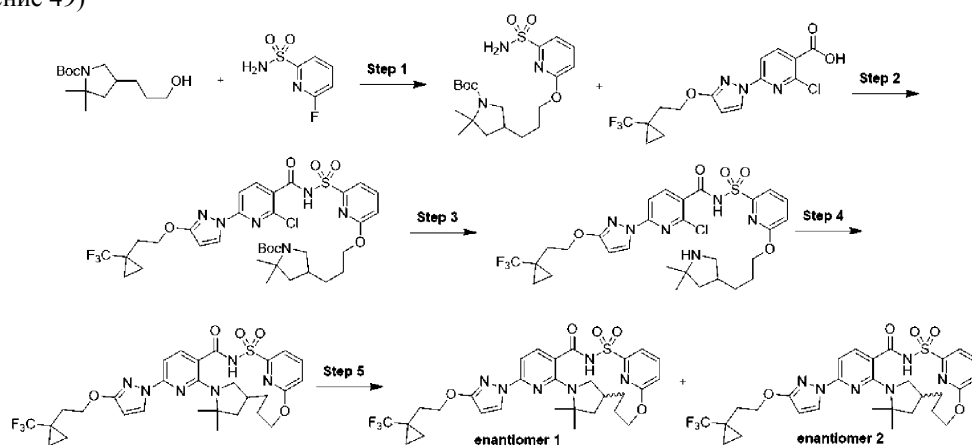


Раствор трет-бутил 4-[3-[[6-[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (350 мг, 0.4627 ммоль) в дихлорметане (2,917 мл) и трифторуксусной кислоте (527,6 мг, 354,1 мкл, 4.627 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворители удаляли в вакууме, а остаток растворяли в этилацетате. Промывали 2 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, органические слои собирали и растворитель удаляли в вакууме. Материал растворяли в диметилсульфоксиде (17,50 мл) и добавляли молекулярные сита 3Å, добавляли фторид цезия (210,8 мг, 1,388 ммоль) и карбонат калия (191,8 мг, 1,388 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 130°C в течение ночи. Реакцион-

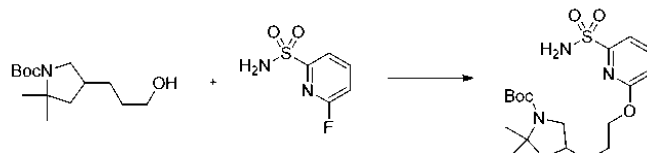
ную смесь фильтровали через диск с фильтром Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали с помощью ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя двойной градиент от 20% до 80% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (0,05% хлористоводородной кислоты), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 43) (158 мг, 55%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.99 (с, 1Н), 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1Н), 8.05 (д, J=8.4 Гц, 1Н), 7.57 (т, J=7.8 Гц, 1Н), 7.50 (д, J=7.2 Гц, 1Н), 7.31-7.19 (м, 1Н), 6.60 (д, J=8.3 Гц, 1Н), 5.91 (д, J=2.8 Гц, 1Н), 4.43 (т, J=6.8 Гц, 2Н), 3.91 (с, 1Н), 3.35 (т, J=8.7 Гц, 1Н), 3.18 (д, J=13.9 Гц, 1Н), 3.03 (т, J=9.9 Гц, 1Н), 2.60 (д, J=18.4 Гц, 1Н), 2.07 (дд, J=12.2, 7.8 Гц, 1Н), 1.97 (к, J=6.8 Гц, 2Н), 1.62 (д, J=6.2 Гц, 1Н), 0.73-0.61 (м, 2Н), 0.51-0.38 (м, 4Н), 0.38-0.29 (м, 1Н), 0.24-0.16 (м, 2Н), 0.15-0.06 (м, 2Н). МС-ИЭР m/z расч. 619,29407, обнаружено 620,4 (M+1)⁺; Время удержания: 1,32 мин (способ ЖХ J)

Пример 12: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 48) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 49)

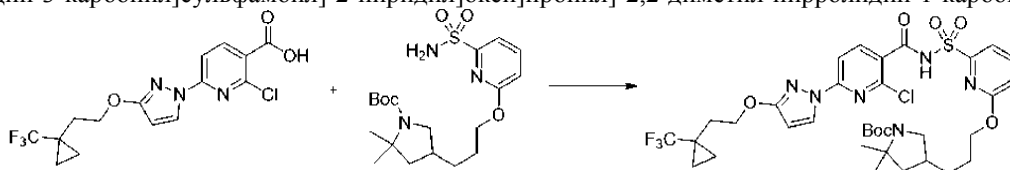


Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)окси]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



К трет-бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилату (257 мг, 0,9986 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота в N,N-диметилформамиде (2,056 мл) порциями добавляли гидрид натрия (79,87 мг, 1,997 ммоль) (осторожно: выделение газа), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем добавляли 6-фторпиридин-2-сульфонамид (175,9 мг, 0,9986 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и 20 мин, затем добавляли гидрид натрия (23,96 мг, 0,9984 ммоль) (осторожно: выделение газа) и полученную смесь перемешивали 20 мин, затем выливали в 1 н. лимонную кислоту и экстрагировали этилацетатом (2X). Объединенные органические фракции сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до прозрачного масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, получая трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)окси]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (275,2 мг, 67%). МС-ИЭР m/z расч. 413,19846, найдено 414,2 (M+1)⁺; Время удержания: 0,69 мин (способ ЖХ А).

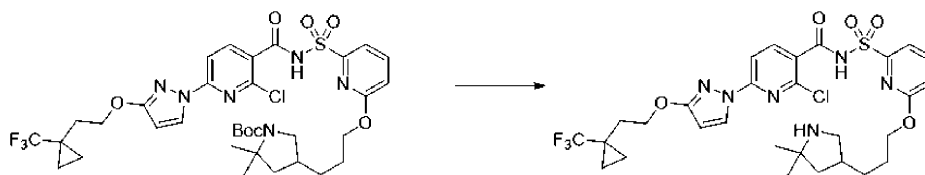
Стадия 2: трет-бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]окси]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



Во флаконе объемом 20 мл 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (96,86 мг, 0,2578 ммоль) и карбонил диимидазол (45,81 мг, 0,2825

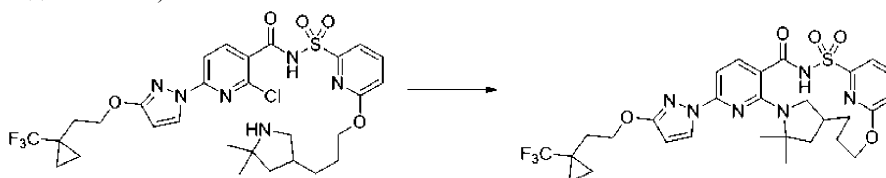
ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (1,53 мл) и перемешивали в течение 120 мин при 50°C с приоткрытой крышкой. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)окси]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (193,8 мг, 0,2578 ммоль) в тетрагидрофуране (2,04 мл) с последующим добавлением 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (80,81 мг, 79,38 мкл, 0,5308 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1М раствором лимонной кислоты, а после - солевым раствором. Органические фазы разделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием неглубокого градиента от 100% дихлорметана до 20% метанола/дихлорметана. Продукт элюируется совместно с некоторыми примесями. Фракции, содержащие продукт, объединяли и повторно очищали хроматографией на силикагеле с использованием неглубокого градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата, получая трет-бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]окси]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (64,7 мг, 33%). МС-ИЭР m/z расч. 770,2476, найдено 771,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,94 мин (способ ЖХ А).

Стадия 3: 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропокси]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



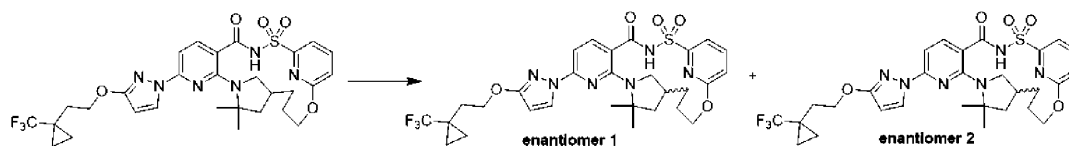
трет-Бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]окси]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (132,5 мг, 0,1718 ммоль) растворяли в дихлорметане (578,2 мкл) и к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (898,7 мг, 607,2 мкл, 7,882 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, обрабатывали насыщенным водным бикарбонатом натрия и этилацетатом и разделяли слои. Органический слой промывали небольшим количеством солевого раствора, затем сушили (сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали до белого твердого вещества, 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропокси]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (110 мг, 95%). МС-ИЭР m/z расч. 670,1952, обнаружено 671,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,64 мин (способ ЖХ А).

Стадия 4: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 40)



К раствору 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропокси]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (126,6 мг, 0,1886 ммоль) в диметилсульфоксиде (5,063 мл) добавляли карбонат калия (130,3 мг, 0,9430 ммоль), фторид цезия (34,38 мг, 0,2263 ммоль) и небольшое количество молекулярных сит 3 Å. Полученную смесь закрывали и нагревали до 150°C в течение 6,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем смесь нагревали до 165°C в течение 90 мин, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали 1:1 насыщенным водным NH₄Cl/1 М лимонной кислотой, затем солевым раствором. Органическую фазу сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до оранжевого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле с использованием неглубокого градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата (продукт элюируется после достижения 100% этилацетата), получая 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 40) (58,2 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 634,2185, найдено 635,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,29 мин (способ ЖХ В).

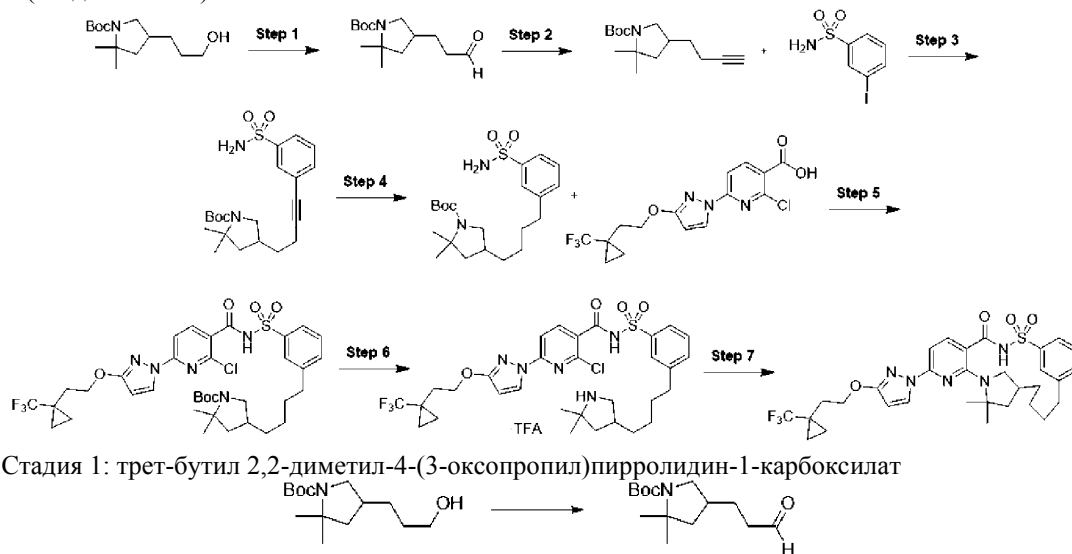
Стадия 5: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 48) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 49)



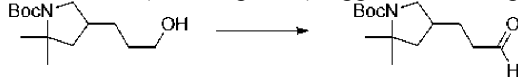
Рацемический 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 40) (45,3 мг, 0,07052 ммоль) подвергали хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 25% ацетонитрила/метанола (90:10)/75% диоксида углерода при 10 мл/мин в течение 8,0 мин (объем инъекции=70 мкл раствора 24 мг/мл в ацетонитриле/метаноле (90:10)) в качестве первого элюируемого энантиомера. 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 48) (22,20 мг, 97%) в виде белого твердого вещества; МС-ИЭР m/z расч. 634,2185, обнаружено 635,0 (M+1)⁺; Время удерживания: 2,30 мин (метод ЖХ В) и в качестве второго элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 49) (22,33 мг, 100%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.81 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.01 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.86 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.63 (д, J=7.4 Гц, 1H), 7.13 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.93 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.12 (д, J=2.8 Гц, 1H), 5.17 (т, J=12.1 Гц, 1H), 4.32 (т, J=7.0 Гц, 2H), 4.11 (д, J=6.5 Гц, 1H), 3.93 (д, J=11.1 Гц, 1H), 3.19-3.15 (м, 4H), 2.18 (с, 1H), 2.08 (т, J=7.0 Гц, 2H), 1.86 (дд, J=11.9, 5.3 Гц, 1H), 1.68 (т, J=13.6 Гц, 2H), 1.60 (с, 3H), 1.51 (с, 3H), 1.00-0.93 (м, 2H), 0.92-0.85 (м, 2H), МС-ИЭР m/z расч. 634.2185, найдено 635.1 (M+1)⁺; Время удерживания: 2.29 мин (способ ЖХ В).

Пример 13: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 53)



Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-(3-оксипропил)пирролидин-1-карбоксилат

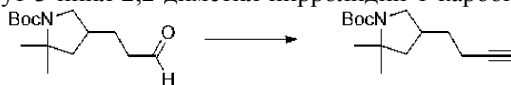


Периодинан Десса-Мартина (9,95 г, 23,46 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (5,20 г, 20,20 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (40 мл) при 0°C (баня со льдом) в атмосфере азота. Через 15 мин реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивание продолжали еще 2 часа. Реакционную смесь разбавляли эфиром (200 мл) и медленно добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (100 мл) (для уменьшения выделения газообразного диоксида углерода). Затем добавляли 10% тиосульфат натрия (50 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали эфиром (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле среднего давления (колонка с силикагелем 330 г, 5-35% этилацетат в гексане за 35 мин) с получением желаемого трет-бутил-2,2-диметил-4-(3-оксипропил)пирролидин-1-карбоксилата (3,96 г, 77%) в виде прозрачного вязкого вещества, трет-бутил-2,2-диметил-4-(3-оксипропил)пирролидин-1-карбоксилата (3,96 г, 77%).

¹H ЯМР (400 МГц, Methanol-d₄) δ 4.48 (т, J=5.4 Гц, 1H), 3.66 (дд, J=11.2, 6.9 Гц, 1H), 2.87 (к, J=10.7

Гц, 1H), 2.31 (т, J=7.6 Гц, 1H), 2.22-2.07 (м, 1H), 1.95 (ddt, J=17.2, 12.1, 6.1 Гц, 1H), 1.66 (к, J=7.9 Гц, 1H), 1.62-1.55 (м, 1H), 1.54-1.48 (м, 2H), 1.47 (с, 4H), 1.43 (с, 6H), 1.41 (с, 2H), 1.31 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 255,18344, обнаружено 256,2 (M+1)⁺; время удержания: 1,57 мин (способ ЖХ В).

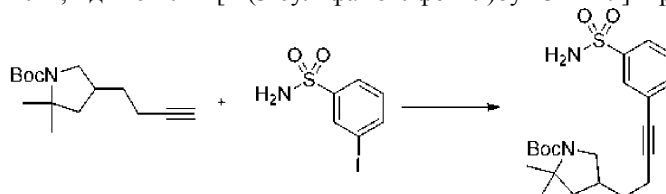
Стадия 2: трет-бутил 4-бут-3-инил-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-2,2-диметил-4-(3-оксипропил)пирролидин-1-карбоксилата (1,33 г, 5,208 ммоль) в метаноле (31 мл) при 0°C добавляли карбонат калия (1,62 г, 11,72 ммоль) с последующим добавлением по каплям (1-диметоксифосфорил-2-оксопропилиден)иминоаммония (12,5 мл 10% мас./об., 6,473 ммоль). По завершении добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 4 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (1X). Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом, и органические слои объединяли, сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до прозрачного масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексаны, давая в виде прозрачного масла трет-бутил-4-бут-3-инил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,15 г, 88%). МС-ИЭР m/z расч. 251,18852, найдено 252,2 (M+1)⁺; Время удержания: 1,96 мин.

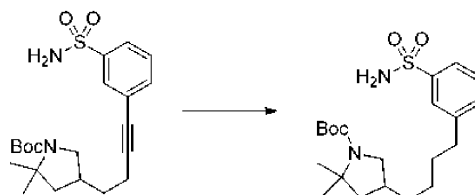
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.82-3.56 (м, 1H), 2.99-2.80 (м, 1H), 2.35-2.23 (м, 1H), 2.21 (дд, J=9.5, 4.6 Гц, 2H), 1.96 (с, 1H), 1.95-1.86 (м, 1H), 1.63-1.55 (м, 2H), 1.53-1.36 (м, 13H), 1.30 (т, J=10.8 Гц, 3H).

Стадия 3: трет-бутил 2,2-диметил-4-[4-(3-сульфамойлфенил)бут-3-инил]пирролидин-1-карбоксилат



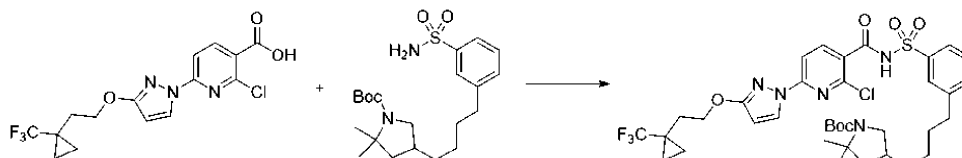
Азот барботировали через перемешиваемую смесь 3-иодбензолсульфонамида (308,0 мг, 1,088 ммоль), трет-бутил-4-бут-3-инил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (156,3 мг, 0,6218 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26,19 мг, 0,03731 ммоль), йодида меди (11,84 мг, 0,06218 ммоль) и N,N-диметилформамида (1,563 мл) во флаконе в течение 5 мин, затем добавляли N-изопропилпропан-2-амин (69,21 мг 95,86 мкл, 0,6840 ммоль), и флакон герметично закрывали и перемешивали при 50°C в течение 2,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл), объединяли органические слои, промывали водой (2×100 мл), сушили (сульфат магния), фильтровали и концентрировали до оранжевого масла, который очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата, получая трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-(3-сульфамойлфенил)бут-3-инил]пирролидин-1-карбоксилат (307,9 мг, 92%) в виде желтого масла. МС-ИЭР m/z расч. 406,19263, найдено 407,2 (M+1)⁺; Время удержания: 0,71 мин (способ ЖХ А).

Стадия 4: трет-бутил 2,2-диметил-4-[4-(3-сульфамойлфенил)бутил]пирролидин-1-карбоксилат



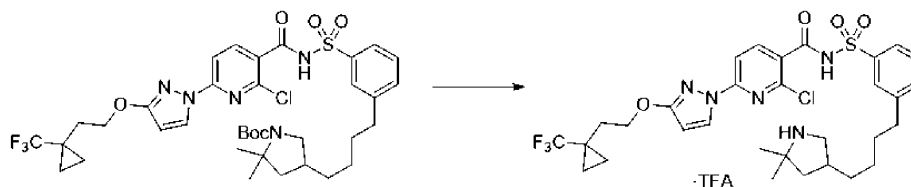
К трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-(3-сульфамойлфенил)бут-3-инил]пирролидин-1-карбоксилату (307,9 мг, 0,5744 ммоль) добавляли оксид платины (65,20 мг, 0,2871 ммоль) с последующим добавлением EtOH (2,188 мл) и через смесь барботировали азот в течение 1 мин, а затем через смесь барботировали водород в течение 5 мин. Затем смесь закрывали баллоном с водородом и перемешивали в течение 3 ч. Продували азотом, добавляли целит, перемешивали 1 мин, затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали до трет-бутил 2,2-диметил-4-[4-(3-сульфамойлфенил)бутил]пирролидин-1-карбоксилата (320,4 мг, 82%), оранжевого масла, которое непосредственно переносили на следующую стадию МС-ИЭР m/z расч. 410,22394, найдено 411,3 (M+1)⁺; Время удержания: 0,73 мин (способ ЖХ А).

Стадия 5: трет-бутил 4-[4-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]фенил]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



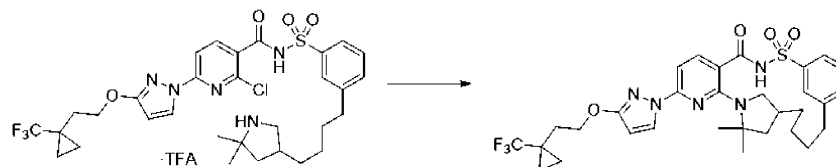
Во флаконе объемом 20 мл 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (95,96 мг, 0,2554 ммоль) и карбонил диимидазол (41,41 мг, 0,2554 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (1,00 мл) и перемешивали в течение 120 мин при 50°C с приоткрытой крышкой. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-(3-сульфамойлфенил)бутил]пирролидин-1-карбоксилат (69,9 мг, 0,1703 ммоль) в тетрагидрофуране (1,338 мл), а затем 1,8-дизабидицикло[5.4.0]ундец-7-ен (50,93 мкл, 0,3406 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали небольшим количеством 1:1 насыщенного водного раствора хлорида аммония/солевого раствора. Органические фазы разделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием неглубокого градиента от 100% дихлорметана до 20% метанола/дихлорметана с получением трет-бутил 4-[4-[3-[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]фенил]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (110,5 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 767,27313, обнаружено 768,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,95 мин (способ ЖХ А).

Стадия 6: 2-хлор-N-[3-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутил]фенил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соль трифторуксусной кислоты)



трет-Бутил 4-[4-[3-[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]фенил]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (110,5 мг, 0,1438 ммоль) растворяли в дихлорметане (482,2 мкл) и к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (508,3 мкл, 6,598 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Смесь концентрировали до сухости под сниженным давлением, растворяли в насыщ. водн. бикарбонате натрия и этилацетате и слои разделяли. Водный слой нейтрализовали насыщенным водным хлоридом аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фракцию сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до оранжевого масла, которое фильтровали и очищали с использованием метода ВЭЖХ-МС с обращенной фазой с использованием колонки Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм) от Phenomenex (арт.: 00C-4252-U0-AX) и прогон с двойным градиентом от 1- 99% подвижной фазы В за 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ соляная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин, объем инъекции=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением 2-хлор-N-[3-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутил]фенил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (соль трифторуксусной кислоты) (104,5 мг, 93%). МС-ИЭР m/z расч. 667,2207, обнаружено 668,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,67 мин (способ ЖХ А).

Стадия 7: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.1¹¹.14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 53)

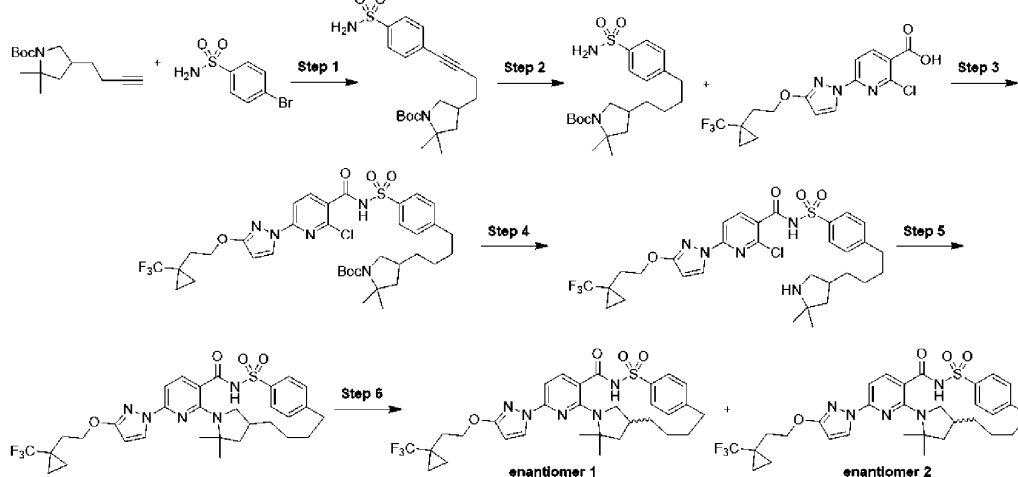


К раствору 2-хлор-N-[3-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутил]фенил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамидной соли трифторуксусной кислоты (112,5 мг, 0,1438 ммоль) в диметилсульфоксиде (4,499 мл) добавляли карбонат калия (119,2 мг, 0,8625 ммоль), фторид цезия (26,22 мг, 0,1726 ммоль) и небольшое количество молекулярных сит 3 Å. Полученную смесь закупоривали и нагревали до 165°C в течение 6 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным хлоридом аммония и соевым раствором. Органическую фазу сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до оранжевого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)-

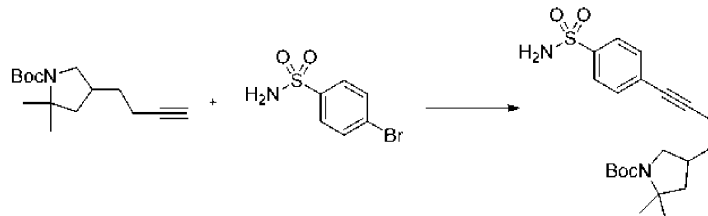
циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 53) (46,5 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.44 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.84 (с, 1H), 7.81 (с, 1H), 7.78-7.74 (м, 1H), 7.59 (с, 2H), 6.93 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.12 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 2.75 (с, 3H), 2.65 (с, 1H), 2.08 (т, J=7.0 Гц, 3H), 1.82 (td, J=13.9, 12.7, 6.0 Гц, 2H), 1.59 (с, 3H), 1.53 (с, 1H), 1.51 (с, 3H), 1.47 (с, 2H), 1.14 (д, J=8.7 Гц, 1H), 1.01-0.93 (м, 3H), 0.90-0.86 (м, 2H), 0.72 (с, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 631,244, найдено 632,1 (M+1)⁺; Время удержания: 2,44 мин (способ ЖХ В).

Пример 14: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5,7,9,19,22-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 54) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5,7,9,19,22-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 55)

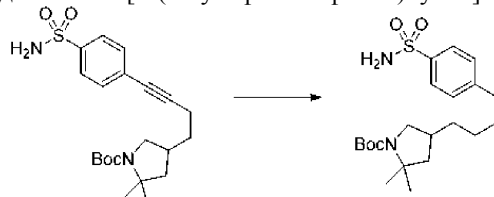


Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[4-(4-сульфамоилфенил)бут-3-инил]пирролидин-1-карбоксилат



Азот барботировали через перемешиваемую смесь 4-бромбензолсульфонамида (256,9 мг, 1,088 ммоль), трет-бутил-4-бут-3-инил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (156,3 мг, 0,6218 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26,19 мг, 0,03731 ммоль), йодида меди (11,84 мг, 0,06218 ммоль) и N,N-диметилформамида (1,563 мл) во флаконе в течение 5 мин, затем добавляли N-изопропилпропан-2-амин (69,21 мг, 95,86 мкл, 0,6840 ммоль), и флакон герметично закрывали и перемешивали при 50°C в течение 75 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл), объединяли органические слои, промывали водой (2×100 мл), сушили (сульфат магния), фильтровали и концентрировали до оранжевого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата, получая трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-(4-сульфамоилфенил)бут-3-инил]пирролидин-1-карбоксилат (192,5 мг, 76%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 406,19263, найдено 407,1 (M+1)⁺; Время удержания: 0,71 мин (способ ЖХ А).

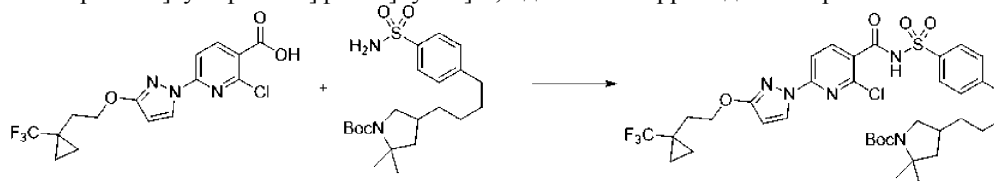
Стадия 2: трет-бутил 2,2-диметил-4-[4-(4-сульфамоилфенил)бутил]пирролидин-1-карбоксилат



К трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-(4-сульфамоилфенил)бут-3-инил]пирролидин-1-карбоксилату (192,5 мг, 0,4735 ммоль) добавляли оксид палладия (53,75 мг, 0,2367 ммоль), а затем EtOH (1,804 мл) и через смесь барботировали азот в течение 1 мин, затем через смесь барботировали водород в течение 5 мин. Затем смесь закрывали баллоном с водородом и перемешивали в течение 3 ч. Продували азотом, добав-

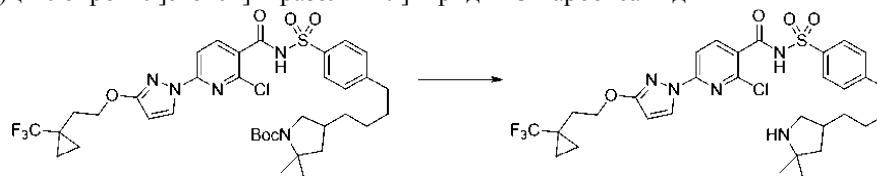
ляли целит, перемешивали 1 мин, затем фильтровали через слой целита. Концентрировали фильтрат до трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-(4-сульфамойлфенил)бутил]пирролидин-1-карбоксилата (179,5 мг, 92%), грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 410,22394, найдено 411,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,75 мин (способ ЖХ А).

Стадия 3: трет-бутил 4-[4-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]фенил]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



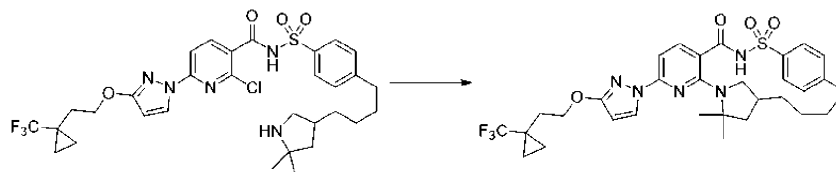
Во флаконе объемом 20 мл 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (164,3 мг, 0,4372 ммоль) и карбонил диимидазол (77,70 мг, 0,4792 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (2,576 мл) и перемешивали в течение 120 мин при 50°C с приоткрытой крышкой. Затем добавляли трет-бутил 2,2-диметил-4-[4-(4-сульфамойлфенил)бутил]пирролидин-1-карбоксилата (179,5 мг, 0,4372 ммоль) в тетрагидрофуране (3,436 мл), а затем 1,8-дизабизикло[5.4.0]ундец-7-ен (137,0 мг, 134,6 мкл, 0,9002 ммоль) и реакцию нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным хлоридом аммония, а после - соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, упаривали, затем очищали с использованием метода ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя колонку Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемую Phenomenex (рп: 00C-4252- U0-AX) и двойной градиент от 30- 99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ соляная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C). Фракции целевого продукта объединяли и ацетонитрил удаляли при пониженном давлении. Затем материал разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (1X) и соевым раствором (1X), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-4-[4-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]фенил]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (132,8 мг, 40%), прозрачного масла. МС-ИЭР m/z расч. 767,27313, найдено 768,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,96 мин (способ ЖХ А).

Стадия 4: 2-хлор-N-[4-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутил]фенил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



трет-Бутил 4-[4-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]фенил]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (132,8 мг, 0,1729 ммоль) растворяли в дихлорметане (579,5 мкл) и к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (904,5 мг, 611,1 мкл, 7,933 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре 60 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, обрабатывали насыщенным водным бикарбонатом натрия и этилацетатом и разделяли слои. Органический слой (сульфат натрия) сушили, фильтровали и концентрировали до белого твердого вещества 2-хлор-N-[4-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутил]фенил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (99,8 мг, 86%). МС-ИЭР m/z расч. 667,2207, найдено 668,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,66 мин (способ ЖХ А).

Стадия 5: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.2.2.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(21),5,7,9,19,22-гексаен-2,2,4-трион (соединение 52)

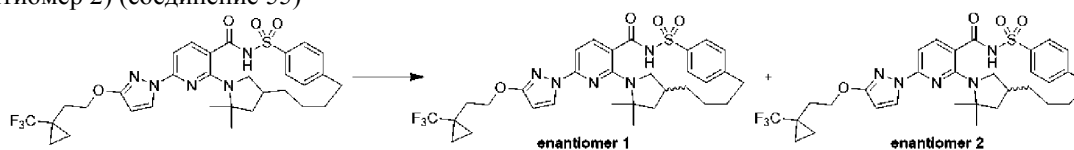


К раствору 2-хлор-N-[4-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутил]фенил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (99,8 мг, 0,1494 ммоль) в диметилсульфоксиде (3,991 мл) добавляли карбонат калия (103,2 мг, 0,7470 ммоль), фторид цезия (27,24 мг, 0,1793 ммоль) и небольшое количество молекулярных сит 3 Å. Полученную смесь закупоривали и нагревали до 155°C в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и про-

мывали насыщенным водным хлоридом аммония и соевым раствором. Органическую фазу сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до оранжевого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5,7,9,19,22-гексаен-2,2,4-триона (соединение 51) (25 мг, 26%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.21 (с, 1H), 8.17 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.07 (д, J=7.8 Гц, 1H), 7.86 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.76 (д, J=8.0 Гц, 1H), 7.46 (д, J=16.6 Гц, 2H), 6.89 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 2.92-2.80 (м, 1H), 2.74 (дт, J=13.9, 6.9 Гц, 1H), 2.19 (с, 1H), 2.07 (т, J=7.1 Гц, 2H), 1.94-1.85 (м, 2H), 1.80 (с, 1H), 1.70 (дд, J=11.7, 5.3 Гц, 1H), 1.60-1.52 (м, 1H), 1.49 (с, 6H), 1.44-1.34 (м, 2H), 1.02 (дт, J=12.8, 6.7 Гц, 1H), 0.98-0.93 (м, 2H), 0.89 (д, J=10.8 Гц, 2H), 0.77 (к, J=11.6 Гц, 1H), 0.36 (с, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 631,244, найдено 632,1 (M+1)⁺; Время удержания: 2,46 мин (способ ЖХ В).

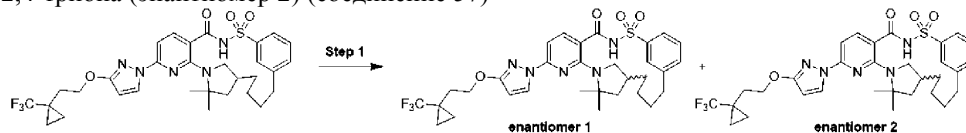
Стадия 6: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5,7,9,19,22-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 54) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5,7,9,19,22-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 55)



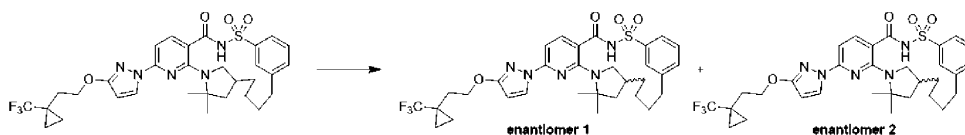
Рацемический 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5,7,9,19,22-гексаен-2,2,4-трион (21,9 мг, 0,03411 ммоль) подвергали хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 25% ацетонитрила/метанола (90:10)/75% диоксида углерода при 10 мл/мин в течение 6,0 мин (объем впрыска=70 мкл раствора 24 мг/мл в смеси 85% ацетонитрила/метанола (90:10)/15% диметилсульфоксида) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5,7,9,19,22-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 54) (10,01 мг, 92%) в виде белого твердого вещества; МС-ИЭР m/z расч. 631,244, обнаружено 632,2 (M+1)⁺; Время удерживания: 2,44 мин (метод ЖХ В) и в качестве второго элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5,7,9,19,22-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 55) (8,59 мг, 80%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.20 (с, 1H), 8.17 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.07 (дд, J=8.0, 2.1 Гц, 1H), 7.86 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.76 (дд, J=8.1, 2.0 Гц, 1H), 7.49 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.44 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.90 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 2.87 (дт, J=13.4, 6.4 Гц, 1H), 2.74 (дт, J=14.0, 7.0 Гц, 1H), 2.19 (т, J=10.4 Гц, 1H), 2.07 (т, J=7.1 Гц, 2H), 1.89 (дт, J=13.4, 6.0 Гц, 2H), 1.80 (д, J=8.4 Гц, 1H), 1.70 (дд, J=11.8, 5.4 Гц, 1H), 1.55 (дт, J=14.0, 7.0 Гц, 1H), 1.49 (с, 6H), 1.39 (т, J=12.3 Гц, 2H), 1.02 (дт, J=12.8, 6.5 Гц, 1H), 0.96 (дт, J=4.9, 4.4, 3.1 Гц, 2H), 0.91-0.85 (м, 2H), 0.77 (к, J=10.7 Гц, 1H), 0.36 (с, 1H), МС-ИЭР m/z расч. 631,244, найдено 632,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,44 мин (способ ЖХ В).

Пример 15: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 56) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 57)



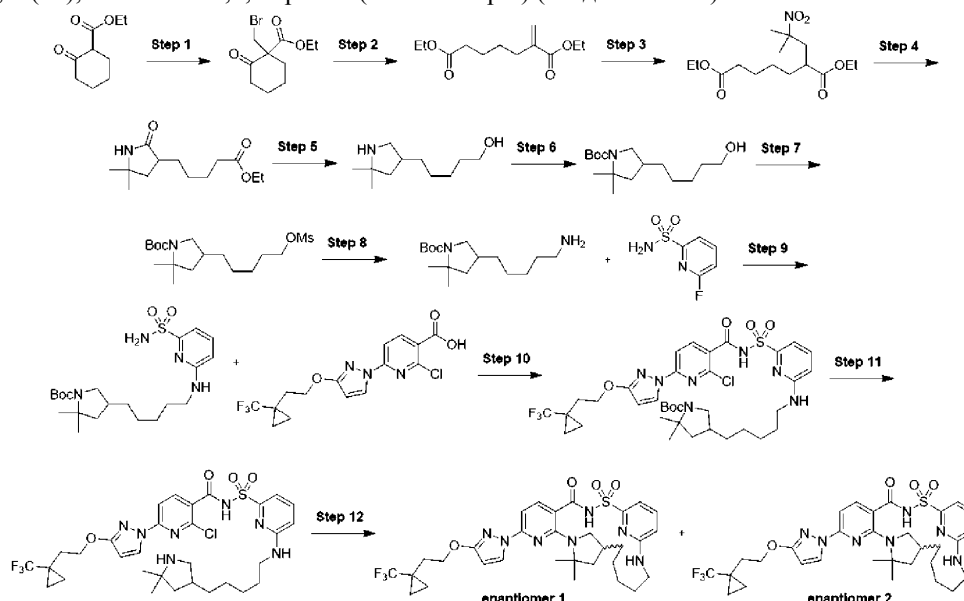
Стадия 1: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 56) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 57)



Рацемический 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (41,7 мг, 0,06575 ммоль) подвергали хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250 x 10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 25% ацетонитрила/метанола (90:10)/75% диоксида углерода при 10 мл/мин в течение 8,0 мин (объем впрыска=70 мкл 24 мг/мл раствор в 85% ацетонитрила/метанола (90:10)/15% диметилсульфоксиде) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 56) (20,2 мг, 97%); МС-ИЭР m/z расч. 631,244, обнаружено 632,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,44 мин (метод ЖХ В) и в качестве второго элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 57) (15,9 мг, 75%);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.44 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.87-7.75 (м, 3H), 7.63-7.57 (м, 2H), 6.93 (дд, J=8.2, 1.2 Гц, 1H), 6.12 (дд, J=2.8, 0.9 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 2.75 (д, J=6.0 Гц, 2H), 2.68-2.62 (м, 1H), 2.11-2.05 (м, 3H), 1.83 (дт, J=12.6, 6.3 Гц, 2H), 1.58 (с, 3H), 1.51 (с, 6H), 1.15 (т, J=8.9 Гц, 1H), 0.97 (д, J=3.4 Гц, 1H), 0.97-0.95 (м, 2H), 0.91 (с, 1H), 0.90 (с, 2H), 0.72 (с, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 631,244, обнаружено 632,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,43 мин (метод ЖХ В).

Пример 16: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,20,25-пентаазатетрацикло[19.3.1.111,14.05,10]гексакоза-1(24),5,7,9,21(25),22-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 63) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,20,25-пентаазатетрацикло[19.3.1.111,14.05,10]гексакоза-1(24),5,7,9,21(25),22-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 64)



Стадия 1: этил-1-(бромметил)-2-оксоциклогексанкарбоксилат

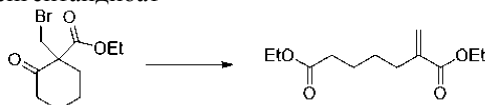


К суспензии 60% гидрида натрия (25,7 г, 641 ммоль) и гексаметилфосфорамид (112 мл, 641 ммоль) в тетрагидрофуране (850 мл) по каплям добавляли раствор этил-2-циклогексанонкарбоксилата (84,0 г, 493 ммоль) в тетрагидрофуране (350 мл) в течение четырех часов, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Затем по каплям в течение одного часа добавляли дибромметан (173 мл, 2470 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (6 л), органический слой промывали водой (5x850 мл), водные фазы отбрасывали, а органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-15% гексаны/этилацетат, с получением этил-1-(бромметил)-2-оксоциклогексанкарбоксилата (68 г, 52%) в виде прозрачного масла. Чистота была определена как прибл. 80% по ¹H ЯМР.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 4.35-4.15 (м, 2H), 3.88-3.50 (dd, 2H), 2.75-2.64 (dd, 1H), 2.49-2.41 (м, 2H), 2.30-2.17 (р, 2H), 2.10-1.75 (м, 2H), 1.74-1.53 (м, 2H), 1.32-1.22 (м, 3H).

Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

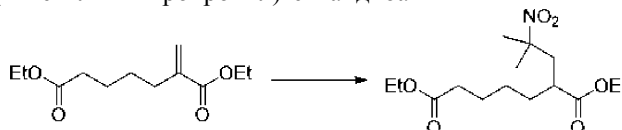
Стадия 2: диэтил-2-метилгептандиоат



Суспензию этил-1-(бромметил)-2-оксоциклогексанкарбоксилата (68 г, 258 ммоль) и карбоната калия (71,4 г, 517 ммоль) в этаноле (600 мл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали, твердые вещества отбрасывали, а фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-15% гексан/этилацетат, с получением диэтил 2-метилгептандиоата (45,2 г, 77%) в виде прозрачного масла.

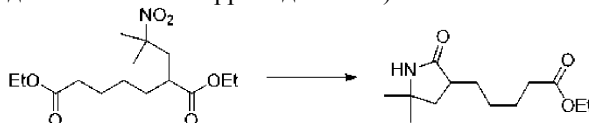
^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 6.17 (с, 1H), 5.54 (с, 1H), 4.23-4.06 (м, 4H), 2.35-2.15 (т, 4H), 1.73-1.40 (м, 4H), 1.29-1.07 (м, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 228,29, найдено 229,0 ($M+1$)⁺. Время удержания: 4,97 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 3: диэтил-2-(2-метил-2-нитропропил)гептандиоат



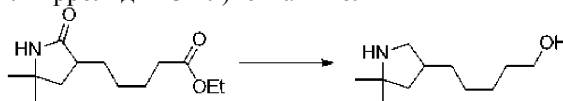
Смесь диэтил-2-метилгептандиоата (48,6 г, 213 ммоль), 2-нитропропана (58 мл, 639 ммоль) и 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (3,2 мл, 21 ммоль) нагревали при 85°C в течение пяти часов. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-15% гексан/этилацетат, с получением диэтил 2-(2-метил-2-нитропропил)гептандиоата (58 г, 85%) в виде прозрачного масла. МС-ИЭР m/z расч. 317,38, найдено 318,1 ($M+1$)⁺. Время удержания: 5,19 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 4: этил-5-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пентаноат



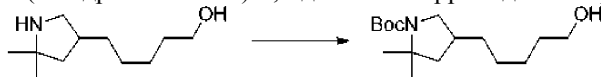
К раствору диэтил-2-(2-метил-2-нитропропил)гептандиоата (19 г, 59,8 ммоль) в этаноле (400 мл) добавляли суспензию никеля Ренея (9 г) и полученную смесь нагревали до 80°C в течение 22 ч в реакторе Парра при давлении водорода 2 бар. В реактор добавляли целит (50 г) и смесь фильтровали. Твердые вещества отбрасывали, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением этил 5-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пентаноата (13,2 г, выход 91%) в виде бледного масла. МС-ИЭР m/z расч. 241,33, найдено 242,1 ($M+1$)⁺. Время удержания: 3,79 мин (способ ЖХ Q). Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: 5-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пентан-1-ол



К раствору этил 5-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)пентаноата (13,2 г, 54,7 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) порциями добавляли алюмогидрид лития (6,2 г, 164,1 ммоль), затем полученную суспензию нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 17 часов. Смесь осторожно гасили насыщенным водным раствором сульфата натрия (50 мл) и фильтровали. Твердые вещества удаляли, а водную фазу отделяли и отбрасывали. Органическую фазу концентрировали с получением 5-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пентан-1-ола (8,8 г) в виде бледно-желтого масла. МС-ИЭР m/z расч. 185,31, найдено 186,3 ($M+1$)⁺. Время удержания: 1,98 мин (способ ЖХ Q). Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

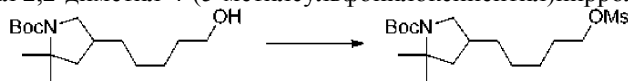
Стадия 6: трет-бутил 4-(5-гидроксипентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



К раствору 5-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пентан-1-ола (27,0 г, 145,7 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли раствор бикарбоната натрия (24,5 г, 291,4 ммоль) в воде (150 мл) с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (31,8 г, 145,7 ммоль). Полученную гетерогенную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Фазы разделяли и водную фазу отбрасывали. Органическую фазу концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-45% гексаны/этилацетат, с получением трет-бутил 4-(5-гидроксипентил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (32,0 г, 77%) в виде прозрачного масла.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 4.29 (q, 1H), 3.53 (с, 1H), 3.37 (q, 2H), 2.75 (q, 1H), 2.05 (с, 2H), 1.87 (м, 1H), 1.43-1.17 (м, 23H). МС-ИЭР m/z расч. 285,43, найдено 286,4 ($M+1$) $^+$. Время удержания: 5,20 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 7: трет-бутил 2,2-диметил-4-(5-метилсульфонилоксипентил)пирролидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил-4-(5-гидроксипентил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (10,5 г, 36,8 ммоль) и триэтиламина (10,3 мл, 73,6 ммоль) в дихлорметане (100 мл) охлаждали в бане с ледяной водой. Затем по каплям в течение 15 мин добавляли метансульфонилхлорид (3,2 мл, 40,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение одного часа на ледяной бане. Реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Водную фазу отбрасывали, а органическую фазу концентрировали с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-(5-метилсульфонилоксипентил)пирролидин-1-карбоксилата (13,3 г, 99%) в виде желтого масла. МС-ИЭР m/z расч. 363,16, найдено 364,3 ($M+1$) $^+$. Время удержания: 5,77 мин. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (метод ЖХ Q).

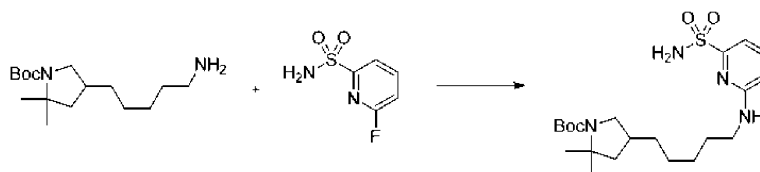
Стадия 8: трет-бутил 4-(5-аминопентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил-2,2-диметил-4-(5-метилсульфонилоксипентил)пирролидин-1-карбоксилата (13,3 г, 36,6 ммоль) в тетрагидрофуране (275 мл) и 28% водном гидроксиде аммония (275 мл) перемешивали при 50°C в течение 24 ч. Тетрагидрофуран и аммиак удаляли под вакуумом, а оставшуюся водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл), объединенные органические слои концентрировали до масла и очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента 0-15% дихлорметан/метанол (0,25% гидроксида аммония) с получением трет-бутил-4-(5-аминопентил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (5,4 г, 52%) в виде бледного масла.

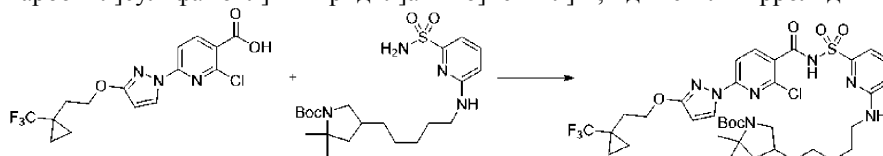
^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 3.53 (q, 1H), 2.75 (q, 1H), 2.05 (с, 2H), 1.86 (м, 1H), 1.43-1.10 (м, 23H). МС-ИЭР m/z расч. 284,45, найдено 285,4 ($M+1$) $^+$. Время удержания: 4,07 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 9: трет-бутил 2,2-диметил-4-[5-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пентил]пирролидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу на 100 мл загружали трет-бутил-4-(5-аминопентил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,028 г, 3,614 ммоль), 6-фторпиридин-2-сульфонамид (636 мг, 3,610 ммоль) и безводный диметилсульфоксид (10 мл). Добавляли карбонат калия (519 мг, 3,755 ммоль) (свежемолотый в ступке) и смесь перемешивали при 100°C в течение 20 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл). Две фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл), и объединенные экстракты промывали солевым раствором (40 мл). После сушки над сульфатом натрия и выпаривания остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата (от 0 до 100% в течение 30 мин) в гексане. Чистые фракции собирали и растворители выпаривали, получая трет-бутил-2,2-диметил-4-[5-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пентил]пирролидин-1-карбоксилат (1,184 г, 74%) в виде твердой белой пены. МС-ИЭР m/z расч. 440,24573, найдено 441,3 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 1,86 мин (способ ЖХ В).

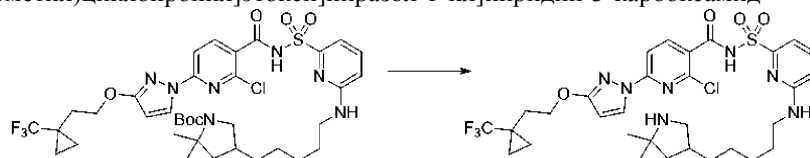
Стадия 10: трет-бутил 4-[5-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



Во флаконе объемом 20 мл 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (19,8 мг, 0,8511 ммоль) и карбонил диимидазол (138,0 мг, 0,8511 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (3,588 мл) и перемешивали в течение 120 мин при 50°C с приоткрытой крышкой. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[5-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пентил]пирролидин-1-карбоксилат (250 мг, 0,5674 ммоль) в тетрагидрофуране (4,785 мл) с последующим добавлением 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (169,7 мкл, 1,135 ммоль) и реакцион-

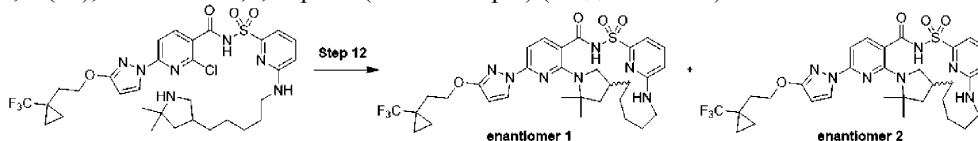
ную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным хлоридом аммония, а после - соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, получая трет-бутил 4-[5-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамид]-2-пиридил]амино]пентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (416,8 мг, 92%). МС-ИЭР m/z расч. 797,2949, найдено 798,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,92 мин (способ ЖХ А).

Стадия 11: 2-хлор-N-[[6-[5-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пентиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



трет-Бутил 4-[5-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамид]-2-пиридил]амино]пентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (416,8 мг, 0,5221 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,189 мл) и к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (1,845 мл, 23,95 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 60 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, обрабатывали насыщенным водным бикарбонатом натрия и этилацетатом и разделяли слои. Органический слой сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до белого твердого вещества, 2-хлор-N-[[6-[5-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пентиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (361 мг, 91%). МС-ИЭР m/z расч. 697,2425, найдено 698,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,64 мин (способ ЖХ А).

Стадия 12: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,20,25-пентаазатетрацикло[19.3.1.111,14.05,10]гексакса-1(24),5,7,9,21(25),22-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 63) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,20,25-пентаазатетрацикло[19.3.1.111,14.05,10]гексакса-1(24),5,7,9,21(25),22-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 64)



К раствору 2-хлор-N-[[6-[5-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пентиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (361 мг, 0,4736 ммоль) в диметилсульфоксиде (13,22 мл) добавляли карбонат калия (392,6 мг, 2,841 ммоль), фторид цезия (86,33 мг, 0,5683 ммоль) и небольшое количество молекулярных сит 3 Å. Полученную смесь закрывали и нагревали до 165°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным хлоридом аммония и соевым раствором. Органическую фазу сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до 422 мг рыжевато-коричневого аморфного твердого вещества, которое подвергали хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием LUX 3 (колонка 250×1 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 60% метанола (20 mM добавки NH₃) / 40% диоксида углерода при 30 мл/мин, с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,20,25-пентаазатетрацикло[19.3.1.111,14.05,10]гексакса-1(24),5,7,9,21(25),22-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 63) (74,4 мг, 47%) в виде белого твердого вещества;

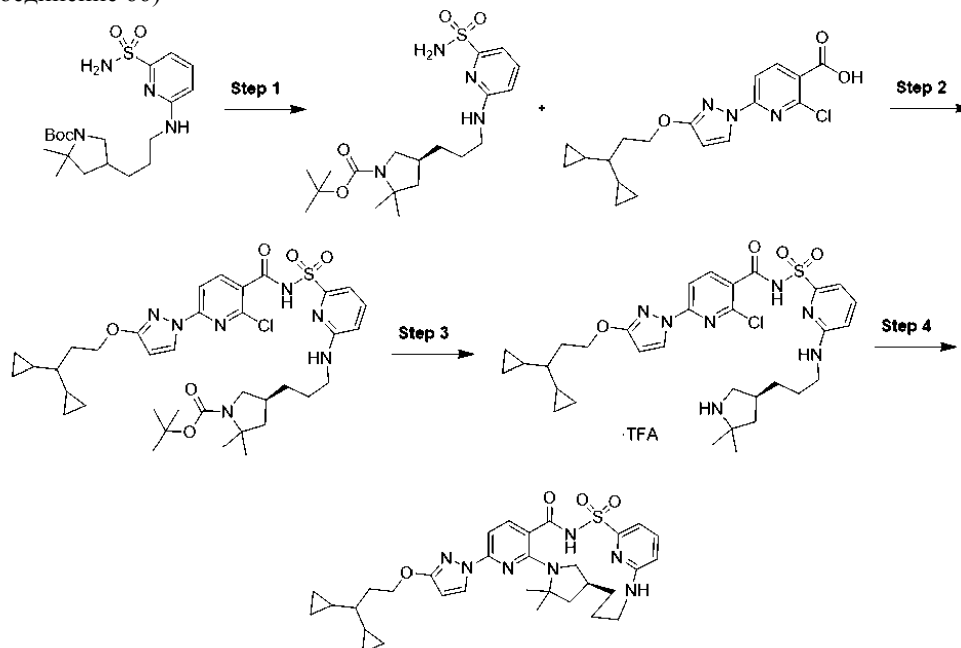
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.69 (bs, 1H), 8.19 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.78 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.48 (с, 1H), 7.08 (д, J=6.9 Гц, 2H), 6.85 (д, J=8.0 Гц, 1H), 6.58 (с, 1H), 6.07 (д, J=2.6 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.84 (д, J=14.2 Гц, 1H), 3.06 (с, 1H), 2.89 (с, 1H), 2.79 (с, 1H), 2.08 (т, J=7.1 Гц, 3H), 1.81 (дд, J=11.6, 5.4 Гц, 1H), 1.60 (д, J=9.1 Гц, 1H), 1.55 (д, J=6.2 Гц, 6H), 1.47 (д, J=12.5 Гц, 3H), 1.27 (д, J=26.3 Гц, 3H), 1.01 (с, 1H), 0.98-0.93 (м, 2H), 0.93-0.84 (м, 3H), МС-ИЭР m/z расч. 661,2658, обнаружено 662,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,29 мин (способ ЖХ В), и

в качестве второго элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,20,25-пентаазатетрацикло[19.3.1.111,14.05,10]гексакса-1(24),5,7,9,21(25),22-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 64) (79,2 мг, 50%) в виде белого твердого вещества;

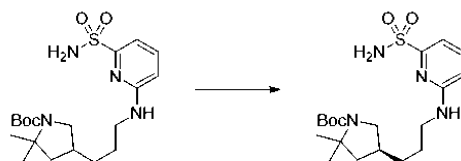
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.50 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.82 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.56 (с, 1H), 7.14 (с, 1H), 6.91 (д, J=7.8 Гц, 2H), 6.70 (с, 1H), 6.11 (с, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.88 (с, 1H), 3.06 (с, 1H), 2.74 (с, 1H), 2.62 (д, J=32.1 Гц, 1H), 2.08 (т, J=7.1 Гц, 2H), 1.83 (дд, J=11.8, 5.3 Гц, 1H), 1.67-1.57 (м,

1H), 1.55 (д, J=10.5 Гц, 6H), 1.48 (т, J=12.1 Гц, 3H), 1.30 (с, 2H), 1.23 (с, 1H), 1.01 (д, J=9.5 Гц, 1H), 0.98-0.95 (м, 2H), 0.95-0.87 (м, 3H), МС-ИЭР m/z расч. 661.2658, найдено 662.2 (M+1)⁺; Время удержания: 2.29 мин (способ ЖХ В).

Пример 17: получение (14S)-8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 66)

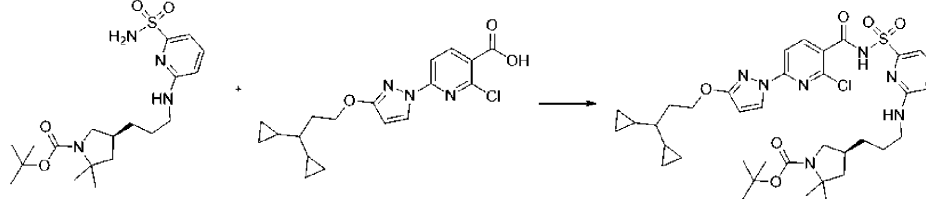


Стадия 1: трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



Рацемический трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (7 г, 16,97 ммоль) подвергали хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak IG (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 40% метанола/60% диоксида углерода при 70 мл/мин в течение 11,0 мин (объем впрыска=500 мкл раствора 32 мг/мл в метаноле), что дает первый пик элюирования, трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (3,4481 г, 99%). МС-ИЭР m/z расч. 412,21442, найдено 413,2 (M+1)⁺; Время удержания: 0,63 мин (способ ЖХ А).

Стадия 2: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат

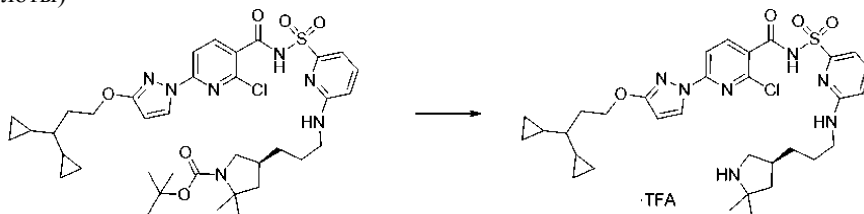


Часть А: к 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоте (8,9 г, 24,60 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) медленно добавляли карбонилдиимидазол (4,4 г, 27,14 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч.

Часть В: к трет-бутил(4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилату (10,1 г, 24,48 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин (11,0 мл, 73,56 ммоль), затем активированный сложный эфир из части А и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакцию гасили 50 мл воды и большую часть тетрагидрофурана удаляли в вакууме. Оставшуюся смесь разбавляли водой (250 мл), содержащей хлористоводородную кислоту (26 мл 6 М, 156,0 ммоль), и подкисляли до pH 2-3. Прозрачный темно-желтый раствор экстрагировали этилацетатом (400 мл). Органическую фазу промывали 300 мл солевого раствора, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме, полу-

чая густое масло желтого цвета. Неочищенную реакционную смесь хроматографировали на колонке с обращенной фазой C_{18} 415g, элюируя смесью 50-100% вода/ацетонитрил с получением трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (11,2 г, 60%). МС-ИЭР m/z расч. 755,3232, найдено 756,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,53 мин (способ ЖХ В).

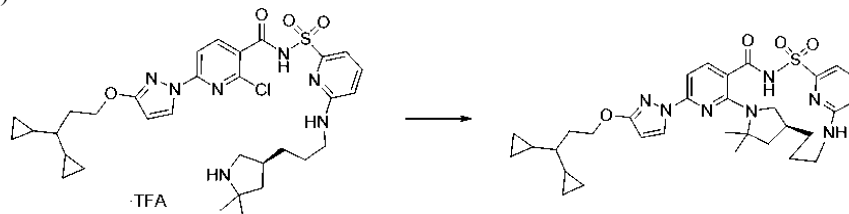
Стадия 3: 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамида (соль трифторуксусной кислоты)



К трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилату (16,7 г, 22,08 ммоль) в дихлорметане (80 мл) и толуоле (40 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл, 129,8 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 22 ч. Растворитель удаляли на ротаторном испарителе при 35°C, получая густое масло желтого цвета. Масло разбавляли дихлорметаном (80 мл) и толуолом (120 мл), и растворитель удаляли ротаторным испарением при 55°C. Процесс повторяли с дихлорметаном и толуолом, получая 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамида (соль трифторацетата) (22,6 г, 133%, продукт загрязнен остаточным толуолом и трифторуксусной кислотой) в виде густого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.73 (с, 1H), 8.60 (с, 2H), 8.39 (д, J=2.9 Гц, 1H), 8.11 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.71 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.63 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.26-7.22 (м, 1H), 6.75 (дд, J=8.5, 0.7 Гц, 1H), 6.20 (д, J=2.9 Гц, 1H), 4.40 (т, J=6.8 Гц, 2H), 3.36 (дк, J=12.0, 5.3 Гц, 1H), 3.24 (hept, J=6.7 Гц, 2H), 2.80 (td, J=1.8, 10.8, 6.1 Гц, 1H), 2.41-2.32 (м, 1H), 2.02-1.85 (м, 3H), 1.61-1.28 (м, 8H), 1.24 (д, J=6.2 Гц, 4H), 0.69 (qt, J=8.3, 5.0 Гц, 2H), 0.49-0.34 (м, 3H), 0.34-0.25 (м, 1H), 0.25-0.14 (м, 2H), 0.11-0.00 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 655,27075, найдено 656,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,71 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: (14S)-8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 66)

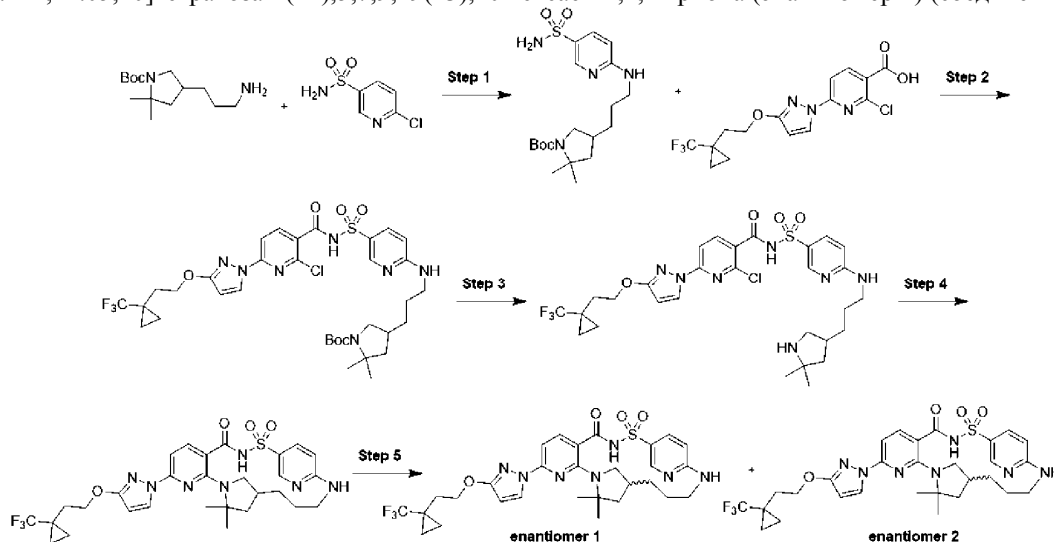


К раствору 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамида (соль трифторацетата) (17,5 г, 22,72 ммоль) в NMP (300 мл) добавляли карбонат калия (15,3 г, 110,7 ммоль), а затем фторид цезия (3,8 г, 25,02 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 150°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли к воде (1200 мл) (использовали 5-литровую колбу, охлажденную на ледяной бане) и подкисляли осторожным добавлением хлористоводородной кислоты (20 мл 6 М, 120,0 ммоль), а затем твердой лимонной кислоты (45 г, 234,2 ммоль). Смесь перемешивали на ледяной бане в течение 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием с использованием средней фритты (медленная фильтрация), влажный осадок на фильтре растворяли в этилацетате (1000 мл) и промывали 500 мл солевого раствора. Водную фазу отделяли, и органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме, получая светло-желтую пену. Неочищенный продукт разбавляли ацетонитрилом, делили на 3 равных объема (15 мл) и хроматографировали на колонке с обращенной фазой C_{18} 415g, элюируя смесью 50-100% ацетонитрил/вода с получением (14S)-8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 66) (8,91 г, 63%).

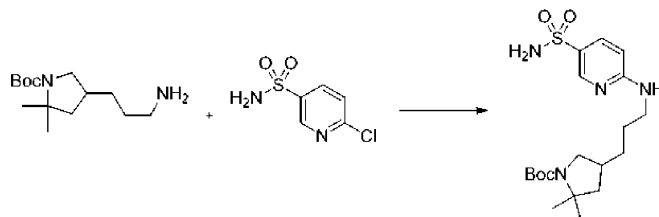
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.48 (с, 1H), 8.20 (д, J=3.2 Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.0 Гц, 1H), 7.57 (т, J=7.8 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.0 Гц, 1H), 6.97 (с, 2H), 6.71 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.10 (д, J=3.2 Гц, 1H), 4.37 (т, J=6.7 Гц, 2H), 3.91 (с, 1H), 3.15 (с, 1H), 2.95 (д, J=13.3 Гц, 1H), 2.71 (с, 1H), 2.12 (с, 1H), 1.95-1.71 (м, 4H), 1.60 (д, J=3.3 Гц, 6H), 1.51 (с, 3H), 1.39-1.25 (м, 1H), 0.67 (дт, J=8.5, 4.1 Гц, 2H), 0.47-0.33 (м, 4H), 0.30 (т, J=8.0

Гц, 1H), 0.20 (дд, J=9.7, 4.4 Гц, 2H), 0.04 (д, J=8.3 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 619,29407, найдено 620,3 (M+1)⁺; Время удержания: 10,3 мин (способ ЖХ F).

Пример 18: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,20-пентаазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 72) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,20-пентаазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 73)

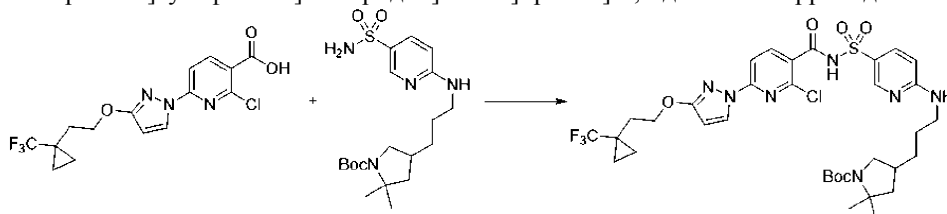


Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-[(5-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



К трет-бутил 4-(3-аминопропил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилату (400 мг, 1,560 ммоль) и 6-хлорпиридин-3-сульфонамиду (300,5 мг, 1,560 ммоль) в диметилсульфоксиде (3,368 мл) добавляли карбонат калия (219,9 мг, 1,591 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 20 ч. Затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Разбавляли этилацетатом и выливали в насыщенный водный хлорид аммония. Слои разделяли, затем промывали органический слой насыщенным водным солевым раствором, сушили (сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали до желтой пены, которую очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, получая трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-[(5-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (347 мг, 54%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 412,21442, найдено 413,2 (M+1)⁺; Время удержания: 0,52 мин (способ ЖХ А).

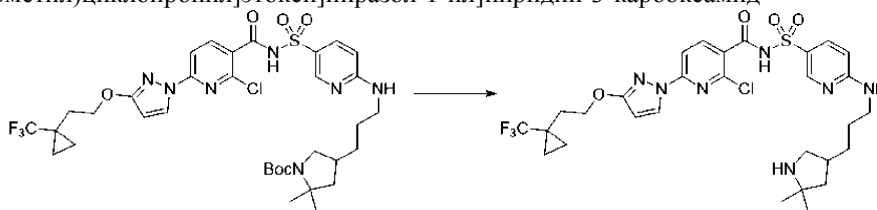
Стадия 2: трет-бутил 4-[3-[[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



Во флаконе объемом 20 мл 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (474,2 мг, 1,262 ммоль) и карбонил диимидазол (204,6 мг, 1,262 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (4,979 мл) и перемешивали в течение 120 мин при 50°C с приоткрытой крышкой. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(5-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (347 мг, 0,8411 ммоль) в тетрагидрофуране (6,642 мл) с последующим добавлением 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (251,6 мкл, 1,682 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным хлоридом аммония, а после - солевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над

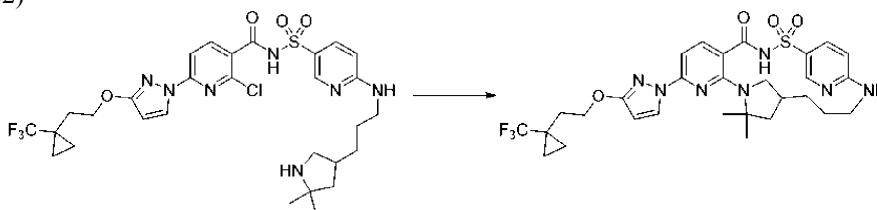
сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, получая чистый продукт, а также смешанные фракции. Смешанные фракции концентрировали и повторно очищали с использованием метода ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя колонку Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемую Phenomenex (арт.: 00C-4252-U0-AX) и двойной градиент 30-99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C). Чистые фракции после предварительной очистки с обращенной фазой объединяли и ацетонитрил удаляли роторным испарением. Остаток растворяли в этилацетате и промывали небольшим количеством насыщенного водного бикарбоната натрия, затем сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до белого твердого вещества, которое объединяли с чистым продуктом из колонки с силикагелем, получая трет-бутил 4-[3-[[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (539,2 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 769,2636, найдено 770,2 (M+1)⁺; Время удержания: 0,84 мин (способ ЖХ А).

Стадия 3: 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-3-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



трет-Бутил 4-[3-[[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (539,2 мг, 0,7000 ммоль) растворяли в дихлорметане (2,353 мл) и к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (2,474 мл, 32,11 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Концентрировали смесь до сухости при пониженном давлении, растворяли в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия и этилацетате и разделяли на слои (растворимость продукта в этилацетате в этих условиях низкая, помогает добавление некоторого количества метанола, необходимого для испарения органического слоя без использования твердого осушающего агента). Органический слой концентрировали роторным испарением с последующей сушкой в вакууме, получая 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-3-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (423,3 мг, 90%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 669,2112, найдено 670,2 (M+1)⁺; Время удержания: 0,56 мин (способ ЖХ А).

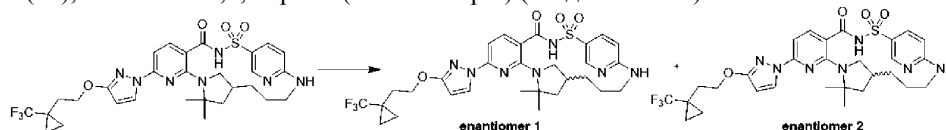
Стадия 4: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,20-пентаазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 62)



К раствору 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-3-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (423,3 мг, 0,6317 ммоль) в диметилсульфоксиде (16,93 мл) добавляли карбонат калия (523,8 мг, 3,790 ммоль), фторид цезия (115,1 мг, 0,7577 ммоль) и небольшое количество молекулярных сит 3 Å. Полученную смесь закрывали и нагревали до 165°C в течение 16 ч. Повышали температуру до 175°C и перемешивали 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным хлоридом аммония и соевым раствором. Органическую фазу сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до 500 мг желтовато-коричневого аморфного твердого вещества, которое фильтровали и очищали с использованием метода ВЭЖХ-МС с обращенной фазой с использованием колонки Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (рп: 00C-4252-U0-AX), и двойного градиента от 30-99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,20-пентаазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 62) (24,2 мг, 6%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.13 (с, 1H), 8.38 (с, 1H), 8.17 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.91-7.64 (м, 2H), 7.42 (с, 1H), 6.63 (д, J=8.8 Гц, 1H), 6.09 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.30 (т, J=7.1 Гц, 2H), 3.64 (с, 1H), 2.88 (с, 1H), 2.07 (т, J=7.1 Гц, 3H), 2.03-1.92 (м, 2H), 1.80-1.71 (м, 1H), 1.54 (с, 3H), 1.48 (с, 3H), 1.38 (к, J=13.8, 11.4 Гц, 4H), 0.98-0.92 (м, 2H), 0.92-0.85 (м, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 633,2345, найдено 634,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,03 мин (способ ЖХ В).

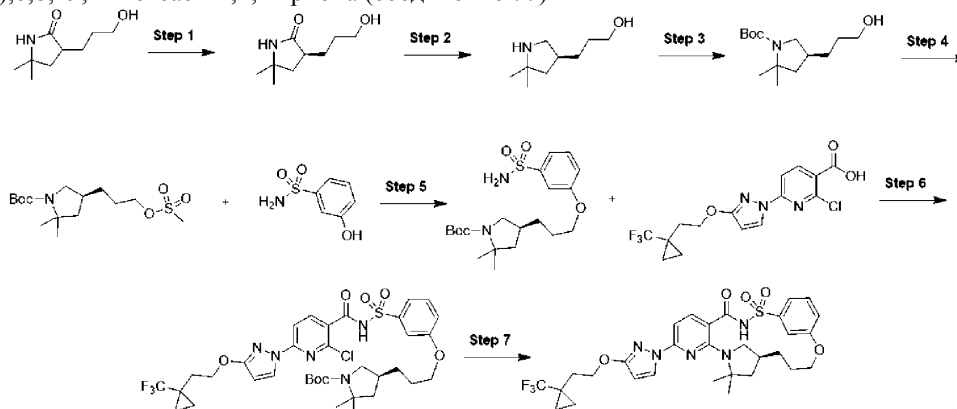
Стадия 5: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,20-пентаазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 72) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,20-пентаазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 73)



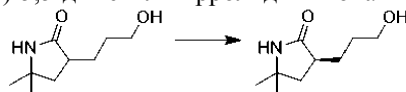
Рацемический 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,20-пентаазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (17 мг, 0,02565 ммоль) подвергали хиральному разделению путем СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 18% метанола (20 mM добавки NH₃)/82% диоксида углерода при 10 мл/мин в течение 8,0 мин (объем впрыска=70 мкл 24 мг/мл раствора в смеси 90% метанола/10% диметилсульфоксида с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,20-пентаазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 72) (6,34 мг, 78%) в виде белого твердого вещества; МС-ИЭР m/z расч. 633,2345, обнаружено 634,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,08 мин (способ ЖХ В) и в качестве второго элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,20-пентаазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 73) (5,54 мг, 68%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.13 (с, 1H), 8.63 (с, 1H), 8.43 (с, 1H), 8.18 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.89 (д, J=8.8 Гц, 1H), 7.85 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.54 (с, 1H), 6.90 (дд, J=8.3, 3.5 Гц, 1H), 6.67 (дд, J=9.0, 3.1 Гц, 1H), 6.11 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.66 (с, 1H), 2.90 (с, 1H), 2.08 (д, J=7.1 Гц, 2H), 1.92 (с, 3H), 1.77 (д, J=12.5 Гц, 1H), 1.64 (д, J=13.8 Гц, 1H), 1.55 (с, 3H), 1.48 (с, 3H), 1.46-1.34 (м, 3H), 1.34 (с, 1H), 0.97-0.94 (м, 2H), 0.88 (с, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 633,2345, найдено 634,3 (M+1)⁺; Время удержания: 2,08 мин (способ ЖХ В).

Пример 19: получение (14S)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 77)



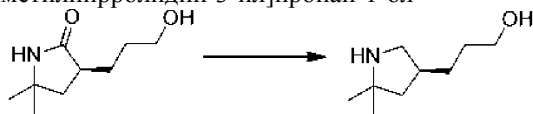
Из: (3S)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметил-пирролидин-2-она



Рацемический 3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметил-пирролидин-2-он (100 г, 566,5 ммоль) разделяли хиральной СКЖ хроматографией с использованием ChiralPak AD-H (колонка 2×25 см) с подвижной фазой 30% метанола/диоксида углерода при 60 мл/мин (объем впрыска=1 мл раствора 20 мг/мл в метаноле с получением первого элюированного энантиомера (3S)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметил-пирролидин-2-она (47 г, 48%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.63 (с, 1H), 4.38 (т, $J=5.1$ Гц, 1H), 3.39 (т, $J=5.6$ Гц, 2H), 2.37 (ddt, $J=13.9, 9.6, 4.4$ Гц, 1H), 2.02 (дд, $J=12.3, 8.6$ Гц, 1H), 1.78-1.64 (м, 1H), 1.42 (td, $J=12.8, 12.3, 8.4$ Гц, 3H), 1.16 (д, $J=17.9$ Гц, 7H). МС-ИЭР m/z расч. 171,12593, найдено 172,0 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,61 мин (способ ЖХ В).

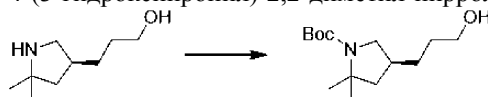
Стадия 2: 3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропан-1-ол



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л снабжали механической мешалкой, колпаком для нагрева, капельной воронкой, датчиком/контроллером температуры J-Kem и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали гранулы алюмогидрида лития (46,53 г, 1,226 моль). Затем в сосуд загружали тетрагидрофуран (500 мл, 20 мл/г). Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 20°C. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 0,5 ч, чтобы дать гранулам раствориться. Температура реактора полученной серой суспензии составляла 24°C. В капельную воронку загружали раствор (3S)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (60 г, 350,4 ммоль) в тетрагидрофуране (600 мл) и прозрачный бледно-желтый раствор добавляли по каплям в течение 90 мин. Для растворения требовалось небольшое нагревание. После завершения добавления температура резервуара полученной сероватой суспензии была зафиксирована на уровне 24°C. Затем смесь нагревали до температуры котла 65°C и условия поддерживались в течение 72 ч. Анализ реакционной смеси в этот момент показал, что некоторое количество остаточного исходного материала все еще остается, и никаких изменений в образовании продукта. Впоследствии реакция была остановлена на этом этапе. Нагревательный кожух был удален, и сосуд был снабжен охлаждающей баней. Суспензию охлаждали до 0°C с помощью охлаждающей бани из измельченного льда/воды, а затем гасили очень медленным добавлением воды (46,53 мл) по каплям, затем 15 мас.% раствора гидроксида натрия (46,53 мл) и затем снова воды (139,59 мл). Температура полученной белой суспензии составляла 5°C. Охлаждающую баню удаляли, и сосуд снова снабжали нагревательным кожухом. Суспензию нагревали до 60°C и выдерживали в течение 30 мин. Теплую суспензию фильтровали под вакуумом через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 25 мм. Затем осадок на фильтре промывали вытеснением тетрагидрофураном при 60°C (2 $\times$ 350 мл) и затем вытягивали в течение 30 мин. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (55 г, 0,349 моль, выход 99%) прозрачного светло-желтого вязкого масла в качестве желаемого продукта, 3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропан-1-ола (55 г, 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3.36 (т, $J=6.3$ Гц, 3H), 2.95 (дд, $J=10.6, 7.6$ Гц, 1H), 2.40 (дд, $J=10.6, 7.7$ Гц, 1H), 2.12-1.97 (м, 1H), 1.69 (дд, $J=12.1, 8.2$ Гц, 1H), 1.47-1.25 (м, 5H), 1.08 (с, 3H), 1.02 (с, 3H).

Стадия 3: трет-бутил (4S)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

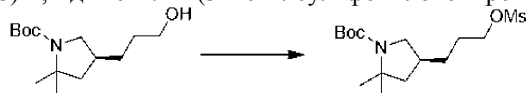


Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, датчиком температуры J-Kem и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропан-1-ол (25 г, 159,0 ммоль) и дихлорметан (250 мл), что давало прозрачный светло-желтый раствор. Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 19°C. В охлаждающую баню загружали колотый лед/воду, и температуру в емкости понижали до 0°C. В капельную воронку загружали триэтиламин (22,16 мл, 159,0 ммоль), который затем добавляли в чистом виде по каплям в течение 5 мин. Экзотерма не наблюдалось. Затем в капельную воронку загружали ди-трет-бутилкарбонат (31,32 г, 143,5 ммоль), растворенный в дихлорметане (150 мл). Затем по каплям в течение 30 мин добавляли прозрачный бледно-желтый раствор, что приводило к мягкому выделению газа. Экзотерма не наблюдалось. Охлаждающую баню удаляли и полученному прозрачному светло-желтому раствору давали нагреться до комнатной температуры и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь переносили в делительную воронку и разделяли водой (75 мл). Органический слой удаляли и промывали насыщенным соевым раствором (75 мл), сушили над сульфатом натрия (150 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (45 г) прозрачного светло-желтого масла в качестве желаемого сырого продукта. Материал очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (жидкая загрузка дихлорметаном), элюируя градиентом от 100% дихлорметана до 10% метилового спирта в дихлорметане в течение 60 мин, собирая фракции по 50 мл. Фракции желаемого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (4S)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (39 г, 95%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4.35 (т, $J=5.2$ Гц, 1H), 3.54 (дт, $J=12.2, 6.3$ Гц, 1H), 3.38 (т, $J=5.8$ Гц, 2H), 2.76 (к, $J=10.2$ Гц, 1H), 1.47 (с, 3H), 1.44-1.28 (м, 18H), 1.24 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 257,1991,

найдено 258,1 (M+1)⁺; Время удержания: 1,55 мин (способ ЖХ В).

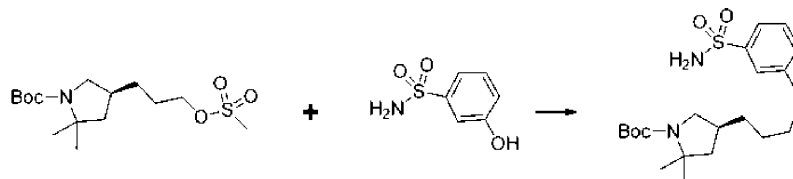
Стадия 4: трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилат



Трехгорлую круглодонную колбу на 500 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, датчиком температуры J-Kem и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд загружали в атмосфере азота трет-бутил (4S)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (25 г, 97,14 ммоль) и дихлорметан (250 мл), что давало прозрачный бесцветный раствор. Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 19°C. В охлаждающую баню загружали колотый лед/воду, и температуру в емкости понижали до 0°C. В капельную воронку загружали триэтиламин (17,60 мл, 126,3 ммоль), который добавляли в чистом виде по каплям в течение 5 мин. Экзотерма не наблюдалось. Затем в капельную воронку загружали метансульфонилхлорид (8,277 мл, 106,9 ммоль), который добавляли в чистом виде по каплям в течение 15 мин, что приводило к светло-желтой суспензии и экзотермической реакции до 4°C. Смесь продолжали перемешивать при <5°C в течение 1 ч, когда анализ ЖХ/МС показал полное израсходование исходного материала. Реакционную смесь дополнительно разбавляли дихлорметаном (200 мл) и затем выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (250 мл). Затем двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Органический слой удаляли, промывали насыщенным раствором хлорида аммония (150 мл), сушили над сульфатом натрия (150 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилат (29 г, 89%) в виде прозрачного масла янтарного цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4.19 (т, J=6.4 Гц, 2H), 3.16 (с, 3H), 2.79 (к, J=10.2 Гц, 1H), 2.11 (с, 1H), 1.90 (td, J=13.5, 6.0 Гц, 1H), 1.66 (ддд, J=15.8, 7.6, 4.0 Гц, 2H), 1.51-1.22 (м, 20H). МС-ИЭР m/z расч. 335,17664, найдено 336,1 (M+1)⁺; Время удержания: 1,74 мин (способ ЖХ В).

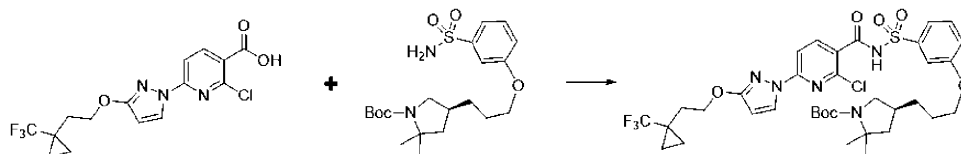
Стадия 5: трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамойлфенокси)пропил]пирролидин-1-карбоксилат



В колбу на 100 мл добавляли 3-гидроксибензолсульфонамид (750 мг, 4,331 ммоль) и N, N-диметилформамид (15 мл). К смеси добавляли карбонат калия (1,8 г, 13,02 ммоль) и трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилат (1,5 г, 4,471 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч, затем нагревали до 50°C в течение 5 ч. Затем смесь выливали в 1 н. лимонную кислоту и экстрагировали этилацетатом (2X). Объединенные органические фракции сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до желтого масла, которое очищали хроматографией на колонке с силикагелем (80-граммовая колонка), используя градиент от 100% гексанов до 65% этилацетата в гексане, с получением трет-бутил(4S)-2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамойлфенокси)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (868 мг, 49%) в виде светло-желтой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.47 (т, J=8.0 Гц, 1H), 7.40-7.36 (м, 1H), 7.34 (д, J=3.7 Гц, 3H), 7.15 (д, J=8.3 Гц, 1H), 4.02 (т, J=6.1 Гц, 2H), 3.58 (дд, J=17.4, 7.1 Гц, 1H), 2.81 (к, J=10.3 Гц, 1H), 2.15 (с, 1H), 1.99-1.85 (м, 1H), 1.74 (дт, J=13.3, 6.4 Гц, 2H), 1.46 (дд, J=14.6, 9.4 Гц, 3H), 1.38 (т, J=10.4 Гц, 12H), 1.25 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 412,2032, найдено 413,2 (M+1)⁺; Время удержания: 1,86 мин (способ ЖХ Е).

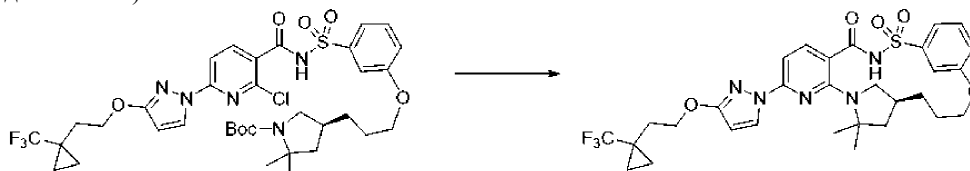
Стадия 6: трет-бутил (4S)-4-[3-[3-[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]фенокси]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (342 мг, 0,9102 ммоль) и карбонил диимидазол (148 мг, 0,9127 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (5,5 мл) и перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамойлфенокси)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (250 мг, 0,6060 ммоль), а затем 1,8-дизабиицикло[5.4.0]ундец-7-ен (230 мкл, 1,538 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 18 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, а после - соевым раствором. Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали.

ривали, а затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г) на колонке с использованием градиента от 100% гексанов до 75% этилацетата в гексанах для получения трет-бутил(4S)-4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-фенокси]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (368 мг, 79%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 769,2524, найдено 770,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,12 мин (способ ЖХ G).

Стадия 7: (14S)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-18-окса-2 λ^6 -тия-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 77)

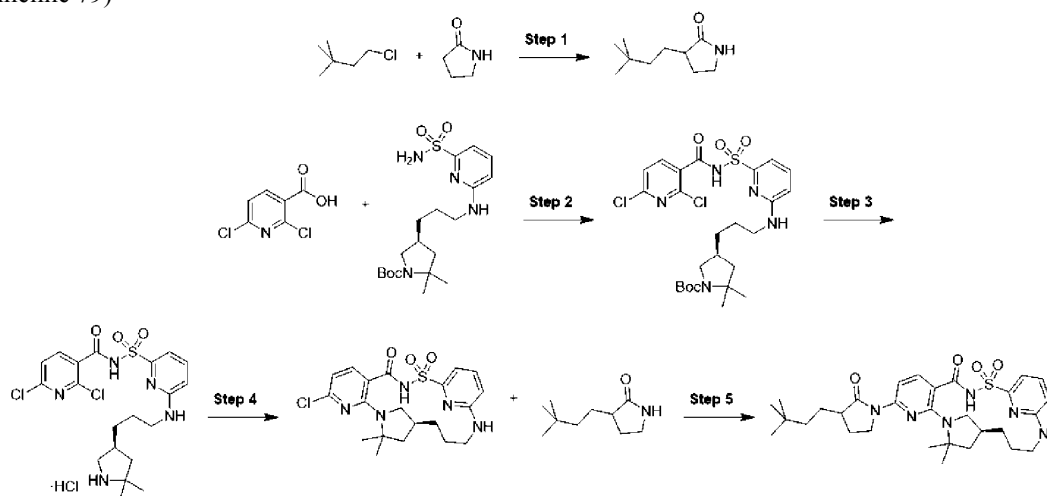


Часть А: трет-бутил (4S)-4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]фенокси]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (368 мг, 0,4778 ммоль) растворяли в дихлорметане (7,6 мл) и к смеси добавляли хлористоводородную кислоту (4М в диоксане) (4,0 мл 4 М, 16,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, повторно растворяли в этилацетате, затем добавляли 2 М водного карбоната натрия (5 мл), чтобы получить pH ~ 10. Экстрагировали органический слой этилацетатом (2×10 мл), промывали солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении.

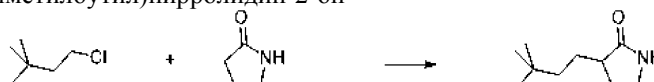
Часть В: объединяли материалы из части А и карбонат калия (345 мг, 2,496 ммоль), фторид цезия (115 мг, 0,7571 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (7,6 мл) во флаконе, продували азотом, закупоривали, нагревали до 150°C и перемешивали в течение 20 ч. Охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали, затем очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, используя колонку C₁₈ и метод 30-99 А1-В1 (ацетонитрил-вода+5 mM хлористоводородная кислота), с получением (14S)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-18-окса-2 λ^6 -тия-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 77) (62,1 мг, 20%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 12.40 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.85 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.57 (т, J=6.5 Гц, 2H), 7.50 (с, 1H), 7.46-7.32 (м, 1H), 6.94 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.12 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.34 (дт, J=14.1, 5.6 Гц, 3H), 4.21-4.04 (м, 1H), 2.90-2.78 (м, 1H), 2.71 (дд, J=19.5, 9.2 Гц, 1H), 2.26-2.12 (м, 1H), 2.08 (т, J=7.1 Гц, 2H), 1.85 (дд, J=11.8, 5.5 Гц, 1H), 1.75-1.64 (м, 2H), 1.55 (с, 6H), 1.50 (д, J=12.4 Гц, 1H), 1.47-1.36 (м, 1H), 1.28-1.19 (м, 1H), 0.98-0.93 (м, 2H), 0.88 (т, J=5.2 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 633,22327, обнаружено 634,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,3 мин (метод ЖХ E).

Пример 20: получение (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 79)



Стадия 1: 3-(3,3-диметилбутил)пирролидин-2-он

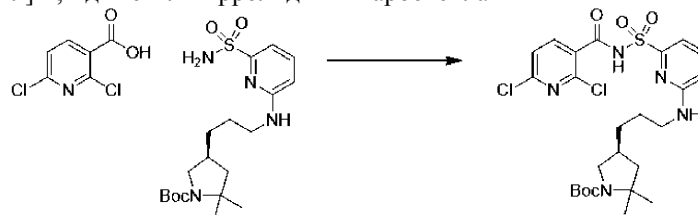


К раствору 2-пирролидона (32,0 г, 0,376 моль) в безводном тетрагидрофуране (900 мл) добавляли н-

бутиллитий (2,3 М в гексане, 343 мл, 0,790 моль) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси по каплям при -78°C добавляли раствор 1-хлор-3,3-диметилбутана (45,3 г, 0,376 моль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C , а затем медленно повышали до комнатной температуры. Реакцию гасили 20% водным раствором хлорида аммония (500 мл). Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×250 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с гексаном (50 мл), получая 3-(3,3-диметилбутил)пирролидин-2-он (9,091 г, 14%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 5.70 (s, br, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.26 (m, 3H), 0.90 (c, 9H). МС-ИЭР m/z : расч. 169.1, найдено 169.9 ($\text{M}+1$) $^+$.

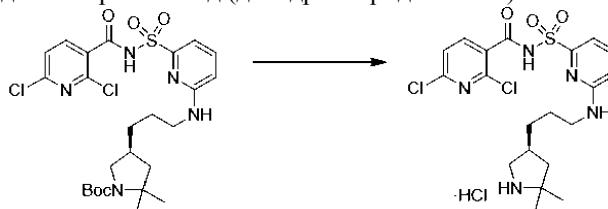
Стадия 2: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[(2,6-дихлорпиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу на 250 мл загружали в атмосфере азота 2,6-дихлорпиридин-3-карбоновую кислоту (1,14 г, 5,937 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (20 мл). Добавляли карбонилдиимидазол (964 мг, 5,945 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч. В отдельной колбе на 100 мл раствор трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (1,529 г, 3,706 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) получали в атмосфере азота и затем добавляли через шприц в раствор активированного сложного эфира. Через шприц добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,2 мл, 8,024 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и полученное густое масло обрабатывали этилацетатом (50 мл) и водой (30 мл). Добавляли хлористоводородную кислоту (4 мл 6 М, 24,00 ммоль) и две фазы разделяли. Водную фазу промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия. После выпаривания растворителей остаток растворяли в дихлорметане и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (80 г колонка), используя градиент этилацетата (от 0 до 100% в течение 30 мин) в гексане. Выпаривание растворителей дает трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[(2,6-дихлорпиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (1,934 г, 89%) в виде белого пенистого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.90 (broad s, 1H), 8.06 (дт, $J=8.0$, 3.1 Гц, 1H), 7.69 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.61 (дд, $J=8.5$, 7.2 Гц, 1H), 7.22 (broad s, 1H), 7.16 (д, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.74 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 3.61-3.41 (м, 1H), 3.31-3.13 (м, 2H), 2.76 (td, $J=10.5$, 4.8 Гц, 1H), 2.11-1.99 (м, 1H), 1.83 (td, $J=14.1$, 13.5, 5.9 Гц, 1H), 1.60-1.44 (м, 2H), 1.44-1.26 (м, 15H), 1.21 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 585,15796, найдено 586,1 ($\text{M}+1$) $^+$; Время удержания: 2,02 мин (способ ЖХ В). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: 2,6-дихлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль)

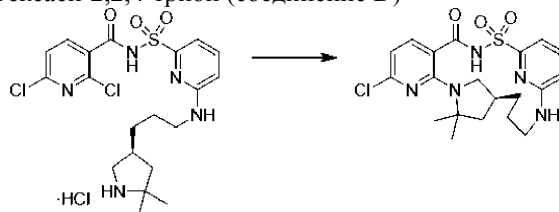


В круглодонной колбе на 100 мл, трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[(2,6-дихлорпиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,923 г, 3,279 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в дихлорметане (10 мл) и хлористоводородной кислоте (3 мл 4М в растворе диоксана, 12,00 ммоль). Быстро образовывался белый клейкий осадок. Добавляли еще дихлорметан (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре еще 2,5 часа. Добавляли еще 2 мл хлористоводородной кислоты и смесь перемешивали еще 2 часа. Летучие вещества удаляли выпариванием и остаток упаривали в присутствии тетрагидрофурана/этилацетата/дихлорметана/метанола/гексана до получения пенистого твердого вещества. Сушка в высоком вакууме в течение выходных дала 2,6-дихлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (1,933 г,

105%) в виде пенистого твердого вещества грязно-белого цвета (чистота приблизительно 90% по данным ЖХМС).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.13 (broad s, 1H), 8.98 (broad s, 1H), 8.06 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.72 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.62 (дд, $J=8.5, 7.2$ Гц, 1H), 7.17 (д, $J=7.1$ Гц, 1H), 6.77 (дд, $J=8.5, 0.8$ Гц, 1H), 3.34 (дк, $J=11.2, 5.6$ Гц, 1H), 3.24 (к, $J=6.0$ Гц, 2H), 2.80 (td, $J=11.8, 11.1, 6.0$ Гц, 1H), 2.42-2.29 (м, 1H), 2.14 (tt, $J=7.8, 6.9$ Гц, 1H), 1.93 (дд, $J=12.8, 7.8$ Гц, 1H), 1.56-1.32 (м, 7H), 1.28 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 485,10553, найдено 486,2 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0,89 мин (способ ЖХ В).

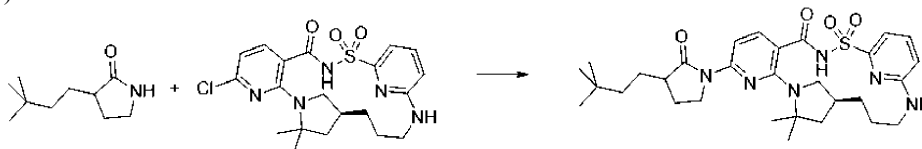
Стадия 4: (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]-тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение D)



В 20 мл флакон для микроволновой печи в атмосфере азота добавляли 2,6-дихлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридную соль) (859 мг, 1,536 ммоль), безводный NMP (13,5 мл), карбонат калия (1,4 г, 10,13 ммоль) (325 меш), молекулярные сита 3 Å и фторид цезия (285 мг, 1,876 ммоль). Сосуд герметично закрывали в атмосфере азота, и смесь интенсивно перемешивали на масляной бане при 150°C в течение 22 ч. Смесь выливали в охлажденную воду (85 мл) и подкисляли, добавляя хлористоводородную кислоту (2,1 мл, 6 М, 12,60 ммоль) (мягкое пенообразование). Полученную суспензию фильтровали через керамическую воронку, используя бумажный фильтр, и твердое вещество недолго сушили на воздухе. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и сушили над сульфатом натрия. После концентрирования раствор разбавляли дихлорметаном и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата (от 0 до 100% в течение 30 мин) в гексанах. Продукт элюировали 55-65% этилацетата в гексанах. Выпаривание растворителей и дальнейшее концентрирование дали (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]-тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (320 мг, 54%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.19 (с, 1H), 7.80 (д, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.56 (т, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.44 (д, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.66 (д, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.59 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 3.93 (д, $J=11.0$ Гц, 1H), 3.25 (дд, $J=10.1, 7.2$ Гц, 1H), 3.17 (д, $J=13.6$ Гц, 1H), 2.96 (т, $J=10.1$ Гц, 1H), 2.39 (д, $J=9.7$ Гц, 1H), 1.96 (дд, $J=12.1, 6.8$ Гц, 1H), 1.63 (д, $J=8.1$ Гц, 3H), 1.57 (д, $J=15.4$ Гц, 7H), 1.47 (д, $J=9.5$ Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 449,12885, найдено 450,4 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 1,76 мин (способ ЖХ Е).

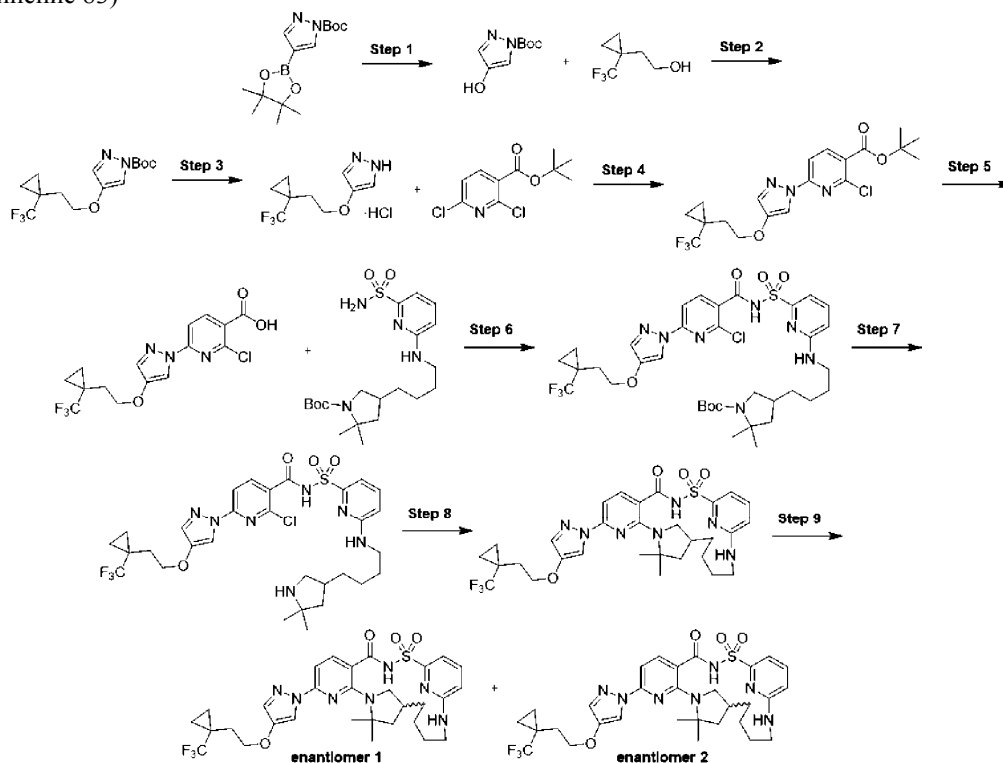
Стадия 5: (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]-тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 79)



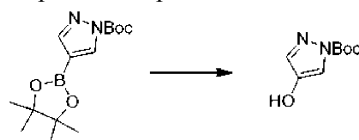
В ампулу объемом 4 мл загружали (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]-тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (25 мг, 0,05556 ммоль), 3-(3,3-диметилбутил)пирролидин-2-он (12 мг, 0,07090 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 мг, 0,008736 ммоль), ксантфос (5 мг, 0,008641 ммоль), карбонат цезия (99 мг, 0,3038 ммоль) и безводный диоксан (400 мкл). Смесь продували азотом в течение 1-2 мин, закрывали крышкой и перемешивали при 120°C в течение 21 часа. Реакционную смесь разбавляли диметилсульфоксидом (900 мкл), микрофильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 мин) и хлористоводородной кислоты в качестве модификатора. Чистые фракции собирали и растворители выпаривали, получая 4,3 мг грязно-белого твердого вещества. Продукт дополнительно очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 4 г) с использованием градиента метанола (от 0 до 5% за 30 мин) в дихлорметане. Чистые фракции собирали и растворители выпаривали, получая (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]-тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 79) (2 мг, 6%) в виде грязно-белого твердого вещества (смесь диастереомеров).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.41 (с, 1H), 7.68 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.63-7.44 (м, 2H), 7.04 (д, $J=7.1$ Гц, 1H), 6.97 (broad s, 1H), 6.70 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 4.16-3.64 (м, 3H), 3.10 (ушир. с, 1H), 2.94 (д, $J=13.3$ Гц, 1H), 2.74-2.54 (м, 2H), 2.29-2.17 (м, 1H), 2.10 (ушир. с, 1H), 1.87-1.43 (м, 11H), 1.37-1.12 (м, 6H), 0.88 (д, $J=3.6$ Гц, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 582,2988, найдено 583,4 ($M+1$) $^+$; время удержания: 2,25 мин (способ ЖХ В).

Пример 21: получение 12,12-диметил-8-(4-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 82) и 12,12-диметил-8-(4-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 83)



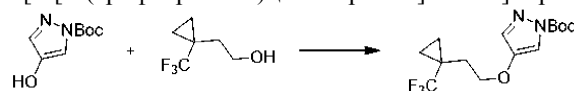
Стадия 1: трет-бутил 4-гидроксипиразол-1-карбоксилат



Гидроксид натрия (16,32 г, 408,0 ммоль) добавляли к холодному раствору (0°C) трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)пиразол-1-карбоксилат (60 г, 204,0 ммоль) в тетрагидрофуране (450 мл) с последующим медленным добавлением перекиси водорода (46,26 г, 41,68 мл 30% мас./об., 408,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и разбавляли дихлорметаном (800 мл). Добавляли 3М хлористоводородную кислоту до pH 2, и органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в небольшом количестве дихлорметана, и твердое вещество фильтровали под вакуумом, хорошо промывали дополнительным количеством дихлорметана и сушили при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-гидроксипиразол-1-карбоксилата (19,904 г, 53%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1.52 (с, 9H), 7.45 (д, J=0.9 Гц, 1H), 7.51 (д, J=0.9 Гц, 1H), 9.28 (с, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 184,0848, найдено 129,1 (M-C₄H₈+1)⁺; Время удержания: 1,73 мин (способ ЖХ Н).

Стадия 2: трет-бутил 4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-карбоксилат

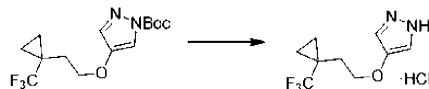


2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанол (28,2 г, 183,0 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-гидроксипиразол-1-карбоксилата (23,7 г, 128,7 ммоль) и трифенилфосфина (50,6 г, 192,9 ммоль) в тетрагидрофуране (250 мл) при 0°C. Медленно добавляли диизопропилазодикарбоксилат (39,03 г, 38,00 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (300 мл) и гасили добавлением 5% водной лимонной кислоты (150 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении (155 г желтого масла). Остаток растирали с гептанами и небольшим количеством этилацетата (менее 10%). Твердое вещество фильтровали и промывали.

вали гептаном. Фильтрат концентрировали при сниженном давлении (55 г желтого масла). Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0% до 20% этилацетата в гептанах, с получением трет-бутил-4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-карбоксилата (27,31 г, 66%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0.80-0.97 (m, 4H), 1.54 (с, 9H), 2.00 (т, $J=6.9$ Гц, 2H), 3.99 (т, $J=6.8$ Гц, 2H), 7.61-7.70 (м, 1H), 7.90 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, диметилсульфоксид- d_6): δ -68,6 (с, 3F). МС-ИЭР m/z расч. 320,1348, найдено 265,1 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+1$) $^+$; Время удержания: 2,18 мин (способ ЖХ I).

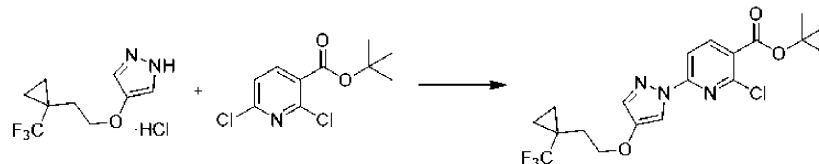
Стадия 3: 4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1H-пиразол (соль хлористоводородной кислоты)



Хлороводород (80 мл 4 М, 320,0 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-карбоксилата (10,63 г, 33,19 ммоль) в дихлорметане (50 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1H-пиразола (соль хлористоводородной кислоты) (8,71 г, 100%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0.77-0.96 (m, 4H), 1.98 (т, $J=6.9$ Гц, 2H), 3.91 (т, $J=6.9$ Гц, 2H), 7.41 (с, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 220,0823, найдено 221,2 ($\text{M}+1$) $^+$; Время удержания: 2,43 мин (способ ЖХ Н).

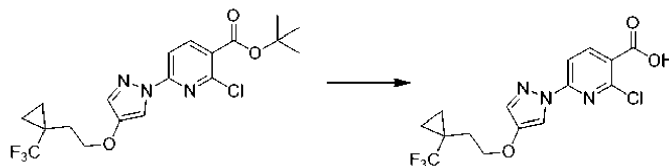
Стадия 4: трет-бутил 2-хлор-6-[4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1H-пиразол (соль хлористоводородной кислоты) (10 г, 38,963 ммоль) добавляли к N,N-диметилформамиду (80 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли гидрид натрия (1,87 г, 60% мас./мас., 46,754 ммоль) и давали возможность перемешиваться в течение 10 мин. Добавляли раствор трет-бутил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (9,67 г, 38,975 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл), и реакционную смесь нагревали при 75°C и оставляли перемешиваться в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили солевым раствором (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0% до 10% этилацетата в гептане, с получением трет-бутил 2-хлор-6-[4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (7,68 г, 46%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0.73 (с, 2H), 0.98-1.10 (м, 2H), 1.62 (с, 9H), 2.03-2.13 (м, 2H), 4.09 (т, $J=7.0$ Гц, 2H), 7.51 (с, 1H), 7.84 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.12 (с, 1H), 8.21 (д, $J=8.5$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -69,9 (широкий с, 3F). МС-ИЭР m/z расч. 431,1224, найдено 432,1 ($\text{M}+1$) $^+$; Время удержания: 2,56 мин (способ ЖХ I).

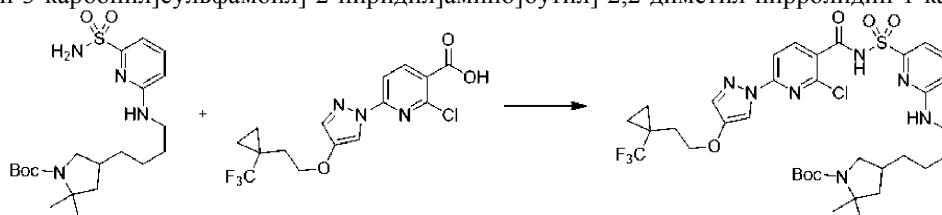
Стадия 5: 2-хлор-6-[4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



Трифторуксусную кислоту (46,620 г, 31,5 мл, 408,86 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-2-хлор-6-[4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридина-3-карбоксилат (17,59 г, 40,733 ммоль) в дихлорметане (150 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (175 мл) и органический слой промывали солевым раствором (2x100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении для получения неочищенной 2-хлор-6-[4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (14,82 г, 77%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0.81-0.97 (m, 4H), 2.04 (т, $J=6.9$ Гц, 2H), 4.04-4.13 (м, 2H), 7.77 (с, 1H), 7.86 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.25 (с, 1H), 8.37 (д, $J=8.5$ Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 375.0598, найдено 376.1 ($\text{M}+1$) $^+$; Время удержания: 3.14 мин (способ ЖХ Н).

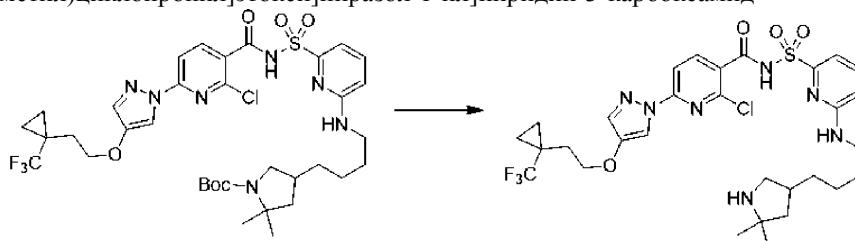
Стадия 6: трет-бутил 4-[4-[[6-[[2-хлор-6-[4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамонил]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу добавляли 2-хлор-6-[4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (97 мг, 0,2582 ммоль), карбонил диимидазол (45 мг, 0,2775 ммоль) и тетрагидрофуран (3,0 мл). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 90 мин. По каплям добавляли раствор трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-[[6-сульфамонил-2-пиридил]амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилата (95 мг, 0,2227 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл), а затем 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин (120 мкл, 0,8024 ммоль). Реакцию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили 1 н. лимонной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью ВЭЖХ (20-99% ацетонитрил: вода с 0,1% модификатором хлористоводородной кислоты), получая трет-бутил 4-[4-[[6-[[2-хлор-6-[4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамонил]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (82,7 мг, 49%) в виде белого твердого вещества.

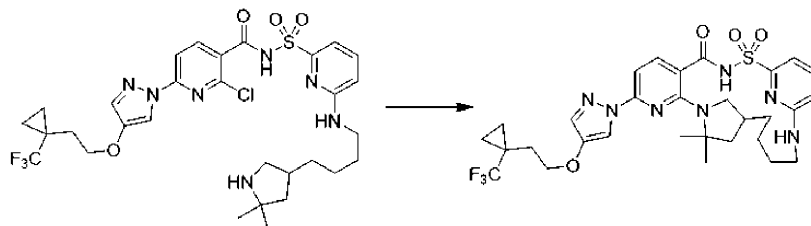
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.81 (с, 1H), 8.24 (с, 1H), 8.11 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.87 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.77 (д, J=0.9 Гц, 1H), 7.61 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.20 (д, J=4.9 Гц, 1H), 7.16 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.73 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.09 (т, J=6.9 Гц, 2H), 3.54-3.41 (м, 1H), 3.22 (к, J=6.5 Гц, 2H), 2.74-2.63 (м, 1H), 2.05 (т, J=6.9 Гц, 2H), 1.96 (с, 1H), 1.73 (td, J=11.5, 6.0 Гц, 1H), 1.49 (р, J=7.7, 7.3 Гц, 2H), 1.37 (д, J=12.8 Гц, 9H), 1.30-1.12 (м, 11H), 0.98-0.84 (м, 4H). МС-ИЭР m/z расч. 783.27924, найдено 784.3 (M+1)⁺; Время удержания: 2.28 мин (способ ЖХ В).

Стадия 7: 2-хлор-N-[[6-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



В круглодонную колбу, содержащую трет-бутил-4-[4-[[6-[[2-хлор-6-[4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамонил]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (118 мг, 0,1505 ммоль) добавляли ди-хлорметан (5 мл) и трифторуксусную кислоту (650 мкл, 8,437 ммоль). Реакцию оставляли при перемешивании при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию выпаривали до сухости. Добавляли раствор насыщенного бикарбоната натрия, а затем этилацетат. Реакционную смесь экстрагировали 3 раза этилацетатом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая 2-хлор-N-[[6-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (102 мг, 99%), который использовали без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 683,2268, найдено 684,4 (M+1)⁺; Время удержания: 1,51 мин (способ ЖХ В).

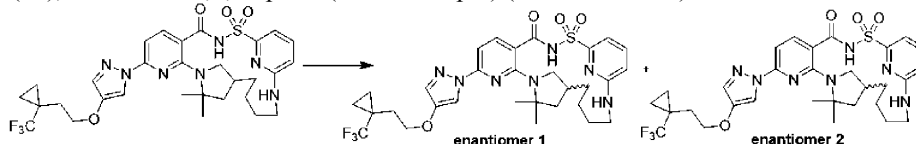
Стадия 8: 12,12-диметил-8-(4-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 70)



В сосуд для микроволновой печи добавляли карбонат калия (92 мг, 0,6657 ммоль), фторид цезия (45 мг, 0,2962 ммоль), пять молекулярных сит 3 Å и раствор 2-хлор-N-[[6-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[4-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (90 мг, 0,1315 ммоль) в диметилсульфоксиде (0,8 мл). Реакционную смесь

герметично закрывали и помещали на предварительно нагретую до 150°C масляную баню на ночь. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (10%-99% ацетонитрил: вода с модификатором 0,1% хлористоводородной кислоты), получая 12,12-диметил-8-(4-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 70) (20,8 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,1 мин (способ ЖХ В).

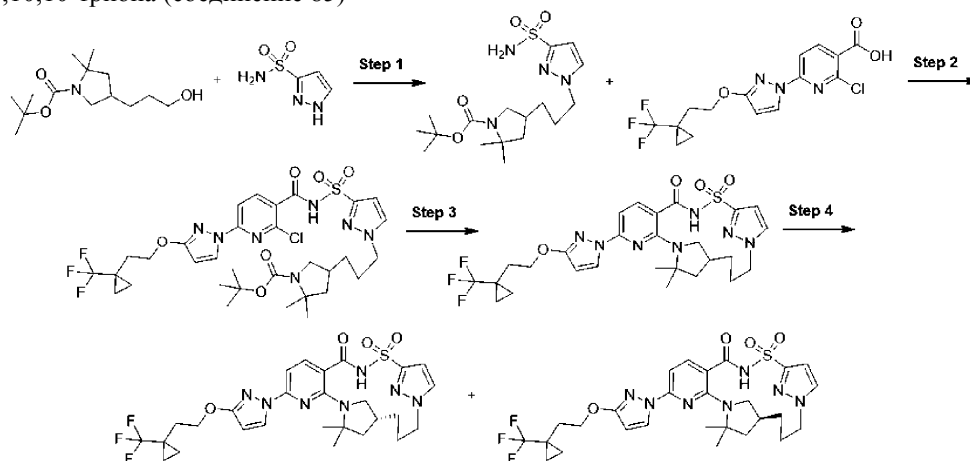
Стадия 9: 12,12-диметил-8-(4-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 82) и 12,12-диметил-8-(4-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 83)



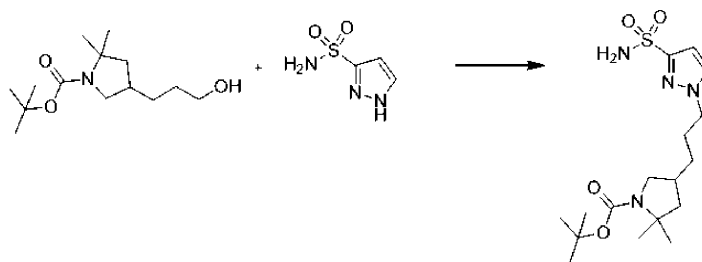
Рацемический 12,12-диметил-8-(4-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (17 мг, 0,02625 ммоль) подвергали хиральной СКЖ хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 20-25% метанола (модификатор NH₃)/диоксида углерода при 50 мл/мин с получением в качестве первого элюируемого энантиомера, 12,12-диметил-8-(4-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 82) (7,7 мг, 90%); МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,2 (M+1)⁺; Время удержания: 3,18 мин (метод ЖХ D) и в качестве второго элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(4-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 83) (7,6 мг, 89%);

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.49 (с, 1H), 7.96 (д, J=1.0 Гц, 1H), 7.82 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.62 (д, J=26.0 Гц, 2H), 7.14 (с, 1H), 6.98 (с, 1H), 6.69 (д, J=44.0 Гц, 2H), 4.06 (т, J=7.1 Гц, 2H), 2.86 (с, 1H), 2.04 (т, J=7.0 Гц, 3H), 1.88-1.78 (м, 1H), 1.65-1.47 (м, 7H), 1.21 (д, J=14.6 Гц, 3H), 1.01-0.82 (м, 4H), МС-ИЭР m/z расч. 647.2502, найдено 648.2 (M+1)⁺; Время удержания: 3.18 мин (способ ЖХ D).

Пример 22: получение (18R)-20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 84) и (18S)-20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 85)



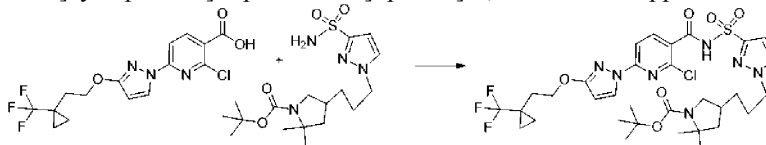
Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат



Часть А: в круглодонную колбу на 250 мл с трет-бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилатом (10 г, 38,85 ммоль) в сухом дихлорметане (100 мл) добавляли триэтиламин (8,3 мл, 59,55 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C в течение 10 мин и по каплям добавляли метансульфонилхлорид (3,7 мл, 47,80 ммоль) (экзотермический, образовалась белая суспензия), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при нагревании до комнатной температуры. Реакцию затем гасили холодной водой (150 мл) и экстрагировали дихлорметаном (200 мл) дважды. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением мезилата в виде желтоватого масла.

Часть В: неочищенный мезилат из части А растворяли в N,N-диметилформамиде (50 мл) и добавляли 1Н-пиразол-3-сульфонамид (5,8 г, 39,41 ммоль), затем карбонат калия (16,3 г, 117,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали на измельченный лед и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), объединяли органические слои, промывали водой (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Коричневый остаток очищали хроматографией на силикагеле (колонка 330 г), используя градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (7,6 г, 51%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 386,19876, найдено 387,25 (M+1)⁺; Время удержания: 0,61 мин (способ ЖХ А).

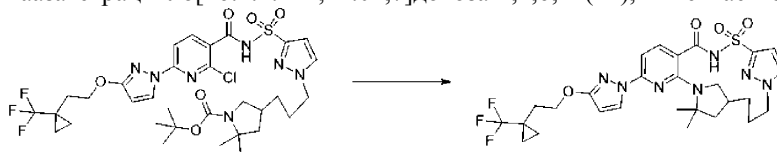
Стадия 2: трет-бутил 4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (458 мг, 1,219 ммоль) и ди(имидазол-1-ил)метанон (208 мг, 1,283 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (5 мл) и перемешивали в течение 120 мин при 50°C. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (388 мг, 1,004 ммоль), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (300 мкл, 2,006 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором хлорида аммония с последующим промыванием соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 90% этилацетата в гексанах с получением трет-бутил-4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (247 мг, 33%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.82 (с, 1H), 8.30 (д, J=2.9 Гц, 1H), 8.22 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.73 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.47 (д, J=2.4 Гц, 1H), 7.04 (д, J=2.3 Гц, 1H), 5.96 (д, J=2.9 Гц, 1H), 4.39 (т, J=7.2 Гц, 2H), 4.19 (т, J=7.1 Гц, 2H), 3.75-3.51 (м, 1H), 2.83 (т, J=10.3 Гц, 1H), 2.08 (т, J=7.2 Гц, 2H), 1.87 (ddt, J=19.6, 12.7, 6.9 Гц, 3H), 1.67 (с, 2H), 1.43 (с, 9H), 1.33 (с, 3H), 1.30 (д, J=13.3 Гц, 2H), 1.23 (с, 3H), 1.05-1.00 (м, 2H), 0.76-0.70 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 743,248, найдено 744,3 (M+1)⁺; Время удержания: 0,86 мин (способ ЖХ А).

Стадия 3: 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.11.1,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион

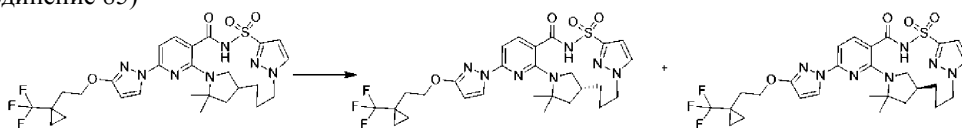


Часть А: раствор трет-бутил 4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (247 мг, 0.3319 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и трифторуксусной кислоте (260 мкл, 3.398

ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем растворители испаряли. Остаток растворяли в этилацетате, промывали 2 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, растворитель удаляли и сушили в высоком вакууме.

Часть В: остаток из части А растворяли в диметилсульфоксиде (6 мл), добавляли молекулярные сита 3 Å и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (153 мг, 1,007 ммоль) и карбонат калия (142 мг, 1,027 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 130°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя двойной градиентный прогон 50-90% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (0,05% хлористоводородной кислоты), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (80 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 607,2189, найдено 608,1 (M+1)⁺; Время удержания: 2,07 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: (18R)-20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 84) и (18S)-20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 85)



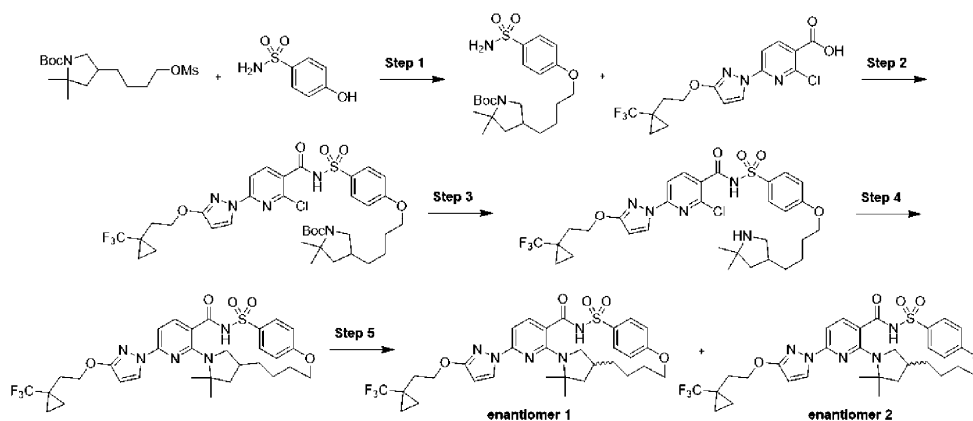
Рацемический 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (80 мг) подвергли хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием Chiral Pak AS-H (250×10 мм), колонка, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 27% ацетонитрил: метанол, 73% диоксида углерода при 10 мл/мин в течение 8,0 мин (объем впрыска=70 мкл ~ 24 мг/мл в ацетонитрил:метанол (90:10)) с получением в качестве первого элюированного энантиомера (18R)-20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 84) (27 мг, 27%);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.82 (с, 1H), 8.16 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.66 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.46 (д, J=2.4 Гц, 1H), 7.06 (д, J=2.3 Гц, 1H), 6.96 (д, J=8.2 Гц, 2H), 5.86 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.39 (д, J=7.1 Гц, 2H), 4.31 (дт, J=13.3, 3.3 Гц, 1H), 3.91 (тд, J=12.8, 2.7 Гц, 2H), 2.81-2.66 (м, 2H), 2.19-2.07 (м, 3H), 1.97 (т, J=10.1 Гц, 1H), 1.75 (дд, J=11.7, 5.3 Гц, 1H), 1.57 (с, 3H), 1.54 (с, 3H), 1.46 (т, J=12.2 Гц, 1H), 1.08-0.99 (м, 2H), 0.81-0.71 (м, 4H), МС-ИЭР m/z расч. 607.2189, найдено 608.1 (M+1)⁺; Время удержания: 2.07 мин (способ ЖХ В), и

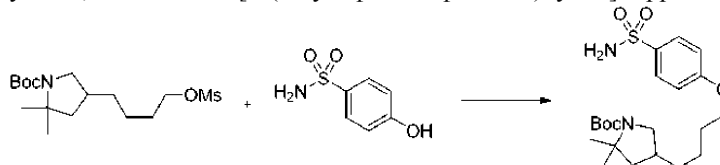
в качестве второго элюированного энантиомера (18S)-20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 85) (31.5 мг, 31%);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.44 (с, 1H), 8.17 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.68 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.48 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.07 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.00 (д, J=8.3 Гц, 1H), 5.86 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.39 (д, J=7.2 Гц, 2H), 4.33 (д, J=3.5 Гц, 1H), 3.93 (т, J=12.3 Гц, 1H), 2.74 (с, 1H), 2.22-2.12 (м, 2H), 2.09 (т, J=7.2 Гц, 2H), 1.99 (т, J=10.3 Гц, 2H), 1.76 (дд, J=11.9, 5.3 Гц, 1H), 1.59 (с, 3H), 1.55 (с, 3H), 1.47 (т, J=12.2 Гц, 1H), 1.06-1.00 (м, 2H), 0.89-0.68 (м, 4H), МС-ИЭР m/z расч. 607.2189, найдено 608.1 (M+1)⁺; Время удержания: 2.07 мин (способ ЖХ В).

Пример 23: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(22),5,7,9,20,23-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 95) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(22),5,7,9,20,23-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 96)



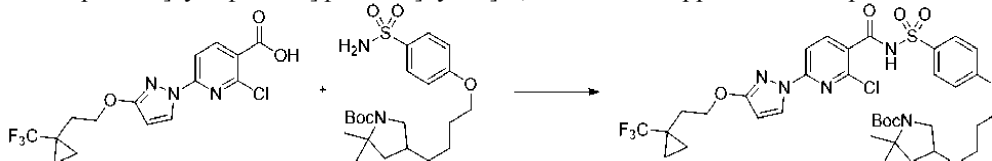
Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[4-(4-сульфамойлфенокс)бутил]пирролидин-1-карбоксилат



В колбу на 50 мл добавляли 4-гидроксibenзолсульфонамид (319 мг, 1,842 ммоль) и N,N-диметилформамид (12,88 мл). К смеси добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-(4-метилсульфонилоксибутил)пирролидин-1-карбоксилат (643,8 мг, 1,842 ммоль) и карбонат калия (891 мг, 6,447 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 50°C в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), объединяли органические слои, промывали водой (2×100 мл), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до коричневого остатка, который очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-(4-сульфамойлфенокс)бутил]пирролидин-1-карбоксилата (416,1 мг, 53%) в виде масла светло-оранжевого цвета.

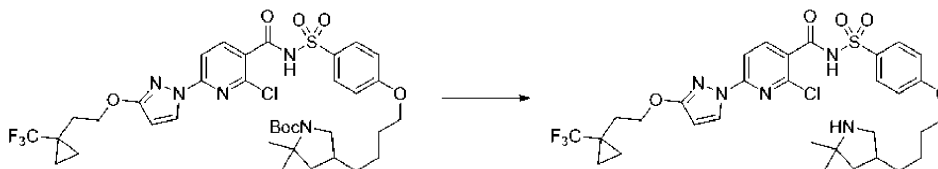
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.46 (т, J=8.0 Гц, 1H), 7.39-7.33 (м, 2H), 7.31 (с, 2H), 7.13 (д, J=7.8 Гц, 1H), 4.02 (т, J=6.0 Гц, 2H), 3.85-3.67 (м, 1H), 1.88 (дд, J=11.8, 6.6 Гц, 2H), 1.79-1.61 (м, 4H), 1.51 (дд, J=37.7, 5.8 Гц, 2H), 1.38 (с, 12H), 1.24 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 426,21884, найдено 427,3 (M+1)⁺; Время удержания: 0,75 мин (способ ЖХ А).

Стадия 2: трет-бутил 4-[4-[4-[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]фенокс]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



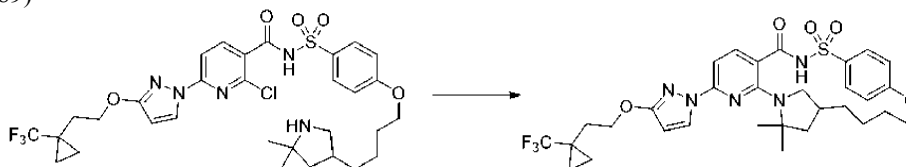
Во флаконе объемом 20 мл 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (549,7 мг, 1,463 ммоль) и карбонил диимидазол (237,2 мг, 1,463 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (5,971 мл) и перемешивали в течение 120 мин при 50°C с приоткрытой крышкой. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-(4-сульфамойлфенокс)бутил]пирролидин-1-карбоксилат (416,1 мг, 0,9755 ммоль) в тетрагидрофуране (7,964 мл), а затем 1,8-дизабидицикло[5.4.0]ундец-7-ен (297,0 мг, 291,7 мкл, 1,951 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным хлоридом аммония, а после - соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, что давало очень плохое разделение. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, затем повторно очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% дихлорметана до 20% метанола/дихлорметана, получая трет-бутил 4-[4-[4-[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]фенокс]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (596 мг, 78%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 783,268, обнаружено 784,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,54 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: 2-хлор-N-[4-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутокс]фенил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксаимид



трет-Бутил 4-[4-[4-[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]фенокси]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (596 мг, 0,7599 ммоль) растворяли в дихлорметане (2,600 мл), и к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (3,975 г, 2,686 мл, 34,86 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 60 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, растворяли в насыщенном водном бикарбонате натрия и этилацетате, содержащем небольшое количество метанола для обеспечения растворимости, и разделяли слои. Органический слой концентрировали роторным испарением с последующим использованием высоковакуумного насоса, получая 2-хлор-N-[4-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутоксифенил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (403,3 мг, 78%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 683,2156, найдено 684,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,66 мин (способ ЖХ А).

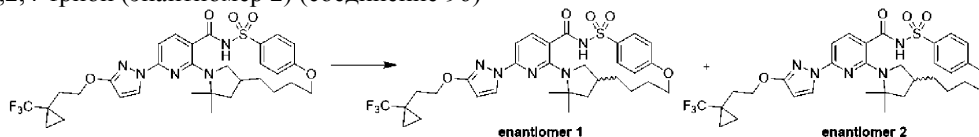
Стадия 4: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(22),5,7,9,20,23-гексаен-2,2,4-трион (соединение 89)



К раствору 2-хлор-N-[4-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутоксифенил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (403,3 мг, 0,5895 ммоль) в диметилсульфоксиде (16,13 мл) добавляли карбонат калия (488,7 мг, 3,536 ммоль), фторид цезия (107,5 мг, 0,7077 ммоль) и небольшое количество молекулярных сит 3 Å. Полученную смесь закупоривали и нагревали до 165°C в течение 18 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным хлоридом аммония и соевым раствором. Органическую фазу сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до желтовато-коричневого аморфного твердого вещества, которое очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, получая 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(22),5,7,9,20,23-гексаен-2,2,4-трион (соединение 89) (80 мг, 21%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.22 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.08 (дд, J=8.6, 2.5 Гц, 1H), 7.88 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.77 (дд, J=8.7, 2.5 Гц, 1H), 7.34 (ддд, J=16.6, 8.7, 2.5 Гц, 2H), 6.92 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.11 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.40 (т, J=4.8 Гц, 2H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 2.40 (с, 1H), 2.07 (т, J=7.1 Гц, 2H), 1.95 (д, J=29.5 Гц, 2H), 1.76 (т, J=6.5 Гц, 2H), 1.59 (с, 1H), 1.52 (д, J=6.7 Гц, 6H), 1.46 (д, J=12.3 Гц, 1H), 1.33 (с, 1H), 1.24 (с, 1H), 1.08-1.00 (м, 1H), 0.96 (к, J=4.7, 4.0 Гц, 2H), 0.88 (с, 2H), 0.67 (с, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 647,23895, найдено 648,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,37 мин (способ ЖХ В).

Стадия 5: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(22),5,7,9,20,23-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 95) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(22),5,7,9,20,23-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 96)

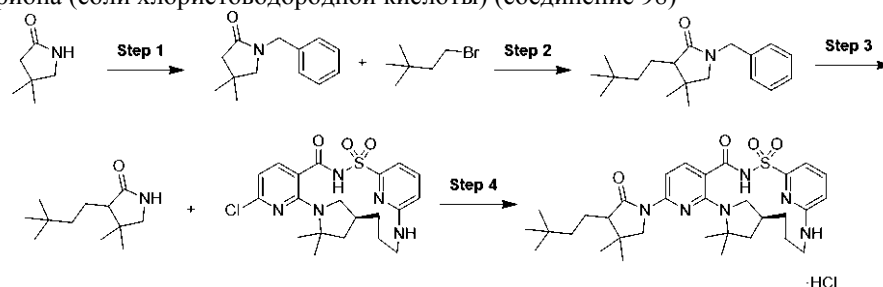


Рацемический 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(22),5,7,9,20,23-гексаен-2,2,4-трион (соединение 89) (72,1 мг, 0,1101 ммоль) подвергали хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием ChiralCel OD-H (колонка 250×10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 35% ацетонитрила/метанола (90:10)/65% диоксида углерода при 10 мл/мин в течение 8,0 мин (объем впрыска=70 мкл раствора 24 мг/мл в ацетонитриле/метаноле (90:10) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(22),5,7,9,20,23-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 95) (21,9 мг, 61%);

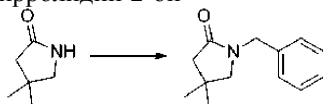
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.23 (с, 1H), 8.19 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 8.08 (дд, $J=8.6, 2.4$ Гц, 1H), 7.88 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.76 (дд, $J=8.7, 2.4$ Гц, 1H), 7.34 (ддд, $J=16.3, 8.7, 2.5$ Гц, 2H), 6.92 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.11 (д, $J=2.7$ Гц, 1H), 4.40 (т, $J=4.9$ Гц, 2H), 4.31 (т, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.17 (д, $J=5.2$ Гц, 1H), 2.40 (д, $J=10.3$ Гц, 1H), 2.07 (т, $J=7.1$ Гц, 2H), 1.92 (д, $J=5.4$ Гц, 2H), 1.81-1.72 (м, 2H), 1.58 (д, $J=15.1$ Гц, 1H), 1.53 (с, 3H), 1.51 (с, 3H), 1.33 (т, $J=13.3$ Гц, 1H), 1.12-0.98 (м, 2H), 0.98-0.94 (м, 2H), 0.88 (тт, $J=5.6, 2.4$ Гц, 2H), 0.66 (д, $J=13.0$ Гц, 1H), МС-ИЭР m/z расч. 647,23895, обнаружено 648,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,34 мин (метод ЖХ В), и

в качестве второго элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-19-окса-2 λ^6 -тиа-3,9,11-триазатетрацикло[18.2.2.1¹¹,14.05,10]-пентакоза-1(22),5,7,9,20,23-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 96) (18,75 мг, 52%); МС-ИЭР m/z расч. 647,23895, обнаружено 648,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,33 мин (метод ЖХ В).

Пример 24: получение (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутил)-4,4-диметил-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соли хлористоводородной кислоты) (соединение 98)

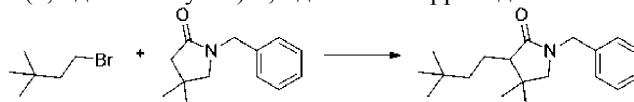


Стадия 1: 1-бензил-4,4-диметилпирролидин-2-он



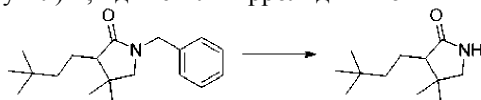
В круглодонную колбу на 100 мл, загруженную 4,4-диметилпирролидин-2-оном (524 мг, 4,631 ммоль), добавляли тетрагидрофуран (25 мл), а затем натриевую соль 2-метилпропан-2-оата (590 мг, 6,139 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли бромметилбензол (1000 мкл, 8,408 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию гасили водой (~15 мл), и неочищенную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния и концентрировали *in vacuo*. Сырую реакционную смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0%-60% этилацетат в гексанах), получая градиент 1-бензил-4,4-диметил-пирролидин-2-она (834 мг, 89%) в виде прозрачного масла. МС-ИЭР m/z расч. 203,13101, найдено 204,1 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,3 мин (способ ЖХ В).

Стадия 2: 1-бензил-3-(3,3-диметилбутил)-4,4-диметил-пирролидин-2-он



В круглодонную колбу на 100 мл загружали 1-бензил-4,4-диметилпирролидин-2-он (834 мг, 4,103 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл), и реакционную колбу продували азотом в течение 5 мин. Реакционную колбу охлаждали до -78°C, по каплям добавляли бутиллитий (2,1 мл, 2,5 М, 5,250 ммоль) в гексане, и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. По каплям добавляли 1-бром-3,3-диметилбутан (700 мкл, 4,970 ммоль), и реакционную смесь перемешивали и медленно нагревали до комнатной температуры в течение 18 ч. Реакцию гасили водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле (0-40% этилацетата в градиенте гексанов), получая 1-бензил-3-(3,3-диметилбутил)-4,4-диметилпирролидин-2-он (107 мг, 9%) в виде прозрачного масла. МС-ИЭР m/z расч. 287,2249, найдено 288,1 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,15 мин (способ ЖХ В).

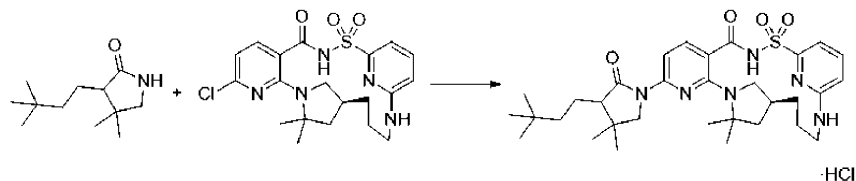
Стадия 3: 3-(3,3-диметилбутил)-4,4-диметил-пирролидин-2-он



В продуваемую азотом колбу на 50 мл, загруженную 1-бензил-3-(3,3-диметилбутил)-4,4-диметилпирролидин-2-оном (107 мг, 0,3723 ммоль), добавляли пропан-1-амин (3 мл) и этан-1,2-диамин (200 мкл, 2,992 ммоль). Раствор охлаждали до -30°C и добавляли полоску литиевой проволоки (4 см, разрезанной на 4 меньших куса и промытой гексаном для удаления излишка масла). Колбу снова снабжали

перегородкой, и реакционную смесь энергично перемешивали при небольшом нагревании до -20°C . В конечном итоге вокруг литиевой проволоки образовалась синяя окраска, которая на короткое время перешла в раствор, и реакционной смеси давали возможность перемешиваться до тех пор, пока раствор не становился темно-синего цвета (~ 20 мин). Добавляли воду (~ 15 мл), удаляли более крупные куски лития, смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 мин. Неочищенную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), объединенные органические экстракты промывали водой (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая неочищенный 3-(3,3-диметилбутил)-4,4-диметилпирролидин-2-он (115 мг, 157% (неочищенный продукт, содержащий примеси)) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 197,17796, найдено 198,1 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,58 мин (способ ЖХ В).

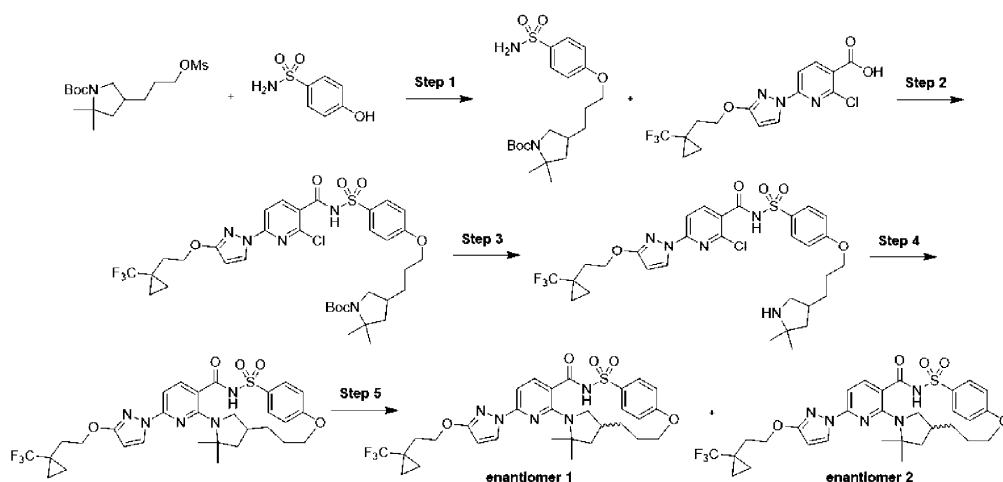
Стадия 4: (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутил)-4,4-диметил-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соль хлористоводородной кислоты) (соединение 98)



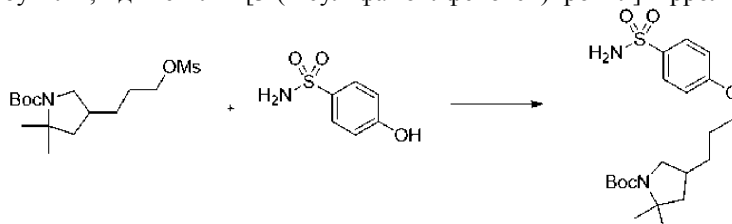
Во флакон объемом 4 мл вносили неочищенный 3-(3,3-диметилбутил)-4,4-диметилпирролидин-2-он (45 мг, 0,2281 ммоль), добавляли (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (25 мг, 0,05373 ммоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)дифенилфосфан (8 мг, 0,01383 ммоль), трис(дифенилиденацетон)дипалладий (0) (13 мг 0,01420 ммоль), карбонат цезия (25 мг, 0,07673 ммоль) и диоксан (1 мл). Свободное пространство над продуктом продували азотом, пробирку закрывали и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры неочищенную смесь разбавляли этилацетатом (~ 30 мл) и промывали 1,0 М водной лимонной кислотой (5 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток растворяли в минимальном количестве диметилсульфоксида (0,4-1 мл) и подвергали очистке с помощью ВЭЖХ (обращенная фаза C_{18} , 99:1-1:99 вода: ацетонитрил, модификатор хлористоводородная кислота). Затем фракции концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0%-70%) градиент этилацетата в гексанах, получая (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутил)-4,4-диметил-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соль хлористоводородной кислоты) (соединение 98) (4 мг, 11%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.42 (с, 1H), 7.66 (дд, $J=8.3, 3.2$ Гц, 1H), 7.52 (ддд, $J=22.6, 14.8, 8.2$ Гц, 2H), 7.03 (д, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.92 (д, $J=32.0$ Гц, 1H), 6.69 (д, $J=8.7$ Гц, 1H), 4.46-3.82 (м, 3H), 3.83-3.41 (м, 3H), 3.09 (с, 1H), 2.93 (д, $J=13.3$ Гц, 1H), 2.80-2.63 (м, 1H), 2.40-2.23 (м, 1H), 2.17-1.98 (м, 1H), 1.90-1.68 (м, 2H), 1.68-1.38 (м, 8H), 1.28 (д, $J=40.1$ Гц, 5H), 1.18 (д, $J=5.6$ Гц, 2H), 1.02-0.70 (м, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 610,33014, найдено 611,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,38 мин (способ ЖХ В).

Пример 25: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-18-окса-2 λ^6 -тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5,7,9,19,22-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 99) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-18-окса-2 λ^6 -тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5,7,9,19,22-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 100)



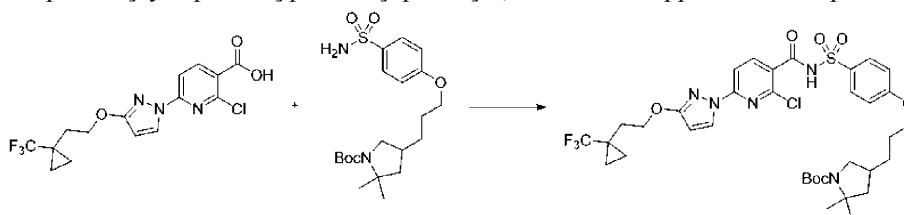
Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-(4-сульфамойлфеноксипропил)пирролидин-1-карбоксилат



В колбу на 50 мл добавляли 4-гидроксифенолсульфонамид (471,1 мг, 2,720 ммоль) и N, N-диметилформамид (13,69 мл). К смеси добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилат (912,4 мг, 2,720 ммоль) и карбонат калия (1,316 г, 9,520 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем нагревали до 50°C в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), объединяли органические слои, промывали водой (2×100 мл), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до коричневого остатка, который очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(4-сульфамойлфеноксипропил)пирролидин-1-карбоксилата (578,3 мг, 52%) в виде масла светло-оранжевого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.46 (т, J=8.0 Гц, 1H), 7.39-7.33 (м, 2H), 7.31 (с, 2H), 7.13 (д, J=7.8 Гц, 1H), 4.02 (т, J=6.0 Гц, 2H), 3.85-3.67 (м, 1H), 1.88 (дд, J=11.8, 6.6 Гц, 2H), 1.79-1.61 (м, 4H), 1.51 (дд, J=37.7, 5.8 Гц, 2H), 1.38 (с, 12H), 1.24 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 412,2032, найдено 413,3 (M+1)⁺; Время удержания: 0,71 мин (способ ЖХ А).

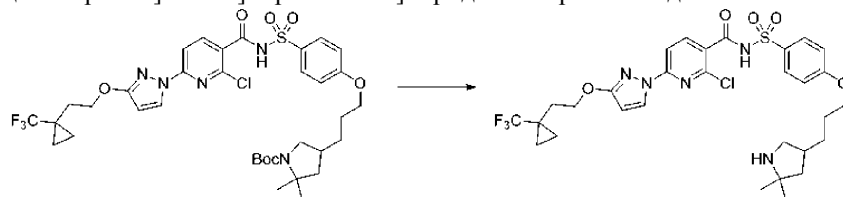
Стадия 2: трет-бутил 4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]феноксипропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



Во флаконе объемом 20 мл 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (790,2 мг, 2,103 ммоль) и карбонил диимидазол (341,0 мг, 2,103 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (6 мл) и перемешивали в течение 120 мин при 50°C с приоткрытой крышкой. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(4-сульфамойлфеноксипропил)пирролидин-1-карбоксилат (578,3 мг, 1,402 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (426,9 мг, 419,4 мкл, 2,804 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным хлоридом аммония, а после -сольевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, что давало очень плохое разделение. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, затем повторно очищали хроматографией на силикагеле с использованием неглубокого градиента от 100% дихлорметана до 20% метанола/дихлорметана, получая трет-бутил 4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]феноксипропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (953,1 мг, 88%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС-

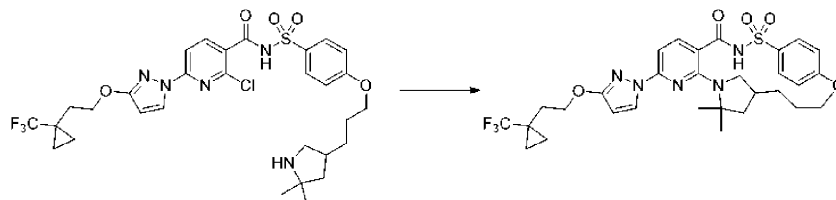
ИЭР m/z расч. 769,2524, найдено 770,1 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,49 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: 2-хлор-N-[4-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропокси]фенил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



трет-Бутил 4-[3-[4-[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]фенокси]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (953,1 мг, 1,237 ммоль) растворяли в дихлорметане (4,158 мл) и к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (6,471 г, 4,372 мл, 56,75 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре 60 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, растворяли в насыщенном водном бикарбонате натрия и этилацетате, содержащем небольшое количество метанола для обеспечения растворимости, и разделяли слои. Органический слой концентрировали на роторном испарителе с последующей сушкой в вакууме, получая 2-хлор-N-[4-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропокси]фенил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (738,1 мг, 89%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 669,19995, обнаружено 670,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,65 мин (способ ЖХ А).

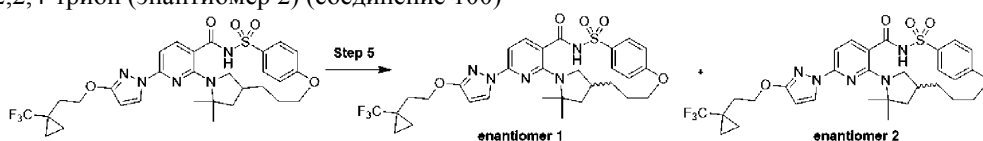
Стадия 4: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тия-3,9,11-триазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5,7,9,19,22-гексаен-2,2,4-трион (соединение 88)



К раствору 2-хлор-N-[4-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропокси]фенил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (738,1 мг, 1,101 ммоль) в диметилсульфоксиде (29,52 мл) добавляли карбонат калия (912,8 мг, 6,605 ммоль), фторид цезия (200,7 мг, 1,321 ммоль) и небольшое количество молекулярных сит 3 Å. Полученную смесь закрывали и нагревали до 130°C в течение 16 ч. Продолжали нагревание при 150°C в течение 16 ч. Нагревали до 170°C и перемешивали 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным хлоридом аммония и соевым раствором. Органическую фазу сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до желтовато-коричневого аморфного твердого вещества, которое очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, получая 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тия-3,9,11-триазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5,7,9,19,22-гексаен-2,2,4-трион (30 мг, 4%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.13 (с, 1H), 8.17 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.06 (д, J=7.8 Гц, 1H), 7.83 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.78 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.30 (дд, J=8.8, 2.4 Гц, 1H), 7.19 (дд, J=8.6, 2.4 Гц, 1H), 6.89 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.52 (д, J=12.1 Гц, 1H), 4.30 (т, J=7.0 Гц, 2H), 4.27-4.17 (м, 1H), 2.07 (т, J=7.1 Гц, 2H), 1.96 (с, 2H), 1.75 (с, 1H), 1.69 (д, J=12.2 Гц, 1H), 1.53 (с, 5H), 1.46 (с, 3H), 1.44-1.36 (м, 2H), 1.05 (с, 1H), 0.98-0.93 (м, 2H), 0.90-0.84 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 633,22327, найдено 634,1 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,28 мин (способ ЖХ В).

Стадия 5: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тия-3,9,11-триазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5,7,9,19,22-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 99) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тия-3,9,11-триазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5,7,9,19,22-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 100)



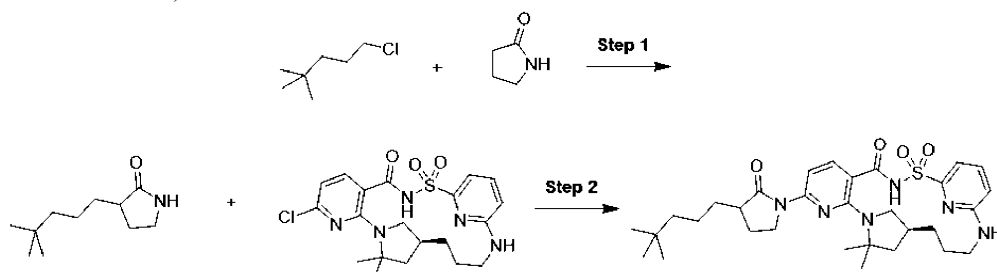
Рацемический 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тия-3,9,11-триазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5,7,9,19,22-гексаен-2,2,4-трион (27,2 мг, 0,04292 ммоль) подвергали хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с исполь-

зованием ChiralCel OD-H (колонка 250×10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 42% ацетонитрила/метанола (90:10)/58% диоксида углерода при 10 мл/мин в течение 8,0 мин (объем впрыска=70 мкл 24 мг/мл раствора в ацетонитриле/метаноле (90:10) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5,7,9,19,22-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 99) (10,22 мг, 75%) в виде белого твердого вещества;

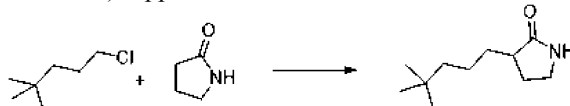
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.13 (с, 1Н), 8.17 (д, J=2.8 Гц, 1Н), 8.07 (д, J=8.4 Гц, 1Н), 7.83 (д, J=8.3 Гц, 1Н), 7.79 (д, J=8.8 Гц, 1Н), 7.31 (дд, J=8.8, 2.5 Гц, 1Н), 7.20 (дд, J=8.6, 2.4 Гц, 1Н), 6.90 (д, J=8.3 Гц, 1Н), 6.10 (д, J=2.8 Гц, 1Н), 4.52 (д, J=11.9 Гц, 1Н), 4.30 (т, J=7.1 Гц, 2Н), 4.26-4.16 (м, 1Н), 2.07 (т, J=7.1 Гц, 2Н), 1.96 (с, 2Н), 1.77-1.64 (м, 2Н), 1.55 (с, 1Н), 1.53 (с, 3Н), 1.48 (с, 1Н), 1.46 (с, 3Н), 1.38 (дд, J=22.7, 11.1 Гц, 2Н), 1.04 (д, J=8.2 Гц, 1Н), 0.99-0.92 (м, 2Н), 0.89 (д, J=11.6 Гц, 2Н), МС-ИЭР m/z расч. 633,22327, обнаружено 634,1 (M+1)⁺; Время удерживания: 2,25 мин (способ ЖХ В), и

в качестве второго элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5,7,9,19,22-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 100) (9,72 мг, 71%) в виде белого твердого вещества; МС-ИЭР m/z расч. 633,22327, обнаружено 634,1 (M+1)⁺; Время удерживания: 2,25 мин (метод ЖХ В).

Пример 26: получение (14S)-8-[3-(4,4-диметилпентил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 102)



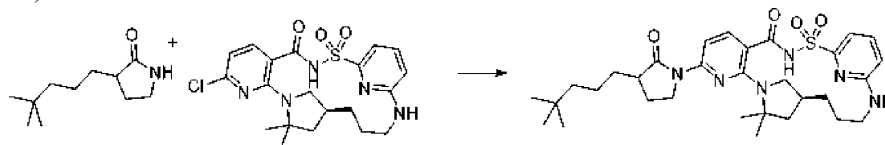
Стадия 1: 3-(4,4-диметилпентил)пирролидин-2-он



К раствору пирролидин-2-она (4,64 г, 54,52 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (300 мл) при -78°C по каплям добавляли 2,5 М раствор н-бутиллития в гексане (43,6 мл, 0,109 моль), и реакционный раствор перемешивали при этой температуре 1 час. Медленно добавляли раствор 1-хлор-4,4-диметилпентана (7,34 г, 54,52 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл). После завершения добавления раствор перемешивали при -78°C в течение 20 мин, прежде чем он постепенно нагревался до температуры окружающей среды. Добавляли 20% водный раствор хлорида аммония (100 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×150 мл), и объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексане, с получением 3-(4,4-диметилпентил)пирролидин-2-она (3,86 г, 39%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 7.51 (с, 1Н), 3.12 (м, 2Н), 2.15 (м, 2Н), 1.60 (м, 2Н), 1.29-1.11 (м, 5Н), 0.86 (с, 9Н). МС-ИЭР m/z расч. 183,16, найдено 184,2 (M+1)⁺. Время удержания: 4,66 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 2: (14S)-8-[3-(4,4-диметилпентил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 102)

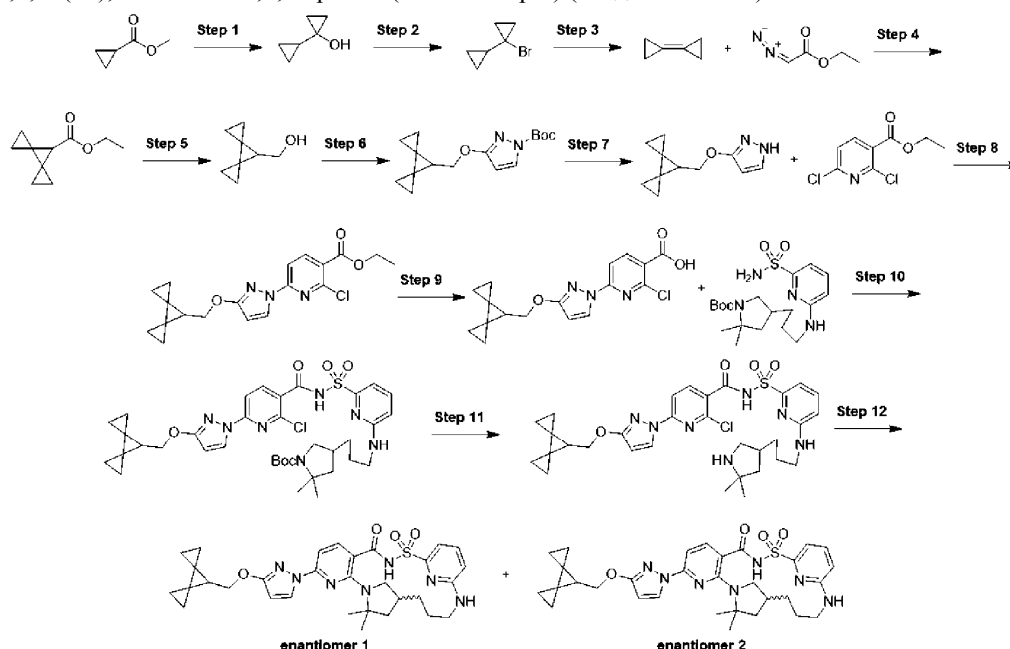


В ампулу объемом 4 мл загружали (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (25 мг, 0,05373 ммоль), 3-(4,4-диметилпентил)пирролидин-2-он (29 мг, 0,1582 ммоль) (неочищенный материал, чистота неизвестна), Pd₂(dba)₃ (10 мг, 0,01092 ммоль), ксантфос (6 мг, 0,01037 ммоль), карбонат цезия (87,52 мг, 0,2686 ммоль) и безводный диоксан (0,4 мл). Смесь продували азотом в течение 1-2 мин, закрывали

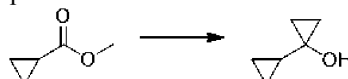
крышкой и перемешивали при 120°C в течение 21 ч. Реакционную смесь разбавляли диметилсульфоксидом (700 мкл), микрофильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 мин) и хлористоводородной кислоты в качестве модификатора. Собирали чистые фракции, добавляли немного солевого раствора и выпаривали органические растворители. Продукт экстрагировали дихлорметаном и органическую фазу сушили над сульфатом натрия. Выпаривание растворителей дает 8 мг твердого вещества. Продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 4 г) с использованием градиента метанола (от 0 до 5% за 30 мин) в дихлорметане. Чистые фракции собирали и растворители выпаривали с получением (14S)-8-[3-(4,4-диметилпентил)-2-оксипирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 102) (5,5 мг, 17%) в виде твердой смеси диастереомеров белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.42 (с, 1H), 7.68 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.61-7.48 (м, 2H), 7.04 (д, J=7.1 Гц, 1H), 6.96 (broad s, 1H), 6.70 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.08-3.72 (м, 3H), 3.10 (ушир. д, J=8.8 Гц, 1H), 2.94 (д, J=13.2 Гц, 1H), 2.74-2.60 (м, 2H), 2.33-2.18 (м, 1H), 2.10 (ушир. с, 1H), 1.86-1.66 (м, 4H), 1.65-1.44 (м, 9H), 1.37-1.15 (м, 6H), 0.87 (д, J=1.8 Гц, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 596,31445, найдено 597,4 (M+1)⁺. Время удержания: 2,29 мин (способ ЖХ В).

Пример 27: Синтез 8-[3-({диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}метокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 106) и 8-[3-({диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}метокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 107)



Стадия 1: 1-циклопропилциклопропанол

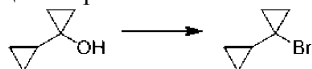


К раствору метилциклопропанкарбоксилата (75 г, 749,1 ммоль) в эфире (450 мл) добавляли изопроксид титана (IV) (55,3 мл, 187,4 ммоль). К смеси медленно добавляли этилмагнийбромид (1,6 л 1 М, 1,60 моль) в течение 2 ч. Добавление является экзотермическим и регулируется с помощью контроля скорости добавления и использования охлаждающей бани. Во время добавления температуру реакции поддерживали в пределах 21-26°C. После добавления смесь перемешивали еще 2 ч при температуре окружающей среды. Затем смесь охлаждали до -5°C, используя баню ацетон/сухой лед, и медленно гасили серной кислотой (970 г 10% мас./мас., 990 ммоль). Реакционную смесь охлаждали на бане сухой лед/ацетон, чтобы поддерживать температуру в реакционном сосуде ниже 0°C во время гашения. В процессе заделки образовывалось серо-пурпурное твердое вещество. После полного добавления водной серной кислоты смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Осадок фильтровали через целит, используя фритту среднего размера, и осадок промывали диэтиловым эфиром (900 мл). Фильтрат переносили в делительную воронку, и органическую фазу промывали солевым раствором (1 л), насыщенным бикарбонатом натрия (1 л) и солевым раствором (1 л). Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали через целит, и растворитель выпаривали на ротационном испарителе при 100 торр и водяная баня была установлена на 20°C. Неочищенный продукт хранили при -23°C в течение ночи и использовали без до-

полнительной очистки. Продукт, 1-циклопропилциклопропанол (61 г, 83%), как было обнаружено, содержал около 50% растворителя (тетрагидрофурана и $^1\text{PrOH}$) и в таком виде был использован на следующей стадии.

^1H ЯМР(400 МГц, хлороформ- d) δ 1,32 (тт, $J=8,2$, 5,1 Гц, 1H), 0,71-0,61 (м, 2H), 0,51-0,43 (м, 2H), 0,43-0,33 (м, 2H), 0,23-0,14 (м, 2H).

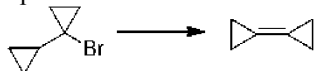
Стадия 2: 1-бром-1-циклопропил-циклопропан



Раствор трифенилфосфина (56,1 г, 213,9 ммоль) в дихлорметане (200 мл) охлаждали до -10°C . Добавляли раствор брома (11,0 мл, 214 ммоль) в дихлорметане (40 мл), и реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение дополнительных 15 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до -30°C и добавляли пиридин (3,3 мл, 41 ммоль). По каплям добавляли раствор 1-циклопропилциклопропанола (20,0 г, 204 ммоль), пиридина (17,3 мл, 214 ммоль) и дихлорметана (100 мл), поддерживая температуру от -15°C до -20°C . Через 30 мин добавление было завершено, и реакционной смеси давали постепенно нагреться до комнатной температуры. Затем реакционной смеси давали перемешиваться при 40°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (100 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и фазы разделяли. Органическую фазу последовательно промывали 1 М хлористоводородной кислотой (102 мл), затем насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали (30°C /вакуум на месте ~ 300 торр) для удаления большей части дихлорметана. Неочищенную реакционную смесь подвергали быстрой дистилляции ($40^\circ\text{C}/20$ торр) для удаления дополнительного количества дихлорметана. Твердый остаток (Ph_3PO и продукт) повторно нагревали и перегоняли ($50-60^\circ\text{C}/20$ торр) с получением 21,5 г (выход 65%) 1-бром-1-циклопропилциклопропана в виде мутной бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 1,61 (тт, $J=8,2$, 5,0 Гц, 1H), 1,07-1,02 (м, 2H), 0,78-0,66 (м, 2H), 0,67-0,51 (м, 2H), 0,35-0,21 (м, 2H).

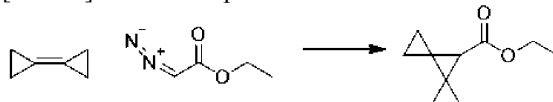
Стадия 3: циклопропилиденциклопропан



Раствор трет-бутоксид калия (16,7 г, 148,8 ммоль) в диметилсульфоксиде (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в трехгорлой круглодонной колбе на 250 мл. По каплям добавляли 1-бром-1-циклопропилциклопропан (20,0 г, 124,2 ммоль), и реакция сразу становилась темной, а затем коричневой. Реакция была умеренно экзотермической (поддерживали температуру от 18°C до 22°C с использованием бани с ледяной водой). Через 10 мин добавление было завершено. Баню с ледяной водой удаляли и реакционной смеси давали возможность перемешиваться при комнатной температуре. Через 90 мин реакционную смесь перегоняли в вакууме, используя перегонку от колбы к колбе. Перегонка происходила от 60°C до 80°C , от 40 до 100 торр. Дистиллят медленно собирался в приемнике, давая 18,2 г (7,3 г продукта в виде 42 мас.% раствора в трет-БуОН) бесцветной жидкости. Дистиллят дополнительно промывали водой (5×10 мл). Добавляли дихлорметан (4 г), и смесь сушили над сульфатом магния, фильтровали (промывая двумя дополнительными порциями по 3 г дихлорметана каждая) с получением 17,30 г (6,9 г продукта в виде 39,6 мас.% раствора в дихлорметане; выход 69%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 1,19 (с, 8H). ^1H ЯМР подтверждает присутствие дихлорметана и небольшого количества трет-бутаиола.

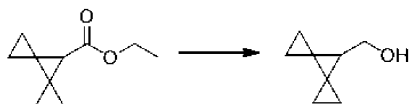
Стадия 4: этил диспиро[2.0.2.1]гептан-7-карбоксилат



К раствору циклопропилиденциклопропана (49,5 г, 617,8 ммоль) в дихлорметане (110 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли ацетат родия (II) (4,2 г, 9,503 ммоль). К смеси при 0°C добавляли этил-2-диазоацетат (106,8 мл, 1,016 моль) с использованием набора шприцевого насоса со скоростью добавления 0,02 мл/мин (1,2 мл/ч). Добавление было непрерывным в течение 89 ч. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через слой диоксида кремния, промывая трижды по 150 мл дихлорметана. Летучие материалы удаляли под вакуумом с получением неочищенного темно-желтого масла, этил диспиро[2.0.2.1]гептан-7-карбоксилата (100 г, 97%, содержит $\sim 20\%$ дихлорметана, диэтил(Е)-бут-2-энедиоата и диэтил(З)-бут-2-энедиоата в качестве загрязнителей), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^1H ЯМР(400 МГц, хлороформ- d) δ 4,13 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,23 (с, 1H), 1,24 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,08-0,93 (м, 4H), 0,90-0,82 (м, 2H), 0,77 (ддд, $J=8,2$, 5,0, 3,5 Гц, 2H).

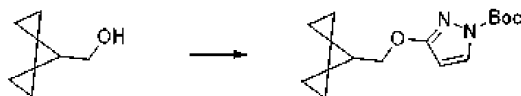
Стадия 5: диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил метанол



К суспензии алюмогидрида лития (7,8 г, 200,2 ммоль) в диэтиловом эфире (300 мл), охлажденной на бане с ледяной водой, медленно добавляли этилдиспиро[2.0.2.1]гептан-7-карбоксилат (10,77 г, 64,79 ммоль). Смеси дают нагреться до легкого кипения с обратным холодильником во время добавления и продолжают перемешивать при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали на бане с ледяной водой и медленно гасили добавлением воды (8,0 мл, 440 ммоль), затем гидроксида натрия (8,0 мл 2 М, 16 ммоль) и затем воды (24,0 мл, 1,33 моль). Светло-желтую суспензию фильтровали через целит и промывали 3 раза 150 мл метил-трет-бутилового эфира. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая 8,87 г прозрачного масла, диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметанола (8,87 г, количественный выход).

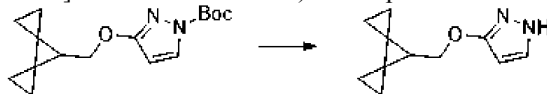
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 3,71 (дд, $J=6,7, 5,5$ Гц, 2H), 1,76-1,65 (м, 1H), 1,46 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 0,87 (к, $J=1,9$ Гц, 4H), 0,72-0,61 (м, 2H), 0,60-0,50 (м, 2H).

Стадия 6: трет-бутил 3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил метокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилат



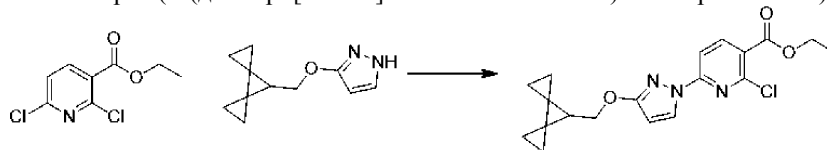
Раствор диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметанола (1,36 г, 11,0 ммоль), трет-бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилата (2,3 г, 12 ммоль) и трифенилфосфина (3,2 г, 12 ммоль) в тетрагидрофуран (28 мл) охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли диизопропилазодикарбоксилат (2,4 мл, 12 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-20% этилацетата в гексане с получением трет-бутил-3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил метокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (1,57 г, выход 49%) в виде бесцветного масла. МС-ИЭР m/z расч. 290,16306, найдено 291,3 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0,76 мин (способ ЖХ А).

Стадия 7: 3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол



Раствор трет-бутил 3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил метокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (1,57 г, 5,41 ммоль) и трифторуксусной кислоте (2,2 мл, 29 ммоль) в дихлорметане (20 мл) перемешивали в течение трех часов. Летучие вещества удаляли в вакууме, остаток подщелачивали насыщенным водным бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением 3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол (0,94 г, выход 91%) в виде бледно-желтое масло. МС-ИЭР m/z расч. 190,11061, найдено 191,1 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0,52 мин (способ ЖХ А).

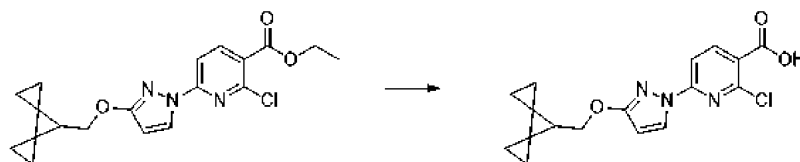
Стадия 8: этил-2-хлор-6-(3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинат



Смесь 3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразола (0,94 г, 4,9 ммоль), этил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (1,15 г, 5,23 ммоль), карбоната калия (0,83 г, 6,0 ммоль) и 1,4-дизабизикло[2.2.2]октана (0,12 г, 1,1 ммоль) в диметилсульфоксиде (16 мл) перемешивали в течение 24 ч. Реакцию разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали соевым раствором и водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя градиентом от 0 до 20% этилацетата в гексане, с получением этил 2-хлор-6-(3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил) никотинат (1,39 г, выход 75%) в виде бесцветного твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,36 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,96 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,41 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,30 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,94 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 1,42 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,02-0,89 (м, 4H), 0,75-0,65 (м, 2H), 0,65-0,53 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 373,11932, найдено 374,2 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0,87 мин (способ ЖХ А).

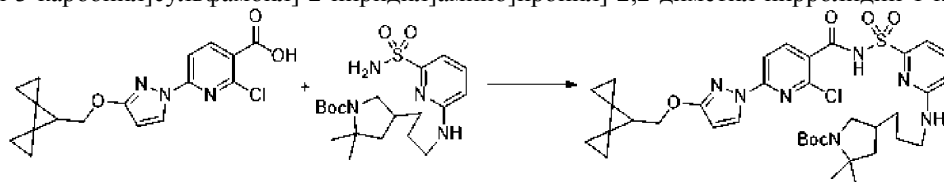
Стадия 9: 2-хлор-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



Раствор этил 2-хлор-6-(3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1H-пиразол-1-ил) никотината (1,39 г, 3,72 ммоль) и гидроксида натрия (7,5 мл 1 М раствор, 7,5 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) и этаноле (3 мл) перемешивали в течение 90 мин. Летучие вещества удаляли под вакуумом и добавляли воду. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли хлористоводородную кислоту (7,5 мл 1 М раствора, 7,5 ммоль). Реакцию разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 2-хлор-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (1,16 г, выход 82%) в виде бесцветного твердого вещества.

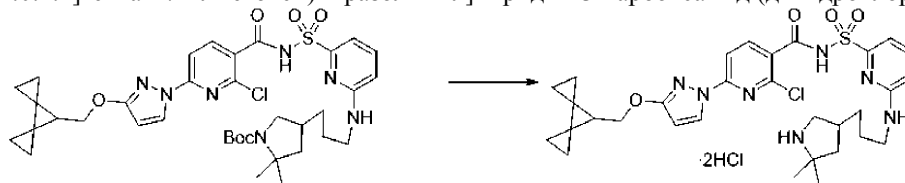
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.41 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 8.38 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.73 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.19 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 4.27 (д, $J=7.0$ Гц, 2H), 1.93 (т, $J=7.0$ Гц, 1H), 0.97-0.79 (м, 4H), 0.76-0.66 (м, 2H), 0.65-0.56 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 345,088, обнаружено 346,1 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0,73 мин (способ ЖХ А).

Стадия 10: трет-бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



Во флакон объемом 100 мл вносили в атмосфере азота 2-хлор-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (300 мг, 0,8676 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (4 мл). Добавляли карбонил диимидазол (214 мг, 1,320 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч. В отдельном сосуде объемом 20 мл, поддерживаемом в атмосфере азота, раствор трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (358 мг 0,8678 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли через шприц к раствору активированного сложного эфира. Добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,29 мл, 1,939 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Растворитель выпаривали, а остаток обрабатывали водой (50 мл), этилацетатом (50 мл) и хлористоводородной кислотой (1 мл, 6 М, 6,000 ммоль). Две фазы разделяли. Водную фазу далее экстрагировали этилацетатом (25 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и растворители выпаривали. Продукт растворяли в дихлорметане и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата (от 0 до 100% в течение 30 мин) в гексане. Собирали чистые фракции и растворители выпаривали с получением 408 мг продукта в виде твердой пены. ЖХМС показала, что материал содержал 6% исходной карбоновой кислоты. Продукт очищали второй раз, используя тот же метод, с получением трет-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (364 мг, 57%) в виде бесцветной смолы. МС-ИЭР m/z расч. 739,2919, обнаружено 740,3 ($M+1$) $^+$. Время удержания: 2,45 мин (способ ЖХ В).

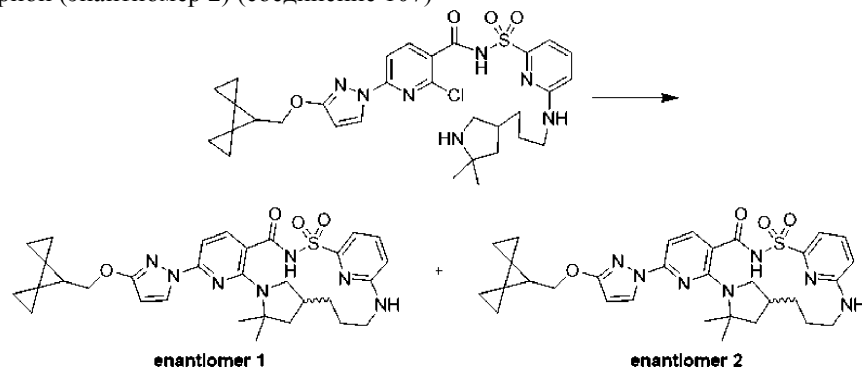
Стадия 11: 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль)



В круглодонную колбу объемом 100 мл вносили трет-бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (364 мг, 0,4917 ммоль), дихлорметан (5 мл) и хлористоводородную кислоту (0,5 мл 4 М, 2,000 ммоль) (4М в диоксане). Флакон закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляли дополнительное количество хлористоводородной кислоты (0,5 мл 4 М, 2,000 ммоль) и смесь перемешивали еще час. Летучие вещества удаляли на ротаторном испарителе в вакууме при комнатной температуре. Остаток растирали с дихлорметаном/гексанами и растворители выпаривали. Операцию повторяли до получения белого твердого вещества. Сушка в вакууме дает 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-

пиридил]сульфонил]-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (325 мг, 93%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 639,23944, обнаружено 640,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,58 мин (способ ЖХ В).

Стадия 12: 8-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 106) и 8-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 107)



В круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную магнитной мешалкой, загружали в атмосфере азота 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпиirroлидин-3-ил) пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (325 мг, 0,4557 ммоль), безводный NMP (3 мл), карбонат калия (269 мг, 1,946 ммоль) (свежемолотый в ступке) и фторид цезия (70 мг, 0,4608 ммоль). Смесь энергично перемешивали при 140°C в атмосфере азота в течение 15 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и подкисляли, медленно добавляя хлористоводородную кислоту (500 мкл 6 М, 3,000 ммоль, конечный pH 4-5). Полученное твердое вещество фильтровали и недолго сушили на воздухе. Твердое вещество растворяли в дихлорметане/этилацетате (общий объем 75 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая раствор, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента метанола (от 0 до 5% за 30 мин) в дихлорметане. Выпаривание растворителей дает рацемический 8-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 105) (102 мг, 36%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.51 (с, 1H), 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.58 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.05 (уширенный д, J=7.2 Гц, 1H), 6.97 (с, 1H), 6.92 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.11 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.24 (д, J=7.0 Гц, 2H), 4.0-3.85 (м, 1H), 3.15 (ушир. с, 1H), 2.95 (ушир. д, J=13.3 Гц, 1H), 2.75-2.65 (м, 1H), 2.12 (ушир. с, 1H), 1.91 (т, J=7.0 Гц, 1H), 1.89-1.67 (м, 2H), 1.67-1.41 (м, 9H), 1.37-1.26 (м, 1H), 0.97-0.81 (м, 4H), 0.74-0.65 (м, 2H), 0.66-0.53 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 603,26276, обнаружено 604,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,26 мин (способ ЖХ В).

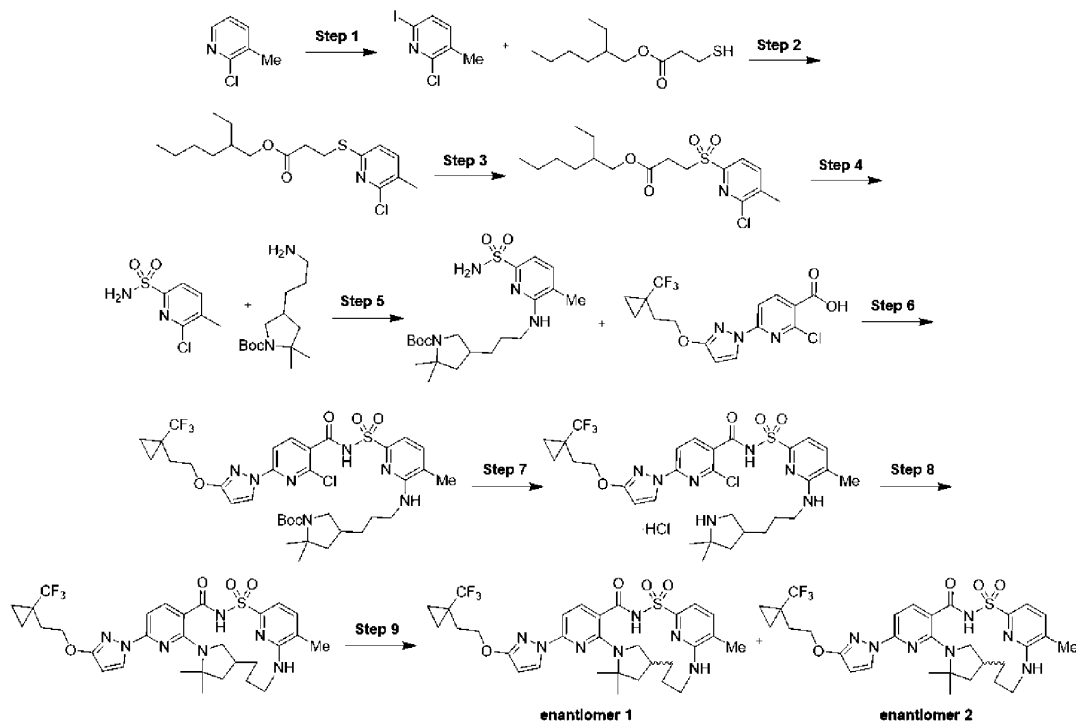
Этот рацемический материал (97 мг) подвергали хиральному разделению СКЖХ (колонка ChiralPak AS-H (250×10 мм), 5 мкм, 35°C, подвижная фаза 38% ацетонитрил: метанол (90:10 без модификатора), 62% диоксида углерода, 10 мл/мин, 24 мг/мл в ацетонитриле: метаноле (90:10 без модификатора), объем инъекции 70 мкл, 100 бар). Собирали первый элюируемый энантиомер, растворители выпаривали, а остаток растирали в дихлорметане/гексане. Выпаривание дает 8-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 106) (46 мг, 32%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.50 (с, 1H), 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.57 (т, J=7.8 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.98 (уширенный д, J=7.3 Гц, 1H), 6.91 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.23 (д, J=7.0 Гц, 2H), 3.99-3.82 (м, 1H), 3.15 (ушир. с, 1H), 2.95 (ушир. д, J=13.4 Гц, 1H), 2.80-2.62 (м, 1H), 2.12 (ушир. с, 1H), 1.91 (т, J=7.0 Гц, 1H), 1.89-1.68 (м, 2H), 1.68-1.44 (м, 9H), 1.38-1.24 (м, 1H), 0.98-0.81 (м, 4H), 0.75-0.64 (м, 2H), 0.66-0.53 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 603,26276, обнаружено 604,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,27 мин (способ ЖХ Е). Второй энантиомер для элюирования собирали, растворители выпаривали и остаток растирали в дихлорметане/гексанах. Выпаривание дает 8-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 107) (43 мг, 31%).

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12.50 (с, 1H), 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.57 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.98 (уширенный д, J=8.5 Гц, 1H), 6.91 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.23 (д, J=7.0 Гц, 2H), 4.02-3.82 (м, 1H), 3.23-3.06 (м, 1H), 2.95

(ушир. д, $J=13.1$ Гц, 1H), 2.80-2.62 (м, 1H), 2.12 (ушир. с, 1H), 1.91 (т, $J=7.0$ Гц, 1H), 1.88-1.68 (м, 2H), 1.68-1.42 (м, 9H), 1.39-1.24 (м, 1H), 0.96-0.81 (м, 4H), 0.74-0.64 (м, 2H), 0.64-0.53 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 603,26276, обнаружено 604,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,27 мин (метод ЖХ В).

Пример 28: получение 12,12,20-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 114) и 12,12,20-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 115)



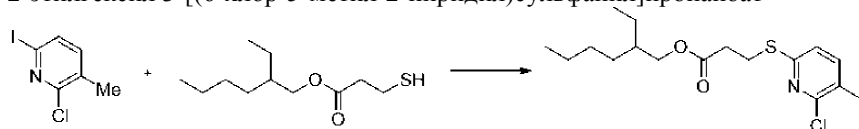
Стадия 1: 2-хлор-6-йод-3-метилпиридин



Раствор 2-(диметиламино)этанола (13,02 г, 14,7 мл, 146,1 ммоль) в гексане (120 мл) охлаждали до -5°C и обрабатывали бутиллитием (132 мл 2,5 М в гексане, 330,0 ммоль) в течение период 45 мин. Колбу выдерживали при температуре от -5 до 0°C в течение 1 ч, затем охлаждали до -78°C. По каплям в течение 30 мин добавляли раствор 2-хлор-3-метилпиридина (7 г, 54,87 ммоль) в гексане (70 мл+10 мл промывки) и смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. По каплям в течение примерно 1 ч добавляли раствор йода (56 г, 11,36 мл, 220,6 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) и реакционную смесь оставляли для постепенного нагревания до комнатной температуры в течение ночи. Смесь охлаждали на ледяной бане и медленно гасили водой (250 мл). Перенесли в делительную воронку на 1000 мл и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×250 мл), и органические слои объединяли, промывали водой, содержащей 10% водный тиосульфат натрия (органический слой становился прозрачным), водой (200 мл) и соевым раствором (200 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле на колонке 220 г, элюируя от 0% до 15% этилацетата в гептанах, с получением чистых и смешанных фракций. Смешанные фракции дополнительно очищали хроматографией на силикагеле на колонке 120 г, элюируя от 0% до 15% этилацетата в гептанах, затем растирали в гептане, сушили и объединяли с предыдущими чистыми фракциями из первой колонки с силикагелем с получением 2-хлор-6-йод-3-метилпиридин (9,7 г, 68%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) ppm 2.32 (с, 3H), 7.18 (д, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.56 (д, $J=7.6$ Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 252,9155, обнаружено 254,0 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,71 мин (способ ЖХ Н).

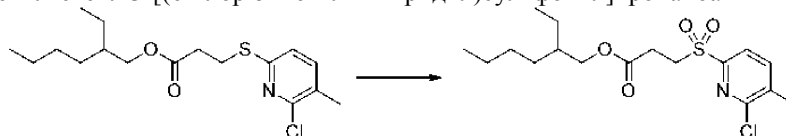
Стадия 2: 2-этилгексил 3-[(6-хлор-5-метил-2-пиридил)сульфанил]пропаноат



Раствор 2-хлор-6-иод-3-метилпиридина (15,4 г, 60,76 ммоль) и диизопропилэтиламина (15,73 г, 21,2 мл, 121,7 ммоль) в толуоле (300 мл) дегазировали барботированием азота в течение 10 мин. Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (1,7 г, 1,856 ммоль), ксантофос (2,1 г, 3,629 ммоль) и 2-этилгексил-3-сульфанилпропаноат (14,6 г, 66,86 ммоль) и смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Остаток концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле на колонке 220 г, элюируя от 0% до 20% этилацетата в гептанах, с получением 2-этилгексил-3-[(6-хлор-5-метил-2-пиридил)сульфанил]пропаноата (15,8 г, 76%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) ppm 0.88 (т, J=7.3 Гц, 6H), 1.20-1.44 (м, 9H), 2.30 (с, 3H), 2.77 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.40 (т, J=6.9 Гц, 2H), 3.97-4.06 (м, 2H), 7.00 (д, J=7.9 Гц, 1H), 7.33 (д, J=7.9 Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 343,912, обнаружено 344,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,76 мин (способ ЖХ I).

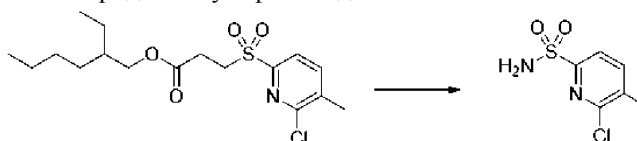
Стадия 3: 2-этилгексил 3-[(6-хлор-5-метил-2-пиридил)сульфонил]пропаноат



М-хлорпербензойную кислоту (21,6 г, 96,38 ммоль) медленно добавляли к раствору 2-этилгексил-3-[(6-хлор-5-метил-2-пиридил)сульфанил]пропаноата (15,8 г, 45,94 ммоль) в дихлорметане (135 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 ч. Добавляли этилацетат (500 мл) и полученную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (250 мл), затем 0,5 М раствором гидроксида натрия (2×250 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле на колонке 220 г, элюируя от 0% до 40% этилацетата в гептанах, с получением 2-этилгексил-3-[(6-хлор-5-метил-2-пиридил)сульфонил]пропаноата (12,36 г, 72%) в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) ppm 0.82-0.94 (м, 6H), 1.20-1.41 (м, 9H), 2.49 (с, 3H), 2.78-2.89 (м, 2H), 3.66-3.76 (м, 2H), 4.01 (дд, J=6.0, 1.9 Гц, 2H), 7.77-7.84 (м, 1H), 7.89-7.96 (м, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 375,911, обнаружено 376,1 (M+1)⁺; Время удержания: 2,43 мин (способ ЖХ I).

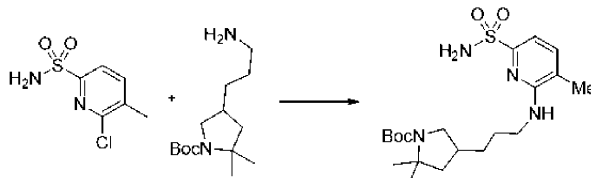
Стадия 4: 6-хлор-5-метилпиридин-2-сульфонамид



Метоксид натрия (7,1 г, 131,4 ммоль) добавляли к раствору 2-этилгексил-3-[(6-хлор-5-метил-2-пиридил)сульфонил]пропаноата (12,36 г, 32,88 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) и метанол (35 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого промежуточного продукта. К этому промежуточному продукту добавляли гидросиламин-О-сульфоновую кислоту (7,4 г, 65,43 ммоль) и ацетат натрия (8,1 г, 98,74 ммоль) в воде (240 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем на колонке 120 г, элюируя от 20% до 80% этилацетата в гептанах, с получением 6-хлор-5-метилпиридин-2-сульфонамида (5,9 г, 86%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) ppm 2.40 (с, 3H), 7.59 (с, 2H), 7.82 (д, J=7.6 Гц, 1H), 8.04 (д, J=7.6 Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 206.65, найдено 207.1 (M+1)⁺; Время удержания: 1.44 мин (способ ЖХ I).

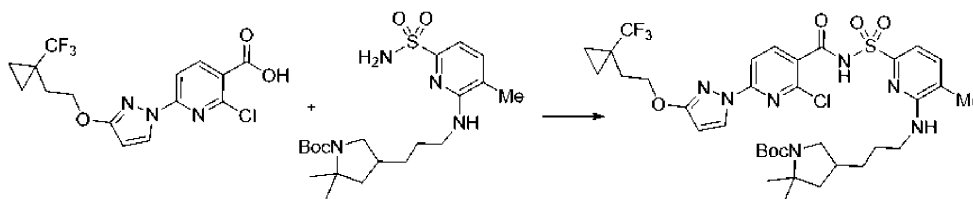
Стадия 5: трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-[(3-метил-6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат:



Во флаконе на 5 мл для микроволновой печи 6-хлор-5-метилпиридин-2-сульфонамид (460 мг, 2,226 ммоль), трет-бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (380 мг, 1,482 ммоль) и диизопропилэтиламин (1,3 мл, 7,463 ммоль) растворяли в n-BuOH (3 мл). Сосуд герметично закрывали и перемешивали при 160°C в течение ночи. Смесь фильтровали и непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C₁₈): градиент 1-99% ацетонитрила в воде/модификаторе хлористоводородной кислоты (15 мин) с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(3-метил-6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (130 мг, 21%). МС-ИЭР m/z расч. 426,23007, обнаружено 427,36 (M+1)⁺; Время удержания: 1,36 мин (способ ЖХ В).

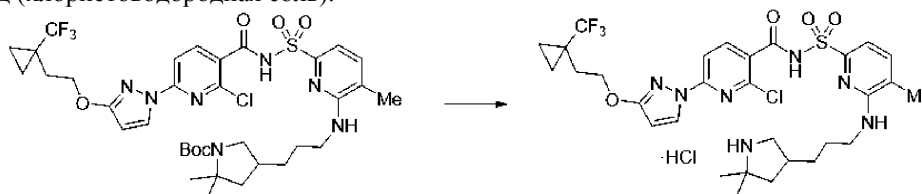
Стадия 6: трет-бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-

ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-3-метил-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат:



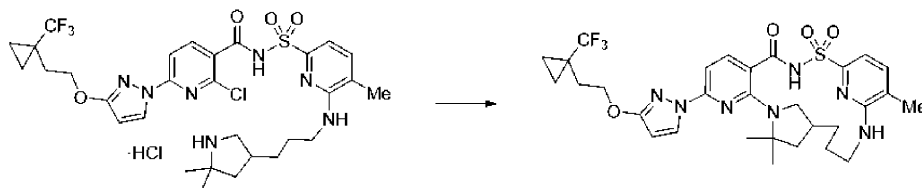
Во флаконе на 20 мл для микроволновой печи 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-3-метил-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (345 мг, 0,9182 ммоль) и карбонил диимидазол (150 мг, 0,9251 ммоль) откачивали/заполняли азотом (3 раза). Добавляли сухой тетрагидрофуран (4 мл) и смесь перемешивали в течение 90 мин при 50°C. Затем раствор трет-бутил-4-[3-[(3-метил-6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (260 мг, 0,6095 ммоль) и добавляли 1,8-дизабикло[5.4.0]ундец-7-ен (228 мкл, 1,525 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1М раствором лимонной кислоты, а после - соевым раствором. Органический экстракт сушили, упаривали и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C₁₈): градиент ацетонитрила в воде/модификаторе хлористоводородной кислоте 1-99% (15 мин) с получением трет-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-3-метил-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (290 мг, 61%) МС-ИЭР m/z расч. 783,27924, обнаружено 784,31 (M+1)⁺; Время удержания: 2,42 мин (метод ЖХ В).

Стадия 7: 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-5-метил-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (хлористоводородная соль):



Раствор трет-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-3-метил-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (290 мг, 0,3698 ммоль) в дихлорметане (6 мл) обрабатывали хлористоводородной кислотой (4М в диоксане) (3 мл 4 М, 12,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь упаривали досуха при пониженном давлении с получением 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-5-метил-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (гидрохлоридная соль) (265 мг, 99%). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

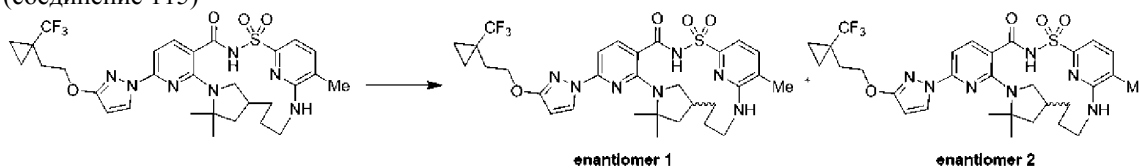
Стадия 8: 12,12,20-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион:



В 5 мл флаконе для микроволновой печи смесь 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-5-метил-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (гидрохлоридная соль) (265 мг), карбоната калия (260 мг, 1,881 ммоль), фторида цезия (87 мг 0,5727 ммоль) и 4 Å MS (300 мг) откачивали/повторно заполняли азотом (3 раза). Добавляли диметилсульфоксид (6 мл), и смесь перемешивали при 140°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C₁₈): градиент 1-99% ацетонитрила в воде/модификаторе хлористоводородной кислоте (15 мин) с получением 12,12,20-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (100 мг, 42%). ИЭР-МС m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,31 (M+1)⁺.

Стадия 9: 12,12,20-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 114) и 12,12,20-триметил-8-(3-{2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 115)



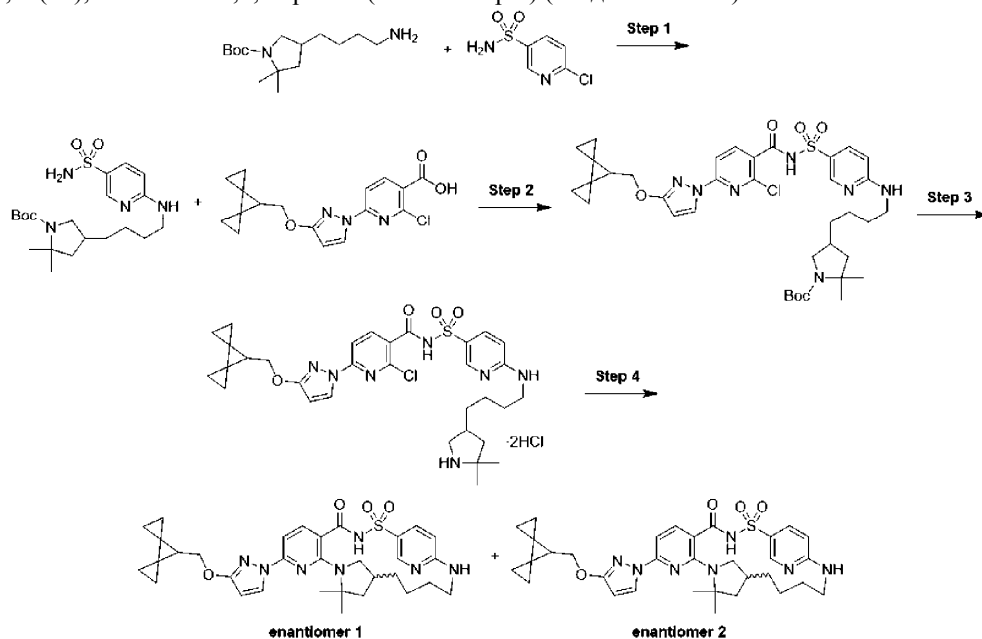
Рацемический 12,12,20-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (100 мг, 0,07052 ммоль) подвергали хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (250×10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 18% метанола (20 mM NH₃)/82% диоксида углерода при 10 мл/мин в течение 8,0 мин (объем впрыска=70 мкл 24 мг/мл раствора в метаноле/диметилсульфоксиде (90:10)) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 12,12,20-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 114) (25,8 мг, 10%);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.08 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.51 (д, J=7.3 Гц, 1H), 7.42 (д, J=7.3 Гц, 1H), 7.24-7.27 (м, 1H), 5.90 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.56 (с, 1H), 4.39 (т, J=7.2 Гц, 2H), 3.93 (с, 1H), 3.44-3.32 (м, 1H), 3.23 (д, J=19.8 Гц, 1H), 3.06 (т, J=9.3 Гц, 1H), 2.72-2.53 (м, 1H), 2.14 (с, 3H), 2.09 (т, J=7.2 Гц, 3H), 1.25 (с, 2H), 1.05-0.99 (м, 2H), 0.81 (дд, J=12.6, 6.6 Гц, 1H), 0.74 (т, J=3.1 Гц, 2H), две метильные группы и одна C-H перекрываются остаточной водой; МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,34 (M+1)⁺; Время удержания: 2,25 мин (способ ЖХ А), и

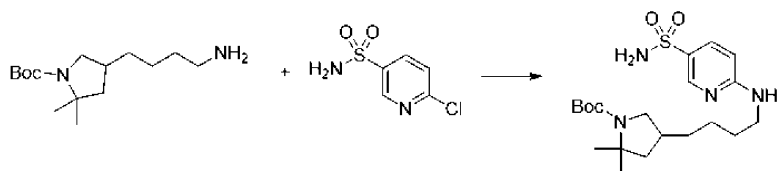
в качестве второго элюируемого энантиомера 12,12,20-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 115) (24,7 мг, 25%);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.09 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.52 (д, J=7.3 Гц, 1H), 7.43 (д, J=7.4 Гц, 1H), 7.28 (с, 1H), 5.91 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.58 (д, J=8.1 Гц, 1H), 4.39 (т, J=7.2 Гц, 2H), 3.97 (д, J=5.8 Гц, 1H), 3.43-3.31 (м, 1H), 3.28-3.15 (м, 1H), 3.06 (т, J=9.8 Гц, 1H), 2.65 (д, J=3.6 Гц, 1H), 2.14 (с, 3H), 2.09 (т, J=7.2 Гц, 3H), 1.25 (с, 2H), 1.04-1.00 (м, 2H), 0.82 (д, J=8.2 Гц, 2H), 0.74 (т, J=3.2 Гц, 2H). Две Me-группы и одна C-H перекрываются остаточной водой; МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,31 (M+1)⁺; Время удержания: 0,85 мин (метод ЖХ А).

Пример 29: получение 8-[3-(4-диспирило[2.0.2.1]гептан-7-ил)метокси]-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,21-пентаазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 120) и 8-[3-(4-диспирило[2.0.2.1]гептан-7-ил)метокси]-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,21-пентаазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 121)

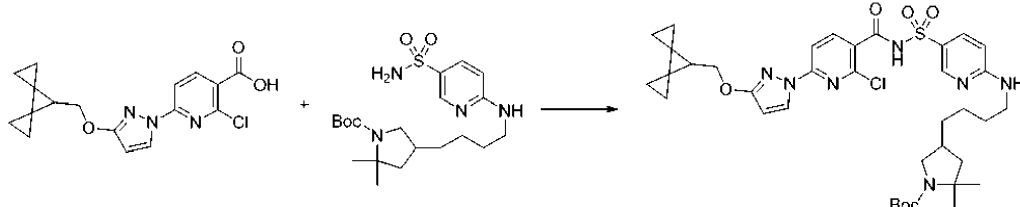


Стадия 1: трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-[(5-сульфамойл-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилат



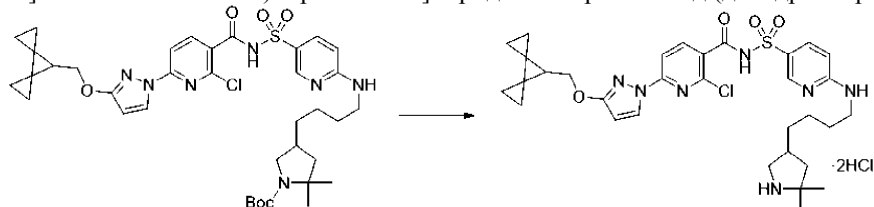
В круглодонную колбу объемом 100 мл загружали в атмосфере азота трет-бутил-4-(4-аминобутил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,33 г, 4,918 ммоль), 6-хлорпиридин-3-сульфонамид (945 мг, 4,906 ммоль), безводный диметилсульфоксид (15 мл) и карбонат калия (695 мг, 5,029 ммоль) (только что измельченный в ступке), и смесь перемешивали при 100°C в течение 20 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл). Две фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл), и объединенные экстракты промывали солевым раствором (40 мл). После сушки над сульфатом натрия и упаривания остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 80 г), используя градиент этилацетата (от 0 до 100% в течение 30 мин) в гексане. Выпаривание растворителей дает трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-[(5-сульфамойл-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилат (1,165 г, 56%) в виде грязно-белой твердой пены. МС-ИЭР m/z расч. 426,23007, обнаружено 427,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,4 мин (способ ЖХ В).

Стадия 2: трет-бутил 4-[4-[[5-[[2-хлор-6-[3-(диспиرو[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



Во флакон объемом 100 мл вносили в атмосфере азота 2-хлор-6-[3-(диспиرو[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (355 мг, 1,027 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (5 мл). Добавляли карбонил диимидазол (183 мг, 1,129 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 3,5 ч. В отдельном сосуде объемом 20 мл, поддерживаемом в атмосфере азота, раствор трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-[(5-сульфамойл-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилата (438 мг, 1,027 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2,5 мл) приготавливали и добавляли через шприц к раствору активированного сложного эфира. Добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,35 мл, 2,340 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Растворитель выпаривали, а остаток обрабатывали водой (50 мл), этилацетатом (50 мл) и хлористоводородной кислотой (1 мл, 6 М, 6,000 ммоль). Две фазы разделяли. Водную фазу далее экстрагировали этилацетатом (25 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и растворители выпаривали. Продукт растворяли в дихлорметане и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (золотая колонка 40 г), используя градиент этилацетата (от 0 до 100% в течение 30 мин) в гексане. Фракции чистого продукта собирали и растворители выпаривали с получением трет-бутил-4-[4-[[5-[[2-хлор-6-[3-(диспиرو[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (467 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 753,30756, обнаружено 754,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,34 мин (способ ЖХ В).

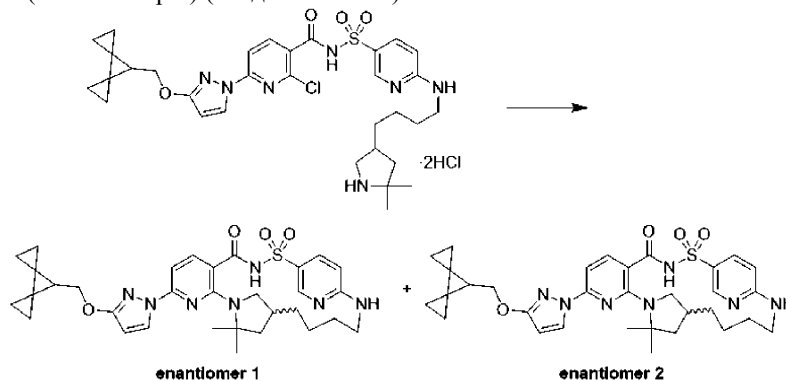
Стадия 3: 2-хлор-N-[[6-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутиламино]-3-пиридил]сульфонил]-6-[3-(диспиرو[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль).



В круглодонную колбу на 100 мл загружали трет-бутил-4-[4-[[5-[[2-хлор-6-[3-(диспиرو[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (467 мг, 0,6191 ммоль), дихлорметан (6 мл) и хлористоводородную кислоту (0,63 мл 4 М, 2,520 ммоль) (4М в диоксане). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество хлористоводородной кислоты (0,5 мл 4 М, 2,000 ммоль) и смесь перемешивали еще час. Летучие вещества удаляли выпариванием под вакуумом. Остаток растирали с дихлорметаном/гексанами и растворители выпаривали. Эту операцию повторяли до получения белого твердого вещества. Сушка в вакууме дает 2-хлор-N-[[6-[4-(5,5-

диметилпирролидин-3-ил)бутиламино]-3-пиридил]сульфонил]-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (420 мг, 93%) в виде белого твердого вещества. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 653,2551, обнаружено 654,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,58 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: 8-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,19,21-пентаазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 120) и 8-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,19,21-пентаазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 121)



В круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную магнитной мешалкой, загружали в атмосфере азота 2-хлор-N-[[6-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутиламино]-3-пиридил]сульфонил]-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (420 мг, 0,5776 ммоль), безводный NMP (5 мл), карбонат калия (343 мг, 2,482 ммоль) (свежемолотый в ступке) и фторид цезия (89 мг, 0,5859 ммоль). Смесь интенсивно перемешивали на сухой бане при 145°C в атмосфере азота в течение 13 ч, затем при 165°C в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (30 мл) и подкисляли, медленно добавляя хлористоводородную кислоту (600 мкл 6 М, 3,600 ммоль) (конечный pH 4-5). Полученное твердое вещество фильтровали и недолго сушили на воздухе. Твердое вещество растворяли в дихлорметане/этилацетате (общий объем 50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением раствора, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка с золотом 24 г) с использованием градиента метанола (от 0 до 5% за 30 мин) в дихлорметане. Выпаривание растворителей, растирание в смеси дихлорметан/гексаны и выпаривание растворителей снова дали рацемический продукт (79 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. Этот рацемический материал подвергали хиральной СКЖ-хроматографии (ChiralPak AS-H (250×10 мм), колонка 5 мкм; подвижная фаза 38% ацетонитрил/метанол (90:10, без модификатора), 62% диоксида углерода, 10 мл/мин; концентрация 24 мг/мл в ацетонитриле/метаноле/диметилсульфоксиде (80:10:10; без модификатора); объем впрыска=70 мкл, 100 бар). Первым элюированным энантиомером был 8-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,19,21-пентаазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 120) (25 мг, 14%), белое твердое вещество.

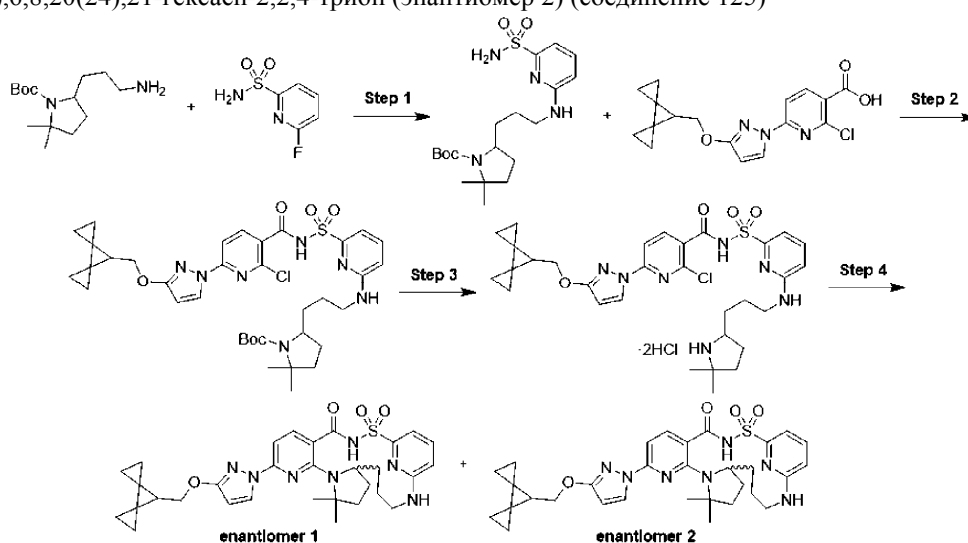
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.13 (broad s, 1H, exchangeable by D₂O), 8.50 (ушир. с, 1H), 8.17 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.88-7.70 (м, 2H), 7.34 (ушир. с, 1H, exch.), 6.90 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.57 (д, J=9.1 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.23 (д, J=7.0 Гц, 2H), 2.54 (с, 4H), 2.08 (ушир. с, 2H), 1.91 (т, J=7.0 Гц, 1H), 1.73 (д, J=10.4 Гц, 1H), 1.57-1.53 (м, 9H), 1.34-1.15 (м, 1H), 1.05 (ушир. с, 2H), 0.95-0.83 (м, 4H), 0.75-0.64 (м, 2H), 0.59 (д, J=9.0 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 617,27844, обнаружено 618,4 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,15 мин (способ ЖХ В).

Вторым элюированным энантиомером был 8-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,19,21-пентаазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 121) (24 мг, 13%), белое твердое вещество.

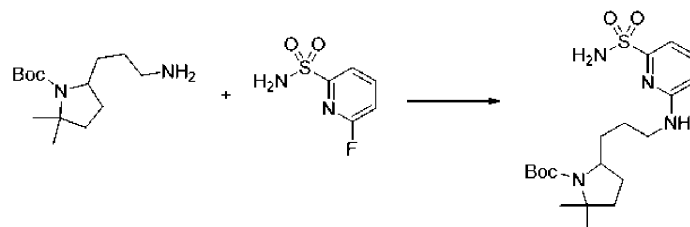
¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12,11 (с, 1H), 8,51 (уширенный с, 1H), 8,17 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,3 Гц, перекрывается широким s, 2H), 7,33 (ушир. с, 1H), 6,90 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,57 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,10 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,23 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,62-2,49 (м, перекрывается с сигналом растворителя, вероятно, 4H), 2,08 (ушир. с, 2H), 1,91 (т, J=7,0 Гц, 1H), 1,72 (ушир. с, 1H), 1,54 (м, 9H), 1,24 (ушир. с, 1H), 1,05 (ушир. с, 2H), 0,92-0,82 (м, 4H), 0,75-0,64 (м, 2H), 0,59 (д, J=9,1 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 617,27844, обнаружено 618,5 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,15 мин (способ ЖХ В).

Пример 30: получение 8-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5(10),6,8,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 124) и 8-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-

пирозол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5(10),6,8,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 125)



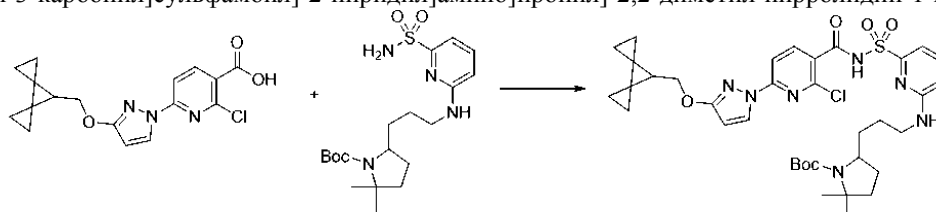
Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-5-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 5-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,950 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) был добавлен 6-фторпиридин-2-сульфонамид (343, 1,950 ммоль), а затем карбонат калия (808 мг, 5,850 ммоль). Колбу закрывали перегородкой и нагревали при 70°C в баллоне с азотом на масляной бане в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле (80-граммовая колонка) с использованием градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением трет-бутил-2,2-диметил-5-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (428 мг, 53%) в виде белого пенистого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.51 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.19 (д, J=7.3 Гц, 1H), 6.55 (д, J=8.5 Гц, 1H), 5.51 (с, 1H), 5.05 (с, 2H), 3.90 (с, 1H), 3.57-3.42 (м, 1H), 3.32 (д, J=9.8 Гц, 2H), 1.91 (с, 2H), 1.77 (д, J=30.5 Гц, 1H), 1.62 (д, J=2.9 Гц, 3H), 1.48 (с, 10H), 1.27 (т, J=3.6 Гц, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 412,21442, обнаружено 413,25 (M+1)⁺; Время удержания: 0,65 мин (способ ЖХ В).

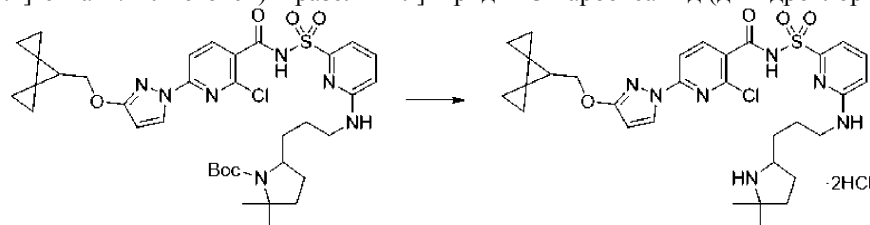
Стадия 2: трет-бутил 5-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пирозол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



Во флакон объемом 100 мл вносили в атмосфере азота 2-хлор-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (327 мг, 0,9457 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (5 мл). Добавляли карбонилдиимидазол (168 мг, 1,036 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч (полная активация с помощью ЖХМС аликвоты в втор-бутиламине). В отдельном сосуде объемом 20 мл, поддерживаемом в атмосфере азота, раствор трет-бутил-2,2-диметил-5-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (390 мг, 0,9453 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2,5 мл) и добавляли через шприц к раствору активированного сложного эфира. Добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,32 мл, 2,140 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 ч. Растворитель выпаривали, а остаток обрабатывали водой (50 мл), этилацетатом (50 мл) и хлористоводородной кислотой (1 мл, 6 М, 6,000 ммоль). Две фазы

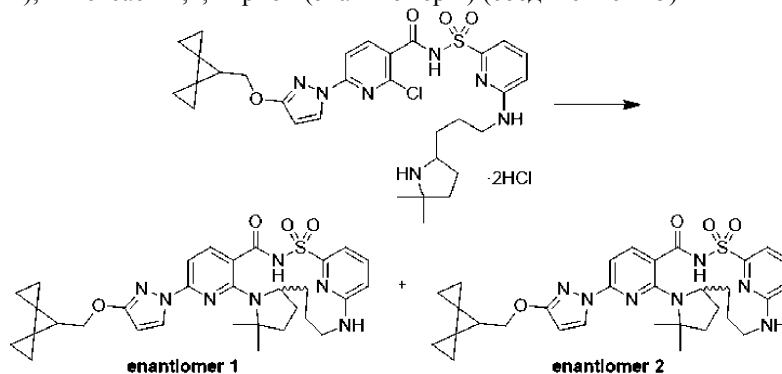
разделяли. Водную фазу далее экстрагировали этилацетатом (25 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и растворители выпаривали. Продукт растворяли в дихлорметане и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (золотая колонка 40 г), используя градиент этилацетата (от 0 до 100% в течение 30 мин) в гексане. Чистые фракции собирали и растворители выпаривали с получением трет-бутил 5-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (435 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 739,2919, обнаружено 740,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,47 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль).



В круглодонную колбу на 100 мл загружали трет-бутил-5-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (435 мг, 0,5876 ммоль), дихлорметан (6 мл) и хлористоводородная кислота (0,6 мл 4 М, 2,400 ммоль) (4М в диоксане). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество хлористоводородной кислоты (500 мкл 4 М, 2,000 ммоль) и смесь перемешивали еще час. Летучие вещества удаляли выпариванием под вакуумом. Остаток растирали с дихлорметаном/гексанами и растворители выпаривали. Операцию повторяли до получения белого твердого вещества. Сушка в вакууме дает 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (439 мг, 105%) в виде белого твердого вещества. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 639,23944, обнаружено 640,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,7 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: 8-[3-({диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}метокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.0^{5,10}.11,15]тетракоза-1(23),5(10),6,8,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 124) и 8-[3-({диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}метокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.0^{5,10}.11,15]тетракоза-1(23),5(10),6,8,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 125)



В круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную магнитной мешалкой, загружали в атмосфере азота 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (439 мг, 0,6156 ммоль), безводный NMP (5 мл), карбонат калия (410 мг, 2,967 ммоль) (свежемолотый в ступке) и фторид цезия (94,82 мг, 23,04 мкл, 0,6242 ммоль). Смесь интенсивно перемешивали на сухой бане при 145°C в атмосфере азота в течение 46 ч, затем при 155°C в течение 14 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (30 мл) и подкисляли, медленно добавляя хлористоводородную кислоту (500 мкл 6 М, 3,000 ммоль) (конечный pH 4-5). Полученное твердое вещество фильтровали и недолго сушили на воздухе. Твердое вещество растворяли в дихлорметане (общий объем 50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 4 г), используя градиент метанола (от 0 до 5% за 30 мин) в дихлорметане.

Выпаривание растворителей, растирание в смеси дихлорметан/гексаны и выпаривание растворителей снова дали ожидаемый рацемический продукт в виде грязно-белого твердого вещества (154 мг, 41%). Рацемический материал подвергали хиральной СКЖ-хроматографии (колонка ChiralPak IG (250×21,2

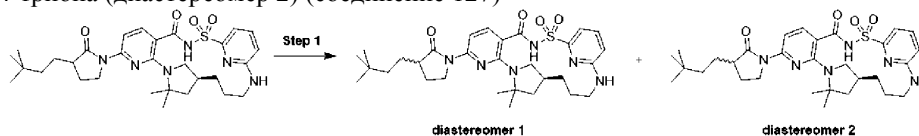
мм), 5 мкм, подвижная фаза 38% ацетонитрила:метанола (90:10 без модификатора), 62% диоксида углерода, 70 мл/мин, 30 мг/мл в ацетонитриле:метаноле (90:10 без модификатора), вводимый объем 500 мкл, 100 бар). После выпаривания растворителей остаток растирали в дихлорметане/гексанах и растворители удаляли. Первым элюированным энантиомером был 8-[3-({диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}метокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5(10),6,8,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион(энантиомер 1) (соединение 124) (62 мг, 33%), выделенный в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.70 (broad s, 1H), 8.21 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 8.00 (уширенный д, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.58 (дд, $J=8.5, 7.2$ Гц, 1H), 7.28 (ушир. с, 1H), 7.08 (ушир. с, 1H), 7.03 (д, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.62 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.12 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 4.24 (д, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.71 (ушир. с, 2H), 3.11 (ушир. с, 1H), 2.00-1.80 (м, 3), 1.73 (ушир. с, 2H), 1.63-1.43 (м, 5H), 1.42-1.31 (м, 4H), 1.09-0.88 (м, 1H), 0.94-0.80 (м, 4H), 0.76-0.64 (м, 2H), 0.66-0.53 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 603,26276, обнаружено 604,3 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 1,95 мин (способ ЖХ В).

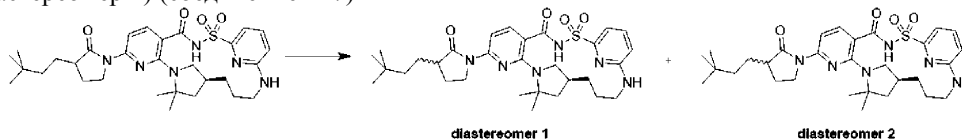
Вторым элюируемым энантиомером был 8-[3-({диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}метокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5(10),6,8,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 125) (54 мг, 28%), выделенный в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 12,67 (уширенный с, 1H), 8.21 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 8.00 (ушир. д, $J=7.1$ Гц, 1H), 7.58 (т, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.37-7.21 (м, 1H), 7.08 (ушир. с, 1H), 7.03 (д, $J=7.1$ Гц, 1H), 6.62 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.12 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 4.24 (д, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.71 (ушир. с, 2H), 3.10 (ушир. с, 1H), 2.02-1.79 (м, 3H), 1.73 (с, 2H), 1.64-1.45 (м, 5H), 1.42-1.28 (м, 4H), 0.99 (ушир. с, 1H), 0.94-0.77 (м, 4H), 0.77-0.65 (м, 2H), 0.64-0.54 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 603,26276, обнаружено 604,3 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 1,96 мин (метод ЖХ В).

Пример 31: Приготовление (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1) (соединение 126) и (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2) (соединение 127)



Стадия 1: (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 126) и (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 127)



(14S)-8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион подвергли хиральному СКЖХ-разделению (разделение (ChiralCel OJ-H (250 $\times$ 10 мм), колонка 5 мкм, подвижная фаза 25% ацетонитрила/метанола (90:10, без модификатора), 75% диоксида углерода, 10 мл/мин, концентрация 24 мг/мл в ацетонитриле/метаноле (90:10); объем инъекции 70 мкл, 100 бар).

Для чистых собранных фракций растворители выпаривали и остаток растирали в дихлорметане/гексане. Первым элюируемым диастереомером был (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 126) (19 мг, 36%).

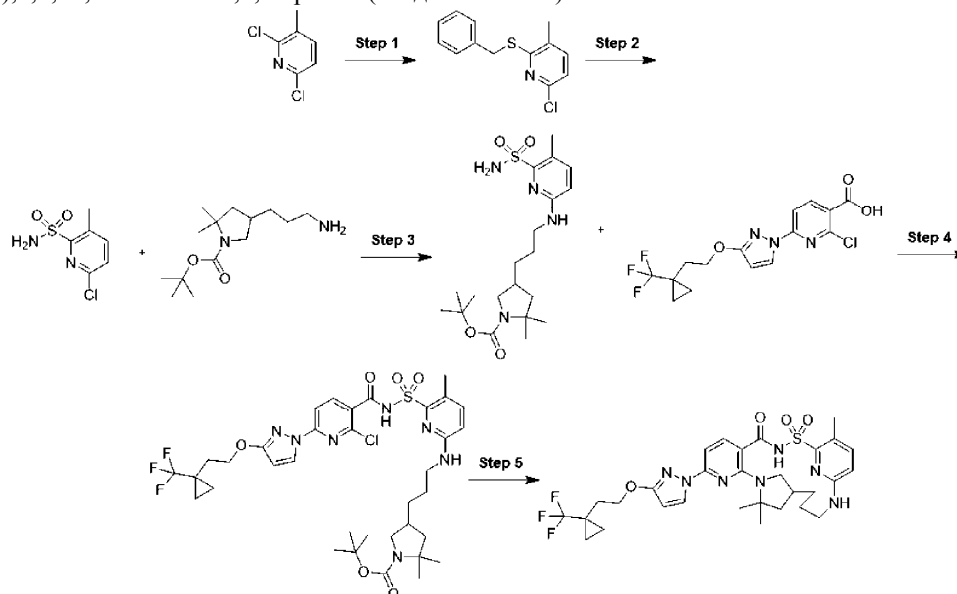
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.42 (с, 1H), 7.68 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.62-7.46 (м, 2H), 7.03 (д, $J=7.0$ Гц, 1H), 6.97 (broad s, 1H), 6.70 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 4.04 (т, $J=9.3$ Гц, 1H), 3.99-3.83 (м, 1H), 3.74 (к, $J=10.3, 9.7$ Гц, 1H), 3.10 (ушир. с, 1H), 2.94 (д, $J=13.5$ Гц, 1H), 2.76-2.63 (м, 1H), 2.24 (дд, $J=17.4, 7.7$ Гц, 1H), 2.10 (ушир. с, 1H), 1.88-1.64 (м, 4H), 1.65-1.40 (м, 9H), 1.40-1.13 (м, 4H), 0.88 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 582,2988, обнаружено 583,4 ($M+1$) $^+$; время удержания: 2,13 мин (способ ЖХ В).

Вторым элюируемым диастереомером был (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 127) (17 мг, 32%).

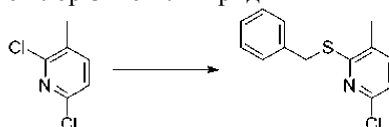
^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 12.42 (с, 1H), 7.68 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.61-7.49 (м, 2H), 7.04 (д, $J=7.1$ Гц, 1H), 6.97 (уширенный д, $J=7.0$ Гц, 1H), 6.70 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 3.96-3.79 (м, 3H), 3.09

(ушир. с, 1H), 2.93 (ушир. д, J=13.3 Гц, 1H), 2.75-2.55 (м, 2H), 2.30-2.18 (м, 1H), 2.09 (ушир. с, 1H), 1.88-1.69 (м, 3H), 1.69-1.41 (м, 10H), 1.34-1.15 (м, 4H), 0.88 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 582.2988, найдено 583.4 (M+1)⁺; Время удерживания: 2,14 мин (метод ЖХ В).

Пример 32: получение 12,12,22-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 129)

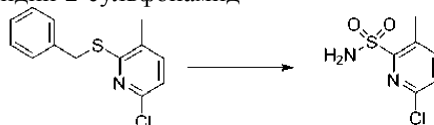


Стадия 1: 2-бензилсульфанил-6-хлор-3-метил-пиридин



2,6-Дихлор-3-метилпиридин (5,05 г, 31,17 ммоль) и фенилметантиол (3,871 г, 3,659 мл, 31,17 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (50,50 мл) и трет-бутоксиде натрия (31,17 мл 2 М, 62,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч и распределяли между водой и этилацетатом. Органические фазы разделяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный материал использовали без дополнительной очистки 2-бензилсульфанил-6-хлор-3-метилпиридин (7,15 г, 92%). МС-ИЭР m/z расч. 249,0379, обнаружено 250,0 (M+1)⁺; Время удерживания: 0,81 мин (способ ЖХ А).

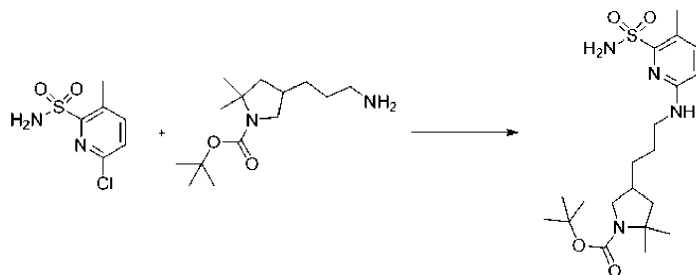
Этап 2: 6-хлор-3-метил-пиридин-2-сульфонамид



Двухфазную смесь 2-бензилсульфанил-6-хлор-3-метилпиридина (7,15 г, 28,63 ммоль) в дихлорметане (42,90 мл), воде (14,30 мл) и хлористоводородной кислоте (2,863 мл, 1 М, 2,863 ммоль) охлаждали на бане со льдом с соленой водой (добавляли хлористоводородную кислоту, чтобы избежать отложенного экзотермического эффекта при добавлении Cl₂). Cl₂ (8,119 г, 114,5 ммоль) барботировали через раствор (3 раза с интервалом 2 мин) в течение часа. Реакцию перемешивали при 0°C. Через 1,5 ч реакционную смесь по каплям добавляли к раствору NH₄OH, охлажденному на ледяной бане (43,01 мл, 28% мас./об., 343,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (60 мл) и водой (20 мл). Органические фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×60 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученное твердое вещество растирали с дихлорметаном (30 мл) и фильтровали. Твердое вещество промывали минимальным количеством дихлорметана с получением грязно-белого твердого вещества, 6-хлор-3-метилпиридин-2-сульфонамида (2,95 г, 50%).

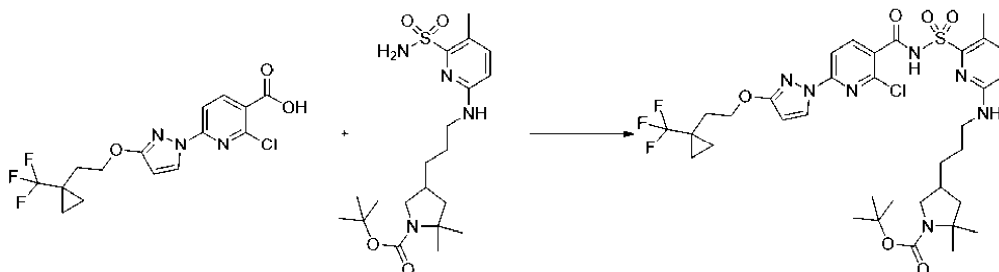
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.94 (д, J=8.1, 0.9 Гц, 1H), 7.68 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.63 (с, 2H), 2.55 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 205,99167, обнаружено 207,1 (M+1)⁺; Время удерживания: 0,3 мин (способ ЖХ А).

Стадия 3: трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-[(5-метил-6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-пирролидин-1-карбоксилат



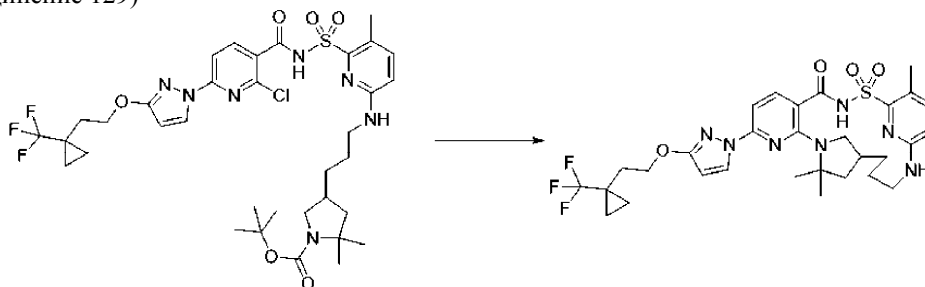
В продуваемый азотом флакон для микроволновой реакции добавляли 6-хлор-3-метилпиридин-2-сульфонамид (1,12 г, 5,420 ммоль), трет-бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1 г, 3,900 ммоль), диизопропилэтиламин (2,520 г, 3,396 мл, 19,50 ммоль) и н-бутанол (11 мл). Сосуд герметично закрывали и оставляли перемешиваться при 125°C в течение 20 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*, остаток растворяли в дихлорметане и промывали водой. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, упаривали и очищали хроматографией (градиент от 0% до 85% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(5-метил-6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (360 мг, 22%). МС-ИЭР m/z расч. 426,23007, обнаружено 427,29 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,67 мин (способ ЖХ А).

Стадия 4: трет-бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-5-метил-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (317,1 мг, 0,8439 ммоль) и карбонил диимидазол (136,8 мг, 0,8439 ммоль) объединяли в безводном тетрагидрофуране (8.5 мл) и перемешивали в течение 90 мин при 50°C. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(5-метил-6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (360 мг, 0,8439 ммоль) с последующим добавлением 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (128,5 мг, 126,2 мкл, 0,8439 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 15 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1М раствором лимонной кислоты, а после - соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали силикагелем, используя градиент от 100% гексанов до 75% этилацетата в гексанах, с получением в виде грязно-белого твердого вещества трет-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-5-метил-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (326 мг, 49%). МС-ИЭР m/z расч. 783,27924, обнаружено 784,42 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,89 мин (способ ЖХ А).

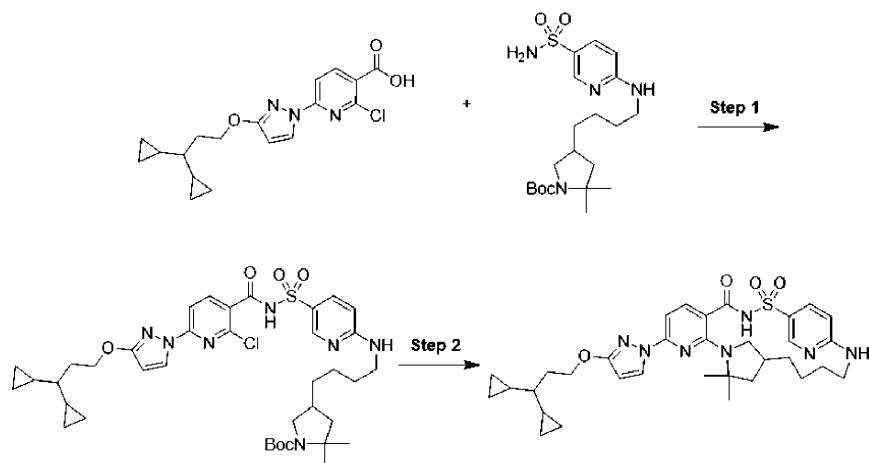
Стадия 5: 12,12,22-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.11.1,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 129)



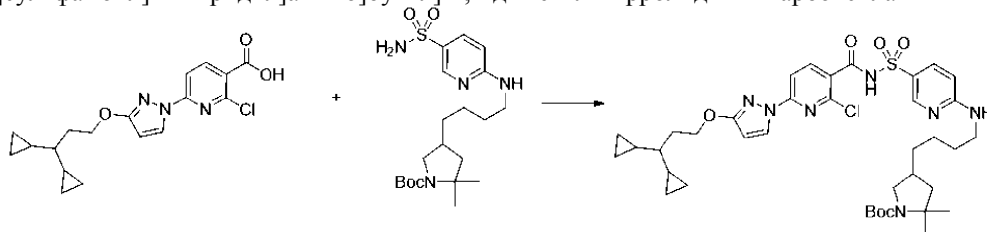
Часть А: трет-бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-5-метил-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (186 мг, 0.2372 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и к смеси добавляли хлористоводородную кислоту (4М в диоксане) (2,2 мл, 4 М, 8,800 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали до сухости под сниженным давлением и перенесли непосредственно на следующую стадию.

Часть В: комбинированный материал из части А и карбонат калия (197 мг, 1,425 ммоль), фторид цезия (60 мг, 0,3950 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (3 мл) во флаконе, продутом азотом, закрытом крышкой, нагревали до 140°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, фильтровали и затем очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ-хроматографией с использованием колонки C₁₈ и градиента 30-99 А1-В1 (ацетонитрил-вода+5 mM хлористоводородная кислота 30 мин, Х 2 впрыска) с получением в виде белого твердого вещества 12,12,22-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 129) (53 мг, 34%). МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,31 (M+1)⁺; Время удержания: 2,29 мин (способ ЖХ В).

Пример 33: получение 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,21-пентаазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(22),5,7,9,20,23-гексаен-2,2,4-триона (соединение 130)



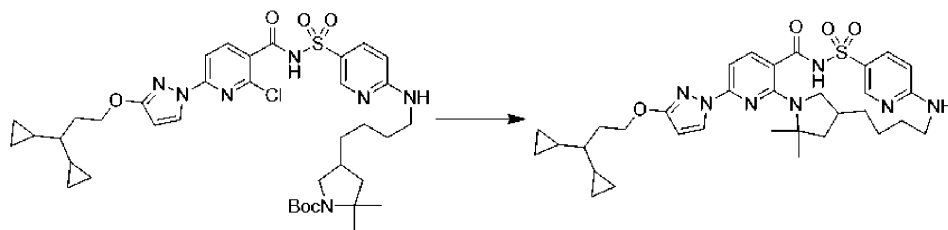
Стадия 1: трет-бутил 4-[4-[[5-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (356,3 мг, 0,9846 ммоль) и карбонил диимидазол (159,7 мг, 0,9846 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-[[5-сульфамойл-2-пиридил]амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилат (350 мг, 0,8205 ммоль) и 1,8-дизабидицикло[5.4.0]ундец-7-ен (187,4 мг, 1,841 мкл, 1,231 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, а после -солевым раствором. Органические слои разделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% дихлорметана до 20% метанола в дихлорметане с получением трет-бутил-4-[4-[[5-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (423 мг, 67%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.70 (с, 1H), 8.27 (д, J=2.9 Гц, 1H), 8.19 (д, J=8.5 Гц, 1H), 8.08 (д, J=8.9 Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.41 (д, J=8.9 Гц, 1H), 5.95 (д, J=2.9 Гц, 1H), 5.48 (brs, 1H), 4.41 (т, J=6.8 Гц, 2H), 3.64 (дт, J=40.0, 9.2 Гц, 1H), 3.34 (с, 2H), 2.85 (к, J=11.1 Гц, 1H), 2.06 (д, J=14.5 Гц, 1H), 1.96 (к, J=6.8 Гц, 2H), 1.86 (т, J=9.4 Гц, 1H), 1.63 (с, 2H), 1.44 (д, J=6.4 Гц, 10H), 1.36 (д, J=5.8 Гц, 7H), 1.27 (д, J=18.6 Гц, 3H), 0.65 (тq, J=8.3, 5.0, 4.1 Гц, 2H), 0.51-0.36 (м, 4H), 0.35-0.26 (м, 1H), 0.24-0.14 (м, 2H), 0.13-0.04 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 769,3388, обнаружено 770,45 (M+1)⁺; Время удержания: 0,91 мин (способ ЖХ А).

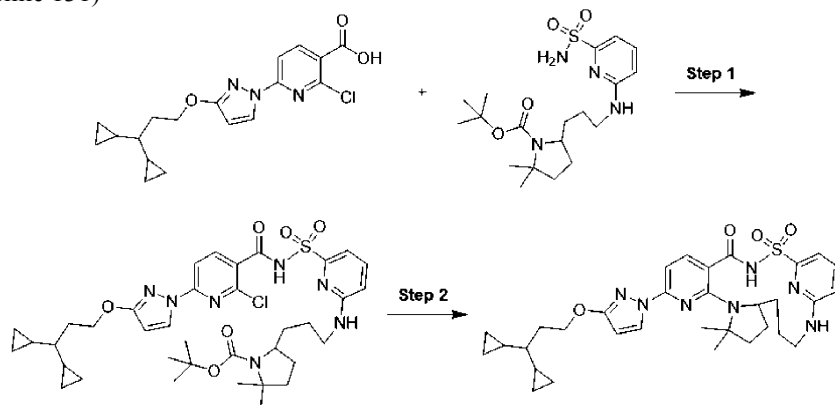
Стадия 2: 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,21-пентаазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(22),5,7,9,20,23-гексаен-2,2,4-трион (соединение 130)



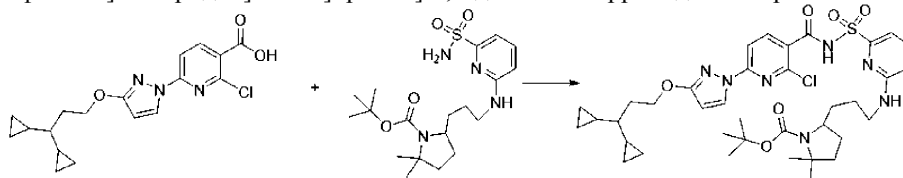
Раствор трет-бутил 4-[4-[[5-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (415 мг, 0.5387 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (614.2 мг, 412.2 мкл, 5.387 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем растворители испаряли. Остаток растворяли в этилацетате, промывали 2 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и растворитель выпаривали, получая остаток, который растворяли в диметилсульфоксиде (5 мл). Добавляли молекулярные сита 3 Å и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (245,5 мг, 1,616 ммоль) и карбонат калия (223,3 мг, 1,616 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 160°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя двойной градиентный прогон от 50-90% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (0,05% хлористоводородной кислоты), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,21-пентаазатетрацикло[18.2.2.11.1,14.05,10]пентакоза-1(22),5,7,9,20,23-гексаен-2,2,4-триона (соединение 130) (52 мг, 15%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.65 (с, 1H), 8.18 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.76 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.01 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.52 (д, J=9.1 Гц, 1H), 5.89 (д, J=2.8 Гц, 1H), 5.24 (с, 1H), 4.41 (т, J=6.8 Гц, 2H), 3.36 (с, 1H), 2.69 (с, 1H), 2.23 (с, 1H), 2.06 (brs, 1H), 1.97 (к, J=6.8 Гц, 2H), 1.78-1.71 (м, 3H), 1.66 (brs, 1H), 1.63 (brs, 1H), 1.60 (с, 3H), 1.58 (с, 3H), 1.20 (brs, 2H), 1.00 (brs, 2H), 0.66 (тq, J=8.7, 5.0, 4.3 Гц, 2H), 0.50-0.38 (м, 4H), 0.32 (дд, J=9.0, 6.9 Гц, 1H), 0.23-0.17 (м, 2H), 0.11 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 633,30975, обнаружено 634,22 (M+1)⁺; Время удержания: 1,66 мин (способ ЖХ В).

Пример 34: получение 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5(10),6,8,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 131)



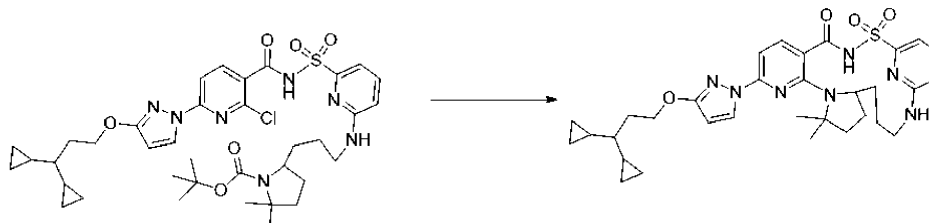
Стадия 1: трет-бутил 5-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (300 мг, 0,8291 ммоль) и ди(имидазол-1-ил)метанон (117.9 мг, 0.7272 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (2,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-5-[3-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (250,0 мг, 0,6060 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (138,4 мг, 136,0 мкл, 0,9090 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором хлорида аммония, а затем соевым раствором. Органические фазы разделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% дихлорметана до 20% метанола в

дихлорметане, с получением трет-бутил 5-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (356 мг, 78%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 755,3232, обнаружено 756,5 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,63 мин (способ ЖХ А).

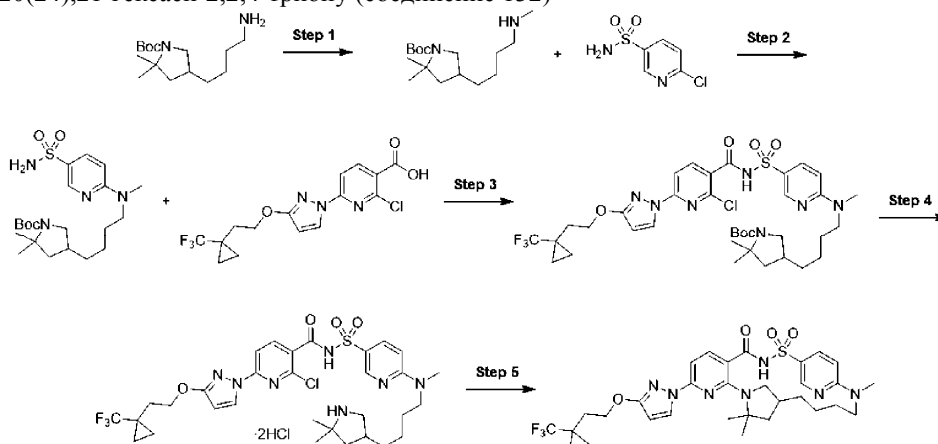
Стадия 2: 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5(10),6,8,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 131)



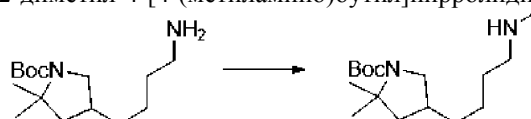
Раствор трет-бутил 5-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (356 мг, 0.4707 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (536,7 мг, 360,2 мкл, 4,707 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем растворители испаряли. Остаток растворяли в этилацетате, промывали 2 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, растворитель выпаривали и сушили в высоком вакууме. Полученный остаток растворяли в диметилсульфоксиде (5 мл), добавляли молекулярные сита 3 Å и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (214,5 мг, 1,412 ммоль) и карбонат калия (195,1 мг, 1,412 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 150°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (purdise 25 TF), и фильтрат очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя двойной градиентный прогон 50-90% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (0,05% хлористоводородной кислоты), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5(10),6,8,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 131) (115 мг, 39%) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (с, 1Н), 8.47 (д, J=8.6 Гц, 1Н), 8.26-8.06 (м, 1Н), 7.66 (д, J=15.1 Гц, 1Н), 7.51-7.40 (м, 2Н), 6.45 (д, J=7.8 Гц, 1Н), 5.95 (д, J=2.8 Гц, 1Н), 4.82 (с, 1Н), 4.43 (т, J=6.8 Гц, 2Н), 4.16 (д, J=72.4 Гц, 1Н), 3.34 (с, 1Н), 3.09 (с, 1Н), 2.38 (д, J=8.4 Гц, 2Н), 1.97 (к, J=6.8 Гц, 2Н), 1.65 (д, J=42.4 Гц, 8Н), 1.15 (с, 2Н), 0.95 (с, 1Н), 0.66 (qt, J=8.3, 5.0 Гц, 2Н), 0.53-0.37 (м, 4Н), 0.32 (tt, J=9.0, 6.8 Гц, 1Н), 0.23-0.16 (м, 2Н), 0.09 (dtd, J=9.0, 4.9, 3.4 Гц, 2Н). МС-ИЭР m/z расч. 619.29407, найдено 620.17 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1.61 мин (способ ЖХ В).

Пример 35: получение 12,12,19-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,21-пентаазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триону (соединение 132)



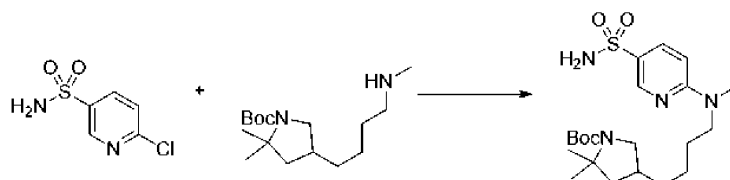
Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[4-(метиламино)бутил]пирролидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу на 50 мл, загруженную трет-бутил-4-(4-аминобутил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилатом (850 мг, 3,143 ммоль) в дихлорметане (15 мл), добавляли уксусный ангидрид (400 мкл, 4,239 ммоль), а затем триэтиламин (1000 мкл, 7,175 ммоль). Сосуд закрывали и реак-

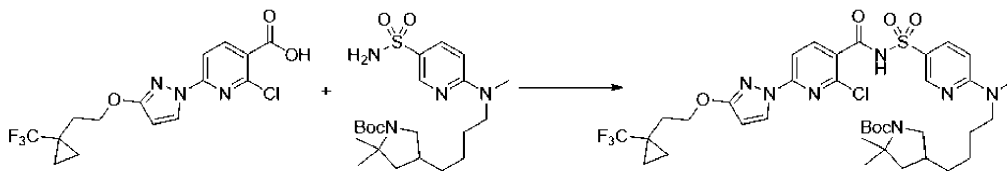
ционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакцию гасили насыщенным водным карбонатом натрия (~ 10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3× ~ 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным карбонатом натрия (2× ~ 10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая прозрачное масло, которое загружали в круглодонную колбу на 100 мл и добавляли N,N-диметилформамид (15 мл), а затем гидрид натрия (200 мг 60% мас./мас., 5,000 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли йодметан (800 мкл, 12,85 ммоль), сосуд закрывали и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили водой (~ 15 мл). Неочищенную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл), и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-30% этилацетата в гексанах), получая желтое масло, которое загружали в 100 мл круглодонную колбу и добавляли метанол (30 мл) и гидроксид калия (1,5 г, 26,74 ммоль). Колбу снабжали обратным холодильником, и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 96 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли *in vacuo*, а остаток растворяли в этилацетате (~ 70 мл) и воде (~ 30 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая неочищенный трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-(метиламино)бутил]пирролидин-1-карбоксилат (873 мг, 98%) в виде оранжевого/желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. МС-ИЭР *m/z* расч. 284,24637, обнаружено 285,2 (M+1)⁺; Время удержания: 1,19 мин (способ ЖХ В).

Стадия 2: трет-бутил 2,2-диметил-4-[4-[метил-(5-сульфамойл-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилат



Во флакон объемом 20 мл, заполненный трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-(метиламино)бутил]пирролидин-1-карбоксилатом (350 мг, 1,230 ммоль), добавляли 6-хлорпиридин-3-сульфонамид (249 мг, 1,293 ммоль), карбонат калия (250 мг, 1,809 ммоль) и диметилсульфоксид (4 мл). Свободное пространство над продуктом продували азотом, пробирку закрывали и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (~ 40 мл). Неочищенную смесь промывали водой (10 мл) и соевым раствором (5 мл), и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% этилацетат в гексанах) для получения трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-[метил-(5-сульфамойл-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилата (143 мг, 26%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР *m/z* расч. 440,24573, обнаружено 441,2 (M+1)⁺; Время удержания: 1,6 мин (способ ЖХ В).

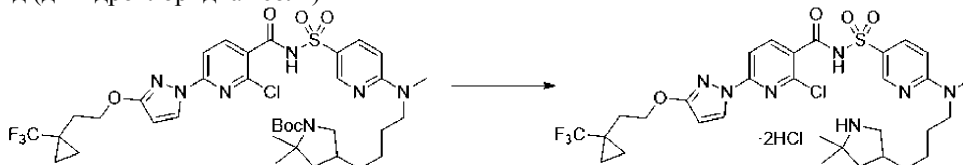
Стадия 3: трет-бутил 4-[4-[[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]-метил-амино]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



Во флакон объемом 20 мл, заполненный 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислотой (136 мг, 0,3620 ммоль) добавляли карбонилдиимидазол (59 мг, 0,3639 ммоль) и тетрагидрофуран (2 мл). Сосуд закрывали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В этот момент добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-[метил-(5-сульфамойл-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилат (143 мг, 0,3246 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (75 мкл, 0,5015 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем реакцию гасили водой (~ 4 мл) и 1 М водной лимонной кислотой (~ 4 мл), и неочищенную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% этилацетат в гексанах) с получением трет-бутил-4-[4-[[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-

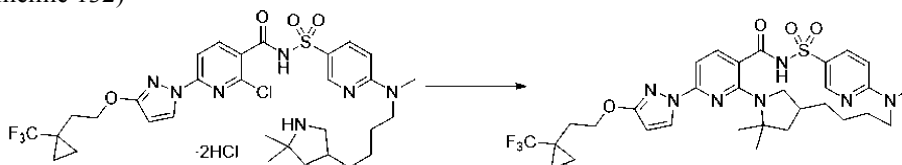
пиридил]метиламино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (167 мг, 64%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 797,2949, обнаружено 798,4 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,35 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: 2-хлор-N-[[6-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутил-метил-амино]-3-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (дигидрохлоридная соль)



Во флакон объемом 20 мл, заполненный трет-бутил-4-[4-[[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]метиламино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилатом (167 мг, 0,2092 ммоль) добавляли CH_2Cl_2 (5 мл) и хлористоводородную кислоту (1 мл 4,0 М, 4,000 ммоль) в диоксане. Сосуд герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, получая неочищенный 2-хлор-N-[[6-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутилметиламино]-3-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (дигидрохлоридная соль) (147 мг, 91%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 697,2425, обнаружено 698,4 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,69 мин (способ ЖХ В).

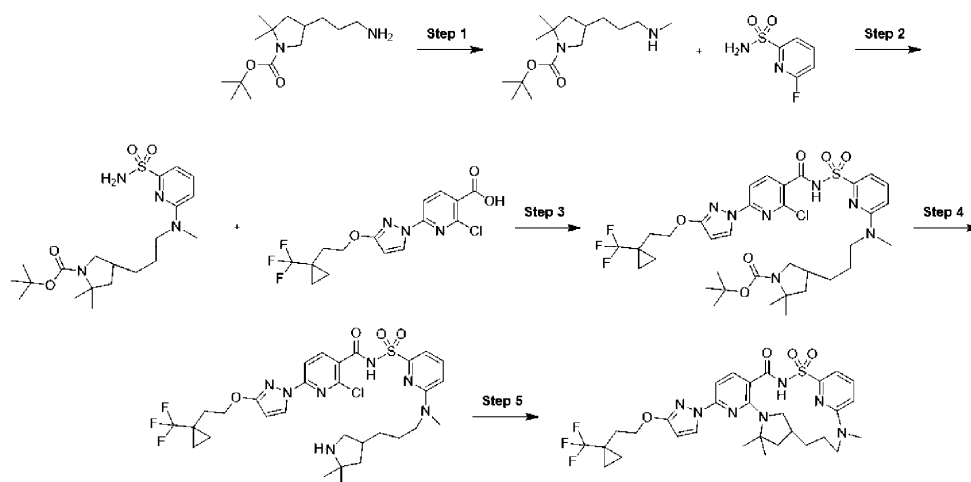
Стадия 5: 12,12,19-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,21-пентаазатетрацикло[18.2.2.1¹¹,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 132)



Во флакон объемом 20 мл, заполненный 2-хлор-N-[[6-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутилметиламино]-3-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамидом (дигидрохлоридная соль) (147 мг, 0,2105 ммоль) добавляли карбонат калия (152 мг, 1,100 ммоль), CsF (96 мг, 0,6320 ммоль) и диметилсульфоксид (5 мл). Свободное пространство над продуктом продували азотом, пробирку закрывали и реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры твердые вещества отфильтровывали этилацетатным элюентом, неочищенную смесь разбавляли этилацетатом (~ 35 мл), промывали 1,0 М водной лимонной кислотой (2×5 мл), солевым раствором (5 мл) органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Колоночная хроматография (диоксид кремния, градиент от 0% до 5% метанола в дихлорметане) дала 12,12,19-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,21-пентаазатетрацикло[18.2.2.1¹¹,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (дигидрохлоридная соль) (соединение 132) (64 мг, 39%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.19 (с, 1H), 8.18 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.90 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.81 (с, 1H), 6.10 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 2.98 (д, J=7.8 Гц, 3H), 2.37 (с, 1H), 2.07 (т, J=7.1 Гц, 4H), 1.78-1.68 (м, 1H), 1.52 (с, 8H), 1.39 (д, J=51.3 Гц, 2H), 1.27-1.05 (м, 2H), 1.04-0.75 (м, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 661,2658, обнаружено 662,4 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,84 мин (способ ЖХ В).

Пример 36: получение 12,12,18-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 133)

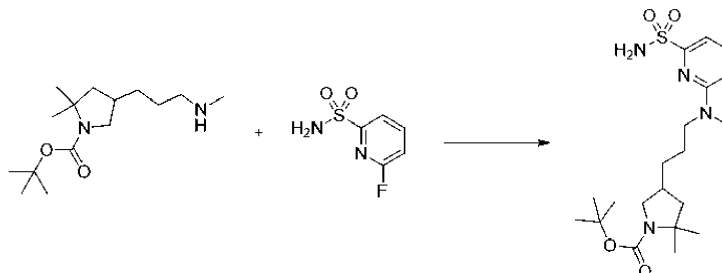


Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-(метиламино)пропил]пирролидин-1-карбоксилат



В колбу на 50 мл, загруженную трет-бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилатом (869 мг, 3,389 ммоль) в дихлорметане (15 мл), добавляли уксусный ангидрид (527,3 мг, 487,3 мкл, 5,165 ммоль), затем Et_3N (884,8 мг, 1,219 мл, 8,744 ммоль). Сосуд закрывали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин, затем гасили насыщенным водным карбонатом натрия (~ 10 мл) и экстрагировали дихлорметаном ($3 \times \sim 15$ мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным карбонатом натрия ($2 \times \sim 10$ мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая неочищенный ацетат, который объединяли с N,N -диметилформамидом (15 мл), с последующим добавлением NaH (225 мг 60% мас., 5,626 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли иодметан (1000 мкл, 16,06 ммоль), сосуд закрывали и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили водой (~ 15 мл) и неочищенную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Колоночная хроматография (силикагель, от 0% до 30% этилацетата в гексанах) давала метилированный промежуточный ацетат, к которому добавляли метанол (30 мл) и KOH (1,5 г, 26,74 ммоль). Колбу снабжали обратным холодильником и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 96 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли *in vacuo*, а остаток растворяли в этилацетате (~ 70 мл) и воде (~ 30 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(метиламино)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (889 мг, 97%) в виде оранжево-желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 270,23074, обнаружено 271,2 ($\text{M}+1$)⁺; Время удержания: 1,1 мин (способ ЖХ В).

Стадия 2: трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-[метил-(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-пирролидин-1-карбоксилат

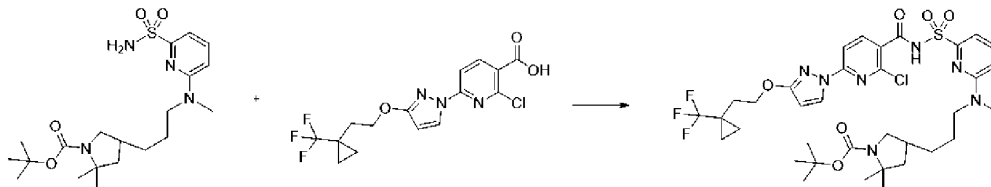


К раствору трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(метиламино)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (154 мг, 0,5695 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл) добавляли 6-фторпиридин-2-сульфонамид (103 мг, 0,5847 ммоль), а затем диизопропилэтиламин (500 мкл, 2,871 ммоль). Колбу закрывали мембраной и нагревали при 90°C в атмосфере азота на масляной бане в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле (80-граммовая колонка) с использованием градиентной системы от 100% гексанов до 100%

этилацетата с получением трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-[метил-(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (141 мг, 58%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.65 (дд, J=8.6, 7.2 Гц, 1H), 7.12 (с, 2H), 7.01 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.78 (д, J=8.7 Гц, 1H), 3.53 (к, J=7.8, 7.4 Гц, 3H), 3.17 (д, J=3.6 Гц, 1H), 3.04 (с, 3H), 2.84-2.72 (м, 1H), 2.09 (д, J=9.5 Гц, 1H), 1.88 (td, J=12.8, 5.7 Гц, 1H), 1.53 (дт, J=14.6, 7.4 Гц, 2H), 1.36 (дд, J=15.0, 10.6 Гц, 14H), 1.23 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 426,23007, обнаружено 427,3 (M+1)⁺; время удержания: 0,47 мин (способ ЖХ А).

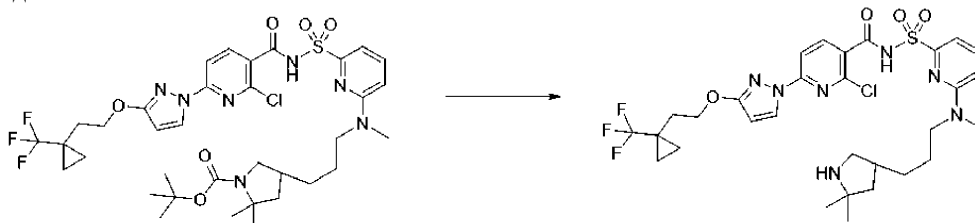
Стадия 3: трет-бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]-метил-амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



В сцинтилляционном флаконе на 20 мл 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]-этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (264 мг, 0,7026 ммоль) и карбонил диимидазол (114 мг, 0,7031 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (2,2 мл) и перемешивали в течение 120 мин при 50°C без крышки. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[метил-(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (130 мг, 0,3048 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл), а затем 1,8-дизабацикло[5.4.0]ундец-7-ен (92,80 мг, 91,16 мкл, 0,6096 ммоль). Реакцию нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали насыщенным водным хлоридом аммония (25 мл) а после - соевым раствором (25 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный материал затем очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% дихлорметана до 20% метанола в дихлорметане. Продукт (все еще загрязненный 7% SM) растворяли в этилацетате (50 мл) и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]метил-амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (141 мг, 55%, чистота 93%) в виде светло-желтого твердого вещества.

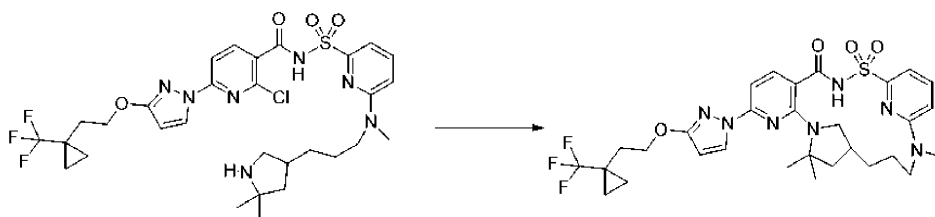
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.40 (к, J=4.2, 3.6 Гц, 1H), 8.16-8.06 (м, 1H), 7.79-7.67 (м, 2H), 7.22 (д, J=7.3 Гц, 1H), 6.92 (д, J=8.7 Гц, 1H), 6.22-6.14 (м, 1H), 4.35 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.49 (дд, J=32.6, 9.1 Гц, 3H), 3.03 (с, 3H), 2.71 (т, J=10.5 Гц, 1H), 2.10 (к, J=7.3 Гц, 3H), 2.00 (с, 2H), 1.85-1.66 (м, 1H), 1.50 (к, J=7.7 Гц, 1H), 1.43-1.31 (м, 9H), 1.27 (т, J=10.5 Гц, 4H), 1.05-0.82 (м, 5H). МС-ИЭР m/z расч. 783,27924, обнаружено 784,42 (M+1)⁺; Время удержания: 2,52 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил-метил-амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



К раствору трет-бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]-метил-амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (141 мг, 0,168 ммоль, 93% чистота) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,390 г, 939,2 мкл, 12,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем смесь концентрировали досуха. Неочищенный продукт обрабатывали насыщенным бикарбонатом натрия и затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил-метил-амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (100 мг, 48%). МС-ИЭР m/z расч. 683,2268, обнаружено 684,32 (M+1)⁺; Время удержания: 1,72 мин (способ ЖХ В).

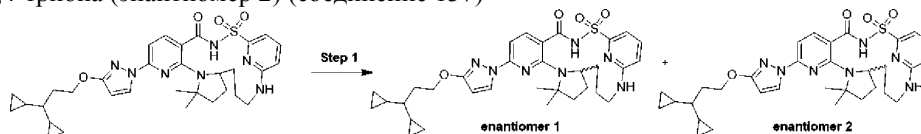
Стадия 5: 12,12,18-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 133)



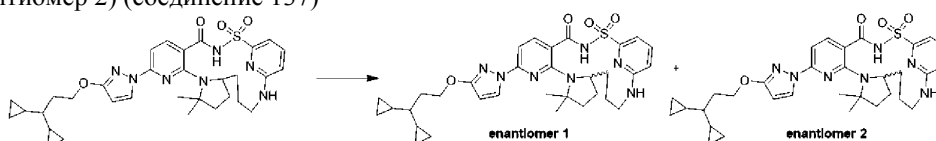
Смесь 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил-метил-амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (83 мг, 0,1213 ммоль), карбонат калия (100 мг, 0,7236 ммоль), фторид цезия (22 мг, 0,1448 ммоль) и небольшого количества молекулярных сит 3 Å в диметилсульфоксиде (4 мл) закупоривали и нагревали до 165°C в течение 4 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным хлоридом аммония и соевым раствором. Органическую фазу сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до оранжевого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле с мелким градиентом от 100% дихлорметана до 20% метанола в дихлорметане с получением 12,12,18-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 133) (32,9 мг, 42%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.22 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 7.78 (дд, $J=12.5, 8.0$ Гц, 2H), 7.19 (д, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.91 (т, $J=8.2$ Гц, 2H), 6.12 (д, $J=2.7$ Гц, 1H), 4.52 (с, 1H), 4.32 (т, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.14 (м, 1H), 2.92 (м, 4H), 2.70 (д, $J=17.7$ Гц, 1H), 2.08 (м, $J=7.1$ Гц, 3H), 1.94-1.75 (м, 1H), 1.61 (с, 3H), 1.49 (м, $J=13.1$ Гц, 5H), 1.34 (м, 1H), 1.15-0.77 (м, 5H). МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,1 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 2,29 мин (способ ЖХ В).

Пример 37: получение 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5(10),6,8,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 136) и 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5(10),6,8,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 137)



Стадия 1: 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5(10),6,8,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 136) и 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5(10),6,8,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 137)



Рацемический 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5(10),6,8,20 (24), 21-гексаен-2,2,4-трион (115 мг) подвергли хиральному разделению с помощью СКЖХ-хроматографии с использованием Phenomenex LUX -4 (250×21,2 мм), размер частиц 5 мкм, с подвижной фазой 60% метанола, 40% диоксида углерода при 70 мл/мин в течение 8,0 мин (объем впрыска=500 мкл ~ 30 мг/мл в смеси метанол: ацетонитрил: диметилсульфоксид (40:40:20)) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5(10),6,8,20 (24),21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 136) (34,1 мг, 29%) в виде белого твердого вещества;

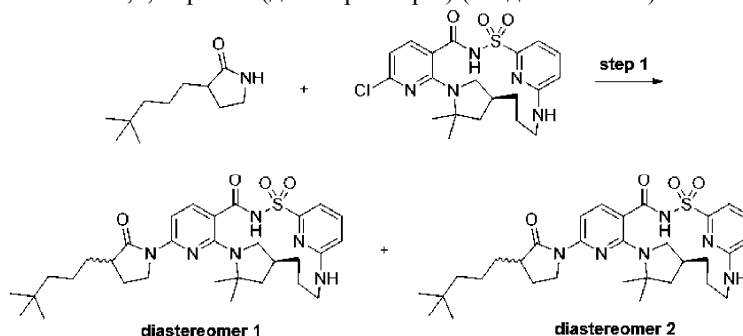
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 14.55 (с, 1H), 8.47 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.16 (д, $J=33.0$ Гц, 1H), 7.68 (с, 1H), 7.53-7.39 (м, 2H), 6.45 (д, $J=7.9$ Гц, 1H), 5.96 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 4.77 (с, 1H), 4.44 (т, $J=6.8$ Гц, 2H), 4.16 (д, $J=64.7$ Гц, 1H), 3.36 (с, 1H), 3.20-2.90 (м, 1H), 2.38 (д, $J=8.1$ Гц, 2H), 1.97 (к, $J=6.8$ Гц, 3H), 1.72 (с, 1H), 1.57 (ушир. с, 4H), 1.36-1.02 (м, 3H), 1.01-0.82 (м, 2H), 0.66 (ddt, $J=13.4, 8.8, 4.2$ Гц, 2H), 0.52-0.38 (м, 4H), 0.37-0.29 (м, 1H), 0.23-0.16 (м, 2H), 0.10 (дт, $J=9.4, 4.5$ Гц, 2H), МС-ИЭР m/z расч. 619,29407, обнаружено 620,17 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 1,82 мин (способ ЖХ В), и

в качестве второго элюируемого энантиомера 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5(10),6,8,20 (24), 21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 137) (24,5 мг, 17%) в виде белого твердого ве-

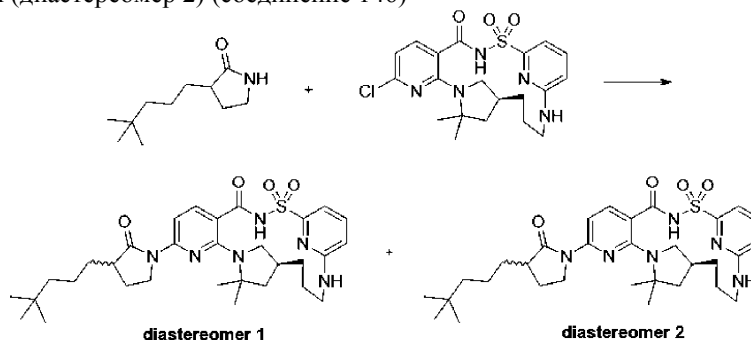
щества;

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 14.55 (с, 1H), 8.47 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.16 (д, $J=32.4$ Гц, 1H), 7.68 (с, 1H), 7.52-7.40 (м, 2H), 6.45 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 5.96 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 4.77 (с, 1H), 4.44 (т, $J=6.8$ Гц, 2H), 4.16 (д, $J=70.4$ Гц, 1H), 3.49 (с, 1H), 3.03 (д, $J=51.3$ Гц, 1H), 1.97 (к, $J=6.8$ Гц, 2H), 1.72 (с, 2H), 1.56 (с, 4H), 1.27 (д, $J=15.3$ Гц, 5H), 1.02-0.85 (м, 2H), 0.66 (ddt, $J=13.4, 8.6, 4.2$ Гц, 2H), 0.51-0.38 (м, 4H), 0.36-0.27 (м, 1H), 0.25-0.15 (м, 2H), 0.15-0.05 (м, 2H), МС-ИЭР m/z расч. 619.29407, найдено 620.17 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 1.82 мин (способ ЖХ В).

Пример 38: получение (14S)-8-[3-(4,4-диметилпентил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1) (соединение 145) и (14S)-8-[3-(4,4-диметилпентил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2) (соединение 146)



Стадия 1: (14S)-8-[3-(4,4-диметилпентил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 145) и (14S)-8-[3-(4,4-диметилпентил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 146)



В ампулу объемом 4 мл загружали (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (148 мг, 0,3181 ммоль), 3-(4,4-диметилпентил)пирролидин-2-он (86 мг, 0,4692 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 мг, 0,1005 ммоль), ксантфос (58 мг, 0,1002 ммоль), карбонат цезия (623 мг, 1,912 ммоль) и безводный диоксан (3 мл). Смесь продували азотом в течение 2 мин, закупоривали и перемешивали при 120°C в течение 21 ч. После охлаждения до комнатной температуры твердые вещества отфильтровывали и промывали этилацетатом, и полученный фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-5% метанола в градиенте дихлорметана) с получением 54 мг продукта в виде смеси диастереомеров, твердого вещества грязно-белого цвета. Смесь диастереомеров очищали с помощью хиральной СКЖХ с использованием ChiralCel OJ-H (колонка 250×10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 18% ацетонитрила/метанола (90:10; без модификатора)/82% диоксида углерода при 10 мл/мин за 10,0 мин (объем впрыска=70 мкл раствора 24 мг/мл в метаноле:диметилсульфоксиде (90:10)) с получением в качестве первого элюируемого диастереомера (14S)-8-[3-(4,4-диметилпентил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1) (соединение 145) (19 мг, 10%);

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.38 (с, 1H), 7.67 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.57 (т, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.52 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.04 (д, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.96 (уширенный д, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.70 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 4.05 (т, $J=9.4$ Гц, 1H), 3.91 (уширенный д, $J=10.7$ Гц, 1H), 3.75 (к, $J=9.3, 8.7$ Гц, 1H), 3.11 (ушир. с, 1H), 2.94 (ушир. д, $J=13.3$ Гц, 1H), 2.82-2.56 (м, 2H), 2.30-2.17 (м, 1H), 2.10 (ушир. с, 1H), 1.87-1.67 (м, 4H), 1.64-1.41 (м, 9H), 1.41-1.27 (м, 4H), 1.25-1.13 (м, 2H), 0.87 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 596,31445, обнаружено 597,3 ($M+1$) $^+$;

Время удержания: 2,32 мин (метод ЖХ В), и

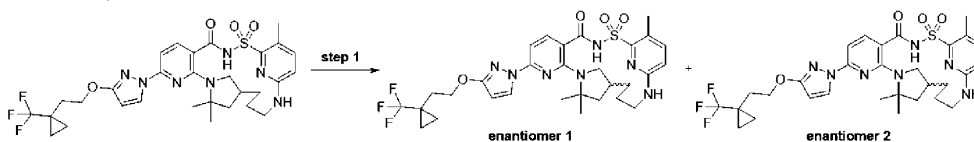
в качестве второго элюируемого диастереомера (14S)-8-[3-(4,4-диметилпентил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 146),

¹H ЯМР δ 12.38 (с, 1H), 7.67 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.57 (т, J=7.8 Гц, 1H), 7.52 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.04 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.96 (уширенный д, J=8.0 Гц, 1H), 6.70 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.05 (т, J=9.4 Гц, 1H), 3.91 (уширенный д, J=10.7 Гц, 1H), 3.75 (к, J=9.3, 8.7 Гц, 1H), 3.11 (ушир. с, 1H), 2.94 (ушир. д, J=13.3 Гц, 1H), 2.82-2.56 (м, 2H), 2.30-2.17 (м, 1H), 2.10 (ушир. с, 1H), 1.87-1.67 (м, 4H), 1.64-1.41 (м, 9H), 1.41-1.27 (м, 4H), 1.25-1.13 (м, 2H), 0.87 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 596.31445, найдено 597.3 (M+1)⁺; Время удержания: 2.32 мин (способ ЖХ В), и

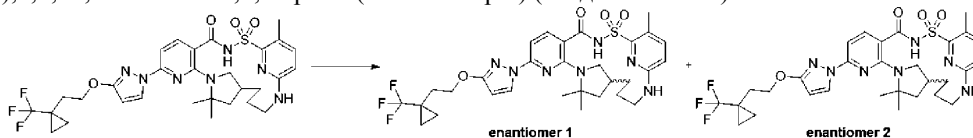
в качестве второго элюируемого диастереомера, (14S)-8-[3-(4,4-диметилпентил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 146) (15 мг, 8%);

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12.41 (с, 1H), 7.68 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.61-7.50 (м, 2H), 7.03 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.92 (д, J=27.7 Гц, 1H), 6.69 (д, J=8.5 Гц, 1H), 3.94 (т, J=9.4 Гц, 2H), 3.82 (кв, J=9.1 Гц, 1H), 3.09 (с, 1H), 2.93 (д, J=13.3 Гц, 1H), 2.68 (т, J=10.9 Гц, 2H), 2.25 (кв, J=8.8 Гц, 1H), 2.08 (д, J=8.3 Гц, 1H), 1.86-1.63 (м, 4H), 1.57 (с, 4H), 1.52 (д, J=4.2 Гц, 1H), 1.46 (с, 3H), 1.41-1.08 (м, 7H) 0.86 (с, 9H); МС-ИЭР m/z расч. 596.31445, обнаружено 597.3 (M+1)⁺; Время удержания: 2,33 мин (метод ЖХ В).

Пример 39: получение 12,12,22-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 148) и 12,12,22-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 149)



Стадия 1: 12,12,22-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 148) и 12,12,22-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 149)



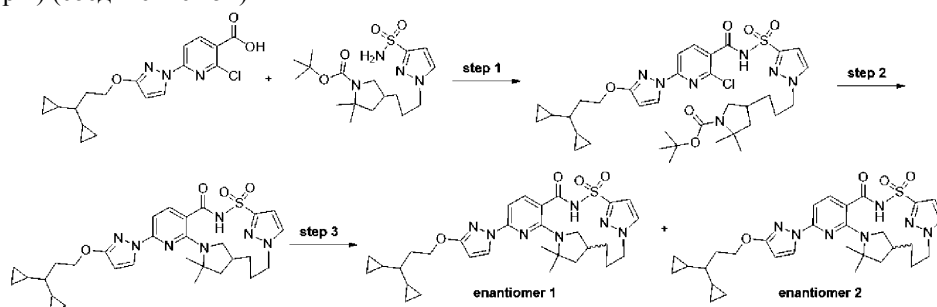
Рацемический 12,12,22-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (85 мг, 0,1299 ммоль) подвергали воздействию хиральной СКЖ-хроматографии. Использовался следующий протокол СКЖХ: ChiralPak AS-3 (150×2,1 мм), 3 мкм; Подвижная фаза 35°C: 30% ацетонитрила:метанола (90:10), 70% диоксида углерода. Первым элюированным энантиомером был 12,12,22-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 148) (34 мг, 40%). МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,34 (M+1)⁺; время удержания: 2,24 мин (способ ЖХ В).

Вторым элюированным энантиомером был 12,12,22-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 149) (35 мг, 41%).

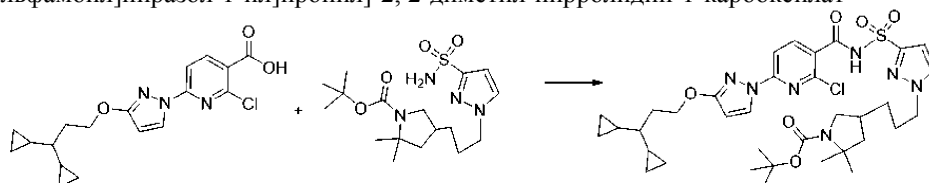
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.46 (с, 1H), 8.23 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.83 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.41 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.93 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.65 (д, J=8.6 Гц, 2H), 6.12 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.32 (т, J=7.0 Гц, 2H), 4.00-3.79 (м, 1H), 3.27-3.14 (м, 1H), 2.93 (д, J=13.2 Гц, 1H), 2.84 (т, J=10.5 Гц, 1H), 2.36 (с, 3H), 2.08 (т, J=7.1 Гц, 2H), 1.87 (дд, J=11.6, 5.2 Гц, 1H), 1.77 (м, 1H), 1.57 (д, J=35.9 Гц, 8H), 1.44-1.29 (м, 1H), 0.96 (д, J=4.4 Гц, 2H), 0.91 (д, J=13.2 Гц, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,34 (M+1)⁺; время удержания: 2,25 мин (способ ЖХ В).

Пример 40: приготовление 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) (соединение 153) и 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-

10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 2) (соединение 154)



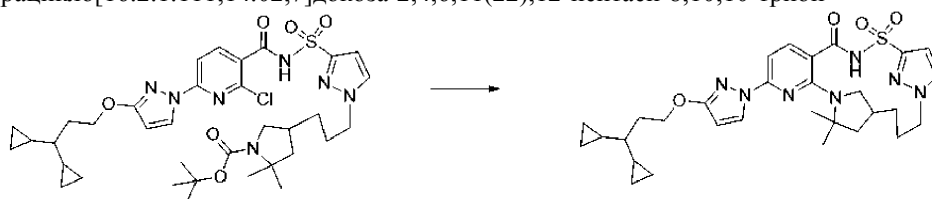
Стадия 1: трет-бутил 4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (521 мг, 1,440 ммоль) и карбонилдимидазол (237 мг, 1,462 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (5,0 мл) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (460 мг, 1,190 ммоль), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (280 мкл, 1,872 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором хлорида аммония, а затем соевым раствором. Органические фазы разделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% дихлорметана до 20% метанола в дихлорметане, с получением трет-бутил-4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (270 мг, 31%) в виде белого твердого вещества.

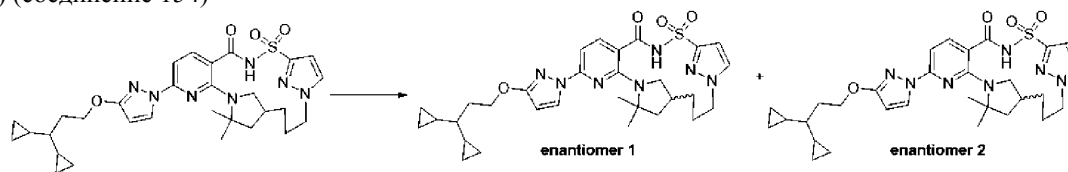
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.61 (д, J=95.1 Гц, 1H), 8.30 (д, J=2.9 Гц, 1H), 8.24 (т, J=8.9 Гц, 1H), 7.75 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.47 (д, J=2.6 Гц, 1H), 7.05 (д, J=2.3 Гц, 1H), 5.97 (д, J=2.9 Гц, 1H), 4.43 (т, J=6.8 Гц, 2H), 4.20 (т, J=7.1 Гц, 2H), 3.78-3.54 (м, 1H), 2.84 (т, J=10.1 Гц, 1H), 2.07 (с, 1H), 1.97 (к, J=6.8 Гц, 2H), 1.93-1.81 (м, 1H), 1.63 (s, 5H), 1.43 (д, J=4.7 Гц, 9H), 1.37-1.23 (м, 6H), 0.72-0.61 (м, 2H), 0.50-0.38 (м, 4H), 0.33 (tt, J=9.0, 6.8 Гц, 1H), 0.20 (dtd, J=8.2, 4.9, 3.5 Гц, 2H), 0.10 (ddd, J=9.3, 4.8, 3.5 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 729,30756, обнаружено 730,4 (M+1)⁺; время удержания: 0,92 мин (способ ЖХ А).

Стадия 2: 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион



Раствор трет-бутил-4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (270 мг, 0,3697 ммоль) в дихлорметане (1,862 мл) и трифторуксусной кислоте (300 мкл, 3,920 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем растворители удаляли in vacuo. Остаток растворяли в этилацетате, промывали 2 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и растворитель выпаривали. Полученный остаток растворяли в диметилсульфоксиде (5,586 мл), добавляли молекулярные сита 3 Å и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (171 мг, 1,126 ммоль) и карбонат калия (158 мг, 1,143 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 150°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя двойной градиентный прогон 50-99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (0,05% хлористоводородной кислоты), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением рацемического 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (50 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 593,27844, обнаружено 594,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,36 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1)(соединение 153) и 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 154)



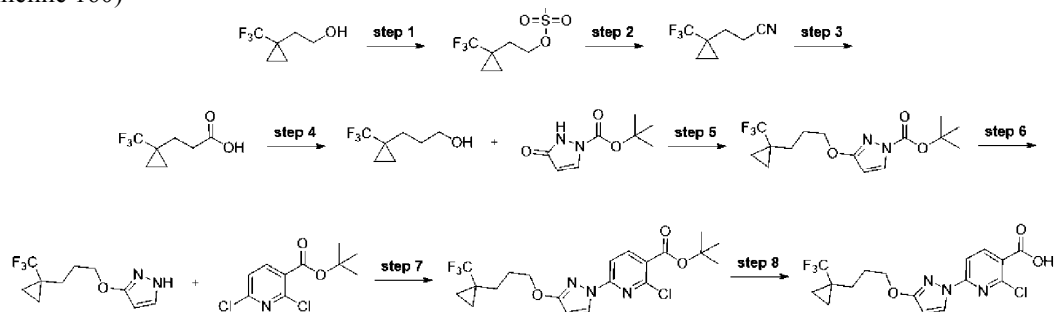
Рацемический 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (50 мг) подвергли хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием колонки Chiral-Pak AS-H (250×10 мм), Размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 28% ацетонитрила/метанола (90:10)/72% диоксида углерода при 10 мл/мин в течение 8,0 мин (объем впрыска=70 мкл раствора ~ 24 мг/мл в ацетонитриле/метаноле/диметилсульфоксиде (82:8:10)) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11 (22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) (соединение 153) (20 мг, 18%);

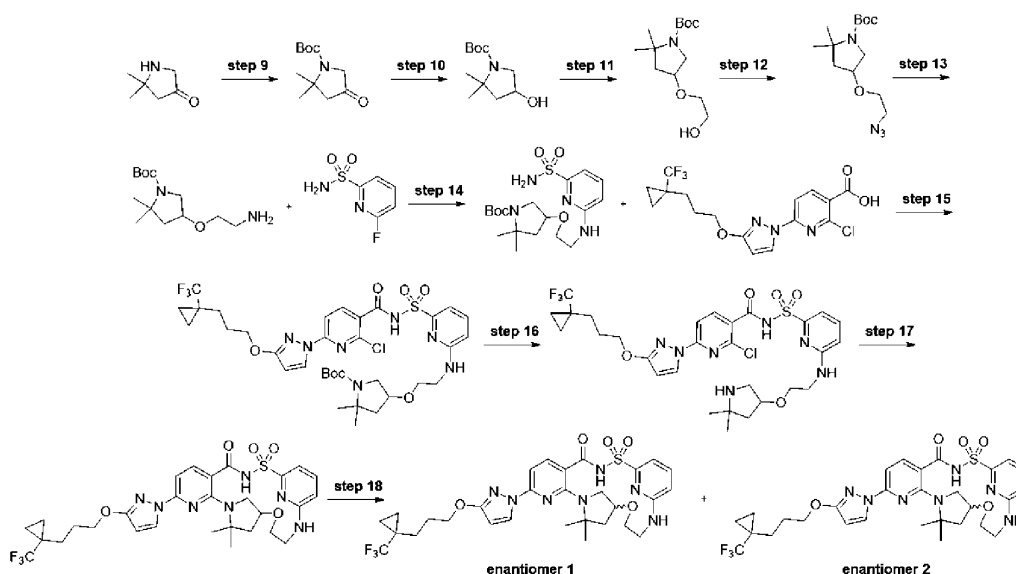
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.63 (с, 1H), 8.17 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.67 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.47 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.07 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.02 (д, J=8.2 Гц, 1H), 5.87 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.42 (т, J=6.8 Гц, 2H), 4.33 (дт, J=13.3, 3.4 Гц, 1H), 4.00-3.85 (м, 1H), 2.74 (т, J=8.1 Гц, 1H), 2.12 (ттд, J=14.6, 10.0, 8.8, 4.7 Гц, 2H), 2.01-1.94 (м, 2H), 1.81-1.70 (м, 1H), 1.58 (с, 3H), 1.55 (с, 3H), 1.47 (т, J=12.2 Гц, 1H), 0.87-0.71 (м, 0H), 0.71-0.61 (м, 2H), 0.53-0.39 (м, 4H), 0.37-0.30 (м, 1H), 0.24-0.15 (м, 2H), 0.15-0.07 (м, 2H), МС-ИЭР m/z расч. 593,27844, обнаружено 594,4 (M+1) $^+$; Время удержания: 2,39 мин (метод ЖХ В) и

в качестве второго элюируемого энантиомера 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 2) (соединение 154) (23,6 мг, 47%) в виде белого твердого вещества;

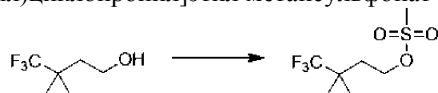
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.16 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.65 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.46 (д, J=2.4 Гц, 1H), 7.06 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.00 (д, J=8.3 Гц, 1H), 5.87 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.42 (т, J=6.8 Гц, 2H), 4.32 (д, J=13.5 Гц, 1H), 4.00-3.83 (м, 1H), 2.73 (т, J=8.1 Гц, 1H), 2.23-2.09 (м, 2H), 1.97 (к, J=6.9 Гц, 3H), 1.74 (дд, J=11.9, 5.2 Гц, 1H), 1.58 (с, 4H), 1.54 (с, 3H), 1.51-1.41 (м, 2H), 0.86-0.72 (м, 1H), 0.71-0.61 (м, 2H), 0.45 (dddd, J=15.6, 8.1, 4.9, 3.7 Гц, 4H), 0.38-0.30 (м, 1H), 0.25-0.18 (м, 2H), 0.12 (ddtd, J=11.4, 5.2, 3.7, 3.1, 1.9 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 593,27844, обнаружено 594,4 (M+1) $^+$; Время удержания: 2,39 мин (метод ЖХ В).

Пример 41: получение 12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-15-окса-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 159) и 12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-15-окса-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 160)





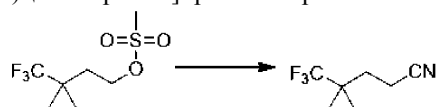
Стадия 1: 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил метансульфонат



Трехгорлую круглодонную колбу на 1000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, датчиком температуры J-Kem, капельной воронкой и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанол (125 г, 811,0 ммоль) и 2-метилтетрагидрофуран (625 мл), что давало прозрачный бесцветный раствор. Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 19°C. Затем в сосуд загружали триэтиламин (124,3 мл, 891,8 ммоль), добавляемый в чистом виде одной порцией. Затем в охлаждающую баню загружали колотый лед/воду и температуру в емкости понижали до 0°C. В капельную воронку загружали раствор метансульфонилхлорида (62,77 мл, 811,0 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (125 мл, 2 мл/г), который затем добавляли по каплям в течение 90 мин, что приводило к образованию белой суспензии и экзотермической реакции до 1°C. Смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего смесь выливали в ледяную воду (250 мл), а затем переносили в делительную воронку. Органический слой удаляли и промывали 20 мас.% раствором бикарбоната калия (250 мл), сушили над сульфатом натрия (200 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этилметансульфоната (185 г, 98%) в виде прозрачного бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,36 (ддт, J=7,1, 6,4, 0,7 Гц, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,03 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,11-0,98 (м, 2H), 0,81-0,66 (м, 2H).

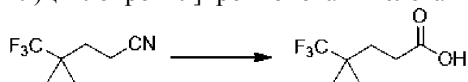
Стадия 2: 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрил



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл снабжали механической мешалкой, колпаком для обогрева, датчиком/контроллером температуры J-Kem, охлаждаемым водой обратным холодильником и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этилметансульфонат (50 г, 215,3 ммоль) и диметилсульфоксид (250 мл), что давало прозрачный бледно-желтый раствор. Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 19°C. В сосуд загружали цианид натрия (13,19 г, 269,1 ммоль), добавленный в виде твердого вещества одной порцией. Смесь нагревали до температуры 70°C и условия поддерживались в течение 24 ч. При нагревании весь цианид натрия растворялся, и реакционная смесь превращалась в суспензию светложантарного цвета. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (500 мл), а затем переносили в делительную воронку и разделяли с метил-трет-бутиловым эфиром (500 мл). Органический слой удаляли, а остаточный водный слой экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (3×250 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×250 мл), сушили над сульфатом натрия (200 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрила (30 г, 85%) в виде прозрачного масла янтарного цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 2,55 (т, $J=7,6$ Гц, 2Н), 1,93 (т, $J=7,7$ Гц, 2Н), 1,11- 1,04 (м, 2Н), 0,78-0,70 (м, 2Н).

Стадия 3: 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропионовая кислота

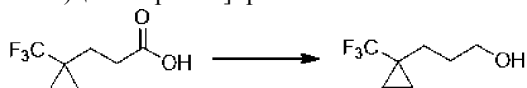


Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл снабжали механической мешалкой, колпаком для обогрева, датчиком/контроллером температуры J-Kem, охлаждаемым водой обратным холодильником и впускным/выпускным отверстием для азота. Затем в сосуд в атмосфере азота загружали 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрил (25 г, 153,2 ммоль) и этиловый спирт (375 мл), что давало прозрачный раствор янтарного цвета. Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 19°C. Затем в сосуд загружали гидроксид натрия (102,1 мл 6 М, 612,6 ммоль), добавляемый одной порцией. Полученный прозрачный янтарный раствор нагревали до температуры 70°C и выдерживали в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали для удаления этилового спирта. Остаточный водный раствор разбавляли водой (150 мл), а затем переносили в делительную воронку и разделяли с метил-трет-бутиловым эфиром (50 мл). Водный слой удаляли и pH доводили до pH ~ 1 с помощью 6 М раствора хлористоводородной кислоты.

Полученный водный раствор переносили в делительную воронку и разделяли с метил-трет-бутиловым эфиром (250 мл). Органический слой удаляли, а остаточный водный слой экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (2×150 мл). Объединенные органические соединения сушили над сульфатом натрия (150 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропановой кислоты (26 г, 93%) в виде прозрачного масла янтарного цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 2,63-2,50 (м, 2Н), 1,96-1,84 (м, 2Н), 1,03-0,95 (м, 2Н), 0,66-0,58 (м, $J=1,7$ Гц, 2Н).

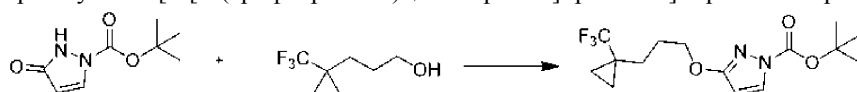
Стадия 4: 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ол



Трехгорлую круглодонную колбу на 1000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, датчиком температуры J-Kem и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали гранулы алюмогидрида лития (6,775 г, 178,5 ммоль). Затем в сосуд в атмосфере азота загружали тетрагидрофуран (250 мл). Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 20°C. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 0,5 ч, чтобы дать гранулам раствориться. Температура реактора полученной серой суспензии составляла 24°C. Затем в охлаждающую баню загружали колотый лед/воду и температуру в емкости понижали до 0°C. В капельную воронку загружали раствор 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропановой кислоты (25 г, 137,3 ммоль) в тетрагидрофане (75 мл, 3 мл/г), и прозрачный бледно-желтый раствор добавляли по каплям в течение 1 ч. После завершения добавления температура резервуара полученной серовато-коричневой суспензии была записана на уровне 5°C. Смеси дают медленно нагреться до комнатной температуры и продолжают перемешивать при комнатной температуре в течение 24 ч. Суспензию охлаждали до 0°C с помощью охлаждающей бани из измельченного льда/воды, а затем гасили очень медленным добавлением воды (6,775 мл) по каплям, затем 15 мас.% раствора гидроксида натрия (6,775 мл) и затем снова воды (20,32 мл). Температура полученной белой суспензии составляла 5°C. Суспензию продолжали перемешивать при ~ 5°C в течение 30 мин, а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Осадок на фильтре промывали замещением тетрагидрофураном (2 × 150 мл) и затем сушили в вакууме в течение 15 мин. Фильтрат сушили над сульфатом натрия (250 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить прозрачное масло бледно-янтарного цвета в качестве желаемого продукта, 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ол (21,2 г, 92%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 3,65 (т, $J=6,0$ Гц, 2Н), 1,78-1,59 (м, 4Н), 0,99-0,91 (м, 2Н), 0,59 (дп, $J=4,7$, 1,7 Гц, 2Н).

Стадия 5: трет-бутил 3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-карбоксилат

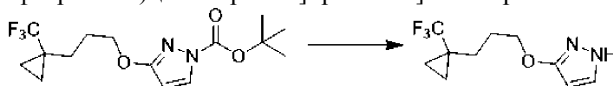


Трехгорлую круглодонную колбу на 5000 мл снабжали механической мешалкой, колпаком для обогрева, датчиком/контроллером температуры J-Kem, капельной воронкой, водоохлаждаемым обратным холодильником и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали трет-бутил-5-оксо-1Н-пиразол-2-карбоксилат (175 г, 950,1 ммоль) и тетрагидрофуран (2100 мл), что давало прозрачный бледно-желтый раствор. Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при

19°C. Затем в сосуд загружали 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ол (175,7 г, 1,045 моль) в чистом виде одной порцией с последующим добавлением трифенилфосфина (274,1 г, 1,045 моль) в виде твердого вещества одной порцией. Полученный прозрачный бледно-желтый раствор затем обрабатывали диизопропилазодикарбоксилатом (205,7 мл, 1,045 моль), добавляемым в чистом виде по каплям в течение 2 ч, что приводило к постепенному экзотермическому воздействию до 40°C и получению прозрачного светло-янтарного раствора. Затем реакционную смесь нагревали до температуры 50°C и условия поддерживали в течение 2 ч. Реакционную смесь прозрачного янтарного цвета концентрировали при пониженном давлении, и полученное прозрачное масло темно-янтарного цвета суспендировали в толуоле (1400 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, в течение которого выпадал осадок твердый оксид трифенилфосфина. Густую суспензию фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой и осадок на фильтре промывали толуолом (2×500 мл). Чистый янтарный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая прозрачное масло бледно-янтарного цвета (320 г). Материал очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (твердое вещество на целите), элюируя градиентом от 100% гексанов до 20% этилацетата в гексане. Желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-карбоксилата (280 г, 88%) в виде прозрачного бледно-желтого масла.

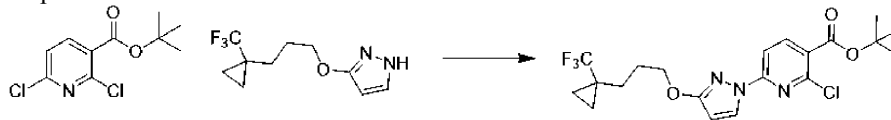
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.07 (д, J=3.0 Гц, 1H), 6.09 (д, J=2.9 Гц, 1H), 4.15 (т, J=6.2 Гц, 2H), 1.91-1.75 (м, 2H), 1.76-1.63 (м, 2H), 1.55 (с, 9H), 0.98-0.84 (м, 2H), 0.74 (дт, J=3.3, 1.9 Гц, 2H).

Стадия 6: 3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-1H-пиразол



Трехгорлую круглодонную колбу на 5000 мл снабжали механической мешалкой, колпаком для обогрева, датчиком/контроллером температуры J-Kem, водяным обратным холодильником, капельной воронкой и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд загружали в атмосфере азота трет-бутил-3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-карбоксилат (280 г, 837,5 ммоль), дихлорметан (840 мл) и метиловый спирт (840 мл), что дало прозрачный бледно-желтый раствор. Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 19°C. В капельную воронку загружали хлористый водород в 1,4-диоксане (628 мл 4 М, 2,512 моль), который затем добавляли по каплям в течение 2 ч, что приводило к постепенному экзотермическому воздействию до 30°C. Полученный прозрачный бледно-желтый раствор нагревали до температуры 45°C и условия поддерживались в течение 1 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, а затем концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток растворяли в метил-трет-бутиловом эфире (2,24 л), затем переносили в делительную воронку и разделяли с ледяным гидроксидом натрия (1,256 л 2 М, 2,512 моль). Органический слой удаляли, а остаточный водный слой экстрагировали трет-бутилметиловым эфиром (2×500 мл). Объединенные органические соединения промывали насыщенным солевым раствором (2×500 мл), сушили над сульфатом натрия (500 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Прозрачный бледно-желтый фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-1H-пиразола (190 г, 97%) в виде прозрачного светло-желтого масла. МС-ИЭР m/z расч. 234,09799, обнаружено 235,1 (M+)⁺; время удержания: 1,37 мин (способ ЖХ В).

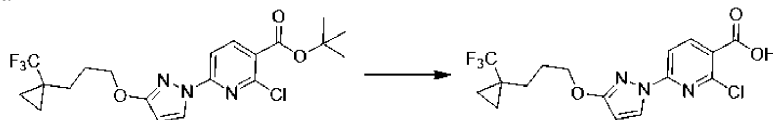
Стадия 7: трет-бутил 2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



Трехгорлую круглодонную колбу на 5000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, используемой в качестве вторичной защитной оболочки, датчиком температуры J-Kem, водяным обратным холодильником, капельной воронкой и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-1H-пиразол (188,8 г, 806,1 ммоль) и N,N-диметилформамид (2,40 л), что давало прозрачный бледно-желтый раствор. Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 17°C. Затем в сосуд загружали трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (200 г, 806,1 ммоль), добавляемый в виде твердого вещества одной порцией. Полученный прозрачный бледно-желтый раствор затем обрабатывали карбонатом калия (144,8 г, 1,048 моль), добавленным в виде твердого вещества одной порцией, а затем 1,4-дизабицикло[2.2.2]октаном (13,56 г, 120,9 ммоль), добавленным в виде твердого вещества одной порцией. Полученную бледно-желтую суспензию оставляли при перемешивании при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до 10°C с помощью охлаждающей бани из измельченного льда/воды. В капельную воронку загружали воду (2,40 л), которую добавляли по каплям в течение 2 ч, что приводило к образованию густой суспензии и экзотермической реакции до 15°C. Полученную сус-

пензию продолжали перемешивать при 15°C в течение 30 мин, а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Осадок на фильтре промывали вытеснением водой (3×500 мл), а затем сушили в вакууме на воронке Бюхнера в течение 2 ч. Затем материал давали возможность высохнуть на воздухе в течение ночи, чтобы получить трет-бутил-2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (305 г, 85%) в виде белого гранулированного твердого вещества. Материал использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 445,138, обнаружено 446,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,54 мин (способ ЖХ В).

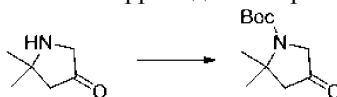
Стадия 8: 2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



Трехгорлую круглодонную колбу на 1000 мл снабжали механической мешалкой, колпаком для обогрева, датчиком/контроллером температуры J-Кет, капельной воронкой, водоохлаждаемым обратным холодильником и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд вносили в атмосфере азота трет-бутил 2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (50 г, 112,1 ммоль) и 2-пропанол (250 мл) с получением грязно-белой суспензии. Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 19°C. В капельную воронку загружали хлористоводородную кислоту (93,42 мл 6 М, 560,5 ммоль), которую добавляли по каплям в течение 30 мин, что приводило к экзотермической реакции до 30°C. Полученную суспензию затем нагревали с обратным холодильником (температура емкости ~ 82°C). При нагревании суспензия превращается в прозрачный бледно-желтый раствор (температура в сосуде на данный момент ~ 75°C). После перемешивания при нагревании с обратным холодильником в течение ~ 30 мин начало выпадать твердое вещество. Суспензию продолжали перемешивать при нагревании с обратным холодильником в течение дополнительных 30 мин, после чего в течение 45 мин по каплям добавляли воду (150 мл). Затем тепло снимали, и суспензию продолжали перемешивать, и ей давали медленно остыть до комнатной температуры. Материал собирали вакуумной фильтрацией в воронке Бюхнера со стеклянной фриттой и осадок на фильтре промывали вытеснением 1:1 вода/2-пропанол (250 мл), затем водой (2×250 мл), а затем сушили в вакууме в воронке Бюхнера на 30 мин. Материал дополнительно сушили в вакуумной печи при 45°C в течение 24 ч с получением 2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (41,5 г, 95%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.59 (с, 1H), 8.50-8.28 (м, 2H), 7.72 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.20 (д, J=3.0 Гц, 1H), 4.23 (т, J=6.2 Гц, 2H), 1.86 (дк, J=10.8, 6.3 Гц, 2H), 1.78-1.66 (м, 2H), 0.98-0.87 (м, 2H), 0.76 (дт, J=4.9, 1.7 Гц, 2H).

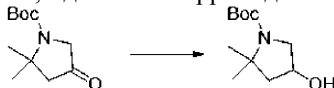
Стадия 9: трет-бутил 2,2-диметил-4-оксо-пирролидин-1-карбоксилат



Ди-трет-бутилдикarbonат (22,9 г, 24,11 мл, 104,9 ммоль) добавляли к раствору 5,5-диметилпирролидин-3-она (гидрохлорида) (13,08 г, 87,42 ммоль), триэтиламина (17,71 г, 24,4 мл, 175,0 ммоль) и DMAP (1,1 г, 9,004 ммоль) в дихлорметане (325 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывали 1 н. хлористоводородной кислотой (300 мл) и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×250 мл). Органические слои объединяли, промывали 5% бикарбонатом натрия (250 мл) и соевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-оксопирролидин-1-карбоксилат (18,5 г, 99%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) ppm 1.33-1.66 (м, 15H), 2.51 (с, 2H), 3.85 (br. s., 2H). МС-ИЭР m/z расч. 213,27, обнаружено 158,2 ($M-C_4H_8$)⁺; время удержания: 1,91 мин (способ ЖХ I).

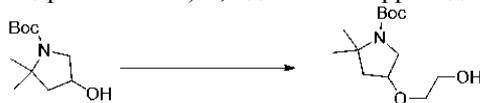
Стадия 10: трет-бутил 4-гидрокси-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



трет-Бутил-2,2-диметил-4-оксопирролидин-1-карбоксилат (150 мг, 0,7033 ммоль) растворяли в сухом метаноле (2,5 мл) и охлаждали на ледяной бане. Осторожно добавляли NaBH₄ (30 мг, 0,7930 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и 1 М водной хлористоводородной кислотой (0,5 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×25 мл), и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (10 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo, получая трет-бутил-4-гидрокси-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (150 мг, 99%), который использовали непосредственно на следую-

шей стадии. МС-ИЭР m/z расч. 215,15215, обнаружено 216,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,48 мин (способ ЖХ А).

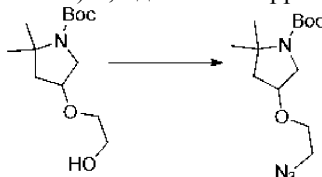
Стадия 11: трет-бутил 4-(2-гидроксиэтокси)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат:



В колбе на 250 мл растворяли трет-бутил-4-гидрокси-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (3 г, 13,93 ммоль) в N, N-диметилформамиде (15 мл) при 0°C и осторожно добавляли гидрид натрия (1,8 г 60% мас./мас. в минеральном масле, 45,00 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, а затем по каплям добавляли 2-бромэтокси-трет-бутилдиметилсилан (9 мл, 41,95 ммоль) при 0°C и смеси давали нагреться до комнатной температуры. Смесь перемешивали 16 ч. Затем смесь охлаждали до 0°C, гасили водой и экстрагировали эфиром. Органический экстракт промывали водой, сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное оранжевое масло очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 30% этилацетата в гексанах, с получением промежуточного соединения, защищенного трет-бутил(диметил)силилом, которое растворяли в тетрагидрофуране (20 мл), обрабатывали раствором TBAF в тетрагидрофуране (28 мл 1 М, 28,00 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали, и остаток растворяли в дихлорметане, промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 20% метанола в дихлорметане, с получением трет-бутил 4-(2-гидроксиэтокси)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,6 г, 44% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3.97 (д, J=4.0 Гц, 1H), 3.80-3.34 (m, 6H), 2.05 (т, J=6.1 Гц, 1H), 1.97 (д, J=16.4 Гц, 2H), 1.52-1.30 (m, 15H). МС-ИЭР m/z расч. 259.17834, найдено 260.17 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0.55 мин (способ ЖХ А).

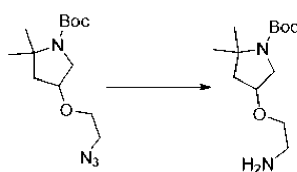
Стадия 12: трет-бутил 4-(2-азидоэтокси)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-4-(2-гидроксиэтокси)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,6 г, 6,169 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли триэтиламин (5,2 мл, 37,31 ммоль), а затем метансульфонил-хлорид (1,4 мл, 18,09 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и дихлорметаном и полученные слои разделяли, и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая неочищенный мезилат, который объединяли с азидом натрия (1,2 г, 18,46 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл), и смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали эфиром. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, упаривали в вакууме и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 50% этилацетата в гексане, с получением трет-бутил-4-(2-азидоэтокси)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,33 г, 76%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3.96 (к, J=4.6 Гц, 1H), 3.69-3.31 (m, 6H), 2.06-1.91 (m, 2H), 1.53-1.32 (m, 15H).

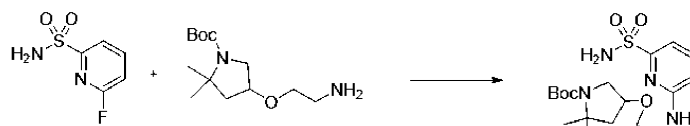
Стадия 13: трет-бутил 4-(2-аминоэтокси)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат:



К раствору трет-бутил-4-(2-азидоэтокси)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,33 г, 4,677 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли палладий на угле (500 мг 10% мас./мас., 0,4698 ммоль). Смесь насыщали газообразным водородом и перемешивали при комнатной температуре, продувая водород через реакционную смесь в течение 2 ч. Смесь фильтровали и упаривали в вакууме с получением трет-бутил-4-(2-аминоэтокси)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,188 г, 98%).

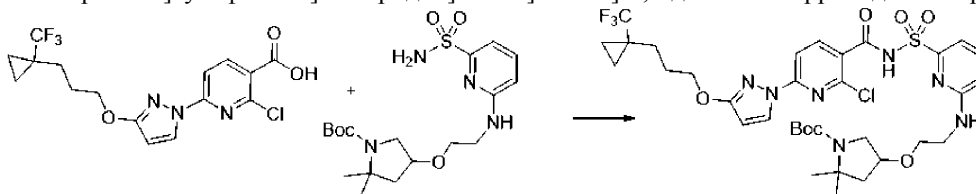
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4.00-3.87 (m, 1H), 3.69-3.35 (m, 4H), 2.94-2.71 (m, 2H), 2.07-1.83 (m, 2H), 1.47 (к, J=9.4, 8.4 Гц, 15H).

Стадия 14: трет-бутил 2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этокси]пирролидин-1-карбоксилат



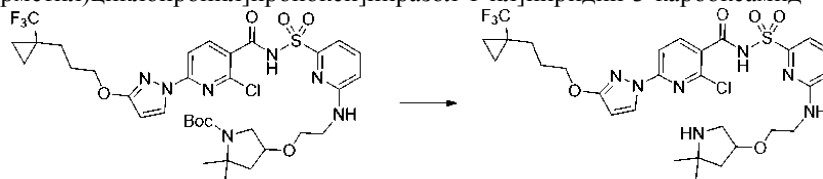
В запечатанном флаконе для микроволновой печи объемом 20 мл раствор трет-бутил-4-(2-аминоэтокси)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,188 мг, 4,598 ммоль), 6-фторпиридин-2-сульфонамида (810 мг, 4,598 ммоль) и диизопропилэтиламина (4 мл, 22,96 ммоль) в *n*-BuOH (10 мл) перемешивали при 150°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*, остаток растворяли в дихлорметане и промывали водой. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, упаривали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 40% этилацетата в гексане, с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этокси]пирролидин-1-карбоксилата (1,500 г, 66%). МС-ИЭР *m/z* расч. 414,1937, обнаружено 415,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,61 мин (способ ЖХ А).

Стадия 15: трет-бутил 4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этокси]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



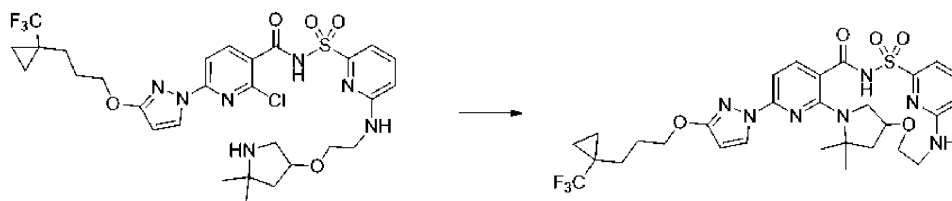
Из колбы на 50 мл, загруженной карбонилдиимидазолом (208 мг, 1,283 ммоль) и 2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислотой (500 мг, 1,283 ммоль) откачивали азот и снова заполняли им (3X). Добавляли тетрагидрофур (8 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Затем добавляли раствор трет-бутил-2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этокси]пирролидин-1-карбоксилата (483 мг, 1,165 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (450 мг, 2,956 ммоль) в тетрагидрофур (6 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, упаривали *in vacuo* и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 50% этилацетата в гексанах, с получением некоторых чистых фракций. Смешанные фракции очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C₁₈): 1-99% градиент ацетонитрила в воде/модификаторе хлористоводородной кислоты. Чистые фракции от обеих очисток объединяли с получением трет-бутил-4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этокси]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (483 мг, 53%). МС-ИЭР *m/z* расч. 785,25854, обнаружено 786,33 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,88 мин (способ ЖХ А).

Стадия 16: 2-хлор-N-[[6-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)оксиэтиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



Раствор трет-бутил-4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этокси]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (483 мг, 0,61 ммоль) в диоксане (5 мл) обрабатывали хлористоводородной кислотой в диоксане (6 мл 6 М, 36,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь упаривали *in vacuo* и остаток гасили водным бикарбонатом натрия. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали и промывали этилацетатом. Водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом, объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением дополнительного твердого продукта, который объединяли с ранее осажденным твердым веществом и сушили в вакууме с получением 2-хлор-N-[[6-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)оксиэтиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (350 мг, 83%). МС-ИЭР *m/z* расч. 685,2061, обнаружено 686,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,64 мин (способ ЖХ А).

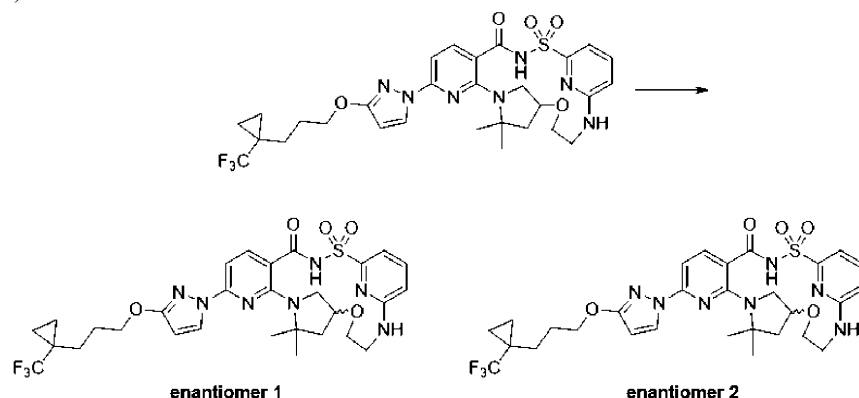
Стадия 17: 12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.11.1,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион



В сосуде для микроволновой печи объемом 5 мл объединяли фторид цезия (162 мг, 1,066 ммоль), карбонат калия (367 мг, 2,655 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (300 мг), и из флакона откачивали и снова закачивали азот. Затем добавляли раствор 2-хлор-N-[[6-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)оксиэтиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (360 мг, 0,5247 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) и смесь перемешивали при 150°C в течение ночи. Смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C₁₈): градиент от 1-99% ацетонитрила в воде/модификаторе хлористоводородной кислоты (15 мин) с получением 12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (118,2 мг, 34%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.51 (с, 1H), 8.16 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.90 (д, J=8.0 Гц, 1H), 7.60 (т, J=7.8 Гц, 1H), 7.52 (д, J=7.2 Гц, 1H), 7.15 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.65 (д, J=7.3 Гц, 1H), 5.90 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.82 (с, 1H), 4.33 (д, J=7.1 Гц, 1H), 4.24 (т, J=6.1 Гц, 2H), 4.06 (с, 1H), 3.82 (т, J=9.5 Гц, 1H), 3.58 (д, J=12.1 Гц, 1H), 3.43-3.28 (м, 2H), 3.15-3.03 (м, 1H), 2.23-2.14 (м, 1H), 1.95 (дк, J=11.0, 6.3 Гц, 3H), 1.75 (дд, J=10.0, 6.2 Гц, 2H), 1.64 (с, 3H), 1.60 (с, 3H), 0.99-0.95 (м, 2H), 0.60 (д, J=4.8 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 649,22943, обнаружено 650,29 (M+1)⁺; время удержания: 2,12 мин (способ ЖХ В).

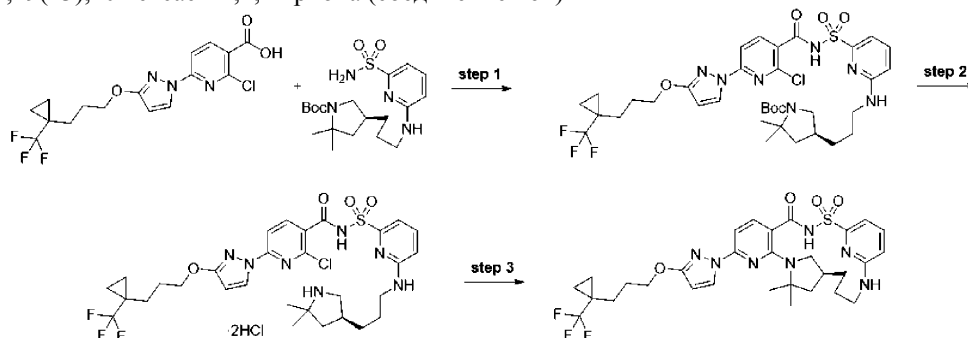
Стадия 18: 12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 159) и 12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 160)



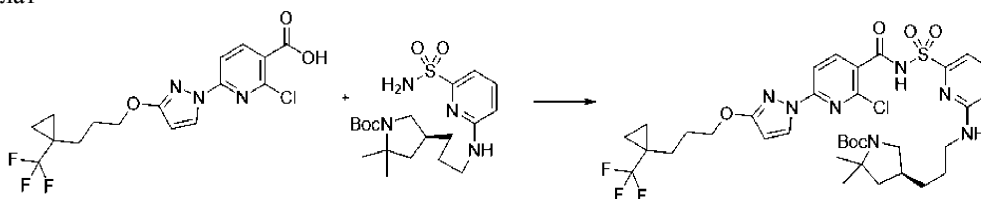
Рацемический 12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (116 мг, 0,18 ммоль) подвергали хиральному разделению методом СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 28% ацетонитрила/метанола (90:10)/72% диоксида углерода при 70 мл/мин в течение 8,0 мин (объем впрыска=500 мкл 32 мг/мл раствора в ацетонитриле/метаноле (90:10)) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 159) (48,3 мг, 28%); МС-ИЭР m/z расч. 649,22943, обнаружено 650,32 (M+1)⁺; Время удерживания: 2,12 мин (метод ЖХ В) и в качестве второго элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 160) (56,0 мг, 48%);

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.57 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.78 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.58 (т, J=7.7 Гц, 1H), 7.09 (д, J=7.3 Гц, 2H), 6.93 (д, J=8.1 Гц, 1H), 6.70 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.11 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.19 (т, J=6.2 Гц, 2H), 4.17-3.99 (м, 2H), 3.88 (т, J=11.7 Гц, 1H), 3.60 (д, J=12.9 Гц, 1H), 3.27-2.75 (м, 3H), 2.07 (дд, J=11.7, 6.0 Гц, 1H), 1.89-1.70 (м, 5H), 1.57 (д, J=9.3 Гц, 6H), 0.93-0.85 (м, 2H), 0.75 (с, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 649,22943, обнаружено 650,43 (M+1)⁺; Время удерживания: 2,12 мин (метод ЖХ В).

Пример 42: получение (14S)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹.14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 161)



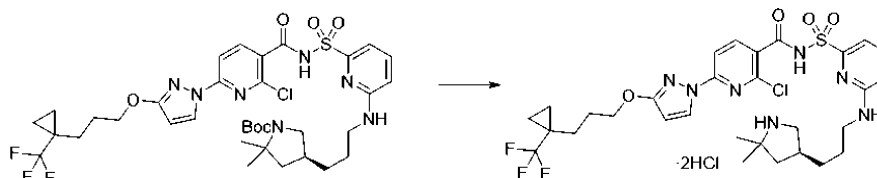
Стадия 1: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



К раствору 2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (10 г, 25,66 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли карбонилдиимдазол (4,7 г, 27,71 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 90 мин. К этой смеси затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (12,0 г, 29,09 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл), затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (11,5 мл, 76,90 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (250 мл) и смесь медленно подкисляли водной хлористоводородной кислотой (23 мл, 6 М, 138,0 ммоль). Смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл) и органическую фазу отделяли. Органическую фазу промывали 300 мл солевого раствора, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт разделяли на 3 равные части, добавляли ацетонитрил и хроматографировали на колонке с обращенной фазой 415 C₁₈, элюируя градиентом от 50% до 100% ацетонитрила в воде с получением продукта, трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (13,63 г, 68%) в виде воскообразного твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.75 (с, 1H), 8.39 (т, J=2.2 Гц, 1H), 8.10 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.62 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.24-7.14 (м, 2H), 6.74 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.20 (дд, J=8.6, 2.9 Гц, 1H), 4.23 (т, J=6.2 Гц, 2H), 3.51 (дт, J=18.4, 9.2 Гц, 1H), 3.24 (с, 2H), 2.74 (т, J=10.5 Гц, 1H), 2.05-1.96 (м, 1H), 1.91-1.69 (м, 5H), 1.51 (дт, J=15.6, 7.1 Гц, 2H), 1.40-1.27 (м, 15H), 1.18 (с, 3H), 0.97-0.88 (м, 2H), 0.80-0.71 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 783,27924, обнаружено 784,3 (M+1)⁺; время удержания: 2,38 мин (способ ЖХ В).

Стадия 2: 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль)

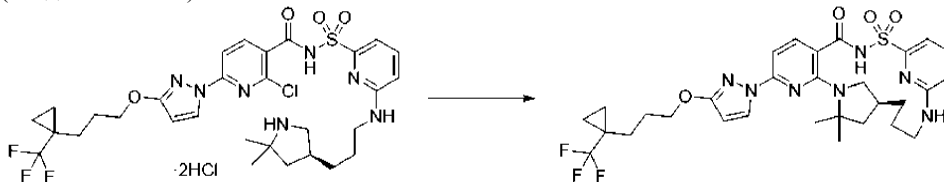


К раствору трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (13,5 г, 17,21 ммоль) в дихлорметане (100 мл) и толуол (50 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (20 мл 4 М, 80,00 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток дополнительно упаривали из 200 мл толуола, получая 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-

карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (12,7 г, 97%), который использовали без дальнейшего очищения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.80 (с, 1H), 9.31 (с, 1H), 9.14 (с, 1H), 8.41 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 8.11 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.72 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.63 (дд, $J=8.5, 7.2$ Гц, 1H), 7.19-7.15 (м, 3H), 6.78 (дд, $J=8.6, 0.7$ Гц, 1H), 6.21 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 4.24 (т, $J=6.2$ Гц, 2H), 3.28 (дх, $J=27.2, 6.6, 6.1$ Гц, 3H), 2.82 (тк, $J=11.8, 7.2, 5.9$ Гц, 1H), 2.43-2.32 (м, 1H), 1.95-1.81 (м, 3H), 1.77-1.68 (м, 2H), 1.61-1.31 (м, 8H), 1.25 (с, 3H), 0.96-0.88 (м, 2H), 0.81-0.70 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 683,2268, обнаружено 684,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,47 мин (способ ЖХ D).

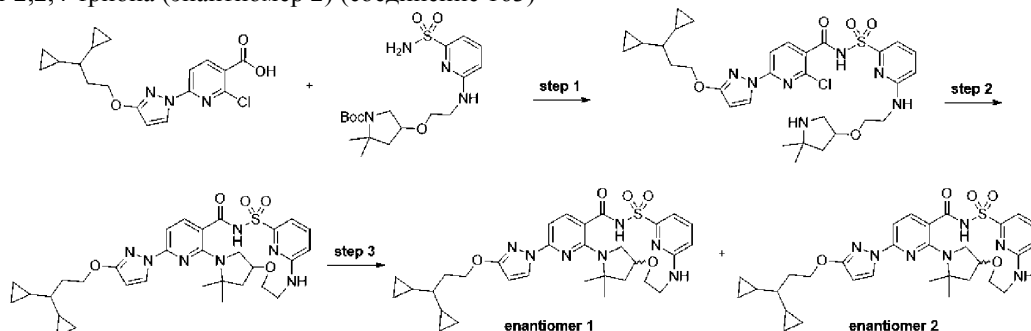
Стадия 3: (14S)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 161)



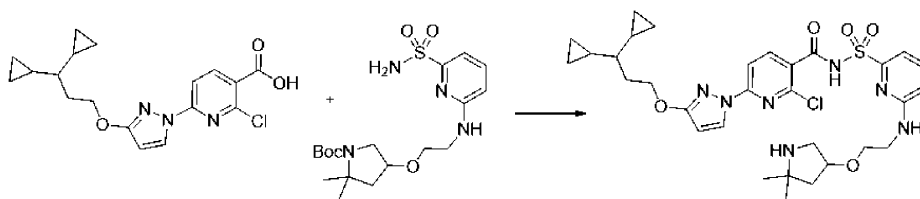
К раствору 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (12,7 г, 16,77 ммоль) в NMP (200 мл) добавляли карбонат калия (11,47 г, 82,99 ммоль) с последующим добавлением фторидом цезия (2,75 г, 18,10 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 150°C в течение 22 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли к охлажденной воде (600 мл). Смесь осторожно подкисляли водной хлористоводородной кислотой (26 мл 6 М, 156,0 ммоль), получая пенистую суспензию кремового цвета. Суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией с использованием воронки Бюхнера со средней фриттой. Влажный осадок на фильтре разбавляли ацетонитрилом и хроматографировали на колонке с обращенной фазой C₁₈, элюируя градиентной системой 50%-100% ацетонитрила в воде, получая не совсем белую пену, которую затем сушили в вакууме при 45°C в течение 3 дней, получая (14S)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 161) (6,0 г, 55%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.48 (с, 1H), 8.21 (д, $J=2.7$ Гц, 1H), 7.81 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.57 (дд, $J=8.5, 7.2$ Гц, 1H), 7.05 (д, $J=7.1$ Гц, 1H), 6.97 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.91 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.71 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.12 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 4.20 (т, $J=6.2$ Гц, 2H), 3.92 (д, $J=12.5$ Гц, 1H), 3.16 (с, 1H), 2.95 (д, $J=13.3$ Гц, 1H), 2.71 (т, $J=11.1$ Гц, 1H), 2.12 (с, 1H), 1.84 (к, $J=7.8, 6.3$ Гц, 3H), 1.80-1.67 (м, 3H), 1.60 (с, 6H), 1.51 (с, 3H), 1.31 (к, $J=12.0$ Гц, 1H), 0.97-0.87 (м, 2H), 0.76 (к, $J=3.0, 1.7$ Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 9,64 мин (способ ЖХ F).

Пример 43: получение 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 162) и 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 163)

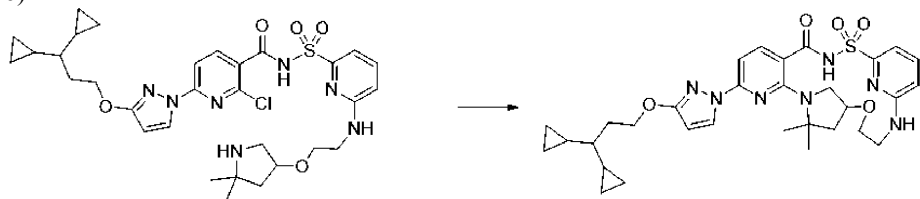


Стадия 1: 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-[[6-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)оксиэтиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид



Из колбы на 50 мл с 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислотой (400 мг, 1,106 ммоль) и карбонилдиимидазола (270 мг, 1,665 ммоль) откачивали и снова добавляли азот (3X). Добавляли сухой тетрагидрофуран (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин при 50°C. Затем добавляли раствор трет-бутил-2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этокси]пирролидин-1-карбоксилата (158 мг, 0,3812 ммоль) и 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (430 мг, 2,825 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл). Реакцию нагревали при 50°C в течение ночи. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, упаривали *in vacuo* и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 50% этилацетата в гексанах, с получением промежуточного соединения, которое растворяли в дихлорметане (5 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1000 мкл, 12,98 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток гасили водным бикарбонатом натрия и этилацетатом. Образовался белый твердый осадок. Двухфазную смесь фильтровали и твердый продукт промывали этилацетатом. Органический экстракт отделяли от водного и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали *in vacuo*. Твердый материал из фильтра и остатки после выпаривания объединяли и сушили *in vacuo* с получением 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-[[6-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)оксиэтиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (310 мг, 43%). МС-ИЭР m/z расч. 657,25, обнаружено 658,32 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,68 мин (способ ЖХ В).

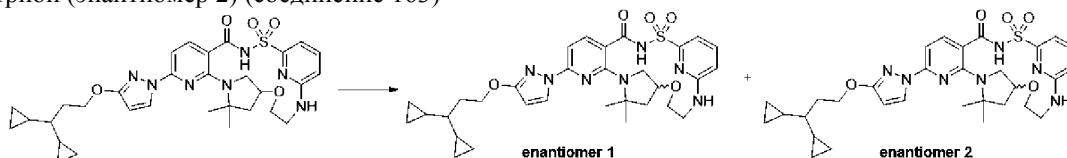
Стадия 2: 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 156)



2-Хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-[[6-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)оксиэтиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (320 мг, 0,4862 ммоль), карбонат калия (340 мг, 2,460 ммоль), фторид цезия (150 мг, 0,9875 ммоль) и молекулярные сита 3 Å (300 мг) соединяли, герметизировали и продували азотом.

Добавляли диметилсульфоксид (4 мл) и смесь перемешивали при 150°C в течение ночи. Смесь фильтровали и очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (C₁₈):градиент 1-99% ацетонитрила в воде/модификатор хлористоводородная кислота с получением 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]-тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 156) (92,5 мг, 30%). МС-ИЭР m/z расч. 621,2733, обнаружено 622,31 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,26 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 162) и 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 163)



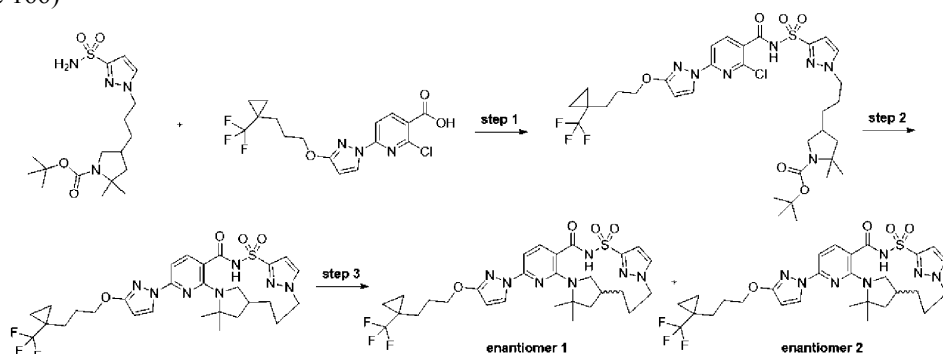
Рацимический 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 156) (90 мг, 0,145 ммоль) подвергали хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматография с использованием ChiralPak AS-H (250×10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 40% ацетонитрила/метанола (90:10)/60% диоксида углерода при 10 мл/мин в течение 8,0 мин (объем впрыска=70 мкл раствора 24 мг/мл в ацетонитриле/метаноле (90:10)) с получением в качестве первого элюируемого энан-

тиомера 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 162) (28,4 мг, 19%); МС-ИЭР m/z расч. 621,2733, обнаружено 622,38 (M+1)⁺; Время удержания: 2,26 мин (метод ЖХ В) и

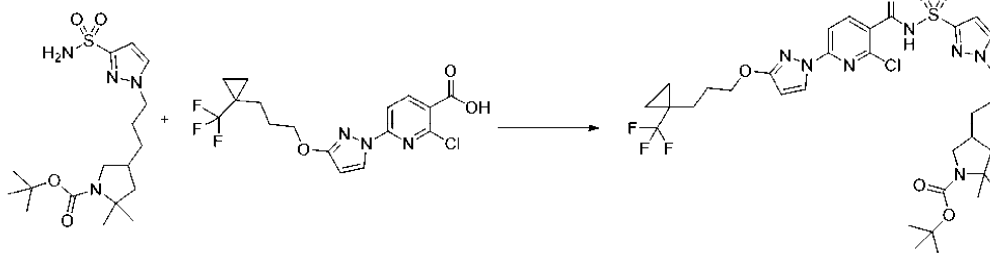
в качестве второго элюируемого энантиомера 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 163) (энантиомер 2) (35,4 мг, 39%);

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.58 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.79 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.62-7.55 (м, 1H), 7.11 (дд, J=16.4, 5.9 Гц, 2H), 6.94 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.70 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.36 (т, J=6.8 Гц, 2H), 4.19-4.00 (м, 2H), 3.88 (т, J=11.3 Гц, 1H), 3.60 (д, J=13.0 Гц, 1H), 3.22 (с, 1H), 2.86 (д, J=9.5 Гц, 1H), 2.07 (дд, J=11.8, 5.9 Гц, 1H), 1.89 (к, J=6.8 Гц, 2H), 1.78 (т, J=10.9 Гц, 1H), 1.57 (д, J=10.0 Гц, 6H), 0.68 (qt, J=8.4, 5.0 Гц, 2H), 0.39 (к, J=5.9 Гц, 4H), 0.34-0.24 (м, 1H), 0.20 (дт, J=10.4, 5.2 Гц, 2H), 0.03 (дт, J=8.0, 4.0 Гц, 2H), МС-ИЭР m/z расч. 621,2733, обнаружено 622,42 (M+1)⁺; Время удержания: 2,25 мин (метод ЖХ В).

Пример 44: получение 20,20-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) (соединение 165) и 20,20-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 2) (соединение 166)

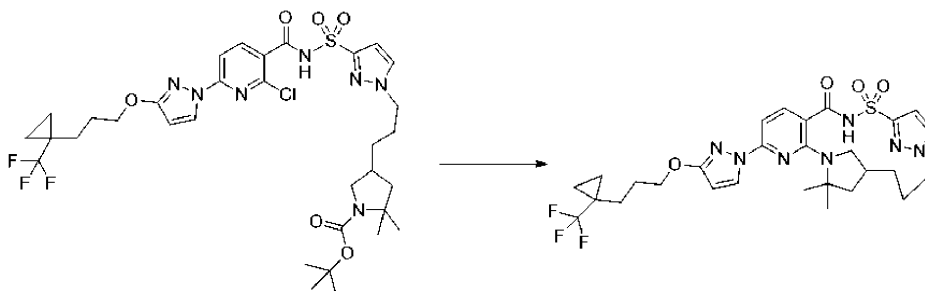


Стадия 1: трет-бутил 4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (275 мг, 0,7056 ммоль) и карбонилдиимидазол (130 мг, 0,8017 ммоль) объединяли в безводном тетрагидрофуране (5 мл) и перемешивали в течение 60 мин при 50°C. Затем добавляли тетрагидрофурановый раствор (7 мл) трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (206 мг, 0,5330 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (200 мкл, 1,337 ммоль). Реакцию нагревали при 50°C в течение 4 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1М раствором лимонной кислоты, а после - солевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 75% этилацетата в гексанах, с получением грязно-белого твердого вещества, трет-бутил-4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (226 мг, 56%). МС-ИЭР m/z расч. 757,2636, обнаружено 758,32 (M+1)⁺; время удержания: 0,88 мин (способ ЖХ А).

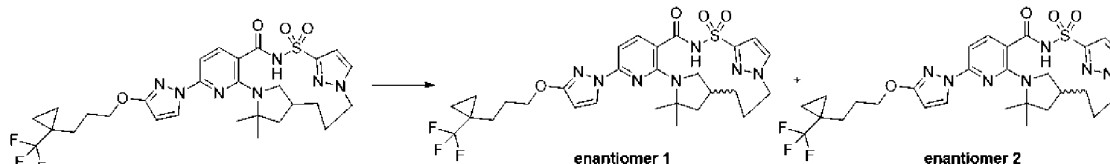
Стадия 2: 20,20-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 155)



трет-Бутил 4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамонил]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (226 мг, 0,2981 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и к смеси добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (2 мл 4 М, 8,000 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и объединяли остаток с карбонатом калия (250 мг, 1,809 ммоль), фторидом цезия (73 мг, 0,4806 ммоль), молекулярными ситами 3 Å и диметилсульфоксидом (6 мл) во флаконе, который продували азотом, закупоривали, нагревали до 140°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, фильтровали и затем очищали препаративной хроматографией с обращенной фазой (колонка C₁₈, от 30% до 99% ацетонитрила (без модификатора) в воде (5 mM хлористоводородная кислота) в течение 30 мин) с получением белого твердого вещества, характеризованного как 20,20-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22), 12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 155) (96 мг, 51%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.69 (с, 1H), 8.18 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.00 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.71 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.04-6.80 (м, 2H), 6.10 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.30-4.05 (м, 4H), 2.07 (с, 3H), 1.99-1.66 (м, 6H), 1.55 (с, 3H), 1.47 (с, 3H), 1.33 (т, J=12.3 Гц, 1H), 0.98-0.87 (м, 2H), 0.75 (с, 2H), 0.64 (с, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 621,2345, обнаружено 622,24 (M+1)⁺; время удержания: 2,22 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: 20,20-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 165) и 20,20-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 166)

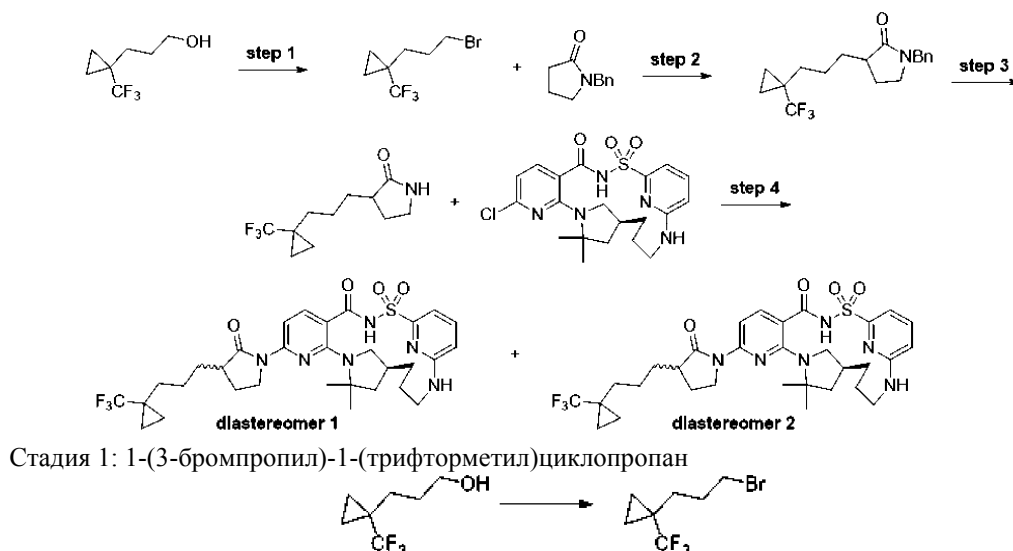


Рацемический 20,20-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 155) (88 мг, 0,1401 ммоль) подвергали хиральной СКЖ хроматографии. Использовался следующий протокол СКЖ: ChiralPak AS-3 (150×2,1 мм), 3 мкм; 35°C. Подвижная фаза: 28% ацетонитрила:метанола (90:10), 72% диоксид углерода со скоростью потока 0,5 мл/мин. Первым элюированным энантиомером был 20,20-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 165) (36 мг, 82%). МС-ИЭР m/z расч. 621,2345, обнаружено 622,24 (M+1)⁺; время удержания: 2,21 мин (способ ЖХ В).

Вторым элюированным энантиомером был 20,20-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 166) (34 мг, 77%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.69 (с, 1H), 8.18 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.00 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.71 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.04-6.80 (м, 2H), 6.10 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.30-4.05 (м, 4H), 2.74-2.63 (м, 1H), 2.07 (с, 3H), 1.99-1.66 (м, 7H), 1.55 (с, 3H), 1.47 (с, 3H), 1.33 (т, J=12.3 Гц, 1H), 0.98-0.87 (м, 2H), 0.75 (с, 2H), 0.64 (с, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 621,2345, обнаружено 622,35 (M+1)⁺; время удержания: 2,21 мин (способ ЖХ В).

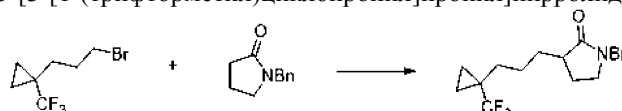
Пример 45: получение (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1) (соединение 174) и (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2) (соединение 175)



К перемешиваемому раствору трифенилфосфина (655 мг, 2,497 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл) в атмосфере азота при -15°C по каплям добавляли раствор молекулярного брома (130 мкл, 2,524 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в течение 8 мин и по завершении добавления (бледно-желтый раствор) смесь перемешивали еще 15 мин при -15°C . Затем смесь охлаждали до -30°C и раствор 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ола (500 мг, 2,379 ммоль) и пиридина (202 мкл, 2,498 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли по каплям в течение 5 мин, и по завершении добавления смесь нагревали до -5°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь выливали в пентан (250 мл), в результате чего образовывалась масса белого осадка. Эту суспензию фильтровали через целит, и фильтрат упаривали на ротационном испарителе (250 мбар и водяная баня 30°C) с получением белого твердого вещества. К этому твердому веществу добавляли пентан, смесь кратковременно обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Концентрирование этого фильтрата дает белое твердое вещество, которое снова кратковременно обрабатывали ультразвуком с пентаном и фильтровали, получая неочищенный 1-(3-бромпропил)-1-(трифторметил)циклопропан (500 мг, 64%) в виде прозрачного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ , 3,42 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,09-1,95 (м, 2H), 1,71 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 1,36-1,20 (м, 2H), 1,02-0,93 (м, 2H), 0,61-0,58 (м, 2H). ЯМР показал чистоту $\sim 70\%$. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

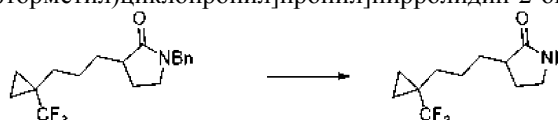
Стадия 2: 1-бензил-3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил]пирролидин-2-он



Трехгорлую колбу на 100 мл сушили с помощью теплового пистолета в вакууме и заполняли азотом. В колбу загружали 1-бензилпирролидин-2-он (0,21 мл, 1,312 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (2 мл). После охлаждения до -78°C по каплям добавляли раствор n -бутиллития (0,59 мл, 2,5 М, 1,475 ммоль) (2,5 М в гексане), вызывая образование розового раствора. После перемешивания при -78°C в течение 20 мин (раствор стал бледно-желтым) добавляли раствор 1-(3-бромпропил)-1-(трифторметил)циклопропана (500 мг, 1,515 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) по каплям (цвет становился темно-желтым). Смесь перемешивали на охлаждающей бане, которой давали медленно нагреться до комнатной температуры. Через 14 ч смесь гасили добавлением насыщенного водного хлорида аммония (50 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата (от 0 до 100% в течение 30 мин) в гексане, с получением 1-бензил-3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил]пирролидин-2-она (227 мг, 53%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.37-7.16 (м, 5H), 4.49 (д, $J=14.7$ Гц, 1H), 4.41 (д, $J=14.7$ Гц, 1H), 3.22-3.14 (м, 2H), 2.45 (qd, $J=8.9, 4.3$ Гц, 1H), 2.23-2.10 (м, 1H), 1.94-1.80 (м, 1H), 1.72-1.32 (м, 6H), 0.99-0.88 (м, 2H), 0.61-0.51 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 325.16534, найдено 326.3 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 1.9 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: 3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил]пирролидин-2-он

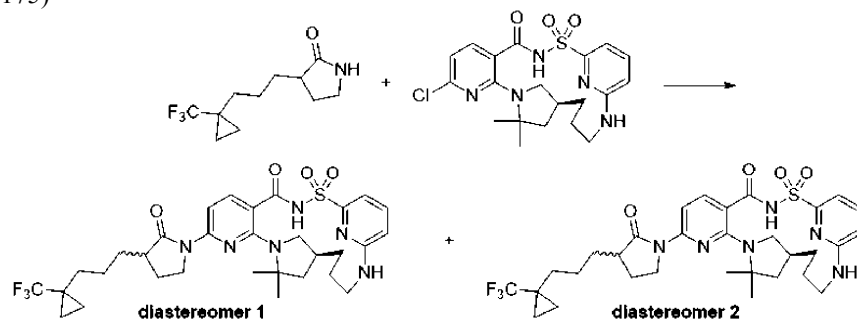


В колбу на 100 мл загружали в атмосфере азота 1-бензил-3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил]пирролидин-2-он (227 мг, 0,6977 ммоль), пропиламин (3 мл) и 1,2-этанdiamин (0,3 мл, 4,488 ммоль). Смесь охлаждали до -20°C (внешняя температура охлаждающей бани) и добавляли литий (47 мг, 6,771 ммоль) (проволока, кратковременно промываемая гексаном, затем только что нарезанная небольшими кусочками). Вокруг маленьких кусочков лития появлялся синий цвет, который затем быстро циклически исчезал. Через 20 мин при -20°C синий цвет стал постоянным. Реакцию гасили добавлением при -10°C метанола (400 мкл) и воды (10 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и растворители выпаривали, получая неочищенный материал, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента метанола (0-15% за 30 мин) в дихлорметане, получая 192 мг неочищенного вещества. Этот материал растворяли в этилацетате (30 мл), и органическую фазу промывали 0,1 н. хлористоводородной кислотой (2×20 мл) и 1 н. хлористоводородной кислотой (2×20 мл). Затем органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворители выпаривали с получением 3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил]пирролидин-2-она (108 мг, 66%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,76 (уширенный с, 1H), 3,41-3,28 (м, 2H), 2,40-2,23 (м, 2H), 1,88-1,73 (м, 2H), 1,67-1,44 (м, 4H), 1,42-1,30 (м, 1H), 0,97-0,90 (м, 2H), 0,61-0,47 (м, 2H).

МС-ИЭР m/z расч. 235,1184, обнаружено 236,2 (M+1)⁺; время удержания: 1,43 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 174) и (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 175)



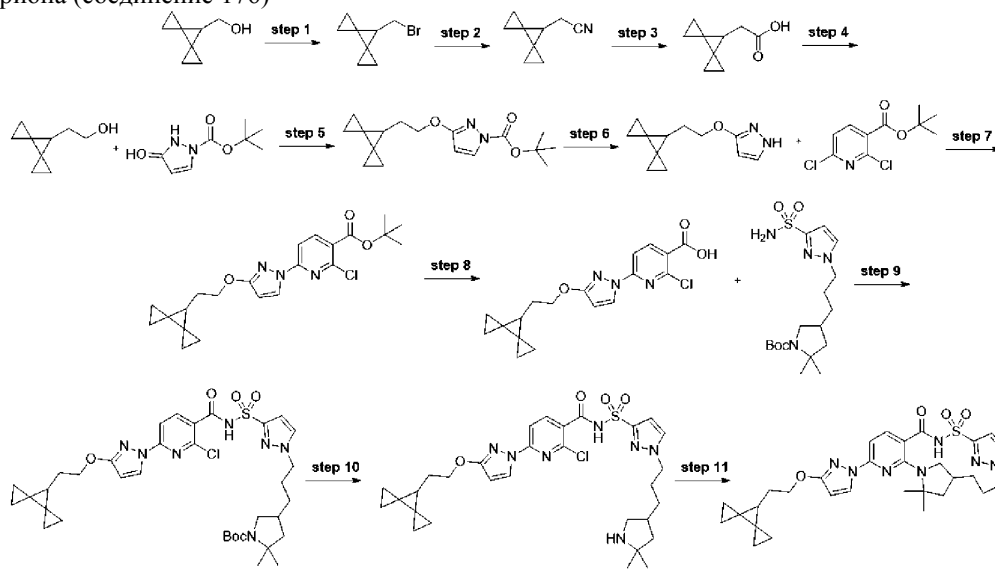
В ампулу объемом 4 мл загружали (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (100 мг, 0,2222 ммоль), 3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил]пирролидин-2-он (54 мг, 0,2295 ммоль), Pd₂(dba)₃ (33 мг, 0,03604 ммоль), ксантофос (21 мг, 0,03629 ммоль), карбонат цезия (430 мг, 1,320 ммоль) и безводный диоксан (1,5 мл). Смесь барботировали азотом в течение примерно 5 мин (превращалась в гель), закрывали и перемешивали при 120°C в течение 14 ч. Органический растворитель выпаривали, продувая ампулу азотом. Затем реакционную смесь разбавляли диметилсульфоксидом (3 мл), подвергали микрофильтрации и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1% до 99% за 15 мин) и хлористоводородной кислоты в качестве модификатора (4×950 мкл для инъекций, 400 мкл). Собирали чистые фракции и упаривали органические растворители. Полученный водный раствор экстрагировали дихлорметаном и органическую фазу сушили над сульфатом натрия. Фильтрация с последующим выпариванием растворителя фильтрата привела к получению 74 мг твердого вещества. Затем продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента метанола (от 0% до 5% за 30 мин) в дихлорметане с получением смеси диастереомеров, которую подвергали хиральному разделению СКЖХ (ChiralCel OJ-H (250×10 мм), колонка 5 мкМ; подвижная фаза 22% ацетонитрила/метанола (90:10, без модификатора), 78% диоксида углерода, 10 мл/мин; концентрация 24 мг/мл в ацетонитриле/метаноле/диметилсульфоксиде (85:9:6); объем впрыска 70 мкл, 100 бар). Первым элюируемым диастереомером был (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 174) (12,4 мг, 17%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,39 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,96 (уширенный д, J=5,3 Гц, 1H), 6,70 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,04 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,91 (br q, J=12,6 Гц, 1H), 3,80-3,67 (м, 1H), 3,11 (bt s, 1H), 2,94 (ушир. д, J=13,3 Гц, 1H), 2,77-2,57 (м, 2H), 2,31-2,19 (м, 1H), 2,10 (ушир. с, 1H), 1,87-1,66 (м, 4H), 1,64-1,22 (м, 15H), 0,92-0,83 (м, 2H), 0,76-0,68 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 648,27057, обнаружено 649,5 (M+1)⁺; время удержания: 2,14 мин (способ ЖХ В).

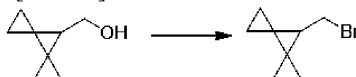
Вторым элюируемым диастереомером был (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 175) (12,2 мг, 17%).

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12.39 (с, 1H), 7.68 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.63-7.48 (м, 2H), 7.04 (д, J=7.1 Гц, 1H), 6.95 (ушир. д, J=5.1 Гц, 1H), 6.70 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.04-3.87 (м, 2H), 3.82 (к, J=9.9, 9.0 Гц, 1H), 3.09 (broad s, 1H), 2.94 (д, J=13.4 Гц, 1H), 2.75-2.61 (м, 2H), 2.24 (к, J=8.7, 7.9 Гц, 1H), 2.17-1.96 (br m, 1H), 1.87-1.64 (м, 4H), 1.64-1.41 (м, 12H), 1.41-1.15 (м, 3H), 0.92-0.84 (м, 2H), 0.71 (с, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 648,27057, обнаружено 649,4 (M+1)⁺; Время удержания: 2,12 мин (метод ЖХ В).

Пример 46: получение 4-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 176)



Стадия 1: 7-(бромметил)диспиро[2.0.2.1]гептан



Трехгорную круглодонную колбу на 1000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, датчиком температуры J-Kem и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали трифенилфосфин (102,7 мл, 443,2 ммоль) и дихлорметан (1 л), что давало прозрачный бесцветный раствор. Начинают перемешивание и в охлаждающую баню загружают ацетон. В охлаждающую баню порциями добавляли сухой лед до достижения температуры емкости -15°C. В капельную воронку загружали раствор брома (22,82 мл, 443,0 ммоль) в дихлорметане (220 мл, 10 мл/г), который затем добавляли по каплям в течение 1 ч. Сухой лед добавляли порциями в охлаждающую баню во время добавления для поддержания температуры емкости на уровне -15°C. После завершения добавления брома бледно-желтую суспензию продолжали перемешивать при -15°C в течение 15 мин, после чего суспензию охлаждали до -30°C. В капельную воронку загружали раствор диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметанола (50 г, 402,6 ммоль), пиридина (35,82 мл, 442,9 ммоль) и дихлорметана (250 мл, 5 мл/г). Затем по каплям в течение 1,5 ч добавляли прозрачный бледно-желтый раствор, поддерживая температуру емкости на уровне -30°C. Полученной прозрачной светло-желтой реакционной смеси давали постепенно нагреться до температуры емкости -5°C, а затем продолжали перемешивание при -5°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь выливали в гексан (2000 мл), что приводило к образованию осадка. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани 20°C) с получением желтого масла с некоторым присутствием осадка. Масло разбавляли небольшим количеством гексана, выдерживали при комнатной температуре в течение 15 мин и затем фильтровали через стеклянную воронку Бюхнера со слоем целита 20 мм. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани при 20°C) с получением 7-(бромметил) диспиро[2.0.2.1]гептана (70 г, 93%) в виде прозрачного желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3.49 (д, J=7.5 Гц, 2H), 1.90 (т, J=7.5 Гц, 1H), 1.06-0.84 (м, 4H), 0.71 (дд, J=9.1, 5.1, 4.0 Гц, 2H), 0.54 (dddd, J=8.6, 4.8, 3.8, 1.0 Гц, 2H).

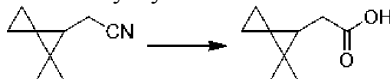
Стадия 2: 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илацетонитрил



Трехгорлую круглодонную колбу на 1000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, используемой в качестве вторичной защитной оболочки, датчиком температуры J-Kem и впускным/выпускным клапаном для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 7-(бромметил) диспиро[2.0.2.1]гептан (35 г, 187,1 ммоль) и диметилсульфоксид (245 мл), что давало прозрачный раствор янтарного цвета. Начинали перемешивание и температуру в сосуде записывали при 19°C. Затем в сосуд загружали цианид натрия (11,46 г, 233,8 ммоль), добавленный в виде твердого вещества одной порцией, что приводило к темному раствору и постепенному экзотермическому воздействию до 49°C в течение 15 мин. Через несколько минут температура в емкости начала снижаться, и смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение ночи (около 15 ч). Темную реакционную смесь гасили ледяным насыщенным раствором карбоната натрия (500 мл), а затем переносили в делительную воронку и разделяли с диэтиловым эфиром (500 мл). Органический слой удаляли, а остаточный водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2×250 мл). Объединенные органические слои промывали водой (500 мл), сушили над сульфатом натрия (200 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат прозрачного янтарного цвета концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани 20°C) с получением 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илацетонитрила (21 г, 84%) в виде прозрачного масла темно-янтарного цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,42 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,69 (т, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,02-0,88 (м, 4H), 0,79-0,70 (м, 2H), 0,66-0,55 (м, 2H).

Стадия 3: 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илуксусная кислота



К раствору 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илацетонитрила (2,1 г, 14,19 ммоль) в EtOH (32 мл) добавляли гидроксид натрия (5,12 г, 128,0 ммоль), затем воду (13 мл) и полученный раствор перемешивали и нагревали до 70°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Водную фазу доводили до pH 1 добавлением 6 н. хлористоводородной кислоты (что приводило к мутному осадку) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3х). Органические фазы сушили (сульфат магния), фильтровали и концентрировали, получая 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илуксусную кислоту (2,19 г, выход 99%, чистота 98%) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,44 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,67 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 0,91 (ддд, $J=9,0$, 5,2, 3,9 Гц, 2H), 0,81 (dddd, $J=8,9$, 5,2, 3,9, 0,5 Гц, 2H), 0,69 (ддд, $J=8,9$, 5,2, 3,9 Гц, 2H), 0,56-0,44 (м, 2H).

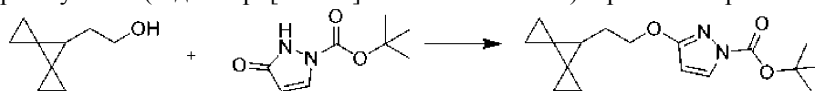
Стадия 4: 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтанол



К алюмогидриду лития (827,4 мг, 902,3 мкл, 21,80 ммоль), растворенному в тетрагидрофуране (33,71 мл), охлажденному на бане лед/вода, добавляли 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илуксусную кислоту (2,552 г, 16,77 ммоль) в тетрагидрофуране (7,470 мл) по каплям в течение 15 мин, поддерживая температуру реакции <20°C. Смеси давали перемешиваться в общей сложности 18 ч, постепенно нагреваясь до температуры окружающей среды. Смесь охлаждали на бане лед/вода и последовательно гасили медленным добавлением воды (838,4 мг, 838,4 мкл, 46,54 ммоль), затем гидроксида натрия (1,006 мл 5 М, 5,031 ммоль), затем воды (2,493 г, 2,493 мл, 138,4 ммоль) с получением белой гранулированной суспензии, которую фильтровали через целит. Отфильтрованное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрировали в вакууме при ~300 мбар и водяной бане 30°C. Остаток разбавляли диэтиловым эфиром, сушили (сульфатом магния), фильтровали и концентрировали in vacuo при ~300 мбар и водяной бане 30°C, а затем ~30 секунд под вакуумом, получая 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтанол (2,318 г, 100%), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,64 (с, 2H), 1,68 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,39 (с, 1H), 1,31 (с, 1H), 0,82 (д, $J=14,0$ Гц, 4H), 0,65 (с, 2H), 0,50 (д, $J=3,6$ Гц, 2H).

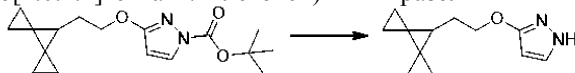
Стадия 5: трет-бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-5-оксо-1H-пиразол-2-карбоксилата (2,942 г, 15,97 ммоль) и 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтанола (2,318 г, 16,77 ммоль) в тетрагидрофуране (36,78 мл) добавляли трифенилфосфин (4,399 г, 16,77 ммоль). К смеси медленно по каплям в течение 10 мин добавляли диизопропилазодикарбоксилат (3,391 г, 3,302 мл, 16,77 ммоль) (отмечалось умеренное экзотермическое воздействие). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем при

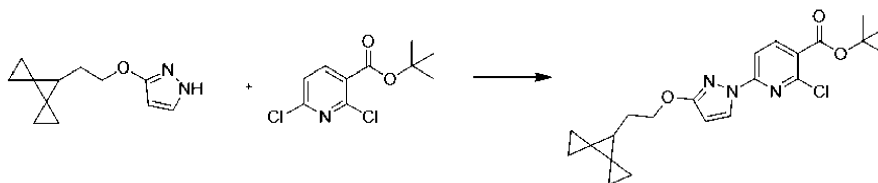
50°C в течение 30 мин. Тетрагидрофуран удаляли *in vacuo*. К неочищенному остатку добавляли толуол (23,54 мл) и смесь перемешивали в течение ночи, поскольку осадок постепенно кристаллизовался. После суспендирования целита осадок отфильтровывали и промывали толуолом (8,705 мл) и снова толуолом (8,705 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, получая трет-бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илетокси)пиразол-1-карбоксилат (3,449 г, 71%). МС-ИЭР m/z расч. 304,17868, обнаружено 305,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,82 мин (способ ЖХ А).

Стадия 6: 3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илетокси)-1H-пиразол



трет-Бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илетокси)пиразол-1-карбоксилат (5,304 г, 17,43 ммоль) растворяли в дихлорметане (53,04 мл) с трифторуксусной кислотой (29,81 г, 20,14 мл, 261,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 120 мин. Реакционную смесь упаривали, полученное масло распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия и слои разделяли. Водную часть экстрагировали еще два раза этилацетатом, затем органические слои объединяли, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением масла, 3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илетокси)-1H-пиразол (3,56 г, 100%). МС-ИЭР m/z расч. 204,12627, обнаружено 205,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,59 мин (способ ЖХ А).

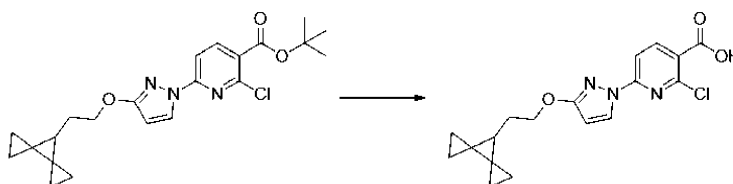
Стадия 7: трет-бутил 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илетокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



трет-Бутил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (4,322 г, 17,42 ммоль), 3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илетокси)-1H-пиразол (3,559 г, 17,42 ммоль) и калий карбонат (2,891 г, 20,92 ммоль) объединяли в безводном диметилсульфоксиде (71,18 мл). Добавляли 1,4-дизабицикло [2.2.2]октан (391,1 мг, 3,487 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (136,9 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Полученное белое твердое вещество фильтровали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и сушили над сульфатом магния. Смесь фильтровали и упаривали, получая трет-бутил-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илетокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (5,69 г, 79%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.35 (д, J=2.9 Гц, 1H), 8.18 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.69 (д, J=8.4 Гц, 1H), 5.94 (д, J=2.9 Гц, 1H), 4.25 (с, 2H), 1.90 (д, J=6.8 Гц, 2H), 1.62 (с, 9H), 1.49 (т, J=6.6 Гц, 1H), 0.85 (д, J=1.5 Гц, 4H), 0.65 (д, J=1.5 Гц, 2H), 0.52 (д, J=1.1 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 415.16626, найдено 360.0 ($M-tBu$)⁺; Время удержания: 2.09 мин (способ ЖХ В).

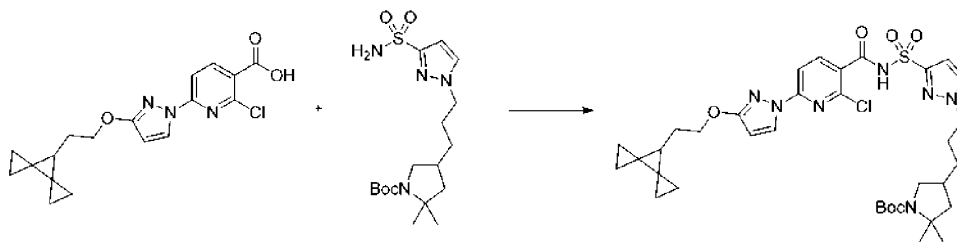
Стадия 8: 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илетокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



трет-Бутил 2-хлор-6-[3-(2-д испиро[2.0.2.1]гептан-7-илетокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (5,85 г, 14,07 ммоль) растворяли в дихлорметане (58,5 мл) с трифторуксусной кислотой (16,26 мл, 211,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали и к образовавшемуся твердому веществу добавляли эфир, а затем удаляли эфир при пониженном давлении. Это выпаривание из эфира повторяли еще дважды, в результате чего получали белое твердое вещество, 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илетокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту. (5,06 г, 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.41 (д, J=8.5 Гц, 1H), 8.37 (д, J=2.9 Гц, 1H), 7.75 (д, J=8.5 Гц, 1H), 5.97 (д, J=2.9 Гц, 1H), 4.27 (с, 2H), 1.91 (д, J=6.7 Гц, 2H), 1.50 (с, 1H), 0.85 (д, J=1.5 Гц, 4H), 0.71-0.62 (м, 2H), 0.52 (д, J=1.1 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 359.10367, найдено 360.2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2.16 мин (способ ЖХ В).

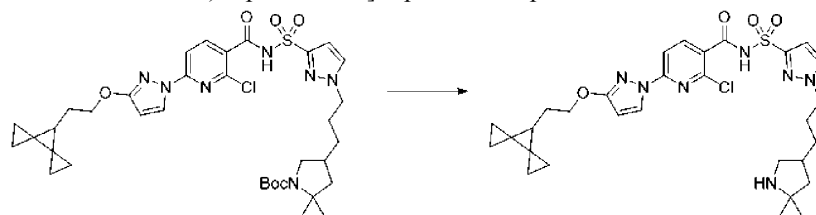
Стадия 9: трет-бутил 4-[3-[3-[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илетокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (400 мг, 1,112 ммоль) и карбонилдиимидазол (273,5 мг, 1,687 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (2 мл) и перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (429,5 мг, 1,111 ммоль), а затем 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (430,8 мг, 2,830 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением трет-бутил-4-[3-[3-[2-хлоро-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (350 мг, 43%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.34 (с, 1H), 8.08 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.77 (с, 1H), 7.62 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.71-6.49 (м, 1H), 6.10 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.23 (с, 2H), 4.13 (с, 2H), 3.52 (с, 1H), 2.73 (д, J=6.0 Гц, 1H), 2.08 (д, J=6.7 Гц, 1H), 1.81 (к, J=6.6 Гц, 5H), 1.47 (т, J=6.5 Гц, 1H), 1.40-1.21 (м, 18H), 0.83 (д, J=2.0 Гц, 4H), 0.66-0.60 (м, 2H), 0.52-0.46 (м, 2H). MS-ИЭР m/z расч. 727,2919, обнаружено 728,1 (M+1)⁺, время удержания: 0,92 мин (способ ЖХ А).

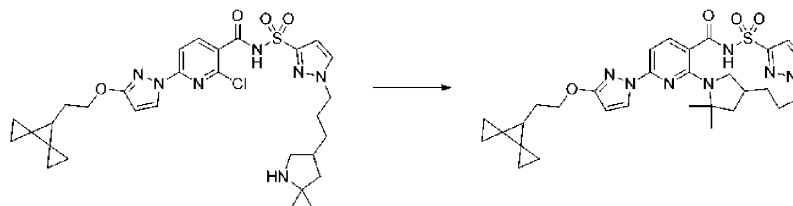
Стадия 10: 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]пиразол-3-ил]сульфонил-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



трет-Бутил 4-[3-[3-[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (350 мг, 0,4806 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,527 мл) и к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (2,192 г, 1,481 мл, 19,22 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, растворяли в насыщенном водном бикарбонате натрия и этилацетате, содержащем небольшое количество метанола для обеспечения растворимости, и разделяли слои. Органический слой концентрировали ротаторным испарением с последующим использованием высоковакуумного насоса, получая 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]пиразол-3-ил]сульфонил-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (301,9 мг, 100%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.28 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.21 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.61 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.44 (с, 1H), 6.67 (с, 1H), 5.88 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.22 (т, J=6.8 Гц, 2H), 4.17 (с, 2H), 3.55 (с, 1H), 3.03 (с, 1H), 2.23 (с, 1H), 1.88 (д, J=6.7 Гц, 2H), 1.83 (с, 3H), 1.48 (с, 1H), 1.46-1.35 (м, 5H), 1.35-1.24 (м, 4H), 0.84 (т, J=1.9 Гц, 4H), 0.63 (д, J=1.6 Гц, 2H), 0.51 (д, J=1.1 Гц, 2H).

Стадия 11: 4-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 176)

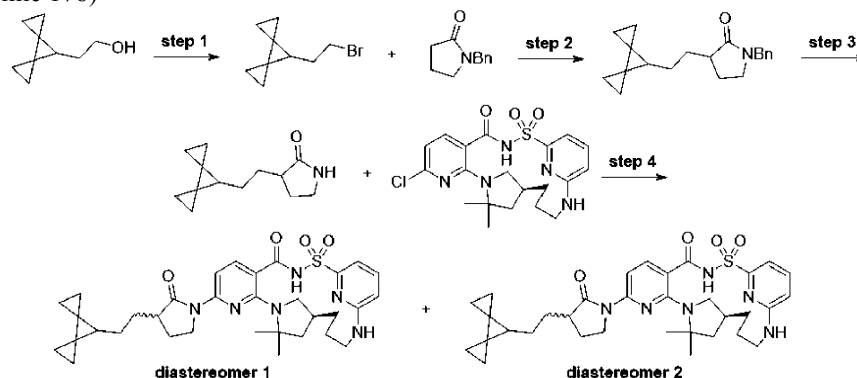


Объединяли 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]пиразол-3-ил]сульфонил-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (310 мг, 0,4935 ммоль), карбонат калия (341,1 мг, 2,468 ммоль), фторид цезия (112,8 мг, 0,7426 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (9,3 мл) во флаконе, который продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 155°C

и перемешивали в течение 20 ч. Охлаждали до комнатной температуры, потом смесь фильтровали, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия а после - соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, упаривали и затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением в виде белого твердого вещества 4-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1Н-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 176) (117 мг, 40%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.37 (с, 1H), 8.16 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 7.68 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.48 (д, $J=2.3$ Гц, 1H), 7.26 (с, 1H), 7.07 (д, $J=2.3$ Гц, 1H), 7.02 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 5.86 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 4.36 (д, $J=13.5$ Гц, 1H), 4.24 (с, 2H), 3.95 (д, $J=12.4$ Гц, 1H), 2.74 (т, $J=8.1$ Гц, 1H), 2.15 (д, $J=4.2$ Гц, 2H), 2.08-1.93 (м, 3H), 1.89 (д, $J=6.7$ Гц, 2H), 1.76 (дд, $J=11.9, 5.3$ Гц, 1H), 1.59 (с, 3H), 1.55 (с, 5H), 0.85 (к, $J=2.0$ Гц, 4H), 0.64 (д, $J=1.7$ Гц, 2H), 0.51 (д, $J=1.2$ Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 591,26276, обнаружено 592,4 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 2,37 мин (способ ЖХ В).

Пример 47: получение (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1) (соединение 177) и (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2) (соединение 178)



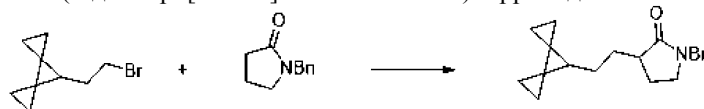
Стадия 1: 7-(2-бромэтил) диспиро[2.0.2.1]гептан



К перемешиваемому раствору трифенилфосфина (1,07 г, 4,080 ммоль) в безводном дихлорметане (15 мл) в атмосфере азота при -15° по каплям добавляли раствор молекулярного брома (0,22 мл, 4,271 ммоль) в дихлорметане (3 мл) в течение 10 мин. и по завершении добавления (бледно-оранжевый раствор) смесь перемешивали еще 15 мин при -15°C . Затем смесь охлаждали до -30°C и раствор 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтанола (537 мг, 3,885 ммоль) и пиридина (330 мкл, 4,080 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли по каплям в течение 5 мин, и по завершении добавления смесь нагревали до -5°C и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь выливали в пентан (350 мл), в результате чего образовывалась масса желтого осадка. Эту суспензию фильтровали и фильтрат упаривали на ротационном испарителе (250 мбар и водяная баня 30°C) с получением белого твердого вещества. К этому твердому веществу добавляли пентан, смесь кратковременно обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Концентрирование этого фильтрата давало 7-(2-бромэтил) диспиро[2.0.2.1]гептан (634 мг, 81%) в виде бледно-желтого масла, которое используют на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 3.37 (т, $J=7.1$ Гц, 2H), 2.02-1.96 (м, 2H), 1.46 (т, $J=6.4$ Гц, 1H), 0.91-0.78 (м, 4H), 0.66 (ддд, $J=8.1, 4.8, 3.6$ Гц, 2H), 0.50 (дддд, $J=9.0, 4.9, 3.7, 0.9$ Гц, 2H).

Стадия 2: 1-бензил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтил)пирролидин-2-он

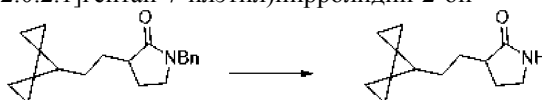


Трехгорлую колбу на 100 мл сушили с помощью теплового пистолета в вакууме и заполняли азотом. В колбу загружали 1-бензилпирролидин-2-он (0,46 мл, 2,875 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (5 мл). После охлаждения до -78°C по каплям добавляли раствор n -бутиллития (1,3 мл, 2,5 М, 3,250 ммоль) (2,5 М в гексане), вызывая образование оранжевого раствора. После перемешивания при -78°C в течение 20 мин по каплям добавляли раствор 7-(2-бромэтил)диспиро[2.0.2.1]гептана (611 мг, 3,038 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Смесь перемешивали на охлаждающей бане, которой давали медлен-

но нагреться до комнатной температуры. Через 17 ч смесь гасили добавлением насыщенного водного хлорида аммония (50 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата (от 0 до 100% в течение 30 мин) в гексане. Выпаривание растворителей дает 1-бензил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтил)пирролидин-2-он (352 мг, 41%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.38-7.17 (м, 5H), 4.45 (к, $J=14.7$ Гц, 2H), 3.22-3.10 (м, 2H), 2.42 (qd, $J=8.8, 4.1$ Гц, 1H), 2.21-2.07 (м, 1H), 2.00-1.85 (м, 1H), 1.62 (дк, $J=12.7, 8.4$ Гц, 1H), 1.51-1.42 (м, 2H), 1.42-1.25 (м, 2H), 0.88-0.71 (м, 4H), 0.68-0.55 (м, 2H), 0.51-0.39 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 295.1936, найдено 296.3 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 2.08 мин (способ ЖХ В).

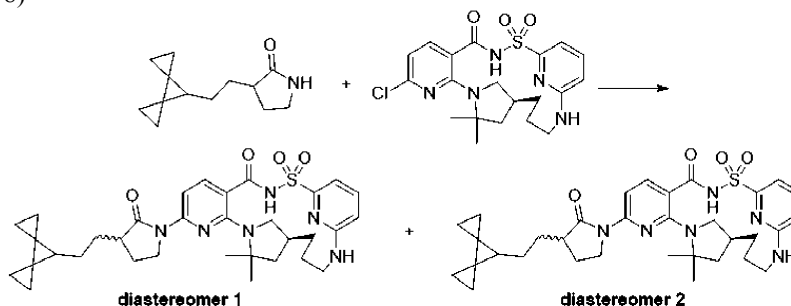
Стадия 3: 3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтил)пирролидин-2-он



В колбу на 100 мл загружали в атмосфере азота 1-бензил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтил)пирролидин-2-он (350 мг, 1,185 ммоль), пропиламин (4 мл) и 1,2-этандин (510 мкл, 7,629 ммоль). Смесь охлаждали до -20°C (температура внешней охлаждающей бани) и добавляли литий (72 мг, 10,37 ммоль) (проволока, кратковременно промываемая гексаном, затем только что нарезанная небольшими кусочками). Вокруг маленьких кусочков лития появился синий цвет, который затем быстро исчез. Через 2 часа при -20°C синий цвет стал постоянным. Реакцию гасили добавлением метанола (400 мкл) при -20°C и воды (40 мл). После нагревания до комнатной температуры белое твердое вещество в суспензии фильтровали, промывали водой и недолго сушили на воздухе (200 мг). Материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента метанола (от 0 до 15% за 30 мин) в дихлорметане, получая 3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтил)пирролидин-2-он (173 мг, 71%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 5.69 (broad s, 1H), 3.41-3.24 (м, 2H), 2.37-2.20 (м, 2H), 1.88 (dddd, $J=13.4, 9.1, 7.4, 3.8$ Гц, 1H), 1.83-1.67 (м, 1H), 1.53-1.41 (м, 2H), 1.41-1.29 (м, 2H), 0.86-0.74 (м, 4H), 0.67-0.59 (м, 2H), 0.51-0.39 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 205.14667, найдено 206.2 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 1.61 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 177) и (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 178)



В ампулу объемом 4 мл загружали (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (100 мг, 0,2222 ммоль), 3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтил)пирролидин-2-он (47 мг, 0,2289 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32 мг, 0,03495 ммоль), ксантфос (19 мг, 0,03284 ммоль), карбонат цезия (365 мг, 1,120 ммоль) и безводный диоксан (1,5 мл). Смесь продували азотом в течение примерно 5 мин, закрывали крышкой и перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Органический растворитель выпаривали, продувая флакон азотом. Реакционную смесь разбавляли диметилсульфоксидом (3 мл), подвергали микрофильтрации и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 мин) и хлористоводородной кислоты в качестве модификатора. Собирали чистые фракции и упаривали органические растворители. Полученный водный раствор экстрагировали дихлорметаном и органическую фазу сушили над сульфатом натрия. Выпаривание растворителей дало остаток, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент метанола (от 0 до 5% за 30 мин) в дихлорметане. Полученный продукт растворяли в диметилсульфоксиде (2 мл) и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с использованием градиента ацетонитрила в воде от 50 до 99% в течение 15 мин (хлористоводородная кислота в качестве модификатора). Собирали чистые фракции и упаривали органические растворители. Полученный водный раствор экстрагировали дихлорметаном и органическую фазу

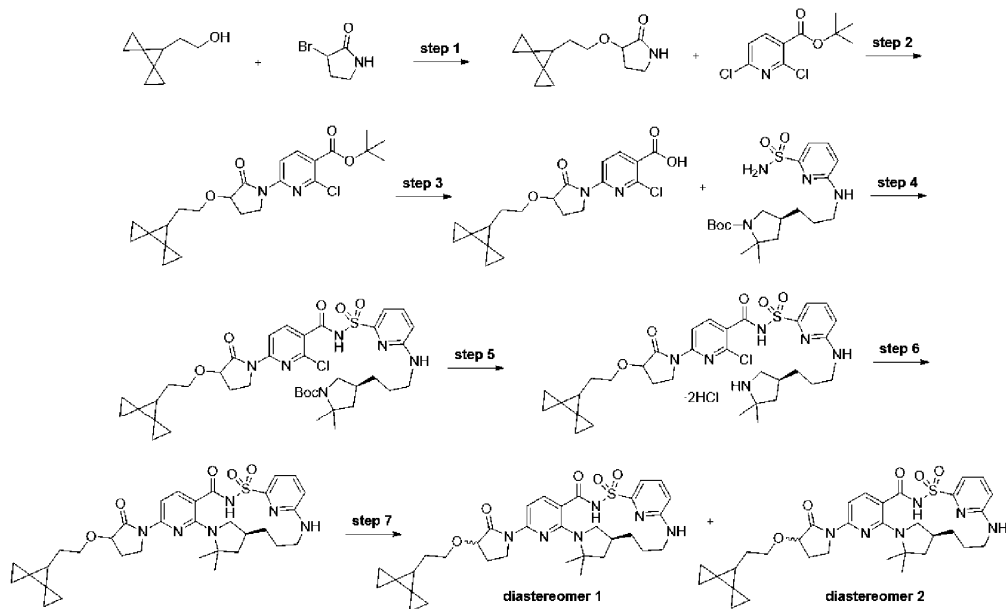
сушили над сульфатом натрия. Выпаривание растворителей дало диастереомерную смесь, которую подвергли разделению СКЖХ (ChiralCel OJ-H (250×10 мм), колонка 5 мкм; подвижная фаза 24% ацетонитрила/метанола (90:10, без модификатора), 76% диоксида углерода, 10 мл/мин; концентрация 24 мг/мл в смеси ацетонитрил/метанол/диметилсульфоксид (72:8:20); объем впрыска 70 мкл, 100 бар). Фракции чистого продукта объединяли, растворители выпаривали и остаток растирали в дихлорметане/гексане. Первым элюируемым диастереомером был (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 177) (6,3 мг, 9%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.38 (с, 1H), 7.67 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.62-7.45 (м, 2H), 7.03 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.95 (broad s, 1H), 6.70 (д, J=8.7 Гц, 1H), 4.04 (т, J=8.9 Гц, 1H), 3.91 (ушир. д, J=25.4, 13.2 Гц, 1H), 3.74 (к, J=9.0, 8.4 Гц, 1H), 3.11 (ушир. с, 1H), 2.94 (ушир. д, J=13.5 Гц, 1H), 2.76-2.63 (м, 1H), 2.64-2.54 (м, 1H), 2.22 (к, J=9.0, 8.2 Гц, 1H), 2.10 (ушир. с, 1H), 1.92-1.63 (м, 4H), 1.64-1.18 (м, 14H), 0.89-0.70 (м, 4H), 0.68-0.57 (м, 2H), 0.53-0.39 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 618,2988, обнаружено 619,5 (M+1)⁺; Время удержания: 2,37 мин (способ ЖХ В).

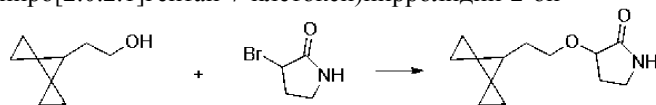
Вторым элюируемым диастереомером был (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этил)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 178) (5,2 мг, 7%).

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12.38 (с, 1H), 7.67 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.62-7.45 (м, 2H), 7.03 (д, J=7.0 Гц, 1H), 6.95 (broad s, 1H), 6.70 (д, J=8.6 Гц, 1H), 3.93 (т, J=9.3 Гц, 2H), 3.82 (к, J=9.9, 8.9 Гц, 1H), 3.10 (ушир. с, 1H), 2.93 (ушир. д, J=13.0 Гц, 1H), 2.76-2.55 (м, 2H), 2.31-2.17 (м, 1H), 2.09 (ушир. с, 1H), 1.86-1.63 (м, 4H), 1.61-1.29 (м, 14H), 0.86-0.73 (м, 4H), 0.67-0.58 (м, 2H), 0.51-0.40 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 618,2988, обнаружено 619,5 (M+1)⁺; Время удержания: 2,37 мин (метод ЖХ В).

Пример 48: получение (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1) (соединение 179) и (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2) (соединение 180)



Стадия 1: 3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пирролидин-2-он

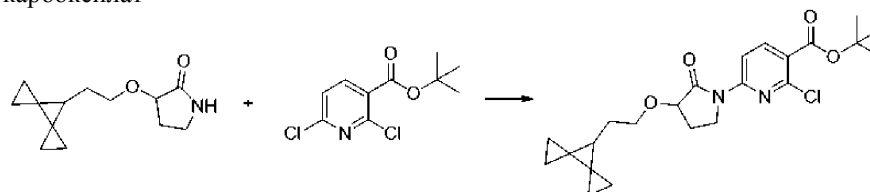


В колбу на 100 мл загружали в атмосфере азота 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтанол (502 мг, 65 мас.%, 2,361 ммоль) (содержит 35% мас./мас. остаточного тетрагидрофурана), 3-бромпирролидин-2-он (390 мг, 2,378 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (12 мл). Смесь охлаждали до -50°C, затем по каплям добавляли [бис(триметилсилил)амино]калий (10 мл 0,5 М в толуоле, 5,000 ммоль) и смесь перемешивали при -50°C в течение 15-20 мин, затем на ледяной бане при 0°C в течение 3 ч. Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры (розовая реакционная смесь). Через 14 ч смесь охлаж-

дали до 0°C, затем к реакционной смеси добавляли ледяную уксусную кислоту (210 мкл, 3,693 ммоль), получая оранжевую суспензию. Добавляли солевой раствор (75 мл) и этилацетат (75 мл), и две фазы разделяли. Водную фазу далее экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворители выпаривали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-15% метанол в градиенте дихлорметана в течение 30 мин) с получением желаемого 3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пирролидин-2-она (399 мг, 76%) в виде бледно-оранжевой смолы, которая медленно затвердевала.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.74 (broad s, 1H), 3.84 (дд, J=7.7, 7.1 Гц, 1H), 3.71 (дт, J=9.2, 6.7 Гц, 1H), 3.44 (дт, J=9.3, 6.8 Гц, 1H), 3.22-3.01 (м, 2H), 2.27 (дтд, J=12.8, 7.4, 3.7 Гц, 1H), 1.78 (дтд, J=12.8, 8.4, 7.1 Гц, 1H), 1.57 (к, J=6.7 Гц, 2H), 1.35 (т, J=6.6 Гц, 1H), 0.87-0.70 (м, 4H), 0.67-0.55 (м, 2H), 0.54-0.36 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 221,14159, обнаружено 222,2 (M+1)⁺; время удержания: 1,35 мин (способ ЖХ В).

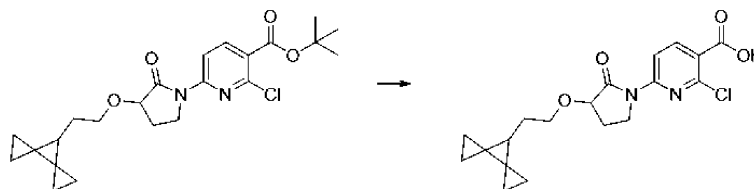
Стадия 2: трет-бутил 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-2-оксо-пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



В колбу емкостью 100 мл загружали в атмосфере азота трет-бутил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (424 мг, 1,709 ммоль) и 3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пирролидин-2-он (376 мг, 1,699 ммоль) в безводном N, N-диметилформамиде (4 мл). Добавляли карбонат калия (724 мг, 5,239 ммоль) (325 меш), а затем 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан (62 мг, 0,5527 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Через 16 ч реакцию гасили добавлением воды (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и летучие вещества упаривали. Продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата (от 0 до 50% в течение 30 мин) в гексане. Чистые фракции собирали и растворители выпаривали, получая трет-бутил 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (555 мг, 75%) в виде бесцветной смолы.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.33 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.24 (д, J=8.6 Гц, 1H), 4.32 (дд, J=8.8, 7.9 Гц, 1H), 4.07-3.94 (м, 1H), 3.86-3.64 (м, 2H), 3.56 (дт, J=9.2, 6.8 Гц, 1H), 2.49-2.38 (м, 1H), 1.89 (дк, J=12.5, 8.8 Гц, 1H), 1.62 (к, J=6.7 Гц, 2H), 1.55 (с, 9H), 1.39 (т, J=6.6 Гц, 1H), 0.88-0.71 (м, 4H), 0.69-0.57 (м, 2H), 0.46 (д, J=8.8 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 432,18158, обнаружено 433,3 (M+1)⁺; время удержания: 2,43 мин (способ ЖХ В).

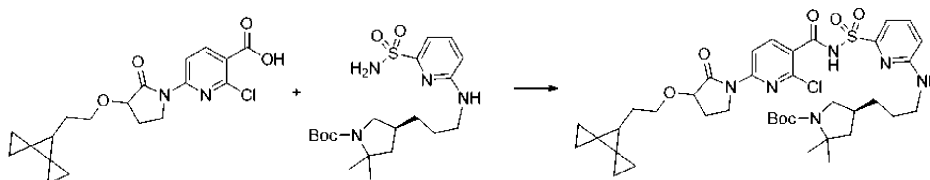
Стадия 3: 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-2-оксо-пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



Во флакон объемом 100 мл вносили трет-бутил 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-2-оксо-пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (533 мг, 1,231 ммоль), дихлорметан (5 мл) и трифторуксусную кислоту (1,4 мл, 18,17 ммоль) (цвет быстро менялся на коричневый). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и гексанами, и летучие вещества упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с дихлорметаном/гексанами и летучие вещества выпаривали (цикл повторялся 3 раза) с получением 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-2-оксо-пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (479 мг, выход 103%, чистота 93%) в виде бледно-серого твердого вещества.

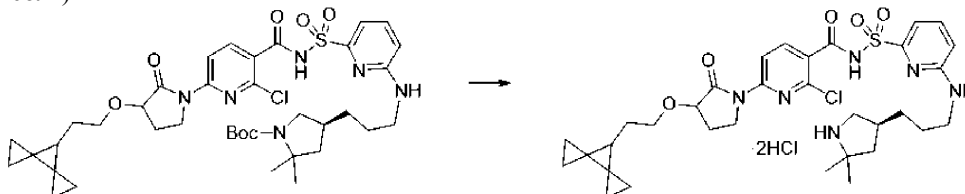
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13.51 (с, 1H), 8.34 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.31 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.32 (т, J=8.3 Гц, 1H), 4.01 (ддд, J=11.2, 8.8, 2.8 Гц, 1H), 3.88-3.63 (м, 2H), 3.56 (дт, J=9.3, 6.7 Гц, 1H), 2.47-2.37 (м, 1H), 1.89 (дк, J=12.2, 8.6 Гц, 1H), 1.62 (к, J=6.7 Гц, 2H), 1.39 (т, J=6.5 Гц, 1H), 0.93-0.69 (м, 4H), 0.69-0.56 (м, 2H), 0.46 (д, J=8.6 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 376,119, обнаружено 377,1 (M+1)⁺; время удержания: 1,83 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-2-оксо-пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 100 мл загружали в атмосфере азота 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (475 мг, 1,261 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (8 мл). Добавляли карбонилдиимидазол (225 мг, 1,388 ммоль) (свежеперекристаллизованный из тетрагидрофурана) и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2. Добавляли еще 150 мг карбонилдиимидазола и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В отдельной колбе на 20 мл раствор трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (520 мг, 1,260 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (4 мл) получали в атмосфере азота и впоследствии добавляли с помощью шприца в раствор активированного сложного эфира. Через шприц добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,95 мл, 6,353 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Через 18 ч растворители удаляли при пониженном давлении и полученное густое масло обрабатывали этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Медленно добавляли водную хлористоводородную кислоту (1,4 мл 6 М, 8,400 ммоль) (конечный pH 5) и две фазы разделяли. Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия. После фильтрации и выпаривания растворителей остаток (1,34 г) растворяли в дихлорметане и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата (от 0 до 100% в течение 30 мин) в гексане, с получением все еще неочищенного продукта. Этот материал дополнительно очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента этилацетата (от 0 до 100% в течение 30 мин) в гексанах с получением трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (449 мг, 46%) в виде белого пенистого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 770,3229, обнаружено 771,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,43 мин (способ ЖХ В).

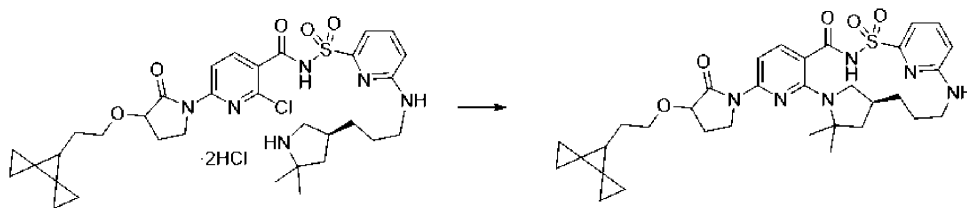
Стадия 5: 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль)



В 100 мл загружали трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (440 мг, 0,5704 ммоль), дихлорметан (5 мл) и хлористоводородную кислоту (800 мкл 4М в диоксане, 3,200 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение почти 3 ч. Летучие вещества удаляли выпариванием под вакуумом. Остаток растирали с дихлорметаном/гексанами и растворители выпаривали. Операцию повторяли до получения белого твердого вещества. Сушка в вакууме дает 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (453 мг, 107%) в виде белого твердого вещества. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

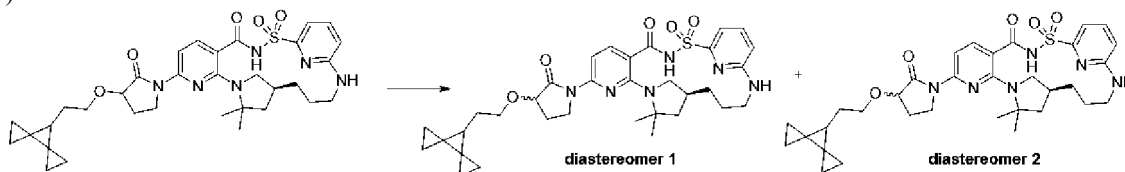
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.75 (broad s, 1H), 9.12 (ушир. с, 1H), 8.99 (ушир. с, 1H), 8.32 (д, J=8.5 Гц, 1H), 8.02 (дд, J=8.5, 0.8 Гц, 1H), 7.61 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.26 (ушир. с, 1H) 7.19-7.11 (м, 1H), 6.75 (дд, J=8.5, 0.7 Гц, 1H), 4.32 (т, J=8.3 Гц, 1H), 3.97 (td, J=8.8, 8.3, 4.7 Гц, 1H), 3.84-3.65 (м, 2H), 3.56 (дт, J=9.2, 6.7 Гц, 1H), 3.35-3.28 (м, 1H), 3.29-3.15 (м, 2H), 2.88-2.73 (м, 1H), 2.49-2.25 (м, 2H), 1.98-1.81 (м, 2H), 1.62 (к, J=6.7 Гц, 2H), 1.56-1.44 (м, 3H), 1.44-1.33 (м, 6H), 1.28-1.26 (м, 3H), 0.82-0.76 (м, 4H), 0.68-0.57 (м, 2H), 0.53-0.39 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 670,27045, обнаружено 671,4 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,65 мин (способ ЖХ В).

Стадия 6: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



В круглодонную колбу на 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, в атмосфере азота загружали 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокс)-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (446 мг, 0,5993 ммоль), безводный NMP (25 мл), безводный карбонат калия (615 мг, 4,450 ммоль) (325 меш). Смесь интенсивно перемешивали на сухой бане при 150°C в атмосфере азота в течение 14 ч, затем при 155°C в течение 3 ч, затем при 160°C в течение 3,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в холодную воду (200 мл) и подкисляли, добавляя водную хлористоводородную кислоту (1,5 мл 6 М, 9,000 ммоль) (легкое пенообразование). Полученное твердое вещество фильтровали и недолго сушили на воздухе. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и полученный непрозрачный раствор декантировали для отделения оставшейся воды и сушили над сульфатом натрия. После концентрирования остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент метанола (от 0 до 5% за 30 мин) в дихлорметане. Выпаривание растворителей с последующим растиранием в дихлорметане/гексанах и выпариванием растворителей дает (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокс)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло-[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (198 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 634,29376, обнаружено 635,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,17 мин (способ ЖХ В).

Стадия 7: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокс)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 179) и (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокс)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло-[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 180)



(14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокс)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (200 мг, 0,3088 ммоль) подвергали хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием колонки ChiralPak OJ-H (250×10 мм) (размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 20% ацетонитрила/метанола (90:10)/80% диоксида углерода при 10 мл/мин за 8,0 мин [объем инъекции=70 мкл раствора 24 мг/мл в ацетонитриле/метаноле/диметилсульфоксиде (85:9:6)], что дает в качестве первого элюируемого диастереомера (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокс)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 179) (86 мг, 43%, >98% ee) в виде белого твердого вещества,

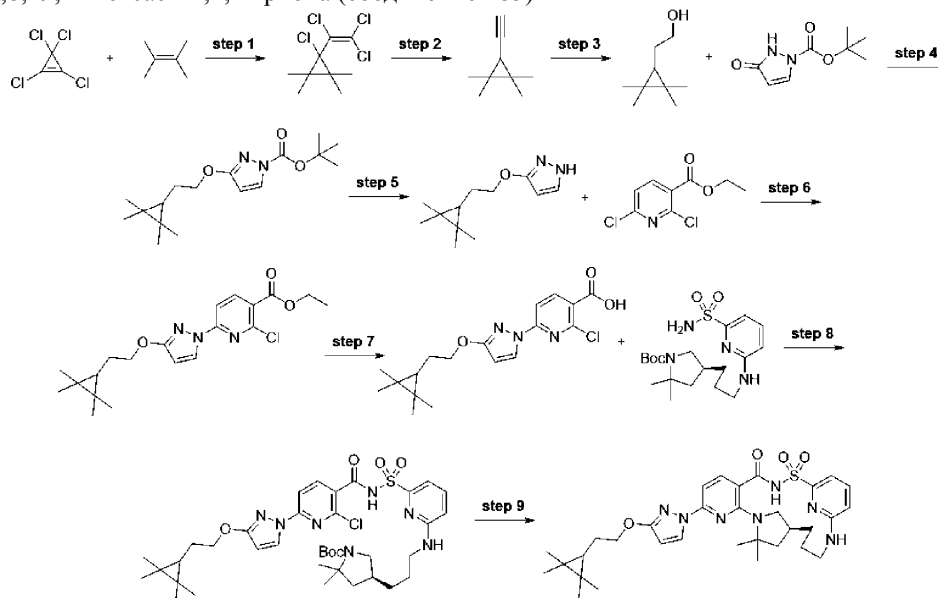
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.43 (с, 1H), 7.70 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.57 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.51 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.04 (д, J=7.1 Гц, 1H), 6.96 (д, J=9.0 Гц, 1H), 6.70 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.22 (т, J=7.9 Гц, 1H), 4.02 (ддд, J=10.9, 8.6, 3.2 Гц, 1H), 3.91 (к, J=11.4 Гц, 1H), 3.79 (дт, J=9.2, 6.7 Гц, 1H), 3.70 (дт, J=10.5, 7.5 Гц, 1H), 3.55 (дт, J=9.2, 6.7 Гц, 1H), 3.18-3.06 (м, 1H), 2.94 (д, J=13.2 Гц, 1H), 2.76-2.62 (м, 1H), 2.40 (дтд, J=12.3, 7.2, 2.9 Гц, 1H), 2.18-2.01 (м, 1H), 1.97-1.86 (м, 1H), 1.82 (дд, J=12.1, 5.4 Гц, 1H), 1.79-1.68 (м, 1H), 1.62 (к, J=6.7 Гц, 4H) (actually two triplets, 2 X 2H), 1.57 (с, 3H), 1.55-1.49 (м, 1H), 1.46 (с, 3H), 1.38 (т, J=6.5 Гц, 1H), 1.30-1.23 (м, 1H), 0.84-0.77 (м, 4H), 0.67-0.57 (м, 2H), 0.50-0.41 (м, 2H); МС-ИЭР m/z расч. 634,29376, обнаружено 635,4 (M+1)⁺; Время удержания: 2,19 мин (метод ЖХ В); и

в качестве второго элюируемого диастереомера (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокс)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 180) (76 мг, 38%, > 98% ee) в виде белого твердого вещества;

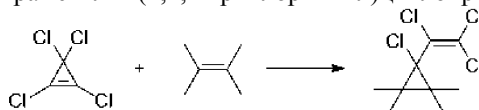
¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12.41 (с, 1H), 7.70 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.57 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.52 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.04 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.96 (с, 1H), 6.70 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.27 (т, J=8.2 Гц, 1H), 3.91 (т, J=9.9 Гц, 2H), 3.78 (т, J=8.2 Гц, 2H), 3.54 (к, J=8.2 Гц, 1H), 3.14-3.04 (м, 1H), 2.98-2.89 (м, 1H),

2.72-2.63 (м, 1H), 2.16-2.03 (м, 1H), 1.89-1.72 (м, 3H), 1.61 (two triplets, 2 X 2H), 1.57 (с, 3H), 1.53-1.48 (м, 1H), 1.46 (с, 3H), 1.41-1.35 (м, 1H), 1.35-1.19 (м, 2H), 0.83-0.76 (м, 4H), 0.62 (д, J=8.9 Гц, 2H), 0.46 (д, J=8.8 Гц, 2H); МС-ИЭР m/z расч. 634,29376, обнаружено 635,4 (M+1)⁺; Время удержания: 2,18 мин (метод ЖХ В).

Пример 49: получение (14S)-12,12-диметил-8-{3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]-1H-пиразол-1-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 185)



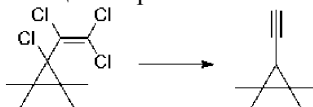
Стадия 1: 1-хлор-2,2,3,3-тетраметил-1-(1,2,2-трихлорвинил)циклопропан



В сосуд для микроволновой печи добавляли 2,3-диметилбут-2-ен (20,5 мл, 172,5 ммоль) и 1,2,3,3-тетрахлорциклопропен (29,1 г, 163,6 ммоль). Реакционный флакон герметично закрыли и нагревали при 155°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в колбу. Неочищенную реакционную смесь подвергали перегонке из колбы в колбу в вакууме при 195°C с получением 1-хлор-2,2,3,3-тетраметил-1-(1,2,2-трихлорвинил)циклопропана (37,49 г, 87%) в виде оранжевой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,25 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,18 (с, 3H).

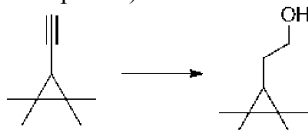
Стадия 2: 3-этинил-1,1,2,2-тетраметилциклопропан



В круглодонную колбу на 500 мл добавляли 1-хлор-2,2,3,3-тетраметил-1-(1,2,2-трихлорвинил)циклопропан (17,4 г, 66,41 ммоль) и диэтиловый эфир (300 мл). Реакционную смесь охлаждали до -78°C и перемешивали в течение 15 мин. Раствор н-бутиллития (118 мл 2,5 М, 295,0 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин и давали смеси возможность нагреться до комнатной температуры в течение 2 ч и дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до -10°C и по каплям добавляли воду (35 мл, 1,943 моль) и позволяли смеси перемешиваться и нагреваться до комнатной температуры в течение 30 мин. Реакционную смесь экстрагировали эфиром, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенную реакционную смесь очищали перегонкой при 80°C в вакууме, получая 3-этинил-1,1,2,2-тетраметилциклопропан (6,059 г, 75%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,96 (д, J=2,2 Гц, 1H), 1,11 (д, J=3,8 Гц, 12H), 0,86 (д, J=0,9 Гц, 1H).

Стадия 3: 2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этанол

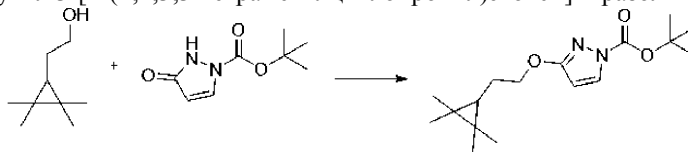


В сухую круглодонную колбу добавляли 3-этинил-1,1,2,2-тетраметилциклопропан (4,1 г, 33,55

ммоль) и тетрагидрофуран (25 мл). Реакционную смесь охлаждали на бане -30°C в течение 5 мин. По каплям добавляли раствор борана в тетрагидрофуране (33,6 мл 1 М, 33,60 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до -10°C и осторожно добавляли гидроксид натрия (28,5 мл, 6 М, 171,0 ммоль), а затем перекись водорода (38 мл, 30% мас./об., 335,1 ммоль). Реакционной смеси давали возможность перемешиваться в течение 30 мин при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь экстрагировали эфиром, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая неочищенный промежуточный альдегид. К неочищенному альдегиду добавляли метанол (40 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли боргидрид натрия (2,54 г, 67,14 ммоль). Реакционной смеси давали возможность перемешиваться в течение 1 ч при нагревании до комнатной температуры. Реакцию гасили раствором насыщенного хлорида аммония и солевого раствора и экстрагировали эфиром. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая 2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)пропанол (1,800 г, 38%) в виде масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 3.64 (т, $J=6.9$ Гц, 2Н), 1.54 (к, $J=7.0$ Гц, 2Н), 1.06 (с, 6Н), 0.93 (с, 6Н), 0.13 (т, $J=7.1$ Гц, 1Н). МС-ИЭР m/z расч. 142.13577, найдено 143.1 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 1.49 мин (способ ЖХ В).

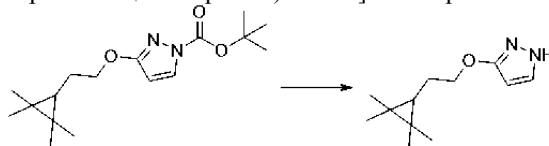
Стадия 4: трет-бутил 3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]пиразол-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-5-оксо-1Н-пиразол-2-карбоксилата (884 мг, 4,799 ммоль) и 2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этанола (650 мг, 4,570 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли трифенилфосфин (1,26 г, 4,804 ммоль). К смеси медленно добавляли диизопропилазодикарбоксилат (970 мг, 4,797 ммоль) по каплям в течение 2 мин при комнатной температуре (отмечен экзотермический эффект). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Тетрагидрофуран удаляли в вакууме, добавляли толуол (30 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Осадка не наблюдали, и смесь упаривали и очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 50% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил-3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]пиразол-1-карбоксилат (700 мг, 50%).

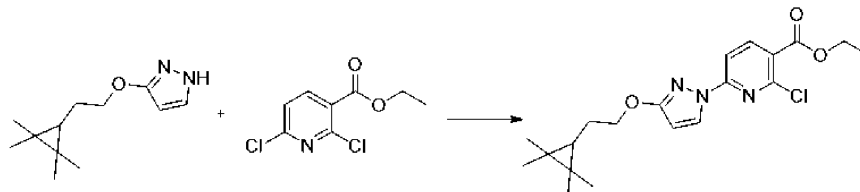
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.82 (д, $J=2.9$ Гц, 1Н), 5.86 (д, $J=2.9$ Гц, 1Н), 4.27 (т, $J=7.2$ Гц, 2Н), 1.72 (к, $J=7.2$ Гц, 2Н), 1.61 (с, 10Н), 1.05 (с, 6Н), 0.95 (с, 6Н), 0.22 (т, $J=7.2$ Гц, 1Н). МС-ИЭР m/z расч. 308.21, найдено 309.24 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0.89 мин (способ ЖХ А).

Стадия 5: 3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]-1Н-пиразол



К раствору трет-бутил-3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]пиразол-1-карбоксилата (700 мг, 2,270 ммоль) в метаноле (7,0 мл) добавляли гидроксид натрия (2,35 мл 2 М, 4,700 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Большую часть метанола удаляли *in vacuo*, а остаток разбавляли водой (14 мл) и водной хлористоводородной кислотой (4,5 мл 1 М, 4,500 ммоль). Смесь экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая бледно-желтое масло, 3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]-1Н-пиразол (471 мг, 100%), который использовали непосредственно на следующей стадии. МС-ИЭР m/z расч. 208.15756, обнаружено 209,2 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 1,77 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 6: этил 2-хлор-6-[3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат

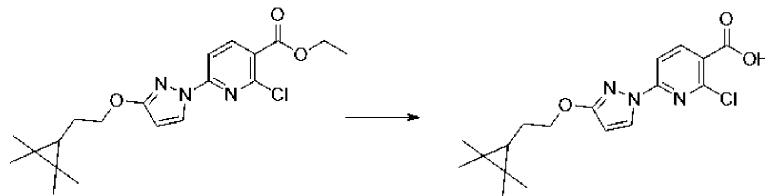


Этил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (494 мг, 2,245 ммоль), 3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]-1Н-пиразол (471 мг, 2,261 ммоль) и карбонат калия (373 мг, 2,699 ммоль) объединяли в безводном диметилсульфоксиде (10 мл). Добавляли 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (50,5 мг, 0,4502 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (16 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Полученное белое

твердое вещество собрали фильтрацией и промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и сушили над сульфатом натрия. Смесь фильтровали и упаривали, получая в виде грязно-белого твердого вещества этил-2-хлор-6-[3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (800 мг, 91%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.36 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 8.27 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.72 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 5.97 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 4.41 (к, $J=7.2$ Гц, 2H), 4.25 (т, $J=7.2$ Гц, 2H), 1.77 (к, $J=7.2$ Гц, 2H), 1.42 (т, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.08 (с, 6H), 0.97 (с, 6H), 0.25 (т, $J=7.2$ Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 391,16626, обнаружено 392,2 ($M+1$) $^+$; время удержания: 2,25 мин (способ ЖХ Е).

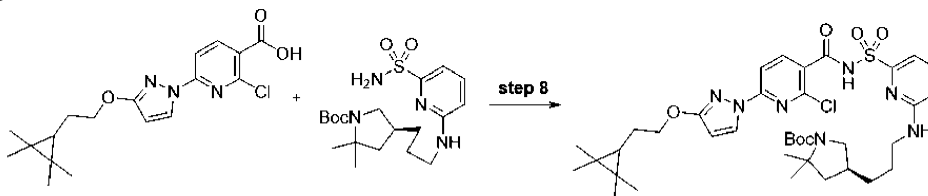
Стадия 7: 2-хлор-6-[3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



Этил-2-хлор-6-[3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (800 мг, 2,041 ммоль) в тетрагидрофуране (4,000 мл) и этанол (1600 мл) обрабатывали гидроксидом натрия (2,0 мл 2 М, 4,000 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Большую часть растворителя удаляли при пониженном давлении и раствор подкисляли медленным добавлением лимонной кислоты (8,0 мл, 10% мас./об., 4,164 ммоль) при охлаждении льдом. Образовавшуюся густую суспензию ($\sim \text{pH } 3$) перемешивали на ледяной бане в течение 1 ч, фильтровали и промывали избытком воды. Собранное твердое вещество полностью растворяли в дихлорметане, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха, используя толуол в качестве азеотропа, а затем сушили *in vacuo* в течение 21 ч с получением 2-хлор-6-[3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (710 мг, 96%) в виде белого твердого вещества.

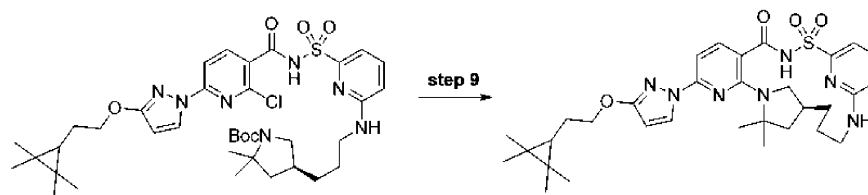
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.56 (с, 1H), 8.52-8.29 (м, 2H), 7.72 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.18 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 4.23 (т, $J=6.8$ Гц, 2H), 1.72 (к, $J=7.0$ Гц, 2H), 1.04 (с, 6H), 0.95 (с, 6H), 0.27 (т, $J=7.2$ Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 363,13498, обнаружено 364,2 ($M+1$) $^+$; время удержания: 2,35 мин (способ ЖХ G).

Стадия 8: трет-бутил (4S)-4-[3-[6-[[2-хлор-6-[3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (255 мг, 0,7709 ммоль) и карбонил диимидазол (125 мг, 0,7709 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (5,738 мл) и перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл)-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (350 мг, 0,8484 ммоль), а затем безводный 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (275 мкл, 1,839 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором. Органическую фазу отделяют, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах с получением трет-бутил (4S)-4-[3-[6-[[2-хлор-6-[3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (261 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 757,3388, обнаружено 758,5 ($M+1$) $^+$; время удержания: 2,43 мин (способ ЖХ G).

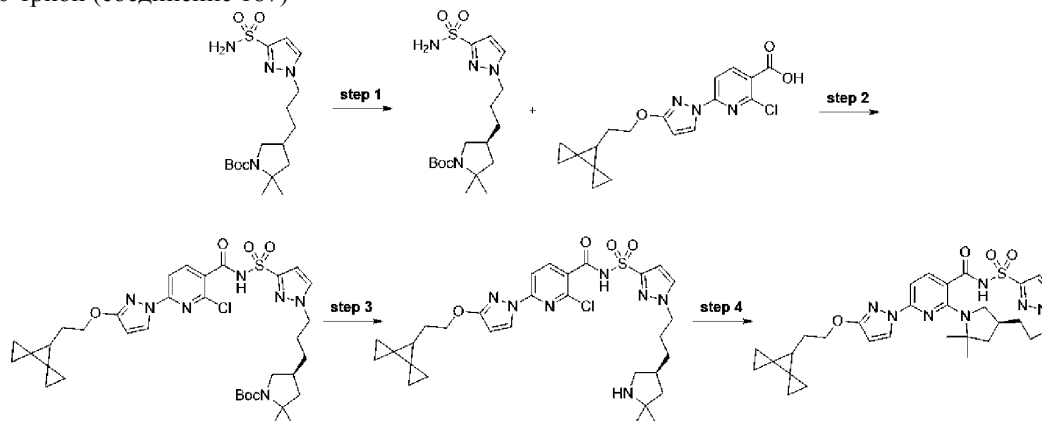
Стадия 9: (14S)-12,12-диметил-8-{3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]-1H-пиразол-1-ил}-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.11.14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 185)



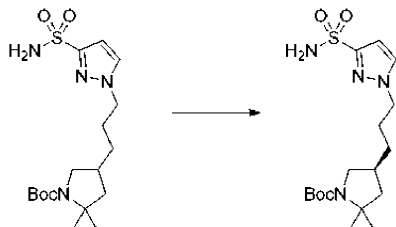
трет-Бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (115 мг, 0,1516 ммоль), карбонат калия (125 мг, 0,9045 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (4 мл) объединяли во флаконе, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 160°C и перемешивали в течение 72 ч. Охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали и фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали насыщ. водным раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексанах, с получением в виде грязно-белого твердого вещества (14S)-12,12-диметил-8-{3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этоксипиразол-1-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 185) (18,14 мг, 19%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.96 (с, 1H), 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.07 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.60-7.49 (м, 2H), 7.36-7.23 (м, 2H), 6.56 (д, J=8.0 Гц, 1H), 5.92 (д, J=2.9 Гц, 1H), 4.82-4.58 (м, 1H), 4.25 (т, J=7.2 Гц, 2H), 4.00-3.76 (м, 1H), 3.35 (т, J=8.8 Гц, 1H), 3.17 (д, J=14.3 Гц, 1H), 3.07 (т, J=9.8 Гц, 1H), 2.73-2.50 (м, 1H), 2.09 (дд, J=12.3, 7.9 Гц, 1H), 1.76 (к, J=7.1 Гц, 2H), 1.65-1.59 (м, 6H), 1.53-1.41 (м, 2H), 1.08 (с, 6H), 0.97 (с, 6H), 0.90-0.81 (м, 2H), 0.25 (т, J=7.2 Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 621,30975, обнаружено 622,2 (M+1)⁺; время удержания: 2,22 мин (способ ЖХ В).

Пример 50: получение (18S)-4-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксипиразол-1-ил)-20,20-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 187)



Стадия 1: трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат

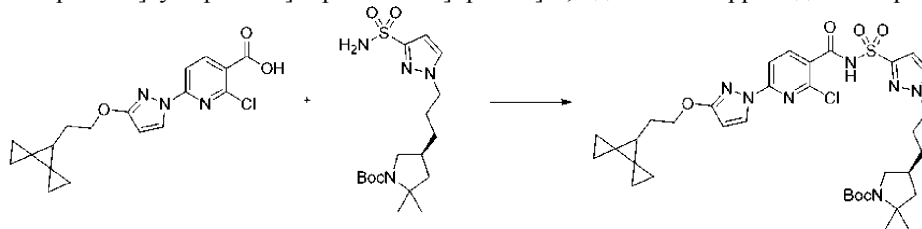


Подвергали рацемический трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (3.24 г, 8,383 ммоль) хиральному разделению посредством СКЖ хроматографии с использованием ChiralPak IG (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с 28% метанола/72% диоксида углерода в качестве подвижной фазы при 70 мл/мин в течение 14,0 мин (объем впрыска=500 мкл раствора 32 мг/мл в метаноле с получением второго элюированного энантиомера, трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (1.45 г, 90%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.42 (д, J=2.4 Гц, 1H), 6.72 (д, J=2.5 Гц, 1H), 5.08 (с, 2H), 4.22-4.12 (м, 2H), 3.64 (т, J=9.1 Гц, 1H), 2.80 (т, J=10.8 Гц, 1H), 2.05 (с, 1H), 1.99-1.80 (м, 3H), 1.58 (с, 1H), 1.45 (д, J=2.3 Гц, 9H), 1.40 (д, J=11.4 Гц, 4H), 1.27 (с, 4H). МС-ИЭР m/z расч. 386,19876, обнаружено 387,1 (M+1)⁺; вре-

мя удержания: 1,52 мин (способ ЖХ В).

Стадия 2: трет-бутил (4S)-4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат

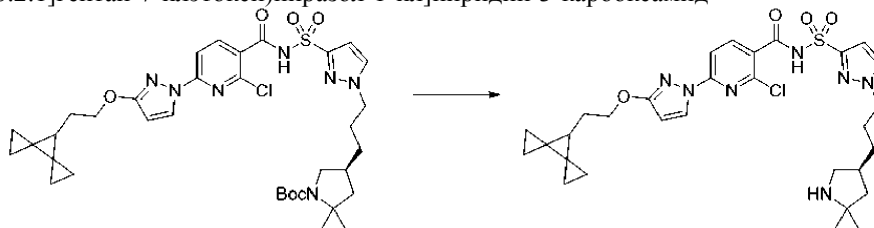


2-Хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (1,35 г, 3,752 ммоль) и карбонил диимидазол (761,1 мг, 4,694 ммоль) (свежеперекристаллизованный из тетрагидрофурана, промывали холодным эфиром и сушили под высоким вакуумом) объединяли в тетрагидрофуране (17,55 мл) и перемешивали в течение 50 мин при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (1,45 г, 3,752 ммоль) в тетрагидрофуране (6,75 мл), затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (2,857 г, 18,77 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Тетрагидрофуран удаляли с помощью роторного испарителя, растворяли в этилацетате и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (1X), затем соевым раствором (1X), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до белого твердого вещества, которое хроматографировали на колонке обращенной фазы 275g C₁₈, элюируя градиентом от 50 до 100% ацетонитрил/вода. Продукт элюировали как в чистых фракциях, так и в смешанных фракциях с исходной кислотой. Чистые фракции объединяли, концентрировали, затем распределяли между 6 н. хлористоводородной кислотой и этилацетатом. Слои разделяли, водный слой еще раз промывали этилацетатом, затем объединяли органические фазы, сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до белого твердого вещества. Смешанные фракции из колонки с обращенной фазой объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между 6 н. хлористоводородной кислотой и этилацетатом. Слои разделяли, водный слой еще раз промывали этилацетатом, затем объединяли органические фазы, сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до белого твердого вещества, которое хроматографировали на колонке с обращенной фазой 275 г C₁₈, элюируя градиентом от 50 до 100%. ацетонитрил/вода. Чистые фракции объединяли, концентрировали и добавляли к очищенному материалу из первой колонки с получением трет-бутил (4S)-4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (1,96 г, 72%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.50 (с, 1H), 8.30 (д, J=2.9 Гц, 1H), 8.26 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.75 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.47 (д, J=2.4 Гц, 1H), 7.05 (д, J=2.4 Гц, 1H), 5.96 (д, J=2.9 Гц, 1H), 4.25 (т, J=6.8 Гц, 2H), 4.20 (т, J=7.1 Гц, 2H), 3.66 (с, 1H), 2.83 (т, J=10.6 Гц, 1H), 2.06 (д, J=9.7 Гц, 1H), 1.90 (р, J=7.2 Гц, 5H), 1.48 (т, J=6.7 Гц, 2H), 1.44 (с, 9H), 1.37 (с, 3H), 1.35-1.29 (м, 2H), 1.26 (с, 3H), 0.87-0.82 (м, 4H), 0.69-0.64 (м, 2H), 0.51 (д, J=8.8 Гц, 2H).

МС-ИЭР m/z расч. 727,2919, обнаружено 728,1 (M+1)⁺; время удержания: 0,91 мин (способ ЖХ А).

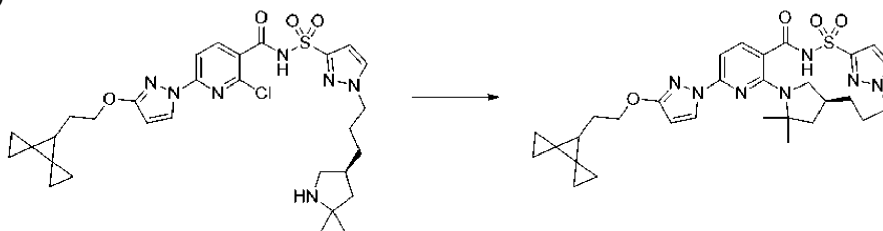
Стадия 3: 2-хлор-N-[1-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]пиразол-3-ил]сульфонил-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



трет-Бутил (4S)-4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,96 г, 2,691 ммоль) растворяли в дихлорметане (8,553 мл) и к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (8,291 мл, 107,6 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом, содержащим немного метанола для обеспечения растворимости, и разделяли слои. Органический слой концентрировали на роторном испарителе с последующим использованием высоковакуумного насоса, получая 2-хлор-N-[1-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]пиразол-3-ил]сульфонил-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (1,84 г, 109%) в виде желтого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 627,23944, обнаружено 628,1 (M+1)⁺; время удержания: 0,65 мин (способ ЖХ А).

Стадия 4: (18S)-4-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10 β -

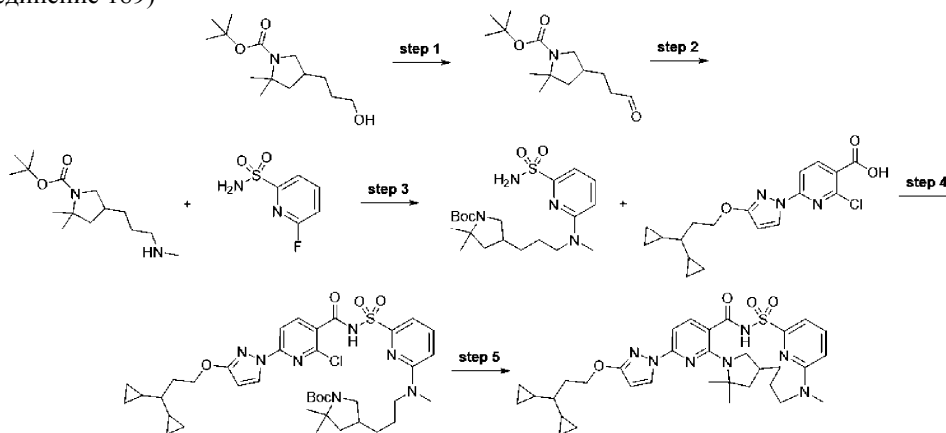
тия-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 187)



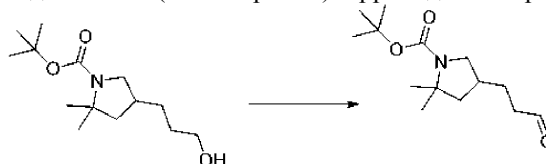
Объединяли 2-хлор-N-[1-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]пиразол-3-ил]сульфонил-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (1,69 г, 2,690 ммоль), карбонат калия (1,859 г, 13,45 ммоль), фторид цезия (614,9 мг, 4,048 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (102,5 мл) во флаконе, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 155°C и перемешивали в течение 18 ч. Охлаждали до комнатной температуры и смесь фильтровали, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, упаривали и затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением в виде белого твердого вещества (18S)-4-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10λ⁶-тия-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 187) (1,14 г, 72%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.69 (с, 1H), 8.17 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.00 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.71 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.91-6.84 (м, 2H), 6.06 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.21 (qd, J=7.2, 6.6, 2.7 Гц, 3H), 4.13 (дд, J=13.7, 11.3 Гц, 1H), 2.72-2.62 (м, 1H), 2.09 (д, J=12.0 Гц, 2H), 1.94-1.84 (м, 1H), 1.84-1.75 (м, 5H), 1.55 (с, 3H), 1.47 (с, 3H), 1.47-1.43 (м, 1H), 1.33 (т, J=12.3 Гц, 1H), 0.82 (к, J=2.6 Гц, 4H), 0.68-0.58 (м, 3H), 0.49 (дд, J=7.8, 4.2 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 591,26276, обнаружено 592,1 (M+1)⁺; время удержания: 2,34 мин (способ ЖХ В).

Пример 51: получение 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12,18-триметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 189)



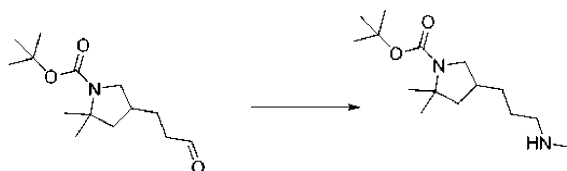
Стадия 1: трет-бутил 2, 2-диметил-4-(3-оксипропил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,885 ммоль) в дихлорметане (25 мл) медленно добавляли периодиан Десса-Мартина (2,0 г, 4,715 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную гетерогенную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 2 часа. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и фильтровали через слой целита.

Фильтрат концентрировали, и остаток очищали короткой пробкой из силикагеля, используя смесь гексанов и эфира 1:1, с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-(3-оксипропил)пирролидин-1-карбоксилата (992 мг, 100%) в виде бесцветного вязкого масла. МС-ИЭР m/z расч. 255,18344, обнаружено 256,2 (M+1)⁺; Время удержания: 0,64 мин (способ ЖХ А).

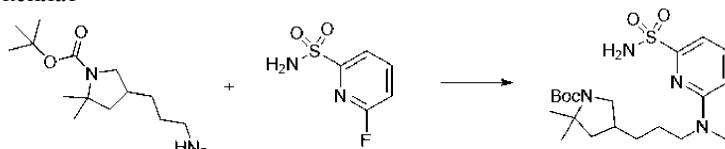
Стадия 2: трет-бутил 2, 2-диметил-4-[3-(метиламино)пропил]пирролидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-2, 2-диметил-4-(3-оксopропил)пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,958 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли ацетат натрия (241 мг, 2,938 ммоль), а затем метиламин (1,2 мл 2 М, 2,400 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, охлажда-ли до 0°C и добавляли цианоборгидрид натрия (372 мг, 5,920 ммоль) в атмосфере азота. Гетерогенную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 16 ч. Реакци-онную смесь гасили водой и медленно экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой с использованием двойного гра-диента 20-80% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводород-ная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(метиламино)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (154 мг, 29%) в виде вязкого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 3.80-3.53 (м, 1H), 3.04-2.81 (м, 3H), 2.69 (к, $J=4.8$ Гц, 3H), 2.13 (с, 1H), 1.89 (с, 3H), 1.80 (с, 2H), 1.45 (д, $J=10.5$ Гц, 12H), 1.38 (с, 2H), 1.29 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 270.23074, найдено 271.3 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0.47 мин (способ ЖХ А).

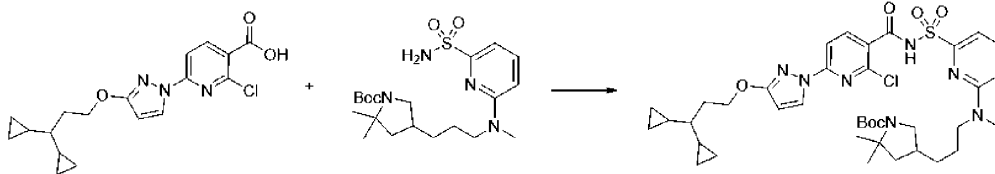
Стадия 3: трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-[метил-(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-пирролидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(метиламино)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (154 мг, 0,5695 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл) добавляли 6-фторпиридин-2-сульфонамид (103 мг, 0,5847 ммоль), а затем диизопропилэтиламин (500 мкл, 2,871 ммоль). Колбу закрывали перегородкой и нагревали при 90°C в атмосфере азота (баллон) на масляной бане в течение 14 ч. Реакционную смесь охлажда-ли до комнатной температуры, затем разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[метил-(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (141 мг, 58%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.65 (дд, $J=8.6$, 7.2 Гц, 1H), 7.12 (с, 2H), 7.01 (д, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.78 (д, $J=8.7$ Гц, 1H), 3.53 (к, $J=7.8$, 7.4 Гц, 3H), 3.17 (д, $J=3.6$ Гц, 1H), 3.04 (с, 3H), 2.84-2.72 (м, 1H), 2.09 (д, $J=9.5$ Гц, 1H), 1.88 (td, $J=12.8$, 5.7 Гц, 1H), 1.53 (дт, $J=14.6$, 7.4 Гц, 2H), 1.36 (дд, $J=15.0$, 10.6 Гц, 14H), 1.23 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 426,23007, обнаружено 427,3 ($M+1$) $^+$; время удержания: 0,47 мин (способ ЖХ А).

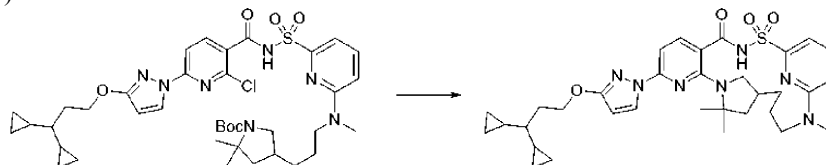
Стадия 4: трет-бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]-метил-амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



В скintилляционном флаконе объемом 20 мл 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (141 мг, 0,3858 ммоль) и карбонилдиимидазол (65 мг, 0,4009 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (2 мл) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[метил-(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (134 мг, 0,3141 ммоль) с последующим добавлением 1,8 диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (100 мкл, 0,6687 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали небольшим количеством 1:1 насыщенного водного раствора хлорида аммония/солевого раствора. Органические фазы разделяли, сушили над суль-фатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% дихлорметана до 20% метанола в дихлорметане с получением трет-бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]метиламино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (158 мг, 65%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.29 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 7.98 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.77-7.60 (м, 2H), 7.52 (д, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.64 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 5.98-5.91 (м, 1H), 4.42 (дт, $J=8.3, 6.8$ Гц, 2H), 4.14-4.04 (м, 1H), 3.91 (д, $J=13.9$ Гц, 1H), 3.32-3.21 (м, 1H), 3.01 (с, 3H), 2.91 (т, $J=10.7$ Гц, 1H), 2.18 (д, $J=12.8$ Гц, 1H), 2.02-1.93 (м, 2H), 1.79 (td, $J=16.6, 14.4, 6.6$ Гц, 2H), 1.65-1.48 (м, 2H), 1.37 (с, 9H), 1.30 (с, 3H), 1.25 (с, 3H), 1.22-1.14 (м, 2H), 0.67 (td, $J=13.3, 6.7, 3.6$ Гц, 2H), 0.49-0.39 (м, 4H), 0.37-0.30 (м, 1H), 0.23-0.17 (м, 2H), 0.10 (dtd, $J=9.4, 5.1, 4.5, 2.3$ Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 769,3388, обнаружено 770,45 ($M+1$) $^+$; время удержания: 0,67 мин (способ ЖХ А).

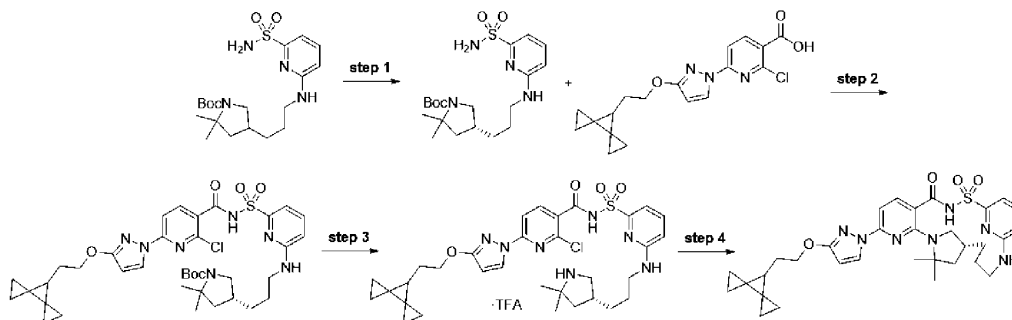
Стадия 5: 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12,18-триметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 189)



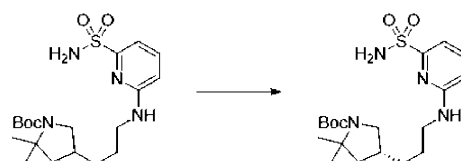
Раствор трет-бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]-метил-амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (153 мг, 0,1986 ммоль) в дихлорметане (1,2 мл) и трифторуксусной кислоте (150,0 мкл, 1,960 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем растворители удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в этилацетате, промывали 2 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, растворитель удаляли и сушили в высоком вакууме. Полученный остаток растворяли в диметилсульфоксиде (8 мл), добавляли молекулярные сита 4 $\text{\AA}$ и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (98 мг, 0,6451 ммоль) и карбонат калия (91 мг, 0,6584 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 130 $^{\circ}\text{C}$ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой с использованием двойного градиента 20-80% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (0,05% хлористоводородной кислоты), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12,18-триметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 189) (76 мг, 60%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 10.54 (с, 1H), 8.19 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 8.13 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.67 (дд, $J=8.6, 7.3$ Гц, 1H), 7.60-7.54 (м, 1H), 7.37 (дд, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.69 (дд, $J=8.7, 0.8$ Гц, 1H), 5.92 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 4.43 (т, $J=6.8$ Гц, 2H), 4.37 (с, 1H), 3.37 (дд, $J=9.8, 7.2$ Гц, 1H), 3.13-3.05 (м, 1H), 3.01 (с, 3H), 2.87 (д, $J=26.3$ Гц, 1H), 2.24 (дд, $J=12.5, 9.1$ Гц, 1H), 1.97 (к, $J=6.8$ Гц, 2H), 1.70 (с, 1H), 1.65 (с, 3H), 1.61 (с, 3H), 1.55 (дд, $J=12.5, 8.5$ Гц, 1H), 1.50-1.40 (м, 4H), 0.72-0.59 (м, 2H), 0.50-0.39 (м, 4H), 0.34 (ддд, $J=15.9, 9.0, 6.9$ Гц, 1H), 0.23-0.16 (м, 2H), 0.15-0.07 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 633,30975, обнаружено 634,22 ($M+1$) $^+$; время удержания: 1,55 мин (способ ЖХ J).

Пример 52: получение (14R)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксипиразол-1-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 194)



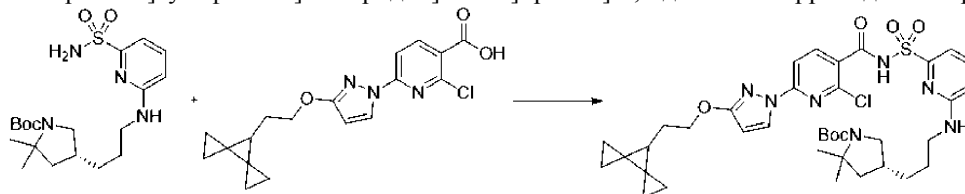
Стадия 1: трет-бутил (4R)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



Рацемический трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (7 г, 16,97 ммоль) подвергали хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с

использованием ChiralPak IG (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 40% метанола/60% углекислого газа при 70 мл/мин в течение 11,0 мин (объем впрыска=500 мкл раствора 32 мг/мл в метаноле в качестве второго элюируемого энантиомера трет-бутил (4R)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (3,167 г, 90%) МС-ИЭР m/z вычислено 412,21442, обнаружено 413,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,63 мин (метод ЖХ).

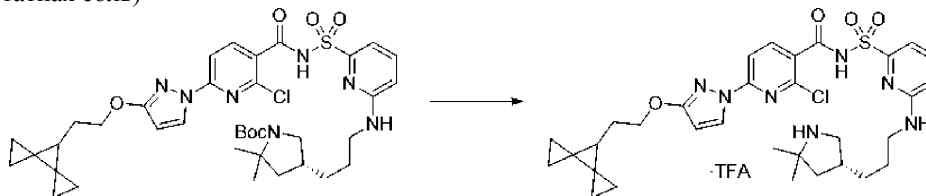
Стадия 2: трет-бутил (4R)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



К раствору 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (1,95 г, 5,420 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли карбонилдиимидазол (1,03 г, 6,073 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. К этой смеси добавляли трет-бутил (4R)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (1,95 г, 4,301 ммоль) в тетрагидрофуран (9 мл), затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (2,0 мл, 13,37 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и смесь подкисляли хлористоводородной кислотой (5 мл 6 М, 30,00 ммоль). Смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл) и органическую фазу отделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором и объединенные водные фазы обратно экстрагировали 50 мл этилацетата. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный сырой продукт хроматографировали на колонке с обращенной фазой 275 г C₁₈, элюируя смесью 50-100% ацетонитрил/вода. Фракции продукта собирали и концентрировали в вакууме, получая трет-бутил (4R)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (2,73 г, 65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.76 (с, 1H), 8.38 (т, J=2.3 Гц, 1H), 8.11 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.62 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.18 (дд, J=12.6, 6.3 Гц, 2H), 6.74 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.16 (дд, J=2.9, 1.4 Гц, 1H), 4.24 (т, J=6.6 Гц, 2H), 3.57-3.44 (м, 1H), 3.24 (т, J=6.0 Гц, 2H), 2.74 (т, J=10.5 Гц, 1H), 2.01 (тт, J=11.9, 6.5 Гц, 1H), 1.82 (к, J=6.6 Гц, 3H), 1.49 (дт, J=13.0, 6.9 Гц, 3H), 1.36 (д, J=11.6 Гц, 10H), 1.33-1.24 (м, 6H), 1.17 (с, 3H), 0.89-0.75 (м, 4H), 0.71-0.60 (м, 2H), 0.54-0.44 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 753,30756, обнаружено 754,4 (M+1)⁺; время удерживания: 3,69 мин (способ ЖХ D).

Стадия 3: 2-хлор-N-[[6-[3-[(3R)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (трифторацетатная соль)

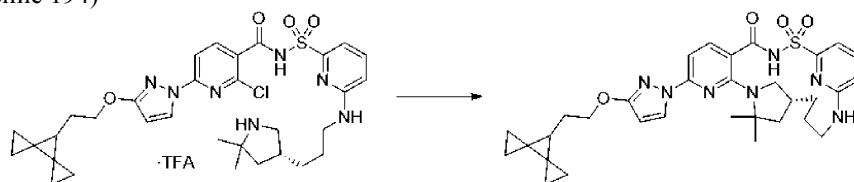


К раствору трет-бутил (4R)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (2,73 г, 3,619 ммоль) в дихлорметане (15 мл) и толуол (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл, 38,94 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 ч. Растворитель удаляли в вакууме при температуре бани, установленной на 45°C, с получением густого желтого масла. Масло разбавляли толуолом (20 мл) и растворитель удаляли в вакууме при температуре бани, установленной на 45°C, с получением 2-хлор-N-[[6-[3-[(3R)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (соль трифторацетата) (2,78 г, 100%) в виде масла, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.78 (с, 1H), 8.61 (с, 2H), 8.39 (д, J=2.9 Гц, 1H), 8.11 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.71 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.63 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.34-7.11 (м, 5H), 6.75 (дд, J=8.6, 0.7 Гц, 1H), 6.18 (д, J=2.9 Гц, 1H), 4.24 (т, J=6.7 Гц, 2H), 3.36 (дт, J=11.6, 6.1 Гц, 1H), 3.25 (к, J=6.6 Гц, 2H), 2.89-2.71 (м, 1H), 2.30 (с, 2H), 1.93 (дд, J=12.9, 7.6 Гц, 1H), 1.89-1.71 (м, 2H), 1.48 (к, J=7.2, 6.3 Гц, 4H), 1.34 (с, 5H), 1.24 (д, J=6.0 Гц, 4H), 0.89-0.75 (м, 4H), 0.70-0.62 (м, 2H), 0.55-0.46 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 653,2551, обнаружено 654,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,49 мин (способ ЖХ D).

Стадия 4: (14R)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-

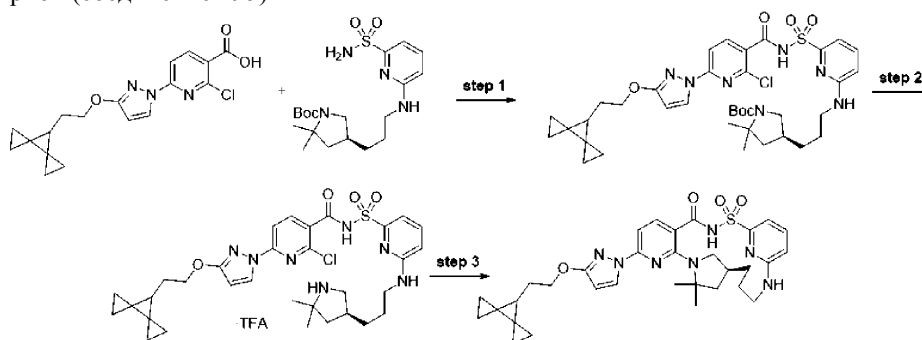
тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 194)



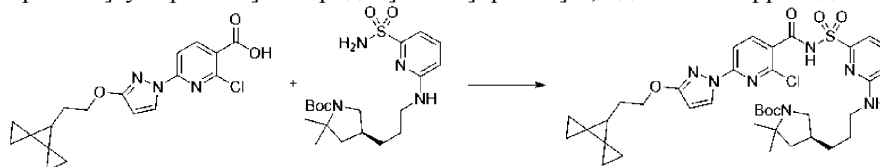
К раствору 2-хлор-N-[[6-[3-[(3R)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (трифторацетатная соль) (2,78 г, 3,619 ммоль) в NMP (50 мл) добавляли карбонат калия (2,5 г, 18,09 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 135°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли к воде (150 мл). Смесь осторожно подкисляли хлористоводородной кислотой (7 мл 6 М, 42,00 ммоль), получая пенную суспензию. Твердое вещество собирали фильтрацией с использованием фритты среднего размера. Влажный осадок на фильтре растворяли в этилацетате (200 мл), промывали 100 мл солевого раствора, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт разбавляли ацетонитрилом и хроматографировали на колонке C₁₈ 250 г с обращенной фазой, элюируя смесью 50-100% вода/ацетонитрил, с получением пены, которую сушили в вакуумной печи при 45°C в течение 48 ч, получая (14R)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 194) (1,3 г, 57%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.51 (с, 1H), 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.82 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.58 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.99 (д, J=8.9 Гц, 1H), 6.91 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.09 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.21 (td, J=6.6, 1.4 Гц, 2H), 3.92 (д, J=11.8 Гц, 1H), 3.15 (с, 1H), 2.95 (д, J=13.2 Гц, 1H), 2.78-2.64 (м, 1H), 2.12 (с, 1H), 1.90-1.70 (м, 4H), 1.60 (с, 6H), 1.51 (с, 3H), 1.47 (т, J=6.5 Гц, 1H), 1.31 (к, J=12.0 Гц, 1H), 0.89-0.78 (м, 4H), 0.70-0.61 (м, 2H), 0.55-0.44 (м, 2H). MS-ИЭР m/z расч. 617,27844, обнаружено 618,4 (M+1)⁺; время удержания: 3,38 мин (способ ЖХ D).

Пример 53: получение (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 195)



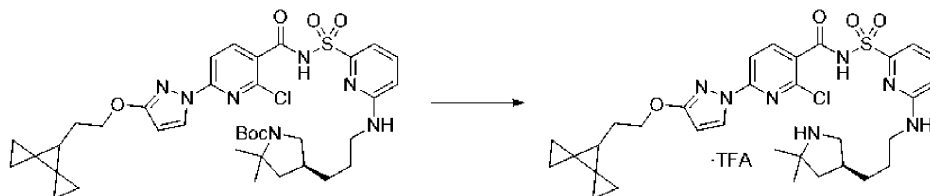
Стадия 1: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



К раствору 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (5,2 г, 14,45 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли карбонил диимидазол (2,8 г, 16,51 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. К этой смеси добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (6,0 г, 14,54 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл), затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (6,5 мл, 43,47 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и смесь подкисляли водной хлористоводородной кислотой (15 мл, 6 М, 90,00 ммоль). Смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл) и органическую фазу отделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме, получая белый осадок. Осадок суспендировали в ацетонитриле, твердое вещество собирали фильтрованием с использованием стеклянной фритты среднего размера и промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая желтое масло. Неочищенное масло

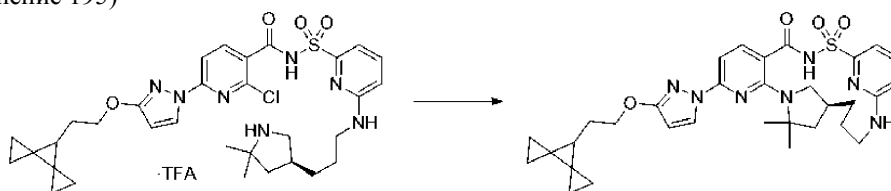
разбавляли ацетонитрилом и некоторым количеством N-метил-2-пирролидона и хроматографировали на колонке C_{18} 415 г с обращенной фазой, элюируя 50-100% ацетонитрилом в воде, получая трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (4,5 г, 41%). МС-ИЭР m/z расч. 753,30756, обнаружено 754,4 ($M+1$)⁺; время удержания: 3,79 мин (способ ЖХ D).

Стадия 2: 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (трифторацетатная соль)



К раствору трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (5,9 г, 7,821 ммоль) в дихлорметане (30 мл) и толуол (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (6,0 мл, 77,88 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Растворитель удаляли в вакууме при температуре бани, установленной на 45°C, с получением густого желтого масла. Масло разбавляли толуолом (125 мл) и растворитель удаляли *in vacuo* при температуре бани, установленной на 45°C. Масло разбавляли толуолом и растворитель удаляли *in vacuo*, получая густое вязкое масло желтого цвета, 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (соль трифторацетата) (6,0 г, 100%), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 653,2551, обнаружено 654,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,6 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 195)



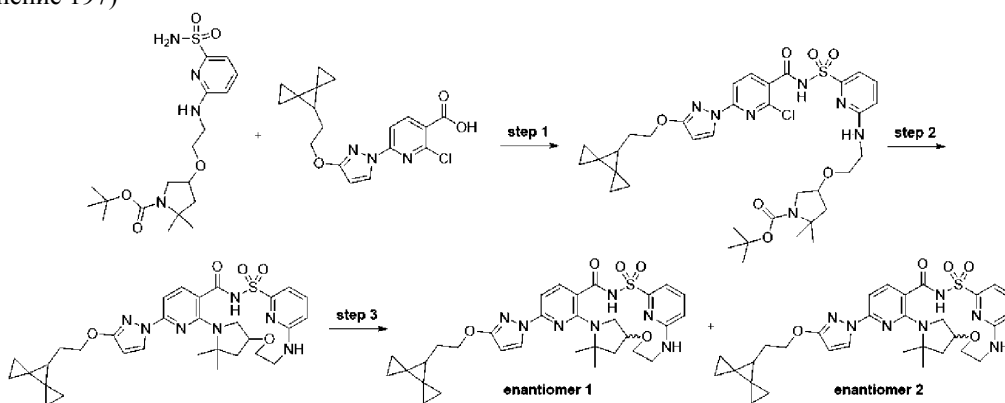
К раствору 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (соль трифторацетата) (6,0 г, 7,810 ммоль) в NMP (140 мл) добавляли карбонат калия (5,3 г, 38,35 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь затем нагревали при 150°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли к воде (300 мл), получая грязно-белый твердый осадок. Смесь осторожно подкисляли водной хлористоводородной кислотой (12 мл 6 М, 72,00 ммоль), получая пенистую суспензию. Твердое вещество собирали фильтрацией с использованием стеклянной fritты среднего размера. Влажный осадок на фильтре растворяли в этилацетате (500 мл) и промывали 200 мл солевого раствора. Водная фаза была слегка мутной, поэтому ее подкисляли небольшим количеством 6 н. хлористоводородной кислоты и возвращали в органическую фазу. Водную фазу отделяли, а органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая светло-желтое масло. Этот неочищенный продукт разбавляли ацетонитрилом и хроматографировали на колонке с обращенной фазой 415 г C_{18} , элюируя смесью 50-100% ацетонитрила в воде. Продукт выделяли в виде пены кремового цвета. Пену сушили в вакууме при 45°C в течение 48 ч, получая (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 195) (3,32 г, 68%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.48 (с, 1H), 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.57 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.1 Гц, 1H), 6.97 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.91 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.08 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.21 (td, J=6.7, 1.3 Гц, 2H), 3.92 (д, J=12.0 Гц, 1H), 3.16 (с, 1H), 2.95 (д, J=13.3 Гц, 1H), 2.78-2.66 (м, 1H), 2.07 (с, 1H), 1.92-1.72 (м, 4H), 1.60 (с, 6H), 1.51 (с, 3H), 1.47 (т, J=6.5 Гц, 1H), 1.31 (к, J=12.2 Гц, 1H), 0.89-0.77 (м, 4H), 0.69-0.61 (м, 2H), 0.53-0.45 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 617,27844, обнаружено 618,4 ($M+1$)⁺; время удержания: 10,29 мин (способ ЖХ F).

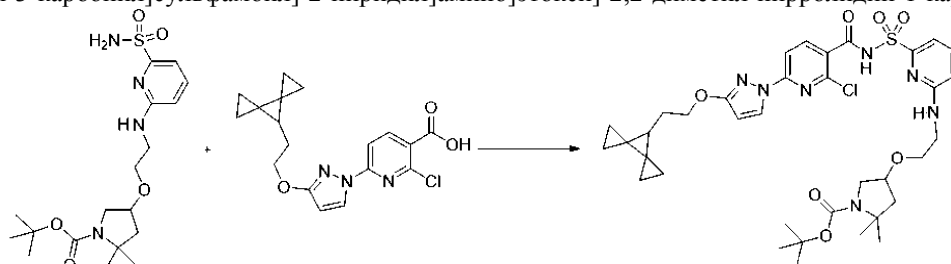
Соли Ca²⁺, Na⁺ и K⁺ соединения 195 были получены путем смешивания соединения 195 с Ca(OCH₃)₂, Na(OCH₃) и KOH соответственно: смешивая соединение 195 (1 г) и Ca(OCH₃)₂ (83 мг) в метаноле (65 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем при 65°C в течение 30 мин; смешивая

Соединения 195 (0,6 г (1 мМоль)) в MeOH (40 мл) с 25 мас.% Na(OCH₃) в MeOH (250 мл (1 молярный эквивалент)) при 60°C в течение 20 мин; и смешивая соединения 195 (0,6 г) в ацетоне (11 мл) с 1 н. KOH (1 молярный эквивалент) при 50°C в течение 1 ч. После фильтрации полученных горячих растворов фильтраты упаривали досуха, чтобы получить желаемые аморфные соли, соответственно (данные PXRD не показаны).

Пример 54: получение 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксипиразол-1-ил)-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 196) и 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксипиразол-1-ил)-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 197)

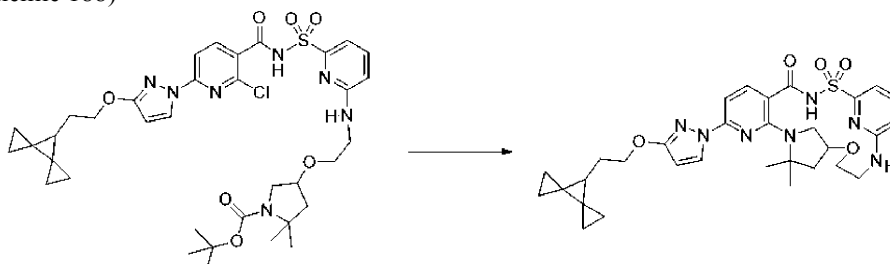


Стадия 1: трет-бутил 4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этоксипирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (412 мг, 1,145 ммоль) и карбонилдиимидазол (185,7 мг, 1,145 ммоль) объединяли в безводном тетрагидрофуране (10,47 мл) и перемешивали в течение 60 мин при 50°C. Затем добавляли тетрагидрофурановый раствор (7 мл) трет-бутил-2,2-диметил-4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этоксипирролидин-1-карбоксилата (431,5 мг, 1,041 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (400,7 мг, 393,6 мкл, 2,632 ммоль). Реакцию нагревали при 50°C в течение 4 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1 М водного раствора лимонной кислоты с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 75% этилацетата в гексанах, с получением в виде грязно-белого твердого вещества трет-бутил-4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этоксипирролидин-1-карбоксилат (452 мг, 57%). МС-ИЭР m/z расч. 755,2868, обнаружено 756,41 (M+1)⁺; Время удержания: 0,92 мин (способ ЖХ А).

Стадия 2: 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксипиразол-1-ил)-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 188)

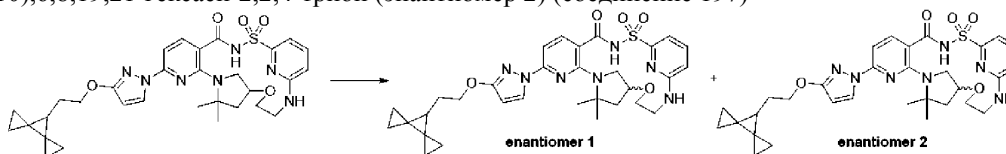


трет-Бутил 4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтоксипиразол-1-ил]пиридин-3-

карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этокси]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (410 мг, 0,5421 ммоль) растворяли в дихлорметане (6 мл) и к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (800 мкл, 10,38 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Реакционный раствор концентрировали в вакууме досуха при пониженном давлении, получая остаток. Объединяли этот остаток и карбонат калия (450 мг, 3,256 ммоль), фторид цезия (105 мг, 0,6912 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (5 мл) во флаконе, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 140°C и перемешивали в течение 20 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, фильтровали и затем очищали препаративной хроматографией с обращенной фазой (колонка C₁₈, от 30% до 99% ацетонитрила (без модификатора) в воде (5 мМ хлористоводородная кислота) в течение 30 мин) с получением белого твердого вещества, 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 188) (330 мг, 97%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.55 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.79 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.59 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.09 (м, 2H), 6.93 (д, J=8.1 Гц, 1H), 6.70 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.08 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.21 (т, J=6.6 Гц, 2H), 4.10 (с, 2H), 3.88 (т, J=11.8 Гц, 1H), 3.60 (д, J=12.4 Гц, 1H), 2.86 (с, 1H), 2.07 (дд, J=11.9, 6.0 Гц, 1H), 1.81 (к, J=6.6 Гц, 3H), 1.57 (д, J=9.2 Гц, 6H), 1.47 (т, J=6.5 Гц, 1H), 1.23 (с, 2H), 0.94-0.75 (м, 4H), 0.64 (дд, J=8.4, 4.5 Гц, 2H), 0.50 (дд, J=7.8, 4.3 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 619,2577, обнаружено 620,33 (M+1)⁺; время удержания: 2,25 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 196) и 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 197)

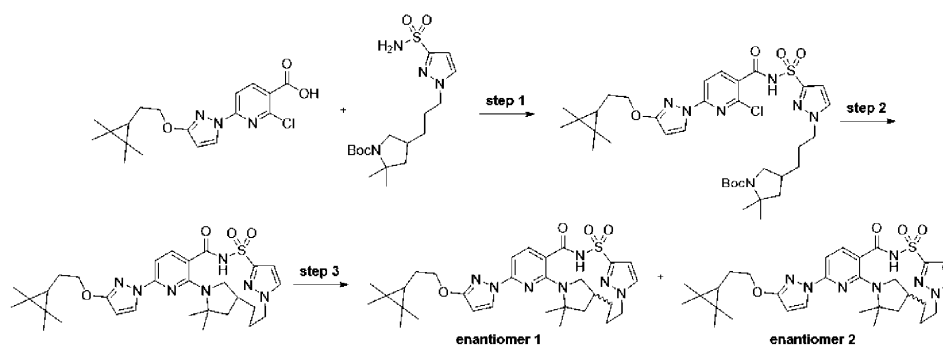


Рацемическое соединение 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 188) (320 мг, 0,5112 ммоль) подвергали хиральной СКЖ-хроматографии. Использовался следующий протокол СКЖХ: ChiralPak AS-3 (150×2,1 мм), 3 мкм; Подвижная фаза 35°C: 30% ацетонитрил: метанол (90:10), 70% диоксид углерода. Первым элюированным энантиомером был 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 196) (63 мг, 39%). МС-ИЭР m/z расч. 619,2577, обнаружено 620,33 (M+1)⁺; время удержания: 2,18 мин (способ ЖХ В).

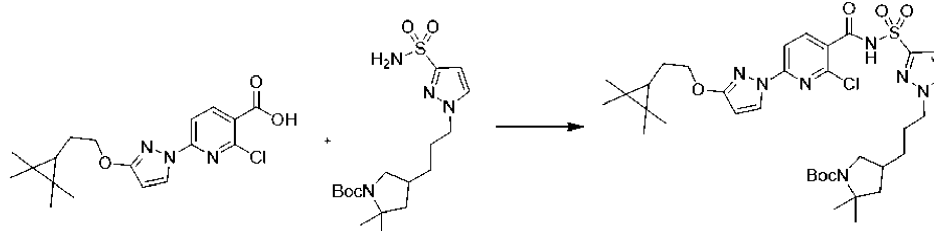
Вторым элюированным энантиомером был 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 197) (62 мг, 39%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.56 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.79 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.59 (т, J=7.8 Гц, 1H), 7.09 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.93 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.70 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.08 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.21 (т, J=6.7 Гц, 2H), 3.88 (т, J=11.9 Гц, 1H), 3.60 (д, J=13.0 Гц, 1H), 3.17 (д, J=4.3 Гц, 3H), 2.86 (с, 1H), 2.08 (дд, J=11.8, 5.9 Гц, 1H), 1.81 (к, J=6.5 Гц, 3H), 1.57 (д, J=9.4 Гц, 6H), 1.47 (т, J=6.5 Гц, 1H), 1.42-1.33 (м, 1H), 1.24 (с, 1H), 0.96-0.78 (м, 4H), 0.72-0.57 (м, 2H), 0.57-0.42 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 619,2577, найдено 620,33 (M+1)⁺; Время удержания: 2.18 мин (способ ЖХ В).

Пример 55: получение 20,20-диметил-4-{3-[2-(2,2,3,3-тетраметилцикло пропил)этокси]-1Н-пиразол-1-ил}-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 206) и 20,20-диметил-4-{3-[2-(2,2,3,3-тетраметилцикло пропил)этокси]-1Н-пиразол-1-ил}-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 207)

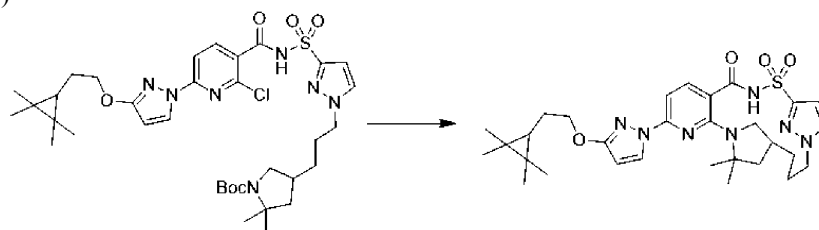


Стадия 1: трет-бутил 4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (350 мг, 0,9620 ммоль) и карбонил диимидазол (188 мг, 1,159 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (8,0 мл) и перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (446 мг, 1,154 ммоль), а затем безводный 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (360 мкл, 2,407 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин с последующим нагреванием до 40°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, упаривали и затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах, а затем на второй колонке с силикагелем, используя градиент от 100% дихлорметана до 15% метанола в дихлорметане с получением трет-бутил-4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (360 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 731,3232, обнаружено 732,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,14 мин (способ ЖХ Г).

Стадия 2: 20,20-диметил-4-{3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]-1H-пиразол-1-ил}-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 198)

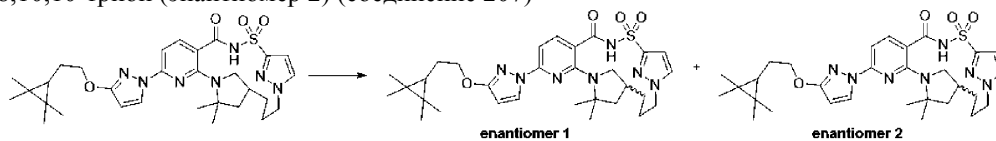


трет-Бутил 4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (360 мг, 0,4916 ммоль), карбонат калия (400 мг, 2,894 ммоль), молекулярные сита 3 Å и NMP (10 мл) добавляли в 20-миллилитровый флакон для микроволновой печи, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 160°C и перемешивали в течение 96 ч. Реакционный сосуд охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, упаривали и затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 90% этилацетата в гексане с получением 20,20-диметил-4-{3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]-1H-пиразол-1-ил}-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 198) (59,7 мг, 20%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.42 (с, 1H), 8.17 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.68 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.48 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.07 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.03 (д, J=8.3 Гц, 1H), 5.88 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.43-4.29 (м, 1H), 4.24 (т, J=7.2 Гц, 2H), 4.00-3.87 (м, 1H), 2.75 (т, J=8.3 Гц, 1H), 2.16-2.12 (м, 1H), 2.03-1.94 (м, 2H), 1.76 (к, J=7.1 Гц, 3H), 1.57 (д, J=15.2 Гц, 6H), 1.47 (т, J=12.3 Гц, 2H), 1.10-1.05 (м, 6H), 0.97 (с, 6H), 0.91-0.75 (м, 2H), 0.25 (т, J=7.2 Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 595,29407, обнаружено 596,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,94

мин (способ ЖХ Е).

Стадия 3: 20,20-диметил-4-{3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]-1Н-пиразол-1-ил}-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 206) и 20,20-диметил-4-{3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]-1Н-пиразол-1-ил}-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 207)

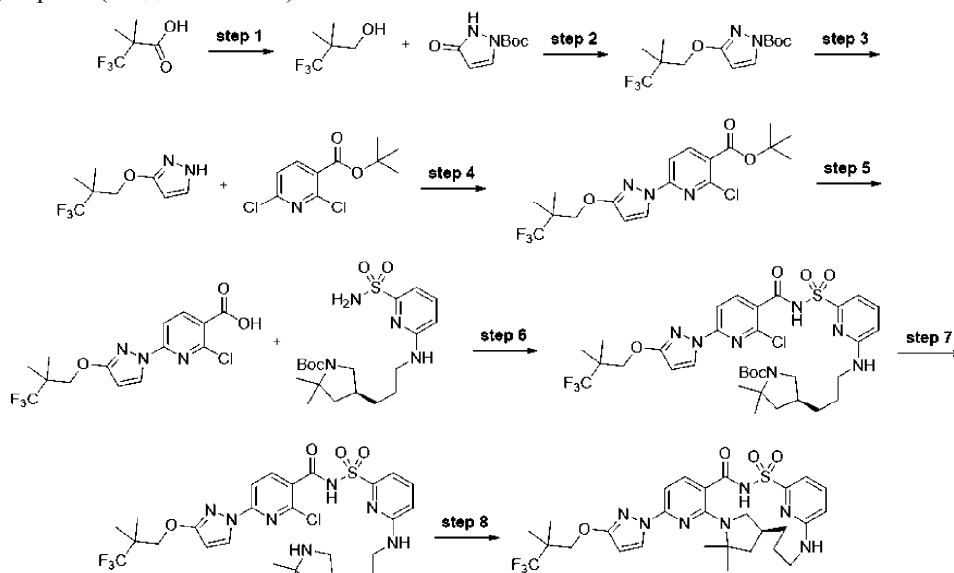


Рацемический 20,20-диметил-4-{3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]-1Н-пиразол-1-ил}-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 198) (45,4 мг, 0,07544 ммоль) был разделен хиральной СКЖ-хроматографией с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с 32% ацетонитрила:метанола (90:10; без модификатора) / 68% подвижной фазы диоксида углерода при 0,5 мл/мин., в качестве первого элюируемого энантиомера был получен 20,20-диметил-4-{3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]-1Н-пиразол-1-ил}-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 206) (18,9 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 595,29407, обнаружено 596,2 (M+1)⁺; время удержания: 1,94 мин (способ ЖХ Е).

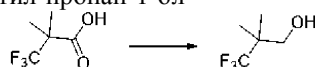
Вторым элюируемым энантиомером был 20,20-диметил-4-{3-[2-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)этокси]-1Н-пиразол-1-ил}-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 207) (19,2 мг, 85%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.38 (с, 1H), 8.17 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.68 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.48 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.12-6.99 (м, 2H), 5.88 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.43-4.30 (м, 1H), 4.24 (т, J=7.2 Гц, 2H), 3.93 (т, J=12.1 Гц, 1H), 2.74 (т, J=8.2 Гц, 1H), 2.17-2.11 (м, 1H), 2.04-1.96 (м, 2H), 1.76 (к, J=7.2 Гц, 3H), 1.59 (с, 6H), 1.47 (т, J=12.1 Гц, 2H), 1.08 (с, 6H), 0.97 (с, 6H), 0.92-0.71 (м, 2H), 0.25 (т, J=7.2 Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 595,29407, обнаружено 596,2 (M+1)⁺; время удержания: 1,94 мин (способ ЖХ Е).

Пример 56: получение (14S)-12,12-диметил-8-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 208)



Стадия 1: 3,3,3-трифтор-2,2-диметил-пропан-1-ол

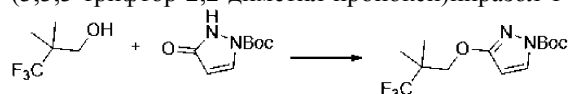


Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой и датчиком температуры J-Кет. В сосуд загружали гранулы алюминогрида лития (6,3 г, 0,1665 моль) в атмосфере азота. Затем в сосуд загружали тетрагидрофуран (200 мл) в атмосфере азота. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 0,5 ч, чтобы дать гранулам раствориться. Затем в охлаждающую баню загружали колотый лед в воде и температуру реакции снижали до 0°C. В капельную воронку загружали раствор 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропановой

кислоты (20 г, 0,1281 моль) в тетрагидрофуране (60 мл), и прозрачный бледно-желтый раствор добавляли по каплям в течение 1 ч. После завершения добавления смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивание продолжали в течение 24 ч. Суспензию охлаждали до 0°C, используя ледяную баню, а затем гасили очень медленным, по каплям, добавлением воды (6,3 мл), затем раствора гидроксида натрия (15 мас.%; 6,3 мл) и, наконец, водой (18,9 мл). Температура реакции образовавшейся белой суспензии составляла 5°C. Суспензию перемешивали при ~ 5°C в течение 30 мин, а затем фильтровали через слой целита толщиной 20 мм. Осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном (2×100 мл). Фильтрат сушили над сульфатом натрия (150 г), а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного бесцветного масла (15 г), содержащего смесь продукта 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропан-1-ола в тетрагидрофуране (73% мас., продукта (10,95 г) и 27 мас.% тетрагидрофурана, как определено ¹H-ЯМР). Дистиллят из роторного испарителя перегоняли при атмосферном давлении с использованием 30-сантиметровой колонны Vigreux с получением 8,75 г остатка, содержащего 60 мас.% тетрагидрофурана и 40 мас.% продукта (3,5 г). Эти смеси продукта в тетрагидрофуране объединяли, получая 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропан-1-ол (14,45 г, 61 мас.% в тетрагидрофуране, выход 79%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 4.99 (т, J=5.7 Гц, 1H), 3.38 (дд, J=5.8, 0.9 Гц, 2H), 1.04 (д, J=0.9 Гц, 6H).

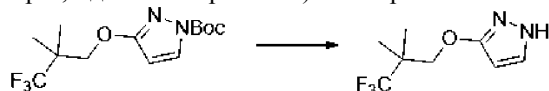
Стадия 2: трет-бутил 3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметил-пропокси)пиразол-1-карбоксилат



Смесь 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропан-1-ола (10 г, 70,36 ммоль) и трет-бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилата (12,96 г, 70,36 ммоль) в толуоле (130 мл) обрабатывали трифенилфосфином (20,30 г, 77,40 ммоль), затем изопропил-N-изопропоксикарбонилиминокарбаматом (14,99 мл, 77,40 ммоль), и смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Желтый раствор концентрировали при пониженном давлении, разбавляли гептаном (100 мл) и выпавший в осадок оксид трифенилфосфина удаляли фильтрованием и промывали смесью гептан/толуол 4:1 (100 мл). Желтый фильтрат упаривали и остаток очищали хроматографией на силикагеле с линейным градиентом этилацетата в гексане (0-40%), получая трет-бутил-3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметил-метил-пропокси)пиразол-1-карбоксилат (12,3 г, 57%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.10 (д, J=3.0 Гц, 1H), 6.15 (д, J=3.0 Гц, 1H), 4.18 (с, 2H), 1.55 (с, 9H), 1.21 (с, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 308,13477, обнаружено 309,0 (M+1)⁺; время удержания: 1,92 мин (способ ЖХ В).

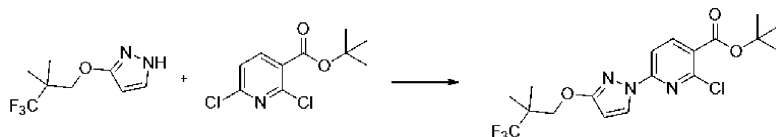
Стадия 3: 3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметил-пропокси)-1H-пиразол



трет-Бутил-3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-карбоксилат (13,5 г, 43,79 ммоль) обрабатывали 4 М хлористым водородом в диоксане (54,75 мл, 219,0 ммоль) и смесь перемешивали при 45°C в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали досуха и остаток экстрагировали 1 М водным гидроксидом натрия (100 мл) и метил-трет-бутиловым эфиром (100 мл), промывали соевым раствором (50 мл) и экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (50 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразола (9,0 г, 96%) в виде грязно-белого воскообразного твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.91 (с, 1H), 7.52 (д, J=2.2 Гц, 1H), 5.69 (т, J=2.3 Гц, 1H), 4.06 (с, 2H), 1.19 (с, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 208,08235, обнаружено 209,0 (M+1)⁺; время удержания: 1,22 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: трет-бутил 2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметил-пропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат

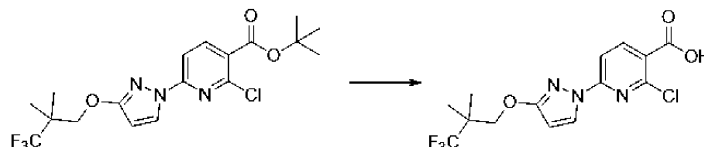


К раствору трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (10,4 г, 41,9 ммоль) и 3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразола (9,0 г, 41,93 ммоль) в N,N-диметилформамиде (110 мл) добавляли карбонат калия (7,53 г, 54,5 ммоль) и 1,4-диазабикло[2.2.2]октан (706 мг, 6,29 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Кремообразную суспензию охлаждали на бане с холодной водой и медленно добавляли холодную воду (130 мл). Густую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, фильтровали и промывали водой с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (17,6 г, 99%) в виде

грязно-белого твердого вещества после сушки в вакууме.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.44 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 8.31 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.76 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.26 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 4.27 (с, 2H), 1.57 (с, 9H), 1.24 (с, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 419,12234, обнаружено 420,0 ($M+1$) $^+$; время удержания: 2,36 мин (способ ЖХ В).

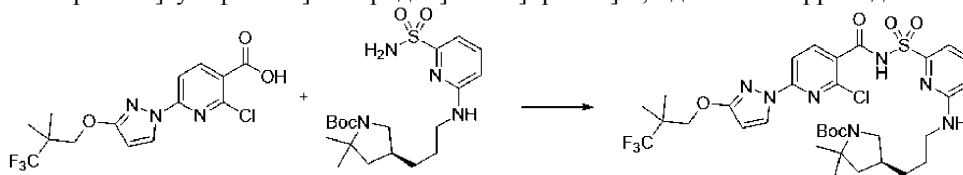
Стадия 5: 2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметил-пропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



трет-Бутил-2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (17,6 г, 40,25 ммоль) суспендировали в изопропанол (85 мл), обрабатывали хлористоводородной кислотой (34 мл 6 М, 201 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч (почти полностью перешел в раствор при нагревании с обратным холодильником и снова начал выпадать в осадок). Суспензию разбавляли водой (51 мл) при нагревании с обратным холодильником и оставляли охлаждаться до комнатной температуры при перемешивании в течение 2,5 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали смесью изопропанол/вода 1:1 (50 мл), дополнительным количеством воды и сушили в сушильном шкафу под вакуумом при 45-50°C с продувкой азотом в течение ночи с получением 2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (13,7 г, 91%) в виде грязно-белого твердого вещества.

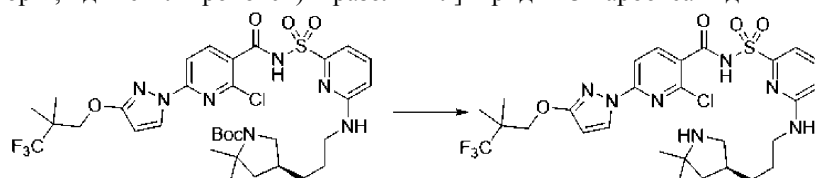
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13.61 (с, 1H), 8.44 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 8.39 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.77 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.25 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 4.28 (с, 2H), 1.24 (с, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 363,05975, обнаружено 364,0 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 1,79 мин (способ ЖХ В).

Стадия 6: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметил-пропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



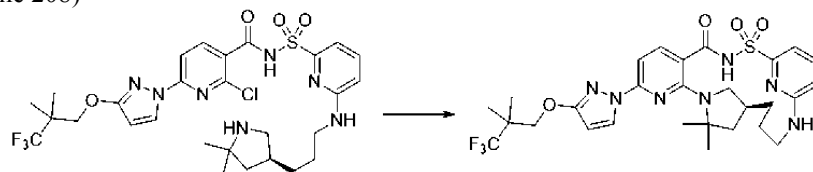
2-Хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметил-пропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (174,5 мг, 0,4702 ммоль) и карбонил диимидазол (95,31 мг, 0,5878 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (2,223 мл) и перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (194 мг, 0,4702 ммоль) в виде раствора в тетрагидрофуране (855 мкл) с последующим добавлением 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (357,9 мг, 2,351 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2,5 ч. Продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 4 дней. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, а затем соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, упаривали и затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием неглубокого градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата, получая чистый продукт и фракции, смешанные с кислотой исходного материала. Смешанные фракции с исходной кислотой объединяли, выпаривали и очищали с использованием метода обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС с использованием колонки Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (арт.: 00C-4252-U0 -AX) и двойной градиент от 30-99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 mM хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C) и фракции чистого продукта объединяли с чистым материалом из исходной колонки с диоксидом кремния с получением трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (110,4 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 757,2636, обнаружено 758,4 ($M+1$) $^+$; время удержания: 0,9 мин (способ ЖХ А).

Стадия 7: 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметил-пропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



В круглодонную колбу, содержащую трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамонил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (110,4 мг, 0,1456 ммоль) добавляли дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (450 мкл, 5,841 ммоль). Через 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь упаривали досуха. Неочищенную реакционную смесь нейтрализовали насыщенным бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Продукт вылетел, и для экстракции было использовано немного метанола. Органический слой отделяли и упаривали, получая 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (95 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 657,2112, обнаружено 658,4 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,62 мин (способ ЖХ В).

Стадия 8: (14S)-12,12-диметил-8-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 208)

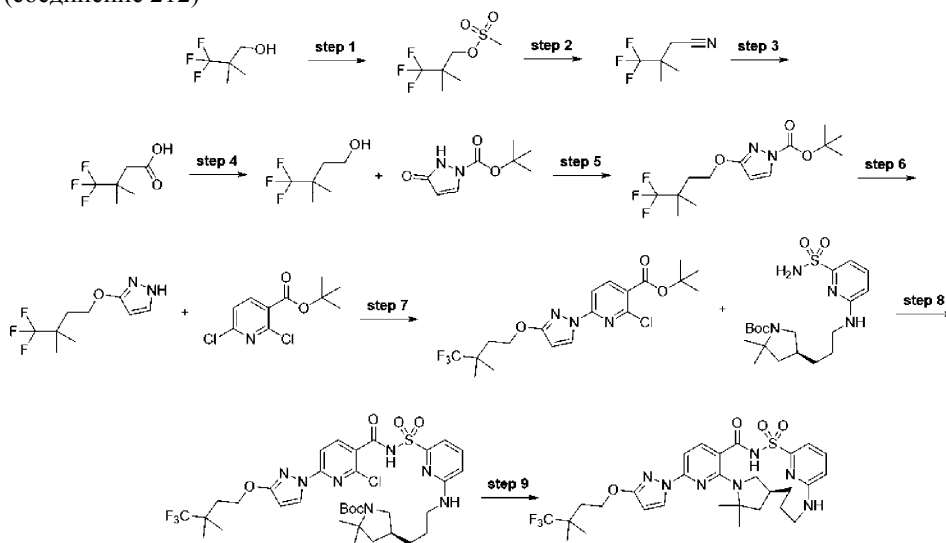


Во флакон был добавлен фторид цезия (33,5 мг, 0,2205 ммоль), карбонат калия (100 мг, 0,7236 ммоль), молекулярные сита 3 Å и раствор 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (95 мг, 0,1443 ммоль) в диметилсульфоксиде (2,5 мл). Реакционную смесь закрывали и помещали в предварительно нагретую до 150°C масляную баню на ночь. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (30-99% ацетонитрил: вода с 0,1% модификатором хлористоводородной кислотой, получая (14S)-12,12-диметил-8-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 208) (45,5 мг, 51%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

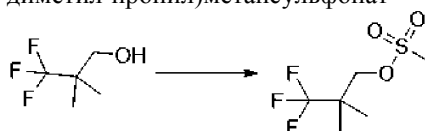
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.49 (с, 1H), 8.23 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.82 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.58 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.1 Гц, 1H), 6.95 (д, J=8.2 Гц, 2H), 6.71 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.18 (д,

J=2.7 Гц, 1H), 4.27-4.19 (м, 2H), 3.92 (д, J=12.4 Гц, 1H), 3.16 (с, 1H), 2.95 (д, J=13.5 Гц, 1H), 2.71 (т, J=10.8 Гц, 1H), 2.13 (с, 1H), 1.86 (дд, J=11.8, 5.2 Гц, 1H), 1.77 (с, 1H), 1.65-1.48 (м, 9H), 1.35 (дд, J=25.8, 14.3 Гц, 1H), 1.24 (с, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 621,2345, обнаружено 622,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,24 мин (способ ЖХ В).

Пример 57: получение (14S)-12,12-диметил-8-[3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутокс)-1Н-пиразол-1-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 212)



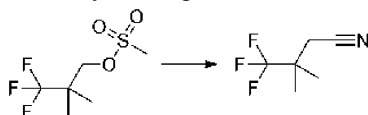
Стадия 1: (3,3,3-трифтор-2,2-диметил-пропил)метансульфонат



К раствору 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропан-1-ола (17 г, 104,1 ммоль) в сухом дихлорметане (150 мл) добавляли триэтиламин (45,0 мл, 322,9 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно по каплям в атмосфере азота добавляли метансульфонилхлорид (10 мл, 129,2 ммоль). Полученную гетерогенную смесь перемешивали 1 ч при нагревании до температуры окружающей среды. Реакцию затем гасили холодной водой (150 мл) и экстрагировали дихлорметаном (200 мл) дважды. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали (температура бани 20°C при 300 мбар) с получением 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропилметансульфоната (18,4 г, 80%) в виде прозрачной желтоватого цвета жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 4,13 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,03 (д, $J=2,4$ Гц, 3H), 1,21 (д, $J=2,4$ Гц, 6H).

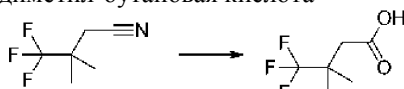
Стадия 2: 4, 4, 4-трифтор-3,3-диметил-бутаннитрил



К раствору (3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)метансульфоната (30,00 г, 136,2 ммоль) в диметилсульфоксиде (150 мл) добавляли цианатрий (20,05 г, 409,1 ммоль). Реакционную смесь снабжали обратным холодильником и нагревали при 120°C в течение 3 дней. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли ледяную воду, а затем солевой раствор. Затем реакционную смесь дважды экстрагировали эфиром, органические слои объединяли и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутаннитрила (18,43 г, 90%) в виде жидкости оранжевого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 2,56 (с, 2H), 1,33 (с, 6H).

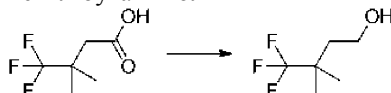
Стадия 3: 4, 4, 4-трифтор-3,3-диметил-бутановая кислота



К раствору 4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутаннитрила (12 г, 39,70 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли гидроксид натрия (35 мл 6 М, 210,0 ммоль). Полученный прозрачный янтарный раствор нагревали до 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, к реакционной смеси добавляли воду (30 мл) и экстрагировали эфиром. Эфирный слой промывали 6 М гидроксидом натрия. Водные слои объединяли, и водный раствор осторожно доводили до pH 1 концентрированной хлористоводородной кислотой при 0°C. Затем смесь экстрагировали эфиром (3×100 мл). Органические экстракты объединяли и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали (температура бани 20°C при 300 мбар) с получением 4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутановой кислоты (3,8 г, 28%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 2,48 (с, 2H), 1,27-1,26 (с, 6H).

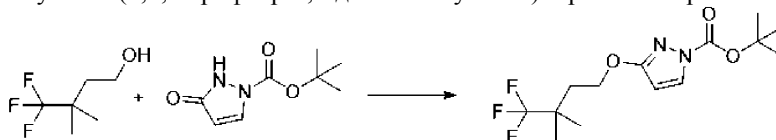
Стадия 4: 4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутан-1-ол



К суспензии алюмогидрида лития (438 мг, 11,24 ммоль) в эфире (30 мл) по каплям добавляли через капельную воронку раствор 4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутановой кислоты (3,8 г, 11,17 ммоль) в эфире (30 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и последовательно гасили водой (450 мкл, 24,98 ммоль) (медленно), затем гидроксидом натрия (450 мкл 6 М, 2,700 ммоль), затем водой (1,35 мл, 74,94 ммоль) с получением белой гранулированной суспензии, которую дополнительно перемешивали с безводным сульфатом магния в течение 30 мин, затем фильтровали через целит. Осадок промывали эфиром и фильтрат концентрировали (при ~ 400 мбар и 20°C на водяной бане) с получением 4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутан-1-ола (1,5 г, 86%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 3,77 (тд, $J=7,3$, 0,8 Гц, 2H), 1,79 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,15 (д, $J=0,8$ Гц, 6H).

Стадия 5: трет-бутил 3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутокси)пиразол-1-карбоксилат

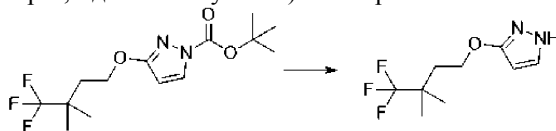


Раствор 4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутан-1-ола (1,0 г, 6,404 ммоль), трет-бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилата (1,2 г, 6,515 ммоль), трифенилфосфина (1,9 г, 7,244 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли DIAD (1,5 мл, 7,618 ммоль) в атмосфере азота. Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным бикарбонатом на-

трия, затем соевым раствором и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя градиент от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутоксипиразол-1-карбоксилата (650 мг, 31%) в виде бесцветного масла.

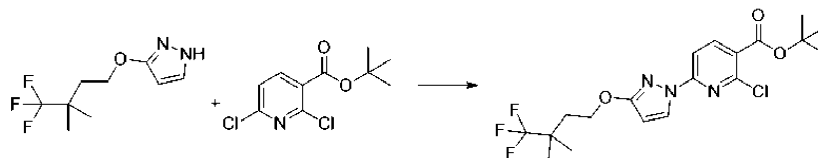
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.83 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 5.84 (д, $J=3.1$ Гц, 1H), 4.38 (т, $J=7.2$ Гц, 2H), 1.98 (т, $J=7.1$ Гц, 2H), 1.61 (с, 9H), 1.18 (с, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 322.15042, найдено 323.18 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0.74 мин (способ ЖХ А).

Стадия 6: 3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутоксипиразол-1Н-пиразол



Раствор трет-бутил 3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутоксипиразол-1-карбоксилата (650 мг, 2.017 ммоль) и трифторуксусной кислоты (1 мл, 12.98 ммоль) в дихлорметане (4 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли в вакууме, остаток подщелачивали насыщенным водным бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая 3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутоксипиразол-1Н-пиразол (448 мг, 100%) в виде бесцветного масла. МС-ИЭР m/z расч. 222.09799, обнаружено 223.09 ($M+1$) $^+$; время удержания: 0,53 мин (способ ЖХ А).

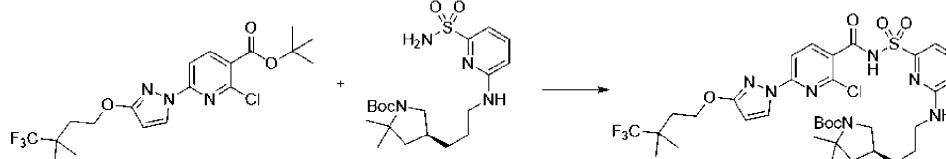
Стадия 7: трет-бутил 2-хлор-6-[3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксилат



Смесь 3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутоксипиразол-1Н-пиразол (448 мг, 2.016 ммоль), трет-бутил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (501 мг, 2.019 ммоль), карбонат калия (336 мг, 2.431 ммоль) и 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (46 мг, 0.4101 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакцию разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя градиент от 100% гексанов до 20% этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксилата (471 мг, 54%) в виде белого твердого вещества.

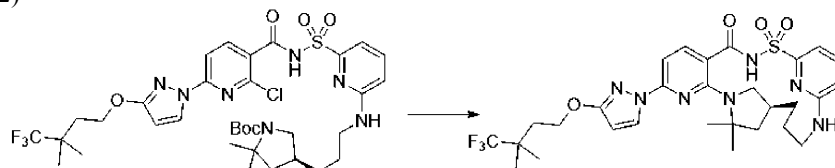
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.36 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 8.19 (дд, $J=8.2$, 1.8 Гц, 1H), 7.69 (дд, $J=8.2$, 1.8 Гц, 1H), 5.94 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 4.38 (т, $J=7.2$ Гц, 2H), 2.03 (т, $J=7.2$ Гц, 2H), 1.62 (д, $J=2.1$ Гц, 9H), 1.22 (с, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 433.138, обнаружено 434.2 ($M+1$) $^+$; время удержания: 0,91 мин (способ ЖХ А).

Стадия 8: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил-2-хлор-6-[3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксилата (150 мг, 0.3457 ммоль) в трифторуксусной кислоте (150 мкл, 1.947 ммоль) и дихлорметана (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли и сушили остаток в высоком вакууме, получая белое твердое вещество. К раствору этого твердого вещества в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли карбонилдимидазол (68 мг, 0.4194 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (146 мг, 0.3539 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл), затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (110 мкл, 0.7356 ммоль), и реакцию перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали смесью насыщенного хлорида аммония и соевого раствора (1:1). Органические фазы разделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% дихлорметана до 20% метанола/дихлорметана, с получением трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (82 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 771.27924, обнаружено 772.36 ($M+1$) $^+$; время удержания: 0,89 мин (способ ЖХ А).

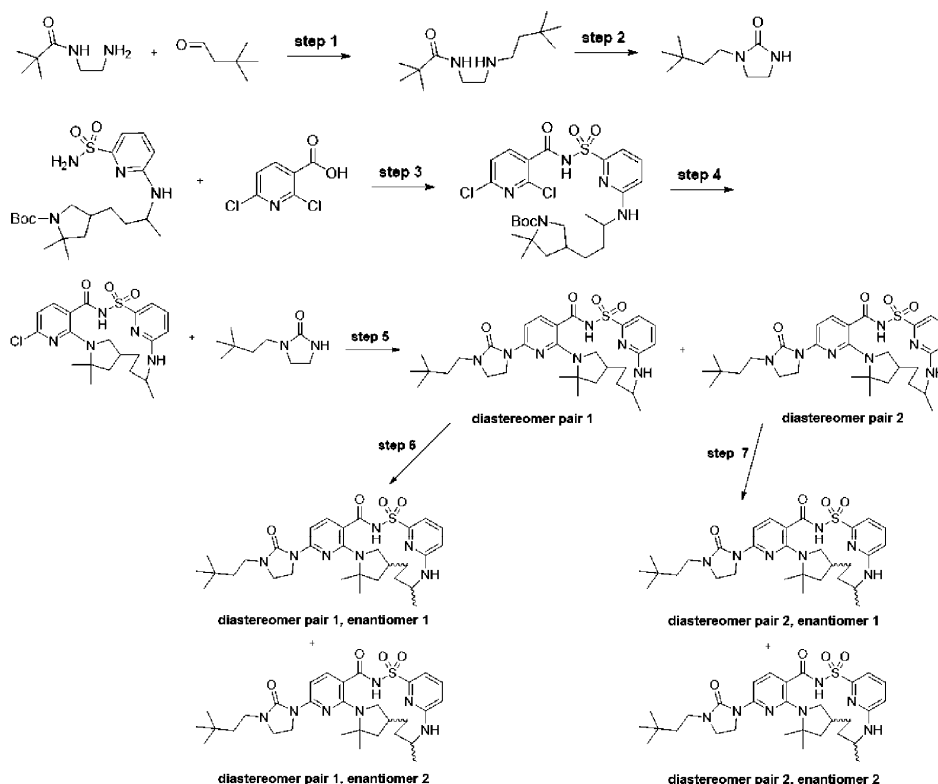
Стадия 9: (14S)-12,12-диметил-8-[3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутоксипиразол-1-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 212)



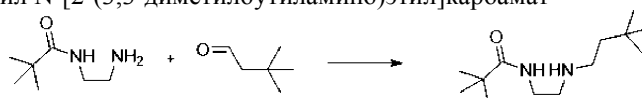
Раствор трет-бутил (4S)-4-[3-[[[6-[[2-хлор-6-[3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамонил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (82 мг, 0,1062 ммоль) в дихлорметане (500 мкл) и трифторуксусной кислоте (100 мкл, 1,307 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем растворители удаляли и остаток сушили в вакууме. Этот остаток растворяли в диметилсульфоксиде (5 мл), добавляли высушенные в печи молекулярные сита 3 Å и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (51 мг, 0,3357 ммоль) и карбонат калия (48 мг, 0,3473 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 130°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя двойной градиентный прогон 50-99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (0,05% хлористоводородной кислоты). Подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением (14S)-12,12-диметил-8-[3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутоксипиразол-1-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 212) (34,5 мг, 51%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.84 (с, 1H), 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.07 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.54 (дт, J=15.1, 7.2 Гц, 2H), 7.27 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.57 (д, J=8.1 Гц, 1H), 5.91 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.38 (т, J=7.2 Гц, 2H), 3.91 (с, 1H), 3.41-3.31 (м, 1H), 3.17 (д, J=14.5 Гц, 1H), 3.06 (т, J=9.7 Гц, 1H), 2.62 (с, 1H), 2.09 (дд, J=12.3, 7.9 Гц, 1H), 2.03 (т, J=7.2 Гц, 2H), 1.62 (д, J=3.6 Гц, 11H), 1.22 (д, J=0.8 Гц, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 635,2502, обнаружено 636,2 (M+1)⁺; время удержания: 1,14 мин (способ ЖХ Я).

Пример 58: получение 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12,17-триметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 1) (соединение 209), 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12,17-триметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 2) (соединение 210), 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12,17-триметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 1, энантиомер 1) (соединение 215), 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12,17-триметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 1, энантиомер 2) (соединение 216), 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12,17-триметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 2, энантиомер 1) (соединение 218) и 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12,17-триметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 2, энантиомер 2) (соединение 219)

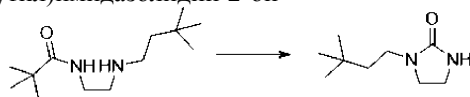


Стадия 1: трет-бутил N-[2-(3,3-диметилбутиламино)этил]карбамат



К раствору трет-бутил N-(2-аминоэтил)карбамата (25 г, 156,04 ммоль) в метаноле (400 мл) добавляли 3,3-диметилбутаналь (20 мл, 159,35 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Охлаждали до 0°C и медленно добавляли боргидрид натрия (6,2 г, 163,88 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем остаток повторно растворяли в этилацетате (500 мл). Полученный раствор дважды промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×300 мл) и солевым раствором (1×500 мл), затем сушили над сульфатом натрия. Раствор фильтровали и концентрировали, получая трет-бутил-N-[2-(3,3-диметилбутиламино)этил]карбамат (37,5 г, 96%) в виде масла. МС-ИЭР m/z: 244,37, обнаружено 245,5 (M+1)⁺; время удержания: 2,25 мин (способ ЖХ Р).

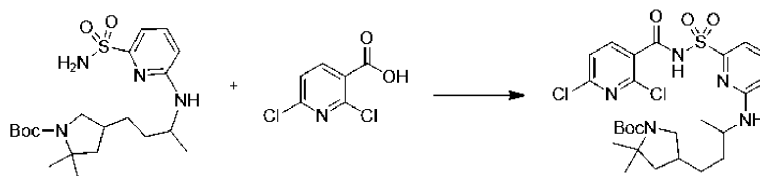
Стадия 2: 1-(3,3-диметилбутил)имидазолидин-2-он



К трет-бутил N-[2-(3,3-диметилбутиламино)этил]карбамату (15,8 г, 64,65 ммоль) добавляли тетрагидрофуран (200 мл) во флаконе 1000 мл. Добавляли твердый трет-бутоксид (21,77 г, 194,0 ммоль) калия и полученный желтый раствор нагревали до 60°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и подкисляли до pH 1-2 с помощью водной хлористоводородной кислоты (1 М) и концентрировали при пониженном давлении. Водный остаток экстрагировали этилацетатом (2×200 мл), органическую фазу дважды промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества бежевого цвета, которое очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (от 0% до 10% метанола в этилацетате) дает 1-(3,3-диметилбутил)имидазолидин-2-он (8,3 г, 72%) в виде белого твердого вещества.

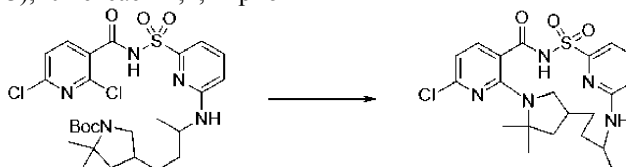
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) ppm 0.89 (с, 9H), 1.26-1.37 (м, 2H), 2.97-3.09 (м, 2H), 3.14-3.22 (м, 2H), 3.24-3.32 (м, 2H), 6.12-6.32 (м, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 170,252, обнаружено 171,2 (M+1)⁺; время удержания: 2,17 мин (способ ЖХ Н).

Стадия 3: трет-бутил 4-[3-[[6-[(2,6-дихлорпиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



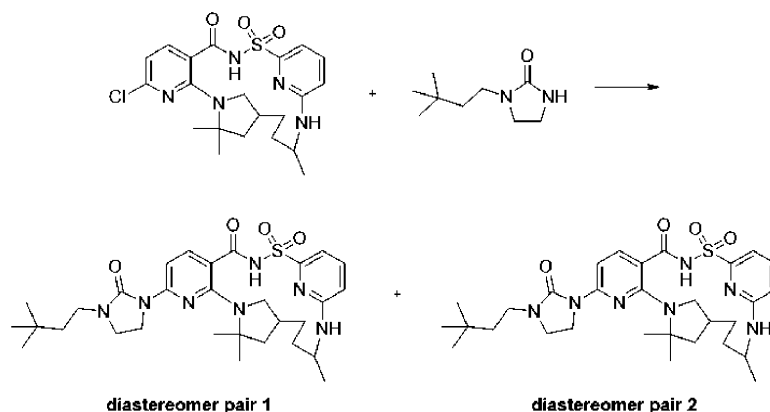
В продутую азотом круглодонную колбу на 100 мл загружали в атмосфере азота 2,6-дихлорпиридин-3-карбоновую кислоту (220 мг, 1,146 ммоль), карбонилидиимидазол (185 мг, 1,141 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (7 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 ч. В отдельной колбе на 100 мл раствор трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилата (485 мг, 1,137 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (3 мл) получали в атмосфере азота и впоследствии он был добавлен с помощью шприца в раствор активированного сложного эфира. Через шприц добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (373 мкл, 2,494 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 6 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и полученное густое масло обрабатывали водной лимонной кислотой. Две фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия. После фильтрации и выпаривания растворителей остаток растворяли в дихлорметане и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата (от 0% до 100% в течение 30 мин) в гексанах, получая трет-бутил 4-[3-[[6-[(2,6-дихлорпиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (412 мг, 60%) в виде твердой пенной смеси диастереомеров белого цвета. МС-ИЭР m/z расч. 599,1736, обнаружено 600,21 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,77 мин (способ ЖХ А).

Стадия 4: 8-хлор-12,12,17-триметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]-тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



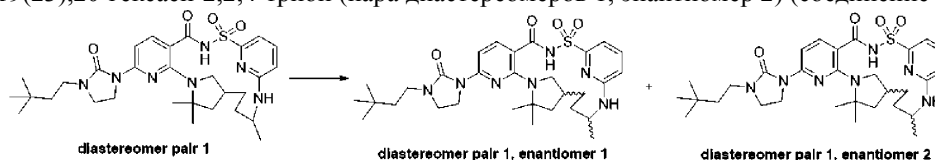
Раствор трет-бутил 4-[3-[[6-[(2,6-дихлорпиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (412 мг, 0,6860 ммоль) в дихлорметане (4 мл) и трифторуксусной кислоте (0,55 мл, 7,187 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворители удаляли и остаток растворяли в этилацетате (100 мл). Затем этот раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и водой. Органический экстракт концентрировали и сушили под вакуумом. Полученный остаток растворяли в диметилсульфоксиде (3 мл), добавляли молекулярные сита 3 Å и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (312,5 мг, 2,057 ммоль) и карбонат калия (288,4 мг, 2,087 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 140°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и добавляли к фильтрату воду. Этот раствор экстрагировали этилацетатом, и органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя градиент от 100% дихлорметана до 50% дихлорметана/метанола, с получением 8-хлор-12,12,17-триметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (98 мг, 31%). МС-ИЭР m/z расч. 463,1445, обнаружено 464,19 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,74 мин (способ ЖХ А).

Стадия 5: 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12,17-триметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 1) (соединение 209) и 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12,17-триметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 2) (соединение 210)



Во флакон объемом 4 мл загружали 8-хлор-12,12,17-триметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (89 мг, 0,1918 ммоль), 1-(3,3-диметилбутил)имидазолидин-2-он (46 мг, 0,2702 ммоль), Pd₂(dba)₃ (46 мг, 0,05023 ммоль), ксантфос (29 мг, 0,05012 ммоль), карбонат цезия (314 мг, 0,9637 ммоль) и безводный диоксан (3 мл). Смесь продували азотом в течение 1-2 мин, закрывали крышкой и перемешивали при 120°C в течение 14 часа. Растворитель выпаривали, реакционную смесь разбавляли диметилсульфоксидом (900 мг), микрофильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 мин) и хлористоводородной кислоты в качестве модификатора с получением в качестве первой пары элюируемых диастереомеров, 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12,17-триметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (пара диастереомеров 1) (соединение 209) (34 мг, 59%); МС-ИЭР m/z расч. 597,30975, обнаружено 598,36 (M+1)⁺; Время удержания: 2,04 мин (метод ЖХ В); и в качестве второй пары элюируемых диастереомеров 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12,17-триметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (пара диастереомеров 2) (соединение 210) (63,5 мг, количественно); МС-ИЭР m/z расч. 597,30975, обнаружено 598,36 (M+1)⁺; Время удержания: 2,07 мин (метод ЖХ В).

Стадия 6: 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12,17-триметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 1, энантиомер 1) (соединение 215) и 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12,17-триметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 1, энантиомер 2) (соединение 216)



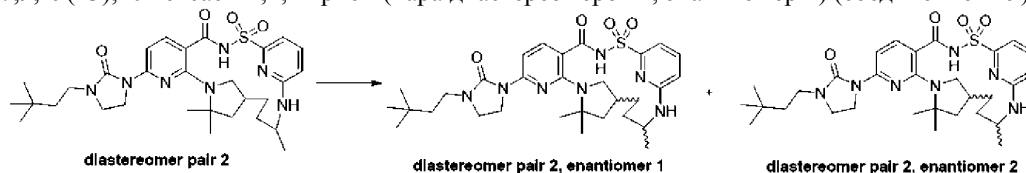
8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12,17-триметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 1) (соединение 209) (31 мг, 0,05134 ммоль) подвергали хиральной СКЖ хроматографии. Использовался следующий протокол СКЖХ: ChiralPak AS-3 (150×2,1 мм), 3 мкм; Подвижная фаза 35°C: 30% ацетонитрила:метанола (90:10), 70% диоксида углерода. Первым элюируемым энантиомером был 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимид азол ин-1-ил]-12,12,17-триметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 1, энантиомер 1) (соединение 215) (8,1 мг, 52%). МС-ИЭР m/z расч. 597,30975, обнаружено 598,1 (M+1)⁺; время удержания: 2,06 мин (способ ЖХ В).

Вторым элюируемым энантиомером был 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12,17-триметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 1, энантиомер 2) (соединение 216) (9,1 мг, 58%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.39 (с, 1H), 7.57 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.38 (с, 1H), 7.10-6.82 (м, 2H), 6.68 (д, J=30.7 Гц, 1H), 4.17 (с, 1H), 4.03-3.79 (м, 2H), 3.46 (р, J=8.5, 7.9 Гц, 2H), 3.21 (дд, J=10.3, 6.1 Гц, 2H), 3.00 (с, 2H), 2.10 (с, 1H), 1.79 (д, J=10.2 Гц, 1H), 1.52 (д, J=50.3 Гц, 9H), 1.40 (т, J=8.1 Гц, 2H), 1.28 (д, J=40.1 Гц, 3H), 1.03 (д, J=6.3 Гц, 3H), 0.92 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 597,30975, обнаружено 598,2 (M+1)⁺; время удержания: 2,06 мин (способ ЖХ В).

Стадия 7: 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12,17-триметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион

(пара диастереомеров 2, энантиомер 1) (соединение 218) и 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12,17-триметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 2, энантиомер 2) (соединение 219)

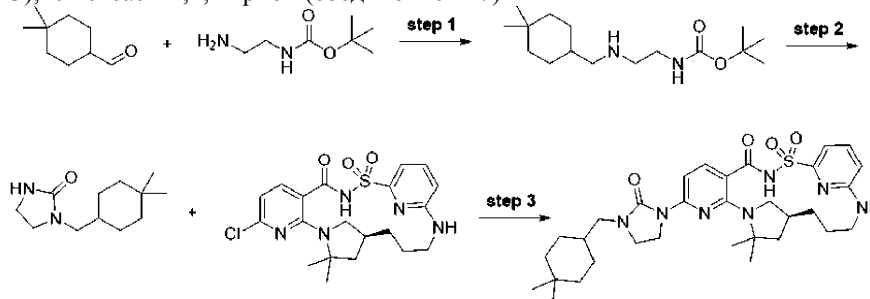


8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимид азолид ин-1-ил]-12,12,17-триметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 2) (соединение 210) (60 мг) подвергали хиральной СКЖ хроматографии. Использовался следующий протокол СКЖХ: Phenomenex LUX-4 AS-H (250×10 мм), 5 мкм; подвижная фаза: 42% метанола (без модификатора), 58% диоксида углерода; впрыск 70 мкл с концентрацией 24 мг/мл в метаноле со скоростью 10 мл/мин. Первым элюированным энантиомером был 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12,17-триметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 2, энантиомер 1) (соединение 218) (9 мг, 30%).

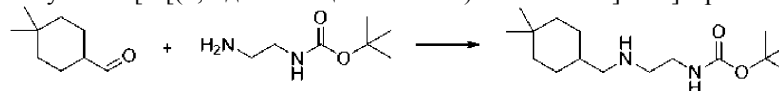
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.11 (с, 1H), 7.56 (т, J=7.8 Гц, 1H), 7.51-7.31 (м, 2H), 7.15 (д, J=7.3 Гц, 2H), 6.68 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.03-3.80 (м, 1H), 3.45 (т, J=8.3 Гц, 2H), 3.25-3.16 (м, 2H), 3.08 (с, 2H), 2.25 (д, J=21.1 Гц, 1H), 1.84 (дд, J=11.9, 5.8 Гц, 1H), 1.71 (с, 1H), 1.57 (с, 3H), 1.49 (с, 4H), 1.47-1.33 (м, 3H), 1.29-1.17 (м, 7H), 0.92 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 597,30975, обнаружено 598,36 (M+1)⁺; время удержания: 0,82 мин (способ ЖХ А).

Вторым элюированным энантиомером был 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12,17-триметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (пара диастереомеров 2, энантиомер 2) (соединение 219) (14 мг, 46%). МС-ИЭР m/z расч. 597,30975, обнаружено 598,33 (M+1)⁺; время удержания: 2,11 мин (способ ЖХ В).

Пример 59: получение (14S)-8-{3-[(4,4-диметилциклогексил)метил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 217)

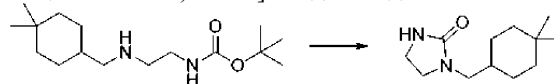


Стадия 1: трет-бутил N-[2-[(4,4-диметилциклогексил)метиламино]этил]карбамат



К перемешиваемому раствору 4,4-диметилциклогексанкарбальдегида (250 мг, 1,783 ммоль) в безводном метаноле (10 мл) добавляли раствор трет-бутил-N-(2-аминоэтил)карбамата (286 мг, 1,785 ммоль) и безводный метанол (1 мл) в атмосфере азота. После того как желтый раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, его охлаждали до 0°C (ледяная баня). Затем медленно добавляли боргидрид натрия (142 мг, 3,753 ммоль) двумя порциями, смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивание продолжали в течение 15 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×15 мл) и соевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[2-[(4,4-диметилциклогексил)метиламино]этил]карбамат (481 мг, 95%) в виде желтой камеди. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 284,24637, обнаружено 285,3 (M+1)⁺; время удержания: 1,04 мин (способ ЖХ В).

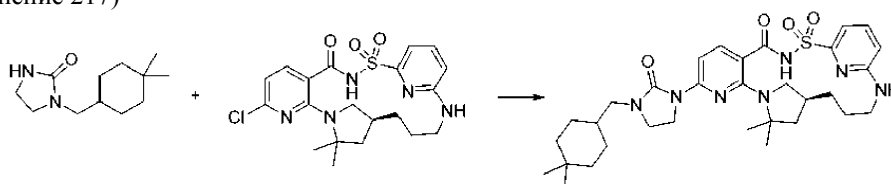
Стадия 2: 1-[(4,4-диметилциклогексил)метил]имидазолидин-2-он



Твердый трет-бутоксид калия (300 мг, 2,674 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил N-[2-[(4,4-диметилциклогексил)метиламино]этил]карбамата (240 мг, 0,8438 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (12 мл) в атмосфере азота, и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 13 ч. Гетерогенной смеси давали остыть до температуры окружающей среды и подкисляли хлористоводородной кислотой (3,5 мл 1,0 М, 3,500 ммоль). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении (не досуха). Водный остаток экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 0-10% метанола в дихлорметане в течение 30 мин) с получением 1-[(4,4-диметилциклогексил)метил]имидазолидин-2-она (62 мг, 35%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Benzene-d₆) δ 5.42 (с, 1H), 3.10 (д, J=7.3 Гц, 2H), 2.84-2.77 (м, 2H), 2.77-2.71 (м, 2H), 1.58-1.52 (м, 2H), 1.46-1.42 (м, 2H), 1.38 (дк, J=10.7, 3.5 Гц, 1H), 1.27-1.20 (м, 2H), 1.19-1.12 (м, 2H), 1.00 (с, 3H), 0.92 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 210,17322, обнаружено 211,2 (M+1)⁺; время удержания: 1,17 мин (способ ЖХ В).

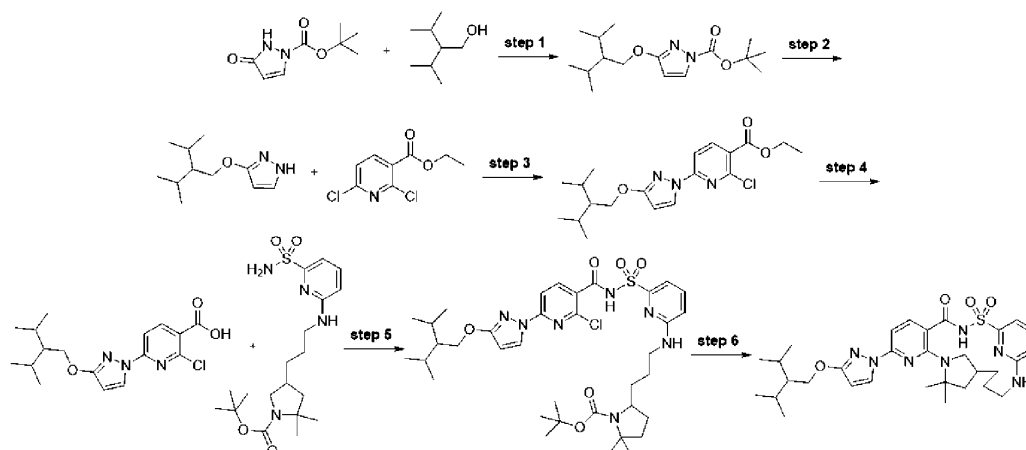
Стадия 3: (14S)-8-{3-[(4,4-диметилциклогексил)метил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 217)



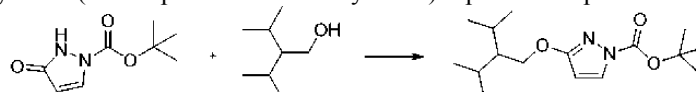
Во флакон объемом 4 мл загружали (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (50 мг, 0,1111 ммоль), 1-[(4,4-диметилциклогексил)метил]имидазолидин-2-он (26 мг, 0,1236 ммоль), карбонат цезия (130 мг, 0,3990 ммоль), 4,5-бис (дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (10 мг, 0,01728 ммоль) (Ксанфос) и безводный диоксан (1,5 мл) в указанном порядке. Через гетерогенную смесь продували азот в течение 2 мин. Затем в атмосфере азота добавляли трис(дифенилиденацетон)дипалладий (0) (10 мг, 0,01092 ммоль) и продували смесь азотом еще в течение 2 мин, и сосуд закрывали крышкой в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 115°C в течение ночи. Смесь оставляли остывать до температуры окружающей среды и нейтрализовали ледяной уксусной кислотой (60 мкл, 1,055 ммоль). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1,5 мл) и фильтровали через дисковый фильтр шприца Whatman из ПТФЭ 0,45 мкм. Образец очищали с использованием препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (колонка Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (арт.: 00C-4252-U0-AX), двойной градиентный пробег 30-99% ацетонитрила в воде в течение 15 мин (хлористоводородная кислота в качестве модификатора)). Фракции желаемого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (25 мл) и промывали соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (14S)-8-{3-[(4,4-диметилциклогексил)метил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 217) (7,5 мг, 11%) в виде светло-желтоватого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Methanol-d₄) δ 7.70 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.52 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.43 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.15 (дд, J=7.2, 0.8 Гц, 1H), 6.65 (дд, J=8.5, 0.8 Гц, 1H), 4.10-4.07 (м, 1H), 4.07-4.02 (м, 1H), 4.02-3.95 (м, 1H), 3.56-3.52 (м, 1H), 3.51-3.47 (м, 1H), 3.23 (дд, J=10.2, 6.7 Гц, 1H), 3.18-3.09 (м, 2H), 3.07-2.98 (м, 1H), 2.86 (т, J=10.4 Гц, 1H), 2.21-2.07 (м, 1H), 1.83 (дд, J=11.7, 5.4 Гц, 2H), 1.64 (с, 3H), 1.63-1.55 (м, 5H), 1.55 (с, 3H), 1.48-1.35 (м, 3H), 1.31-1.27 (м, 2H), 1.22-1.16 (м, 3H), 0.91 (с, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 623,3254, обнаружено 624,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,13 мин (способ ЖХ В).

Пример 60: получение 12,12-диметил-8-{3-[3-метил-2-(пропан-2-ил)бутокси]-1H-пиразол-1-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 220)



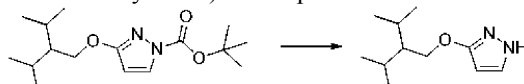
Стадия 1: трет-бутил 3-(2-изопропил-3-метил-бutoкси)пиразол-1-карбоксилат



Раствор 2-изопропил-3-метилбутан-1-ола (500 мг, 3,839 ммоль), трет-бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилата (705 мг, 3,828 ммоль) и трифенилфосфина (1,16 г, 4,423 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли DIAD (830 мкл, 4,216 ммоль) в атмосфере азота. Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с градиентом 0-50% этилацетата в гексанах с получением трет-бутил-3-(2-изопропил-3-метилбutoкси)пиразол-1-карбоксилата (980 мг, 86%) в виде прозрачного масла.

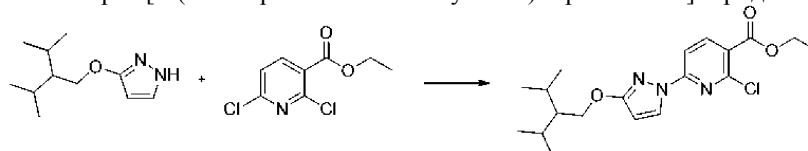
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.82 (д, $J=3.0$ Гц, 1H), 5.84 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 4.29 (д, $J=4.8$ Гц, 2H), 1.91 (pd, $J=6.9$, 5.6 Гц, 2H), 1.61 (с, 9H), 1.44-1.24 (м, 1H), 0.98 (д, $J=6.8$ Гц, 6H), 0.92 (д, $J=6.9$ Гц, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 296.21, найдено 297.21 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0.84 мин (способ ЖХ А).

Стадия 2: 3-(2-изопропил-3-метил-бutoкси)-1H-пиразол



В круглодонную колбу на 250 мл помещали трет-бутил-3-(2-изопропил-3-метилбutoкси)пиразол-1-карбоксилат (980 мг, 3,306 ммоль), дихлорметан (10 мл) и метиловый спирт (10 мл). К этому прозрачному раствору с помощью шприца добавляли хлористый водород в 1,4-диоксане (4,1 мл 4 М, 16,40 ммоль). Гомогенный раствор перемешивали при 45°C в течение 19 ч. Добавляли два дополнительных эквивалента 4 М хлористого водорода в 1,4-диоксане и перемешивали еще час. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и промывали водным 1 н. гидроксидом натрия. Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и растворители выпаривали, получая 3-(2-изопропил-3-метилбutoкси)-1H-пиразол (490 мг, 76%) в виде бесцветного масла. МС-ИЭР m/z расч. 196,15756, обнаружено 197,1 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0,72 мин (способ ЖХ А).

Стадия 3: этил 2-хлор-6-[3-(2-изопропил-3-метил-бutoкси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат

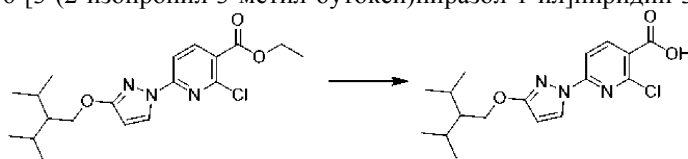


Этил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (547 мг, 2,486 ммоль), 3-(2-изопропил-3-метилбutoкси)-1H-пиразол (488 мг, 2,486 ммоль) и карбонат калия (412 мг, 2,981 ммоль) объединяли в безводном диметилсульфоксиде (6 мл). Добавляли 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (56 мг, 0,4992 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (80 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Полученное белое твердое вещество собрали фильтрацией и промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и сушили над сульфатом магния. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали, получая этил 2-хлор-6-[3-(2-изопропил-3-метилбutoкси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (900 мг, 95%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.42 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 8.39 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.76 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.20 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 4.34 (к, $J=7.1$ Гц, 2H), 4.26 (д, $J=4.8$ Гц, 2H), 2.02-1.76 (м, 2H), 1.45-1.29 (м, 4H), 0.98 (д, $J=6.8$ Гц, 6H), 0.92 (д, $J=6.8$ Гц, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 379,16626, обнаружено 380,21 ($M+1$) $^+$;

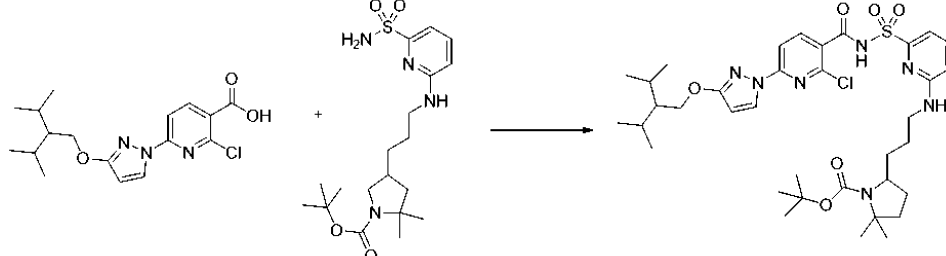
время удержания: 2,56 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: 2-хлор-6-[3-(2-изопропил-3-метил-бутоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоновая кислота



В круглодонную колбу добавляли этил 2-хлор-6-[3-(2-изопропил-3-метилбутоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксилат (900 мг, 2,369 ммоль), тетрагидрофуран (6 мл) и водный гидроксид натрия (1,4 мл 5 М, 7,000 ммоль). Реакционному раствору давали возможность перемешиваться в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (100 мл) и добавляли водную хлористоводородную кислоту (12 мл, 1 М, 12,00 ммоль). Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая 2-хлор-6-[3-(2-изопропил-3-метилбутоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоновую кислоту (655 мг, 79%), которую использовали без дополнительной очистки. МС-ИЭР *m/z* расч. 351,13498, обнаружено 352,19 (M+)⁺; время удержания: 0,87 мин (способ ЖХ А).

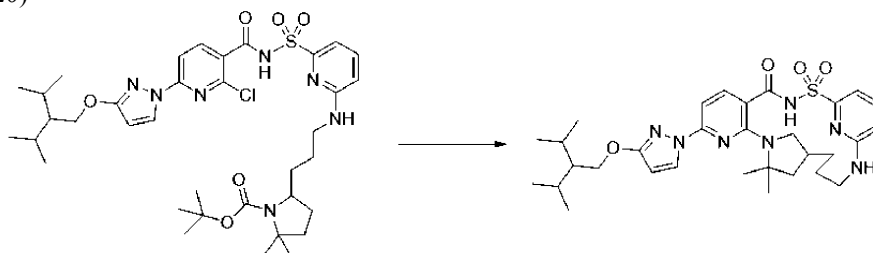
Стадия 5: трет-бутил 5-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-изопропил-3-метил-бутоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-(2-изопропил-3-метилбутоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоновую кислоту (170 мг, 0,4832 ммоль) и карбонилдиимидазол (81 мг, 0,4995 ммоль) объединяли в безводном тетрагидрофуране (4 мл) и перемешивали в течение 75 мин при 40°C. Затем добавляли тетрагидрофурановый раствор (7 мл) трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (165 мг, 0,400 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (152 мкл, 1,016 ммоль). Реакцию нагревали при 50°C в течение 4 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1 М водного раствора лимонной кислоты с последующим промыванием соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 75% этилацетата в гексанах, с получением в виде грязно-белого твердого вещества трет-бутил

5-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-изопропил-3-метилбутоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 67%). МС-ИЭР *m/z* расч. 745,3388, обнаружено 746,3 (M+)⁺; время удержания: 0,87 мин (способ ЖХ К).

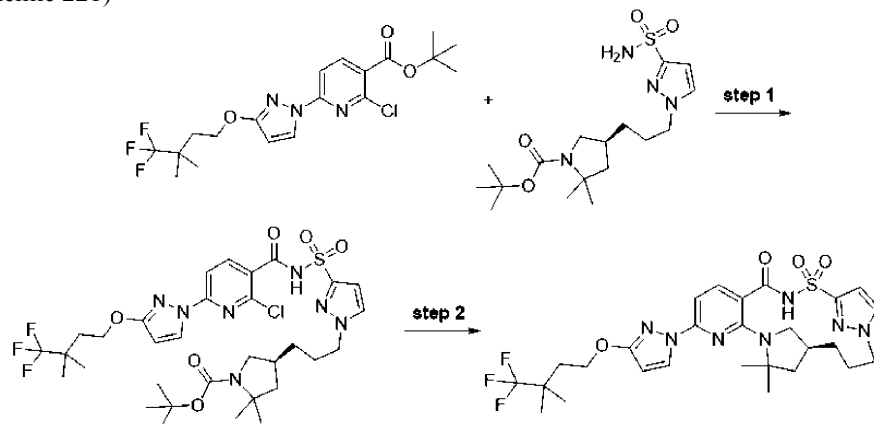
Стадия 6: 12,12-диметил-8-{3-[3-метил-2-(пропан-2-ил)бутоксипиразол-1-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.11.11,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 220)



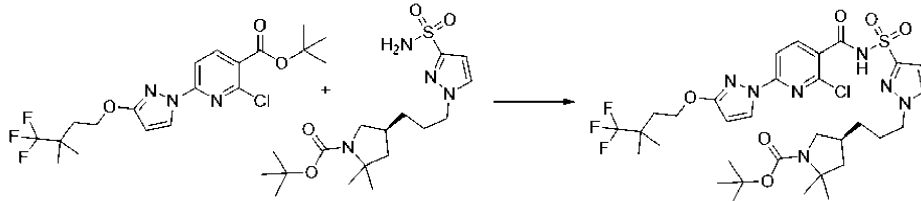
трет-Бутил 5-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-изопропил-3-метилбутоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,2680 ммоль) растворяли в дихлорметане (3,5 мл) и к смеси добавляли хлористоводородную кислоту (4 мл 4 М в диоксане, 16,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухости под сниженным давлением для получения осадка. Объединяли этот остаток и карбонат калия (223 мг, 1,614 ммоль), фторид цезия (66 мг, 0,4345 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (3,2 мл) во флаконе, продутым азотом, закрытом крышкой, нагретым до 140°C. и перемешивали в течение 16 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, фильтровали и затем очищали препаративной хроматографией с обращенной фазой (колонка C₁₈, от 30% до 99% ацетонитрила (без модификатора) в воде (5 mM хлористоводородная кислота) в течение 30 мин) с градиентом до получения в виде белого твердого вещества 12,12-диметил-8-{3-[3-метил-2-(пропан-2-

ил)бутокс]-1Н-пиразол-1-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 220) (65 мг, 39%). МС-ИЭР m/z расч. 609,30975, обнаружено 610,47 (M+1)⁺; время удержания: 2,52 мин (способ ЖХ В).

Пример 61: получение (18S)-20,20-диметил-4-[3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутокс)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 221)

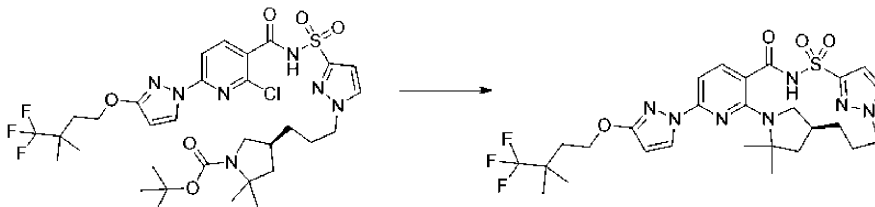


Стадия 1: трет-бутил (4S)-4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутокс)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



трет-Бутил 2-хлор-6-[3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутокс)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (150 мг, 0,3457 ммоль) в растворе трифторуксусной кислоты (150 мкл, 1,947 ммоль) в дихлорметане (400 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток сушили в вакууме. Этот материал растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли карбонилдиимидазол (69 мг, 0,4255 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (136 мг, 0,3519 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (110 мкл, 0,7356 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали смесью насыщенного хлорида аммония/солевого раствора (1:1). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя мелкий градиент от 100% дихлорметана до 20% метанол/дихлорметан, с получением трет-бутил (4S)-4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутокс)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (82 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 745,2636, обнаружено 746,14 (M+1)⁺; время удержания: 0,87 мин (способ ЖХ А).

Стадия 2: (18S)-20,20-диметил-4-[3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутокс)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 221)

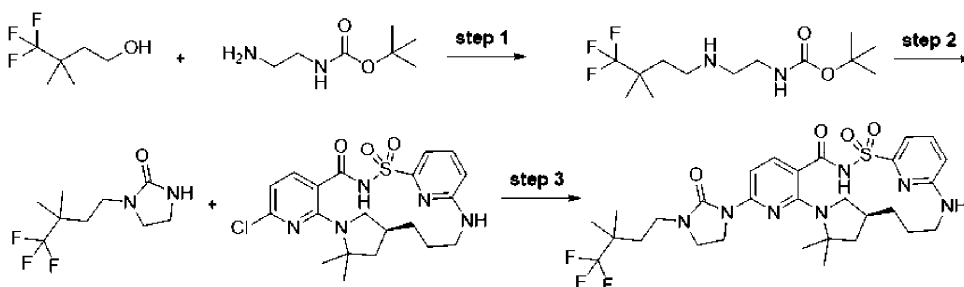


Раствор трет-бутил (4S)-4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутокс)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (82 мг, 0,1099 ммоль) в дихлорметане (400 мкл) и трифторуксусной кислоте (100 мкл, 1,307 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 мл), органический слой собирали и растворитель выпаривали. Полученный остаток растворяли в диметилсульфоксиде (5 мл), добавляли молекулярные сита 3 Å и реакционную смесь пере-

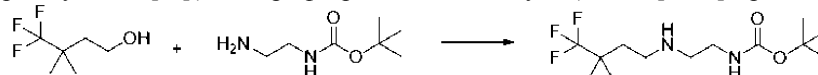
мешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (54 мг, 0,3555 ммоль) и карбонат калия (48 мг, 0,3473 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 130°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали с помощью ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя прогон с двойным градиентом 50-99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (0,05% соляной кислоты), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением (18S)-20,20-диметил-4-[3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутоксид)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 221) (14,3 мг, 21%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.40 (с, 1H), 8.18 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.68 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.48 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.07 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.02 (д, J=8.3 Гц, 1H), 5.87 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.36 (к, J=7.0 Гц, 3H), 3.94 (т, J=12.0 Гц, 1H), 2.74 (т, J=8.2 Гц, 1H), 2.14 (с, 2H), 2.02 (т, J=7.2 Гц, 3H), 1.76 (дд, J=11.8, 5.2 Гц, 1H), 1.59 (с, 5H), 1.55 (с, 3H), 1.47 (т, J=12.1 Гц, 1H), 1.24-1.21 (м, 6H), 0.90-0.73 (м, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 609.2345, найдено 610.07 (M+1)⁺; Время удержания: 2.17 мин (способ ЖХ В).

Пример 62: получение (14S)-12,12-диметил-8-[2-оксо-3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутил)имидазолидин-1-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 223)

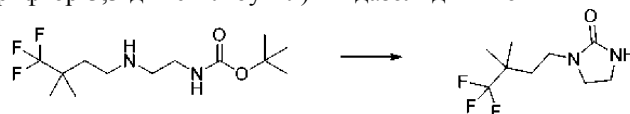


Стадия 1: трет-бутил N-[2-[(4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутил)амино]этил]карбамат



Периодинан Десса-Мартина (660 мг, 1,556 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутан-1-ола (210 мг, 1,345 ммоль) в безводном метиленхлориде (7 мл) при 0°C (баня со льдом) в атмосфере азота. Через 15 мин баню убирали, реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивание продолжали еще 2 часа. Реакционную смесь разбавляли эфиром (60 мл) и медленно добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (20 мл) (наблюдали выделение газообразного диоксида углерода). Затем добавляли тиосульфат натрия (10 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали эфиром (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и частично концентрировали при пониженном давлении (примерно до 2 мл объема) с получением промежуточного альдегида в виде неочищенного раствора. Затем к перемешиваемому раствору трет-бутил N-(2-аминоэтил)карбамата (216 мг, 1,348 ммоль) в безводном метаноле (7 мл) добавляли ранее полученный эфирный раствор промежуточного альдегида в безводном метаноле (1 мл) в атмосфере азота. После того как желтый раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, его охлаждали до 0°C (ледяная баня). Затем медленно добавляли боргидрид натрия (110 мг, 2,908 ммоль) двумя порциями, смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивание продолжали в течение 15 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×15 мл) и солевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[2-[(4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутил)амино]этил]карбамата (380 мг, 95%) в виде прозрачного вязкого масла. МС-ИЭР m/z расч. 298,1868, обнаружено 299,2 (M+1)⁺; время удержания: 0,82 мин (способ ЖХ В).

Стадия 2: 1-(4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутил)имидазолидин-2-он

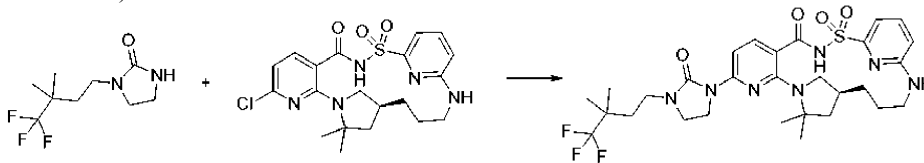


Твердый трет-бутоксид калия (440 мг, 3,921 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[2-[(4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутил)амино]этил]карбамата (380 мг, 1,274 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (12 мл) в атмосфере азота, и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 13 ч. Гетерогенной смеси давали остыть до температуры окружающей среды и подкисляли водной хлористоводородной кислотой (5,0 мл, 1,0 М, 5,000 ммоль), и летучие вещества удаляли при пониженном давлении.

нии. Водный остаток экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), и объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% метанола в градиенте дихлорметана в течение 30 мин) для получения 1-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутил)имидазолидин-2-он (172 мг, 60%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Benzene-d₆) δ 5.50 (с, 1H), 3.23-3.12 (м, 2H), 2.71-2.66 (м, 2H), 2.65-2.59 (м, 2H), 1.64-1.53 (м, 2H), 1.01 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -79,87. МС-ИЭР m/z расч. 224,11365, обнаружено 225,1 (M+1)⁺; время удержания: 1,08 мин (способ ЖХ В).

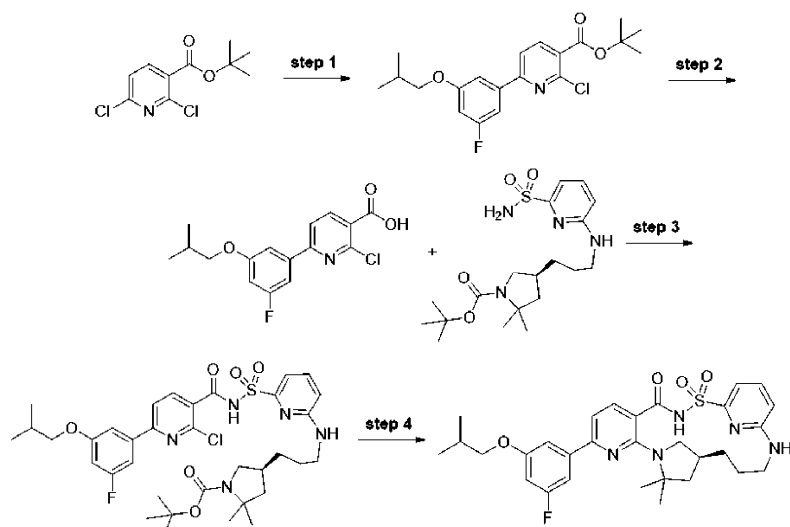
Стадия 3: (14S)-12,12-диметил-8-[2-оксо-3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутил)имидазолидин-1-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 223)



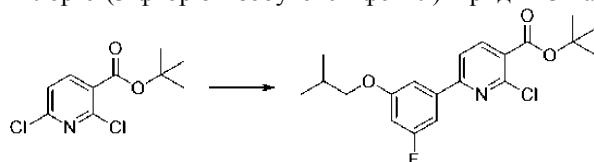
Во флакон на 4 мл добавляли (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (51 мг, 0,1133 ммоль), 1-(4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутил)имидазолидин-2-он (31 мг, 0,1383 ммоль), карбонат цезия (130 мг, 0,3990 ммоль), 4,5-бис (дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (10 мг, 0,01728 ммоль) и безводный диоксан (1,5 мл) в этой последовательности. Через гетерогенную смесь барботировали азот в течение 2 мин. Затем в атмосфере азота добавляли трис(бензилиденацетон)дипалладий (0) (10 мг, 0,01092 ммоль) и барботировали азот в течение еще 2 мин, и реакцию закрывали в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 115°C в течение ночи. Смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды и нейтрализовали ледяной уксусной кислотой (50 мкл, 0,8792 ммоль). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1,2 мл), фильтровали через дисковый фильтр шприца Whatman 0,45 мкм из ПТФЭ. Образец очищали с использованием препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (арт.: 00C-4252-U0-AX), двойной градиентный пробег 30-99% ацетонитрила в воде в течение 15 мин (соляная кислота в качестве модификатора)). Фракции желаемого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (25 мл) и промывали соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (14S)-12,12-диметил-8-[2-оксо-3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутил)имидазолидин-1-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 223) (37 мг, 51%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Methanol-d₄) δ 7.70 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.52 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.44 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.15 (дд, J=7.2, 0.8 Гц, 1H), 6.65 (дд, J=8.5, 0.8 Гц, 1H), 4.10-4.07 (м, 1H), 4.07-4.01 (м, 1H), 4.01-3.95 (м, 1H), 3.58-3.46 (м, 2H), 3.42-3.34 (м, 2H), 3.23 (т, J=8.6 Гц, 1H), 3.08-2.97 (м, 1H), 2.85 (т, J=10.4 Гц, 1H), 2.22-2.07 (м, 1H), 1.89-1.73 (м, 4H), 1.71-1.64 (м, 1H), 1.63 (с, 3H), 1.62-1.55 (м, 2H), 1.54 (с, 3H), 1.47-1.35 (м, 1H), 1.19 (с, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 637,2658, обнаружено 638,5 (M+1)⁺; время удержания: 1,9 мин (способ ЖХ В).

Пример 63: получение (14S)-8-[3-фтор-5-(2-метилпропокси)фенил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 224)



Стадия 1: трет-бутил 2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбоксилат

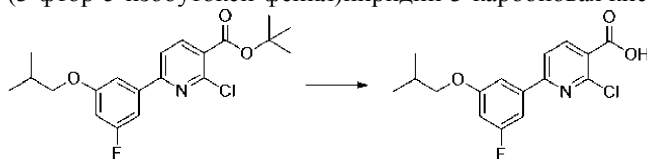


трет-Бутил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (15,0 г, 60,5 ммоль) и (3-фтор-5-изобутоксифенил)бороновая кислота (13,46 г, 63,48 ммоль) объединяли и полностью растворяли в этаноле (150 мл) и толуоле (150 мл). Добавляли суспензию карбоната натрия (19,23 г, 181,4 ммоль) в воде (30 мл). Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (2,096 г, 1,814 ммоль) добавляли в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли при перемешивании при 60°C в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Оставшиеся твердые вещества распределяли между водой (100 мл) и этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (1×100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Материал подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (от 0% до 20% этилацетата в градиенте гексана). Материал повторно очищали хроматографией на силикагеле (изократический 100% гексан в течение 10 мин, затем градиент от 0 до 5% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил-2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбоксилата (18,87 г, 49,68 ммоль, 82%), полученного в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.24 (д, J=8.0 Гц, 1H), 8.16 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.48 (дд, J=9.4, 2.0 Гц, 2H), 6.99 (дт, J=10.8, 2.2 Гц, 1H), 3.86 (д, J=6.5 Гц, 2H), 2.05 (дт, J=13.3, 6.6 Гц, 1H), 1.57 (д, J=9.3 Гц, 9H), 1.00 (т, J=5.5 Гц, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 379,13504, обнаружено 380,2 (M+1)⁺; время удержания: 2,57 мин.

(способ ЖХ В).

Стадия 2: 2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбоновая кислота

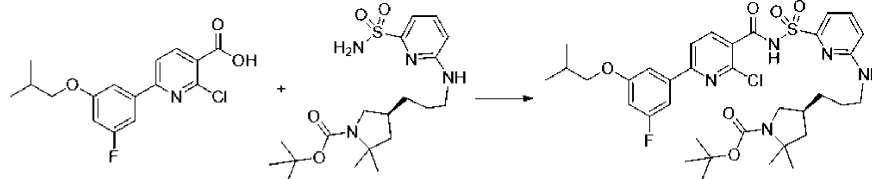


трет-Бутил 2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбоксилата (18,57 г, 48,89 ммоль) растворяли в дихлорметане (200 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (60 мл, 780 ммоль) и реакционной смеси давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении и растворяли в этилацетате (100 мл). Этот раствор промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1×100 мл) и солевым раствором (1×100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт суспендировали в этилацетате (75 мл) и промывали водной хлористоводородной кислотой (1 н., 1×75 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Полученное твердое вещество (17,7 г) перемешивали в виде взвеси в дихлорметане (35 мл) при 40°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры суспензию фильтровали и затем промывали холодным дихлорметаном с получением 2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбоновой кислоты (11,35 г, 35,06 ммоль, 72%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13.76 (с, 1H), 8.31 (д, J=8.0 Гц, 1H), 8.17 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.54-7.47

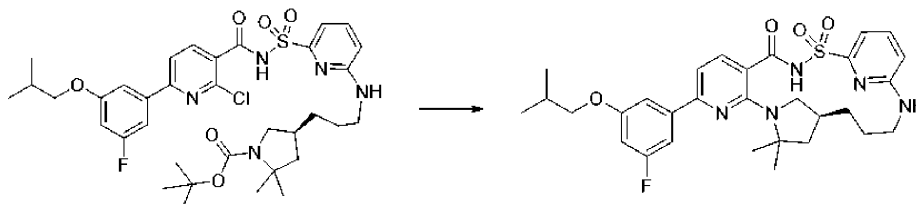
(м, 2H), 7.00 (дт, J=10.8, 2.3 Гц, 1H), 3.87 (д, J=6.5 Гц, 2H), 2.05 (дт, J=13.3, 6.6 Гц, 1H), 1.01 (д, J=6.7 Гц, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 323.1, найдено 324.1 (M+1)⁺; Время удержания: 1.96 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



В сцинтилляционной пробирке на 20 мл смешали 2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбоновую кислоту (156 мг, 0,3751 ммоль) и карбонилдиимидазол (61 мг, 0,3762 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[[6-((2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбонил]сульфамойл)-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,2424 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл), затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (110 мкл, 0,7356 ммоль), и реакцию перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали небольшим количеством 1:1 насыщенного водного раствора хлорида аммония/солевого раствора. Органические фазы разделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (116 мг, 67%). МС-ИЭР m/z расч. 717,2763, обнаружено 718,38 (M+1)⁺; время удержания: 0,95 мин (способ ЖХ А).

Стадия 4: (14S)-8-[3-фтор-5-(2-метилпропокси)фенил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 224)

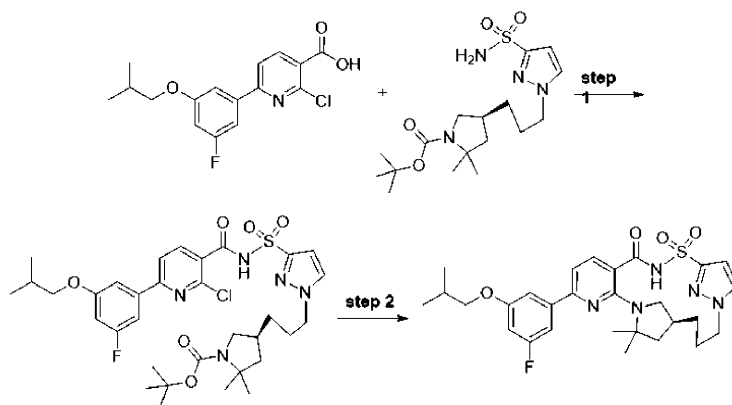


Раствор трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (110 мг, 0,1531 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и трифторуксусной кислоте (200 мкл, 2,614 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем растворители испаряли. Остаток растворяли в этилацетате, промывали 2 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, растворитель выпаривали и сушили в вакууме. Полученный остаток растворяли в диметилсульфоксиде (5 мл), добавляли молекулярные сита 3 Å и реакцию перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (76 мг, 0,5003 ммоль) и карбонат калия (64 мг, 0,4631 ммоль), и реакцию нагревали при 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой с использованием прогона с двойным градиентом 20-80% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (0,05% соляной кислоты), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением (14S)-8-[3-фтор-5-(2-метилпропокси)енил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 224) (12,5 мг, 14%) в виде грязно-белого твердого вещества.

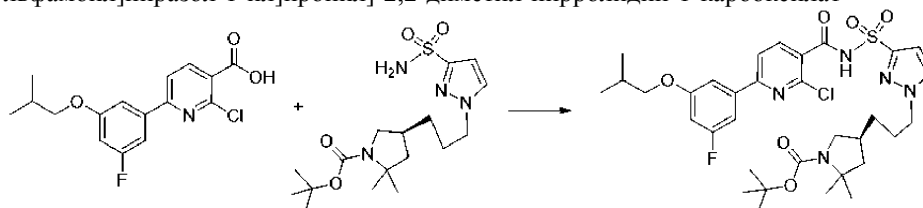
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10.39 (с, 1H), 8.08 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.60-7.46 (м, 2H), 7.36 (т, J=1.9 Гц, 1H), 7.33-7.21 (м, 2H), 6.68 (дт, J=10.4, 2.3 Гц, 1H), 6.57 (дд, J=7.8, 1.4 Гц, 1H), 4.75 (с, 1H), 3.90 (с, 1H), 3.77 (д, J=6.6 Гц, 2H), 3.36 (т, J=8.7 Гц, 1H), 3.17 (д, J=12.6 Гц, 1H), 3.08 (т, J=9.6 Гц, 1H), 2.69 (д, J=10.1 Гц, 1H), 2.12 (дт, J=13.3, 6.7 Гц, 2H), 1.68 (д, J=2.6 Гц, 6H), 1.65-1.54 (м, 5H), 1.04 (д, J=6.7 Гц, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 581.2472,

найден 582.34 (M+1)⁺; Время удержания: 1.24 мин (способ ЖХ J).

Пример 64: получение (18S)-4-[3-фтор-5-(2-метилпропокси)фенил]-20,20-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион

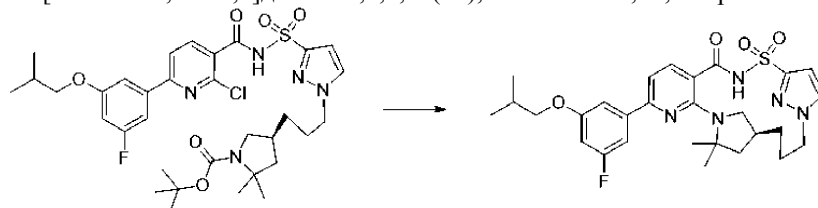


Стадия 1: трет-бутил (4S)-4-[3-[3-[[2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



В сцинтилляционной пробирке на 20 мл смешали 2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбоновую кислоту (71 мг, 0,1707 ммоль) и карбонилдиимидазол (27 мг, 0,1665 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (50 мг, 0,1294 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл), а затем 1,8-дизабикло[5.4.0]ундец-7-ен (42 мкл, 0,2809 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали небольшим количеством 1:1 насыщенного водного раствора хлорида аммония/солевого раствора. Органические фазы разделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя мелкий градиент от 100% дихлорметана до 20% метанола/дихлорметана, с получением трет-бутил (4S)-4-[3-[3-[[2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (52 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 691,2607, обнаружено 692,0 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,92 мин (способ ЖХ А).

Стадия 2: (18S)-4-[3-фтор-5-(2-метилпропокси)фенил]-20,20-диметил-10λ⁶-тия-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион

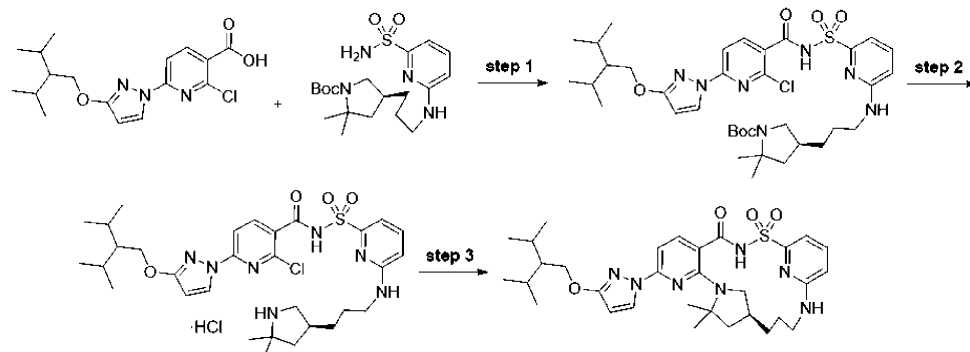


Раствор трет-бутил (4S)-4-[3-[3-[[2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (52 мг, 0,07512 ммоль) в дихлорметане (500 мкл) и трифторуксусной кислоте (100 мкл, 1,307 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем растворители испаряли. Остаток растворяли в этилацетате, промывали 2 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, растворитель удаляли и сушили в высоком вакууме, получая остаток, который растворяли в диметилсульфоксиде (5 мл), добавляли молекулярные сита 3 Å и реакционную смесь перемешивали 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (38 мг, 0,2502 ммоль) и карбонат калия (34 мг, 0,2460 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя прогон с двойным градиентом 50- 99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (0,05% соляной кислоты), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением (18S)-4-[3-фтор-5-(2-метилпропокси)фенил]-20,20-диметил-10λ⁶-тия-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (14,0 мг, 34%) грязно-белого цвета твердый.

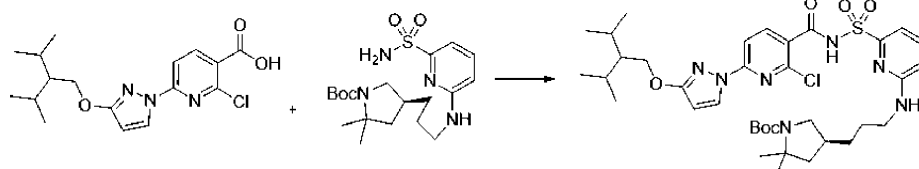
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.65 (д, J=7.9 Гц, 1H), 7.47 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.35-7.32 (м, 1H), 7.28-7.23 (м, 1H), 7.08 (с, 1H), 6.95 (д, J=7.9 Гц, 1H), 6.64 (дт, J=10.4, 2.3 Гц, 1H), 4.33 (д, J=13.3 Гц, 1H), 3.92 (дд, J=13.9, 11.2 Гц, 1H), 3.75 (д, J=6.6 Гц, 2H), 2.75 (с, 1H), 2.21-2.07 (м, 3H), 1.98 (дд, J=19.3, 10.6

Гц, 1H), 1.80-1.72 (м, 1H), 1.63 (с, 3H), 1.61 (с, 3H), 1.48 (т, J=12.2 Гц, 1H), 1.38-1.21 (м, 1H), 1.03 (с, 3H), 1.02 (с, 3H), 0.93-0.70 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 555,23157, обнаружено 556,14 (M+1)⁺; время удержания: 1,09 мин (способ ЖХ J).

Пример 65: получение (14S)-12,12-диметил-8-{3-[3-метил-2-(пропан-2-ил)бутокси]-1H-пиразол-1-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 227)

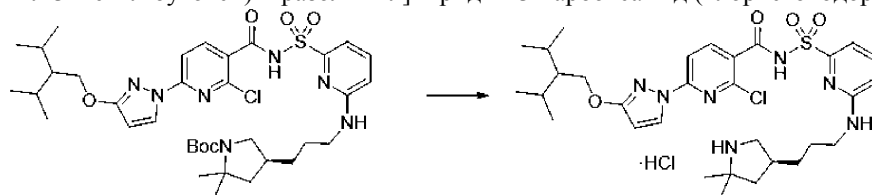


Стадия 1: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-изопропил-3-метил-бутокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



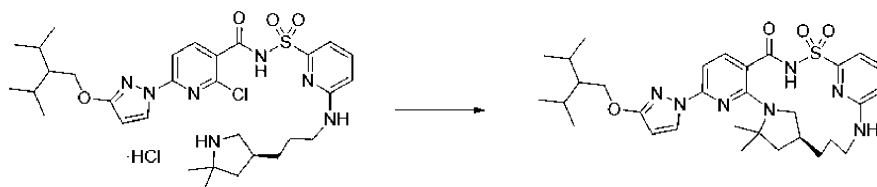
Из колбы на 50 мл, загруженной карбонилдиимидазолом (76 мг, 0,4687 ммоль) и 2-хлор-6-[3-(2-изопропил-3-метилбутокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислотой (164 мг, 0,4661 ммоль) откачивали азот и снова заполняли им (3X). Добавляли тетрагидрофуран (5 мл), и смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Затем добавляли раствор трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (160 мг, 0,3878 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (150 мг, 0,9853 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл), и смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, упаривали in vacuo и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой ((C₁₈): 1-99% ацетонитрила в воде/модификатор соляная кислота (15 мин)) с получением трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-изопропил-3-метилбутокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (90 мг, 31%). МС-ИЭР m/z расч. 745,3388, обнаружено 746,47 (M+1)⁺; время удержания: 1,96 мин (способ ЖХ В).

Стадия 2: 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-изопропил-3-метил-бутокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (хлористоводородная соль)



Раствор трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-изопропил-3-метилбутокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,12 ммоль) в диоксане (5 мл) обрабатывали 6 М диоксановым раствором хлористоводородной кислоты (1,3 мл, 7,800 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь упаривали in vacuo, получая 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-изопропил-3-метилбутокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (гидрохлоридная соль) (100 мг, 38%). МС-ИЭР m/z расч. 645,2864, обнаружено 646,36 (M+1)⁺; время удержания: 0,27 мин (способ ЖХ А).

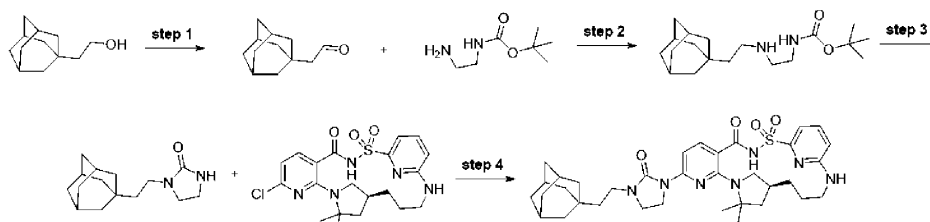
Стадия 3: (14S)-12,12-диметил-8-{3-[3-метил-2-(пропан-2-ил)бутокси]-1H-пиразол-1-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 227)



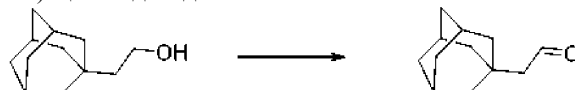
Во флаконе объемом 5 мл, карбонат калия (102 мг, 0,7380 ммоль), фторид цезия (45 мг, 0,2962 ммоль) и молекулярные сита 4Å (300 мг) запечатывали и продували азотом. Добавляли раствор 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-изопропил-3-метилбутоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксамида (гидрохлоридная соль) (100 мг, 0,1465 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл) и смесь перемешивали при 150°C в течение ночи. Смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой ((C₁₈): 50-99% ацетонитрил в воде/модификаторе соляной кислоты (15 мин)) с получением (14S)-12,12-диметил-8-{3-[3-метил-2-(пропан-2-ил)бутоксипиразол-1-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹.14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 227) (18,0 мг, 20%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.99 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.07 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.60-7.48 (м, 2H), 7.30 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.61-6.52 (м, 1H), 5.91 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.6-4.9 (br. s, 1H), 4.28 (д, J=4.9 Гц, 2H), 3.89 (с, 1H), 3.35 (дд, J=9.9, 7.6 Гц, 1H), 3.17 (дд, J=10.7, 6.7 Гц, 1H), 3.06 (т, J=9.7 Гц, 1H), 2.62 (с, 1H), 2.09 (дд, J=12.3, 8.0 Гц, 1H), 1.99-1.87 (м, 2H), 1.62 (д, J=2.9 Гц, 1H), 1.39 (р, J=5.2 Гц, 1H), 1.01 (д, J=6.9 Гц, 6H), 0.96 (д, J=6.9 Гц, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 609.30975, найдено 610.39 (M+1)⁺, Время удержания: 1.59 мин (способ ЖХ Я).

Пример 66: получение (14S)-8-{3-[2-(адамантан-1-ил)этил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹.14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 228)



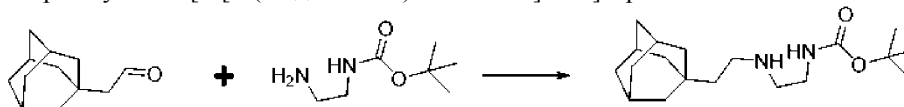
Стадия 1: 2-(1-адамантил)ацетальдегид



Твердый периодинан Десс-Мартина (825 мг, 1,945 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(1-адамантил)этанола (300 мг, 1,664 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл) при 0°C (баня со льдом и водой) в атмосфере азота. Через 15 мин баню убрали, реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивание продолжали еще 2 часа. Реакционную смесь разбавляли эфиром (60 мл) и медленно добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (20 мл) (для уменьшения выделения газообразного диоксида углерода). Затем добавляли тиосульфат натрия (10 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали эфиром (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(1-адамантил)ацетальдегида (149 мг, 50%) в виде бесцветного полутвердого вещества. Его использовали на последующей стадии без дальнейшей сушки или очищения.

¹H ЯМР(400 МГц, бензол-d₆) δ 9,70 (т, J=3,1 Гц, 1H), 1,95-1,93 (м, 1H), 1,89-1,87 (м, 2H), 1,85 (д, J=3,1 Гц, 2H), 1,68 (д, J=3,0 Гц, 3H), 1,59 (дк, J=4,0, 2,0 Гц, 2H), 1,56 (д, J=2,2 Гц, 1H), 1,49 (д, J=2,8 Гц, 6H).

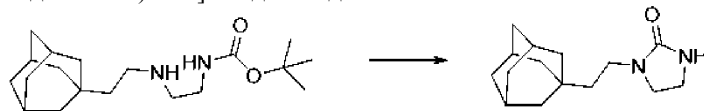
Стадия 2: трет-бутил N-[2-[2-(1-адамантил)этиламино]этил]карбамат



К перемешиваемому раствору 2-(1-адамантил) ацетальдегида (130,0 мг, 0,7292 ммоль) в безводном метилхлориде (10 мл) добавляли раствор трет-бутил-N-(2-аминоэтил)карбамата (117 мг, 0,7303 ммоль) в безводном метилхлориде (1 мл) с последующим добавлением ледяной уксусной кислоты (50 мкл, 0,8792 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Мутную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (242 мг, 1,142 ммоль) одной порцией при температуре окружающей среды и перемешивание продолжали в течение ночи (13 ч).

Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток помещали в этилацетат (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×15 мл) и соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[2-[2-(1-адамантил)этиламино]этил]карбамат (209 мг, 89%) в виде желтого смолистого вещества. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 322,26202, обнаружено 323,4 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,19 мин (способ ЖХ В).

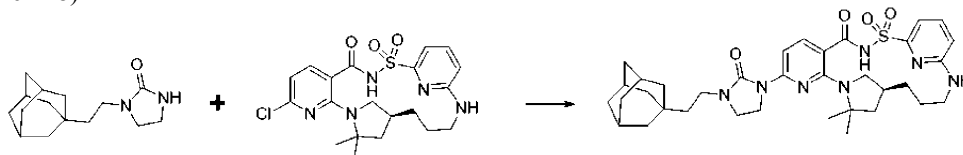
Стадия 3: 1-[2-(1-адамантил)этил]имидазолидин-2-он



Твердый трет-бутоксид калия (212 мг, 1,889 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[2-[2-(1-адамантил)этиламино]этил]карбамата (200 мг, 0,6202 ммоль) в безводном тетрагидрофуране. (12 мл) в атмосфере азота, и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 13 ч. Гетерогенной смеси давали остыть до температуры окружающей среды, ее подкисляли водной хлористоводородной кислотой (3,0 мл, 1,0 М, 3000 ммоль) и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Водный остаток экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), и объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% метанол в градиенте дихлорметана в течение 30 мин) для получения 1-[2-(1-адамантил)этил]имидазолидин-2-он (53 мг, 34%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Benzene-d₆) δ 4.92 (с, 1H), 3.35-3.25 (м, 2H), 2.85-2.76 (м, 2H), 2.74-2.66 (м, 2H), 1.99 (р, J=3.0 Гц, 3H), 1.80-1.73 (м, 3H), 1.69 (дк, J=12.3, 2.3 Гц, 3H), 1.55 (д, J=2.8 Гц, 6H), 1.32-1.21 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 248,18886, обнаружено 249,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,67 мин (способ ЖХ В).

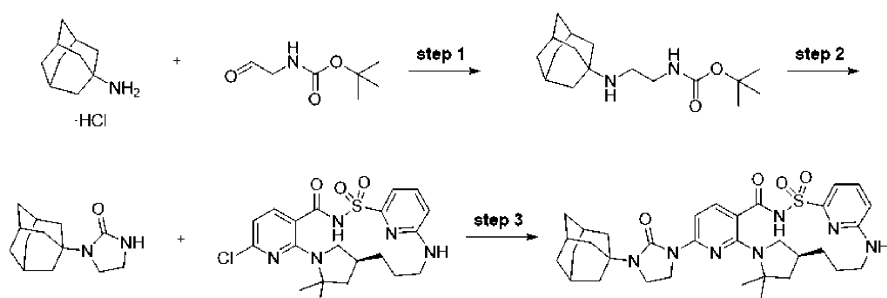
Стадия 4: (14S)-8-{3-[2-(адамантан-1-ил)этил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 228)



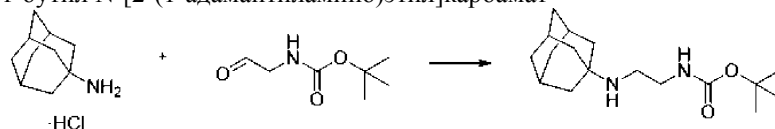
Во флакон объемом 4 мл добавляли (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (20 мг, 0,04298 ммоль), 1-[2-(1-адамантил)этил]имидазолидин-2-он (13 мг, 0,05234 ммоль), карбонат цезия (52 мг, 0,1596 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (4 мг, 0,006913 ммоль) и безводный диоксан (1,0 мл) в указанном порядке. Через гетерогенную смесь барботировали азот в течение 2 мин. Затем в атмосфере азота добавляли трис(дифенилиденацетон)дипалладий(0) (4 мг, 0,004368 ммоль) и барботировали азот в течение еще 2 мин, и реакцию закрывали в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 115°C в течение ночи. Смеси давали остыть до температуры окружающей среды и нейтрализовали ледяной уксусной кислотой (20 мкл, 0,3517 ммоль). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1.0 мл) и фильтровали через дисковый фильтр шприца Whatman из ПТФЭ 0.45 мкм. Образец очищали с использованием препаративной ВЭЖХ-МС с обращенной фазой [колонка Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемая Phenomenex (арт.: 00C-4252-U0-AX), (прогон с двойным градиентом 30-99% ацетонитрила в воде в течение 15 мин (соляная кислота в качестве модификатора)]с получением (14S)-8-{3-[2-(адамантан-1-ил)этил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 228) (13,0 мг, 44%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.29 (с, 1H), 7.59 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.57-7.53 (м, 1H), 7.41 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.03 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.96 (д, J=6.7 Гц, 1H), 6.70 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.00-3.82 (м, 3H), 3.49-3.42 (м, 2H), 3.26-3.16 (м, 2H), 3.13-3.03 (м, 1H), 2.93 (д, J=13.3 Гц, 1H), 2.73-2.64 (м, 1H), 2.18-2.01 (м, 2H), 1.93 (с, 3H), 1.80 (дд, J=12.1, 5.6 Гц, 2H), 1.71-1.59 (м, 7H), 1.58 (с, 3H), 1.55-1.53 (м, 1H), 1.51 (two s, 6H), 1.46 (с, 3H), 1.31-1.22 (м, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 661,341, обнаружено 662,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,92 мин (способ ЖХ G).

Пример 67: получение (14S)-8-[3-(адамантан-1-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 230)

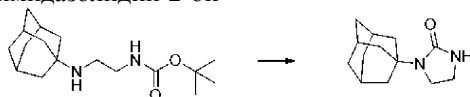


Стадия 1: трет-бутил N-[2-(1-адамантиламино)этил]карбамат



К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-(2-оксоэтил) карбамата (505 мг, 3,172 ммоль) в безводном метилхлориде (20 мл) добавляли твердый адамантан-1-амин (гидрохлоридная соль) (475 мг, 3,141 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (500 мкл, 3,587 ммоль) и ледяной уксусной кислоты (200 мкл, 3,517 ммоль) в указанном порядке и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Гетерогенную (белая суспензия) реакционная смесь перемешивалась в течение 30 мин, затем добавлялся триацетоксигоридрид натрия (1,0 г, 4,718 ммоль) одной порцией при температуре окружающей среды и перемешивание продолжалось в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток помещали в этилацетат (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2× 15 мл) и соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[2-(1-адамантиламино)этил]карбамат (731 мг, 79%) в виде желтого смолистого вещества. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 294,23074, обнаружено 295,4 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,91 мин (способ ЖХ В).

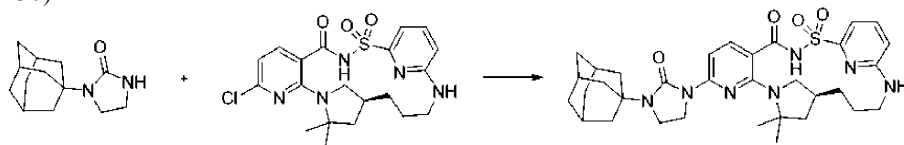
Стадия 2: 1-(1-адамантил)имидазолидин-2-он



Твердый трет-бутоксид калия (465 мг, 4,144 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил N-[2-(1-адамантиламино)этил]карбамата (400 мг, 1,359 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (12 мл) в атмосфере азота, и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 13 ч. Гетерогенной смеси давали остыть до температуры окружающей среды и подкисляли водной хлористоводородной кислотой (5,5 мл, 1,0 М, 5,500 ммоль) до pH 4-5, и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Водный остаток экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), и объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% метанол в градиенте дихлорметана в течение 30 мин) для получения 1-(1-адамантил)имидазолидин-2-он (69 мг, 23%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Benzene-d₆) δ 4.91 (с, 1H), 2.90 (дд, J=8.5, 6.7 Гц, 2H), 2.64 (ддд, J=8.5, 6.7, 1.2 Гц, 2H), 2.21 (д, J=2.9 Гц, 6H), 2.06 (дд, J=5.9, 3.0 Гц, 3H), 1.75-1.68 (m, 3H), 1.67-1.60 (m, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 220,15756, обнаружено 221,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,36 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: (14S)-8-[3-(адамантан-1-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 230)

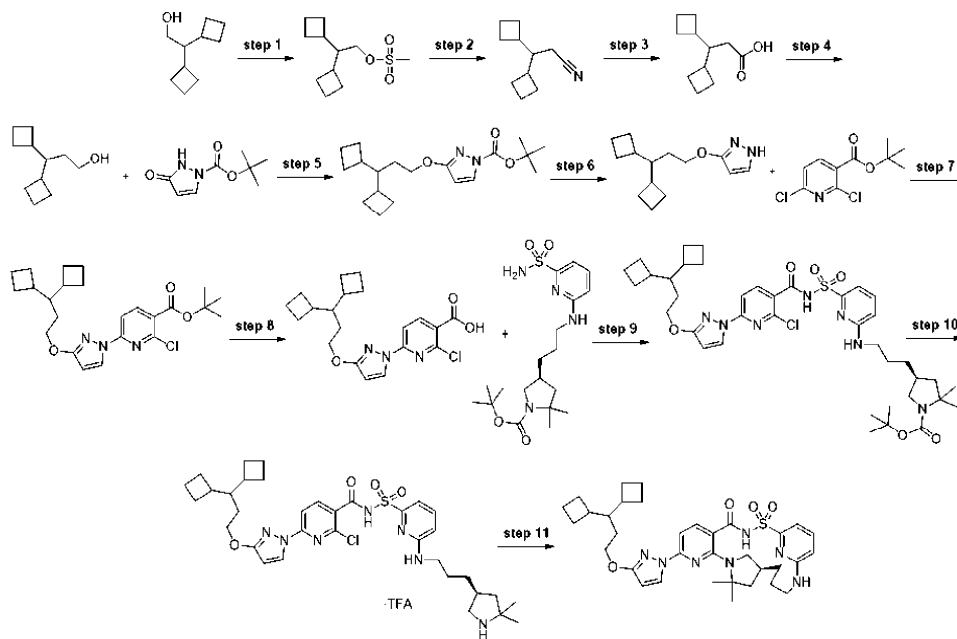


Во флакон на 4 мл добавляли (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (20 мг, 0,04298 ммоль), 1-(1-адамантил) имидазолидин-2-он (13 мг, 0,05901 ммоль), карбонат цезия (52 мг, 0,1596 ммоль), 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (4 мг, 0,006913 ммоль) и безводный диоксан (1,0 мл) в указанном порядке. Через гетерогенную смесь барботировали азот в течение 2 мин. Затем в атмосфере азота добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (4 мг, 0,004368 ммоль), барботировали азот в течение еще 2 мин и закрывали сосуд в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 115°C в течение ночи. Смеси давали остыть до температуры окружающей среды и нейтрализовали ледяной уксусной

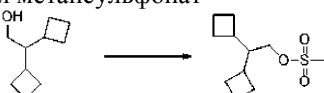
кислотой (20 мкл, 0,3517 ммоль). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1,0 мл), фильтровали через дисковый фильтр шприца Whatman 0,45 мкм из ПТФЭ. Образец очищали с использованием препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС [колонок Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (арт.: 00C-4252-U0-AX), (прогон с двойным градиентом 30-99% ацетонитрила в воде в течение 15 мин (соляная кислота в качестве модификатора))] с получением (14S)-8-[3-(адамантан-1-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 230) (9 мг, 33%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.28 (с, 1H), 7.61-7.57 (м, 1H), 7.57-7.52 (м, 1H), 7.38 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.03 (д, J=7.1 Гц, 1H), 6.96 (д, J=7.3 Гц, 1H), 6.70 (д, J=8.5 Гц, 1H), 3.96-3.74 (м, 3H), 3.53-3.46 (м, 2H), 3.12-3.03 (м, 1H), 2.93 (д, J=13.4 Гц, 1H), 2.73-2.65 (м, 1H), 2.12-2.02 (м, 8H), 1.83-1.71 (м, 2H), 1.65 (с, 5H), 1.62-1.59 (м, 1H), 1.57 (с, 3H), 1.55-1.48 (м, 3H), 1.46 (с, 3H), 1.36-1.22 (м, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 633,30975, обнаружено 634,5 (M+1)⁺; время удержания: 1,66 мин (способ ЖХ Г).

Пример 68: получение (14S)-8-[3-(3,3-дициклобутилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 231)



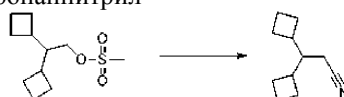
Стадия 1: 2,2-ди(циклобутил)этил метансульфонат



В круглодонную колбу на 100 мл, содержащую 2,2-ди(циклобутил)этанол (1,0 г, 6,483 ммоль) в дихлорметане (11,0 мл), добавляли триэтиламин (2,72 мл, 19,51 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане. По каплям добавляли метансульфонилхлорид (891 мг, 7,778 ммоль) (экзотермический, образовывалась слабая желтоватая суспензия) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при нагревании до комнатной температуры. После 1 ч перемешивания реакцию затем гасили холодной водой (15 мл) (смесь превращалась в прозрачный бледно-желтый раствор) и дважды экстрагировали дихлорметаном (20 мл), органический слой промывали соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая неочищенный 2,2-ди(циклобутил)этилметансульфонат (1,5 г, 100%) в виде прозрачной жидкости от бесцветной до бледно-желтой. Этот продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,03 (д, J=4,6 Гц, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,37-2,12 (м, 2H), 2,09-1,47 (м, 13H).

Стадия 2: 3,3-ди(циклобутил)пропаннитрил

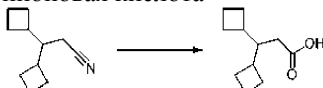


К раствору 2,2-ди(циклобутил)этилметансульфоната (1,75 г, 7,532 ммоль) в диметилсульфоксиде (23 мл) добавляли твердый цианонатрий (290 мкл, 9,468 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 70°C. Реакция превращалась в светло-желтую суспензию при нагревании, а затем в светло-желтую

суспензию с течением времени. Реакцию оставляли при перемешивании на 17 ч при 70°C. Затем реакционную смесь выливали в холодную воду (25 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, 3,3-ди(циклобутил)пропаннитрила (1,2 г, 98%) в виде прозрачной жидкости бледно-янтарного цвета, которую использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3.48 (к, J=7.0 Гц, 1H), 2.38-2.21 (м, 2H), 2.10-1.92 (м, 2H), 1.92-1.64 (м, 8H), 1.63-1.48 (м, 2H), 1.21 (т, J=7.0 Гц, 2H).

Стадия 3: 3,3-ди(циклобутил)пропионовая кислота



К раствору 3,3-ди(циклобутил)пропаннитрила (1,2 г, 7,350 ммоль) в этаноле (18 мл) добавляли гидроксид натрия (12,5 мл, 6 М, 75,00 ммоль). Полученный светло-янтарный раствор нагревали до 70°C в течение 3 дней. Добавляли твердый гидроксид натрия (3 г, 75,01 ммоль) и реакцию перемешивали в течение дополнительных 3 дней при 100°C. Этанол выпаривали и pH водного слоя доводили до 1 добавлением 5 М хлористоводородной кислоты. Смесь затем экстрагировали диэтилэфиром (3×20 мл). Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3,3-ди(циклобутил)пропановой кислоты (1 г, 75%) в виде светло-оранжевого густого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,16 (ддд, J=13,0, 9,0, 5,4, 2,5 Гц, 2H), 2,10 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,99-1,87 (м, 5H), 1,86-1,60 (м, 8H).

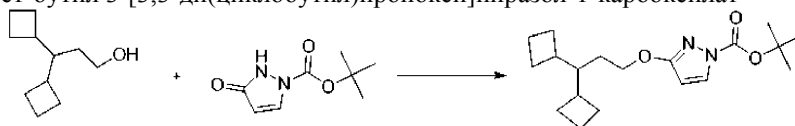
Стадия 4: 3,3-ди(циклобутил)пропан-1-ол



Литийалюминийгидрид (300 мг, 8,844 ммоль) (гранулы) суспендировали в тетрагидрофуране (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего гранулы образовывали суспензию. Затем смесь охлаждали на бане лед/вода и по каплям добавляли 3,3-ди(циклобутил)пропановую кислоту (988 мг, 5,421 ммоль) в тетрагидрофуране (7,2 мл) в течение 15 мин, поддерживая температуру реакции <20°C. Смеси давали перемешиваться в общей сложности 72 ч, постепенно нагреваясь до температуры окружающей среды. Смесь охлаждали на ледяной бане и последовательно медленно гасили водой (830 мкл, 46,07 ммоль), затем гидроксидом натрия (830 мкл 6 М, 4,980 ммоль) и затем водой (2,5 мл, 138,8 ммоль). Смесь перемешивали до тех пор, пока серая суспензия полностью не превращалась в белую гранулированную суспензию, которую фильтровали через целит. Твердое вещество промывали эфиром. Фильтрат концентрировали in vacuo при ~ 90 мбар и водяной бане 30°C, разбавляли диэтиловым эфиром, сушили (сульфатом магния), фильтровали и концентрировали in vacuo, получая 3,3-ди(циклобутил)пропан-1-ол (868 мг, 95%) в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3.64-3.54 (м, 2H), 2.11 (м, J=13.9, 9.8, 7.4, 6.0, 2.0 Гц, 2H), 2.01-1.84 (м, 4H), 1.83-1.59 (м, 8H), 1.50-1.37 (м, 2H).

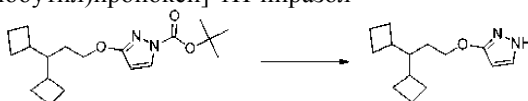
Стадия 5: трет-бутил 3-[3,3-ди(циклобутил)пропокси]пиразол-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-5-оксо-1H-пиразол-2-карбоксилата (530 мг, 2,877 ммоль) и 3,3-ди(циклобутил)пропан-1-ола (536 мг, 3,185 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли трифенилфосфин (830 мг, 3,164 ммоль). К этой смеси медленно по каплям в течение 10 мин добавляли диизопропилазодикарбоксилат (680 мкл, 3,454 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Тетрагидрофуран удаляли in vacuo. К сырой смеси добавляли толуол для осаждения оксида трифенилфосфина. Смесь не образовывала осадка. Затем прозрачный раствор концентрировали досуха. Густое желтое масло растворяли в дихлорметане и очищали хроматографией на силикагеле с градиентом от 0% до 20% этилацетата в гексанах. Чистые фракции объединяли и концентрировали досуха, получая желаемый продукт, трет-бутил-3-[3,3-ди(циклобутил)пропокси]пиразол-1-карбоксилат (560 мг, 58%), в виде белого твердого вещества.

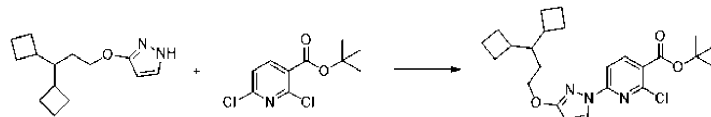
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.82 (д, J=2.9 Гц, 1H), 5.85 (д, J=2.9 Гц, 1H), 4.21 (т, J=7.4 Гц, 2H), 2.24-2.11 (м, 2H), 2.02-1.86 (м, 3H), 1.84-1.64 (м, 4H), 1.61 (с, 1H), 1.51-1.29 (м, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 334,22565, обнаружено 335,24 (M+1)⁺; время удержания: 2,47 мин (способ ЖХ В).

Стадия 6: 3-[3,3-ди(циклобутил)пропокси]-1H-пиразол



К раствору трет-бутил 3-[3,3-ди(циклобутил)пропокси]пиразол-1-карбоксилата (200 мг, 0.5980 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (700 мкл, 9.086 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Трифторуксусную кислоту удаляли при пониженном давлении и полученный сырой продукт разбавляли этилацетатом. Органический раствор промывали водным бикарбонатом натрия. Водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением 3-[3,3-ди(циклобутил)пропокси]-1H-пиразола (140 мг, 100%). МС-ИЭР m/z расч. 234,17322, обнаружено 235,15 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,9 мин (способ ЖХ В).

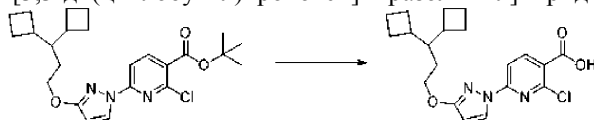
Стадия 7: трет-бутил 2-хлор-6-[3-[3,3-ди(циклобутил)пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



трет-Бутил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (275 мг, 1,108 ммоль), 3-[3,3-ди(циклобутил)пропокси]-1H-пиразол (260 мг, 1,110 ммоль) и карбонат калия (185 мг, 1,339 ммоль) объединяли в безводном диметилсульфоксиде (5,2 мл), добавляли 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (25 мг, 0,2229 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Полученное белое твердое вещество собирали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и сушили над сульфатом магния. Смесь фильтровали и упаривали, получая продукт в виде бесцветного масла, трет-бутил-2-хлор-6-[3-[3,3-ди(циклобутил)пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (367 мг, 74%).

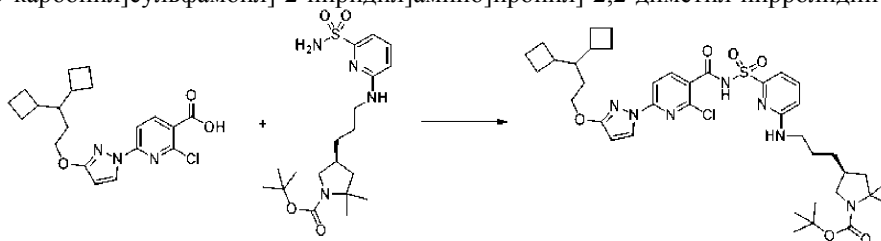
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.35 (д, J=2.9 Гц, 1H), 8.18 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.69 (д, J=8.4 Гц, 1H), 5.95 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.20 (т, J=7.5 Гц, 2H), 2.18 (tt, J=9.6, 4.4 Гц, 2H), 2.07-1.86 (m, 4H), 1.87-1.35 (m, 20H). МС-ИЭР m/z расч. 445.21323, найдено 446.29 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0.88 мин (способ ЖХ L).

Стадия 8: 2-хлор-6-[3-[3,3-ди(циклобутил)пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



трет-Бутил 2-хлор-6-[3-[3,3-ди(циклобутил)пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (367 мг, 0.8229 ммоль) растворяли в дихлорметане (4 мл) и трифторуксусной кислоте (1.5 мл, 19.47 ммоль) добавляли. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали, полученное твердое вещество суспендировали в эфире, а затем эфир удаляли при пониженном давлении. Эту процедуру выпаривания из эфира повторяли дважды, получая белое твердое вещество 2-хлор-6-[3-[3,3-ди(циклобутил)пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (300 мг, 94%). МС-ИЭР m/z расч. 389,1506, обнаружено 390,22 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,45 мин (способ ЖХ J).

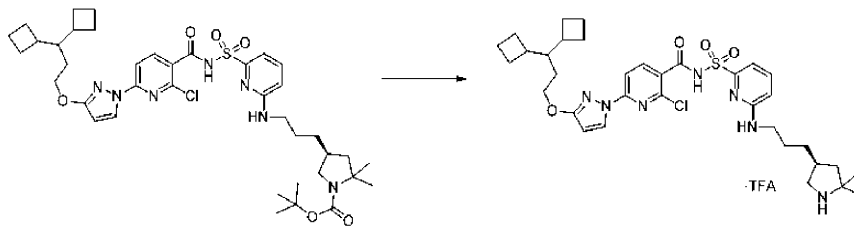
Стадия 9: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[3,3-ди(циклобутил)пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



В сцинтиляционном флаконе объемом 20 мл 2-хлор-6-[3-[3,3-ди(циклобутил)пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (71 мг, 0,1821 ммоль) и карбонилдиимидазол (30 мг, 0,1850 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (550 мкл) и перемешивали в течение 60 мин при 50°C без крышки. После этого добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[[6-сульфамоил-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (50 мг, 0,1212 ммоль) в тетрагидрофуране (850 мкл), а затем добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (36 мкл, 0,2407 ммоль) и реакцию нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, затем концентрировали до маслянистого остатка, который разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным хлоридом аммония, а затем соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% дихлорметана до 20% метанола в дихлорметане, получая трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[3,3-ди(циклобутил)пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (64,5 мг, 66%) в виде светло-желтого

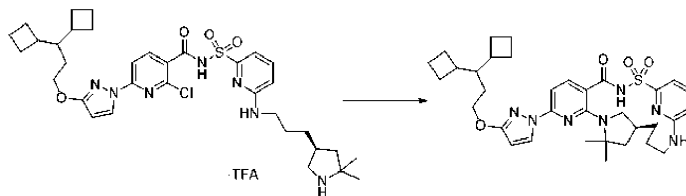
густого масла. МС-ИЭР m/z расч. 783,3545, обнаружено 784,46 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,21 мин (способ ЖХ J).

Стадия 10: 2-хлор-6-[3-[3,3-ди(циклобутил)пропокси]пиразол-1-ил]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль)



трет-Бутил (4S)-4-[3-[[[2-хлор-6-[3-[3,3-ди(циклобутил)пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (64,5 мг, 0,082 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,5 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (235 мкл, 3,050 ммоль), и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт сушили дополнительно в высоком вакууме с получением 2-хлор-6-[3-[3,3-ди(циклобутил)пропокси]пиразол-1-ил]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (соль трифторацетата) (53 мг, 52%, чистота 97%) МС-ИЭР m/z расч. 683,30206, обнаружено 684,39 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,86 мин (метод ЖХ J).

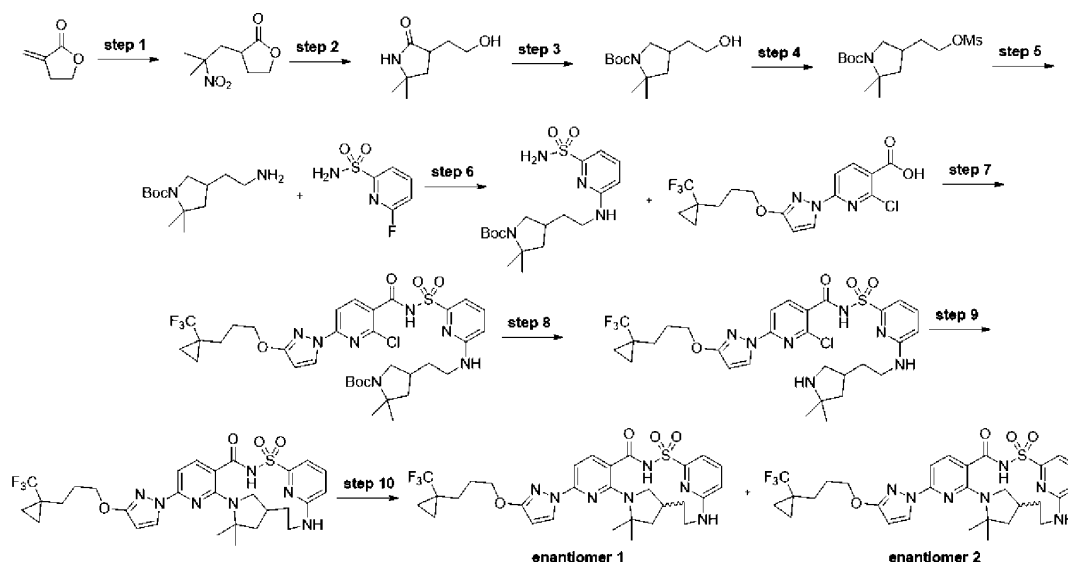
Стадия 11: (14S)-8-[3-(3,3-дициклобутилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 231)



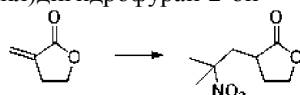
Смесь 2-хлор-6-[3-[3,3-ди(циклобутил)пропокси]пиразол-1-ил]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (соль трифторацетата) (52 мг, 0,07599 ммоль), карбонат калия (55 мг, 0,3980 ммоль), фторид цезия (25 мг, 0,1646 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (3,6 мл) помещали во флакон, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 165°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и смесь фильтровали. Фильтрат очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС с использованием колонки Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (арт.: 00C-4252-U0-AX), прогон с двойным градиентом 30-99% подвижной фазы В за 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 mM хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=1300 мкл и температура колонки=25°C) до с получением в виде белого твердого вещества (14S)-8-[3-(3,3-дициклобутилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 231) (15,5 мг, 32%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.96 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.07 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.60-7.48 (м, 2H), 7.28 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.56 (дд, J=8.1, 1.1 Гц, 1H), 5.91 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.70 (д, J=7.0 Гц, 1H), 4.20 (т, J=7.4 Гц, 2H), 3.90 (с, 1H), 3.35 (дд, J=10.1, 7.5 Гц, 1H), 3.17 (д, J=14.1 Гц, 1H), 3.06 (т, J=9.8 Гц, 1H), 2.26-2.11 (м, 2H), 2.09 (дд, J=12.3, 7.9 Гц, 1H), 2.03-1.86 (м, 3H), 1.80 (с, 1H), 1.82-1.72 (м, 2H), 1.76-1.62 (м, 3H), 1.62 (д, J=3.3 Гц, 7H), 1.46 (ддд, J=14.2, 9.0, 5.2 Гц, 1H), 1.26 (с, 1H), несколько алифатических протонов скрыты водным пиком. МС-ИЭР m/z расч. 647,3254, обнаружено 648,38 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,89 мин (способ ЖХ J).

Пример 69: получение 7,7-диметил-11-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-триона (энантиомер 1) (соединение 234) и 7,7-диметил-11-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-триона (энантиомер 2) (соединение 235)

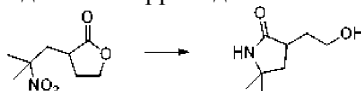


Стадия 1: 3-(2-метил-2-нитропропил)дигидрофуран-2-он



К смеси 2-нитропропана (49 мл, 2,2 моль) и 1,8-дизабикло[5.4.0]ундец-7-ена (4,1 мл, 0,1 моль) в атмосфере азота добавляли 3-метиленидигидрофуран-2 (3Н)-он (75 г, 776 ммоль) по каплям в течение 45 мин. Добавление является экзотермическим: температуру поддерживали ниже 90°C, контролируя скорость добавления в ходе реакции. Смесь перемешивали еще 4 часа при 85°C, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (500 мл) и 1 М хлористоводородной кислотой (60 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением масла темного цвета. Растирание с небольшим количеством метил-трет-бутилового эфира дает обильное количество белого осадка, который собирают фильтрованием с получением 3-(2-метил-2-нитропропил) дигидрофуран-2-она (75,6 г, выход 73%) в виде белого твердого вещества. Материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 187,2, обнаружено 188,0 ($M+1$)⁺. Время удержания: 2.34 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 2: 3-(2-гидроксиэтил)-5,5-диметилпирролидин-2-он



В 1,5-литровый реактор Парра загружали суспензию никеля Ренея (10 г), 3-(2-метил-2-нитропропил) дигидрофуран-2-он (75,6 г, 0,86 моль) и этанол (1,2 л). Реактор герметично закрывали и нагревали до 60°C под давлением водорода 2 бара в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. В реактор добавляли примерно 100 г целита. Полученную суспензию фильтровали через тонкий слой силикагеля и промывали этанолом (200 мл). Объединенные фильтраты концентрировали под вакуумом с получением 3-(2-гидроксиэтил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (64,5 г, количественный выход) в виде белого твердого вещества. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 157,2, обнаружено 158,1 ($M+1$)⁺. Время удержания: 1,38 мин (способ ЖХ М).

Стадия 3: трет-бутиловый сложный эфир (4-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты



Литийалюминийгидрид (53,9 г, 1,4 моль) добавляли к смеси 3-(2-гидроксиэтил)-5, 5-диметилпирролидин-2-она (55,8 г, 0,36 моль) и тетрагидрофурана (710 мл). Добавление производили небольшими порциями в течение 45 мин, чтобы избежать чрезмерного выделения водорода. Смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 22 ч. Смеси давали остыть до комнатной температуры и осторожно гасили добавлением декагидрата сульфата натрия (300 г). Полученную серую суспензию фильтровали и твердые вещества промывали тетрагидрофураном (500 мл). К объединенным фильтратам (1,2 л) добавляли ди-трет-бутилкарбонат (52,3 г, 225 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексане, с получением трет-

бутилового сложного эфира 4-(2-гидроксиэтил)-2, 2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты в виде масла светлого цвета (40,8 г, выход 74%). МС-ИЭР m/z расч. 243,3, обнаружено 244,1 ($M+1$)⁺. Время удержания: 4,01 мин (способ ЖХ М).

Стадия 4: трет-бутиловый сложный эфир 4-(2-метансульфонилоксиэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты



трет-Бутиловый эфир 4-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоновую кислоту (32,1 г, 132 ммоль) и триэтиламин (36,8 мл, 264 ммоль) растворяли в дихлорметане (400 мл) и полученную смесь охлаждали на бане с ледяной водой в течение 15 мин. По каплям добавляли метансульфонилхлорид (11,3 мл, 145 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного бикарбоната натрия (100 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутилового сложного эфира 4-(2-метансульфонилоксиэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты в виде оранжевого масла. (41,6 г, выход 98%). Материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 321,4, обнаружено 322,2 ($M+1$)⁺. Время удержания: 4,88 мин (способ ЖХ М).

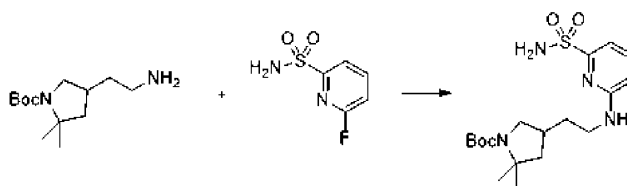
Стадия 5: трет-бутиловый сложный эфир 4-(2-аминоэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты



В 1,5-литровый реактор Парра загружали трет-бутиловый сложный эфир 4-(2-метансульфонилоксиэтил)-2, 2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты (32,4 г, 101 ммоль), диоксан (640 мл) и 30% гидроксид аммония (640 мл). Раствор затем герметично закрывали и нагревали до 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до удаления большей части диоксана, а затем добавляли дихлорметан (1 л). Полученную смесь переносили в делительную воронку и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×250 мл) и удаляли. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-15% метанола в дихлорметане, содержащий 5 мл/литр 30% гидроксида аммония, с получением трет-бутилового сложного эфира 4-(2-аминоэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты (20,6 г, выход 66%) в виде масла светлого цвета.

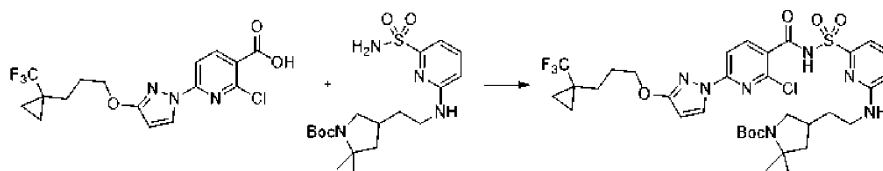
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 3.66 (dt, 1H), 2.88 (p, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.48-1.14 (m, 20H). МС-ИЭР m/z расч. 242,3, обнаружено 243,0 ($M+1$)⁺. Время удержания: 3,06 мин (способ ЖХ М).

Стадия 6: трет-бутил 2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилат



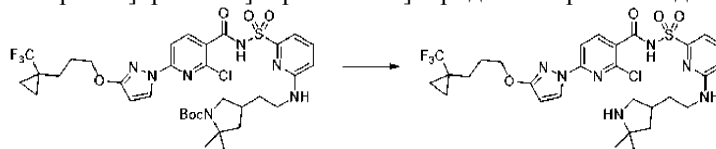
6-Фторпиридин-2-сульфонамид (2,089 г, 11,86 ммоль) и диметилсульфоксид (24 мл) добавляли в сосуд для микроволновой печи на 20 мл. Добавляли карбонат калия (8,60 г, 62,23 ммоль) и трет-бутил-4-(2-аминоэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (3,00 г, 12,38 ммоль), и флакон закрывали и нагревали до 100°C на горячей плите в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, потом разбавляли этилацетатом и промывали 1М раствором лимонной кислоты, а после - солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах, с получением в виде белого твердого вещества трет-бутил-2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилата (1,475 г, 31%). МС-ИЭР m/z расч. 398,19876, обнаружено 399,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,55 мин (способ ЖХ В).

Стадия 7: трет-бутил 4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



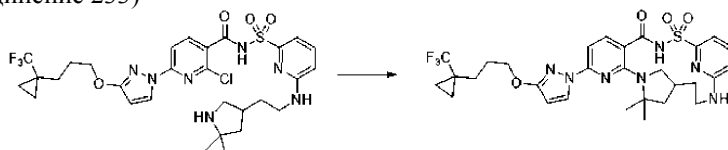
В круглодонную колбу добавляли 2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (361 мг, 0,9262 ммоль) и свежеперекристаллизованный карбонилдиимидазол (188 мг, 1,159 ммоль). Добавляли тетрагидрофуран (5,5 мл) и реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 2 ч. Добавляли раствор трет-бутил-2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилата (370 мг, 0,9284 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл), а затем 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (450 мкл, 3,009 ммоль). Реакционная смесь становилась бледно-желтой, и ее оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным бикарбонатом натрия и соевым раствором и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Сырой остаток затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0%-100% этилацетата в гексане дает трет-бутил-4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (400 мг, 56%) в виде белой пены. МС-ИЭР m/z расч. 769,2636, обнаружено 770,4 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,01 мин (способ ЖХ G).

Стадия 8: 2-хлор-N-[[6-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



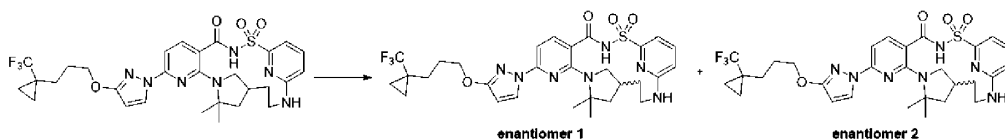
В круглодонную колбу, содержащую трет-бутил-4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (400 мг, 0,5193 ммоль), добавляли дихлорметан (10 мл) и трифторуксусную кислоту (2,0 мл, 25,96 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь упаривали досуха. Неочищенную реакционную смесь нейтрализовали насыщенным бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Продукт вылетел, и для экстракции было использовано немного метанола. Органический слой отделяли (не сушили над сульфатом натрия) и упаривали с получением 2-хлор-N-[[6-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (344 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 669,2112, обнаружено 670,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,94 мин (способ ЖХ G).

Стадия 9: 7,7-диметил-11-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.0_{9,14}]трикоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (соединение 233)



В сосуд для микроволновой печи добавляли карбонат калия (355 мг, 2,569 ммоль), фторид цезия (156 мг, 1,027 ммоль), несколько молекулярных сит 3 Å и раствор 2-хлор-N-[[6-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (344 мг, 0,5133 ммоль) в диметилсульфоксиде (4 мл). Реакционную смесь закрывали и помещали в предварительно нагретую до 150°C масляную баню на ночь. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ с градиентом 50%-99% ацетонитрила в воде (модификатор 0,1% хлористоводородной кислоты), получая 7,7-диметил-11-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.0_{9,14}]трикоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (соединение 233) (138,6 мг, 43%) в виде белого порошка. МС-ИЭР m/z расч. 633,2345, обнаружено 634,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,22 мин (способ ЖХ B).

Стадия 10: 7,7-диметил-11-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.0_{9,14}]трикоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 1) (соединение 234) и 7,7-диметил-11-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.0_{9,14}]трикоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 2) (соединение 235)

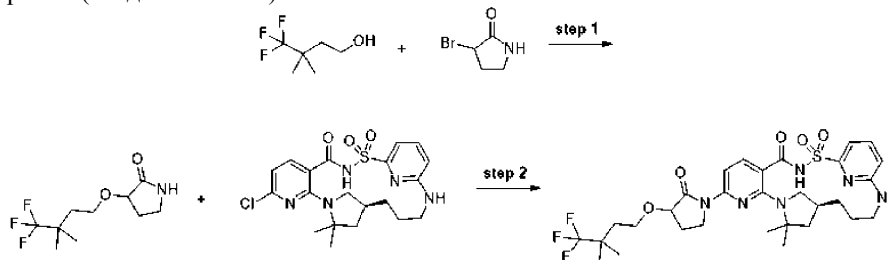


Рацемический 7,7-диметил-11-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.09,14]трикоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (соединение 233) (138,6 мг, 0,2187 ммоль) разделяли хиральной СКЖ-хроматография с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с 28% ацетонитрила:метанола (90:10, без модификатора) / 72% подвижной фазы диоксида углерода при 70 мл/мин, что дает в качестве первого элюируемого энантиомера 7,7-диметил-11-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.09,14]трикоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 1) (соединение 234) (68,1 мг, 98%). МС-ИЭР m/z расч. 633,2345, обнаружено 634,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,22 мин (способ ЖХ В).

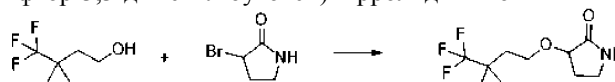
Вторым элюируемым энантиомером был 7,7-диметил-11-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.09,14]трикоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 2) (соединение 235) (59,3 мг, 86%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.46 (с, 1H), 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.75 (д, J=33.8 Гц, 2H), 7.18 (с, 1H), 6.90 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.82 (с, 1H), 6.11 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.20 (т, J=6.2 Гц, 2H), 3.72-3.46 (м, 1H), 2.26 (с, 1H), 1.99-1.65 (м, 6H), 1.55 (с, 6H), 1.49-1.15 (м, 2H), 0.95-0.87 (м, 2H), 0.79-0.70 (м, 2H), некоторые протоны скрыты пиком растворителя. МС-ИЭР m/z расч. 633.2345, найдено 634.3 (M+1)⁺; Время удержания: 2.22 мин (способ ЖХ В).

Пример 70: получение (14S)-12,12-диметил-8-[2-оксо-3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутоксипирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 237)



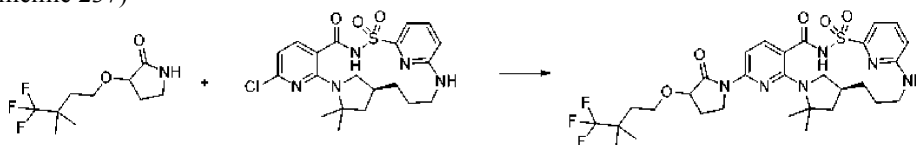
Стадия 1: 3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутоксипирролидин-2-он



К перемешиваемому раствору 4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутан-1-ола (280 мг, 1,793 ммоль, содержит 29 мол.% остаточного диэтилового эфира) и 3-бромпиридин-2-она (275 мг, 1,677 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (12 мл) по каплям добавляли [бис(триметилсилил)амино]калий (7,1 мл 0,5 М в толуоле, 3,550 ммоль) при температуре от -50 до -60°C в течение 2 мин в атмосфере азота. После перемешивания в течение 15 мин при этой температуре охлаждающую баню удаляли и колбу сразу же помещали в баню с ледяной водой при 0°C. Затем реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и продолжали перемешивание в течение ночи в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли ледяную уксусную кислоту (200 мкл, 3,517 ммоль) и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0%-10% градиент метанола в дихлорметане в течение 25 мин) с получением 3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутоксипирролидин-2-она (238 мг, 59%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Benzene-d₆) δ 5.87 (с, 1H), 4.13 (дт, J=9.6, 7.0 Гц, 1H), 3.42 (дт, J=9.6, 6.8 Гц, 1H), 3.39-3.33 (м, 1H), 2.52-2.41 (м, 1H), 2.25 (дт, J=9.6, 7.0 Гц, 1H), 1.72 (тд, J=6.9, 1.5 Гц, 2H), 1.57-1.43 (м, 2H), 0.94 (д, J=3.6 Гц, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, бензол-d₆) δ -78,62. МС-ИЭР m/z расч. 239,11331, обнаружено 240,2 (M+1)⁺; время удержания: 1,16 мин (способ ЖХ В).

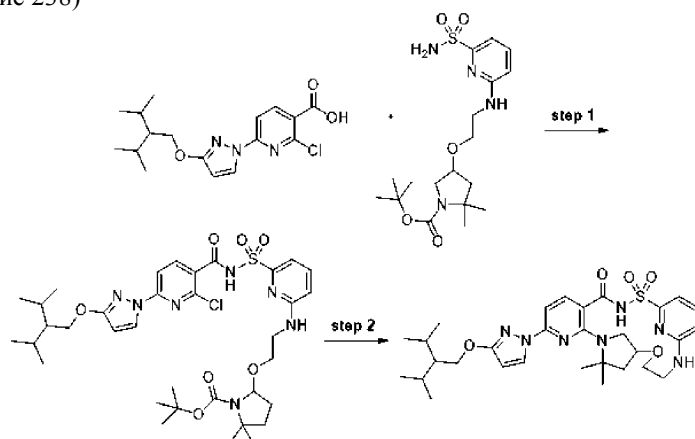
Стадия 2: (14S)-12,12-диметил-8-[2-оксо-3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутоксипирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 237)



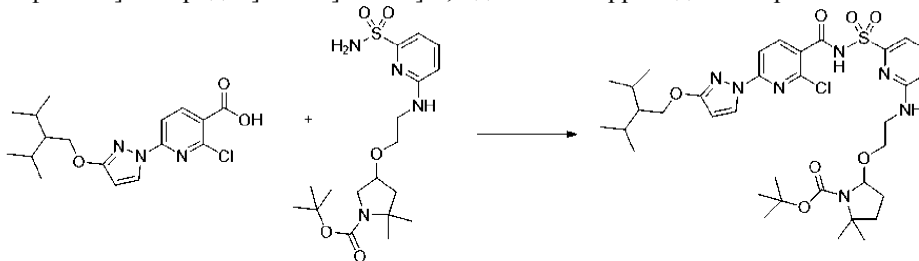
Во флакон объемом 4 мл добавляли (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (20 мг, 0,04445 ммоль), 3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметил-бутоксипирролидин-2-он) (13 мг, 0,05434 ммоль), карбонат цезия (52 мг, 0,1596 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (4 мг, 0,006913 ммоль) и безводный диоксан (0,7 мл) в этой последовательности. Через гетерогенную смесь продували азот в течение 3 мин. Затем в атмосфере азота добавляли трис(бензилиденацетон)дипалладий (0) (4 мг, 0,004368 ммоль) и продували смесь азотом еще в течение 2 мин и закрывали в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 108°C в течение ночи. Смеси давали остыть до температуры окружающей среды и нейтрализовали ледяной уксусной кислотой (20 мкл, 0,3517 ммоль). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1,5 мл) и фильтровали через дисковый фильтр шприца Whatman из ПТФЭ 0,45 мкм. Образец очищали с использованием препаративной ВЭЖХ-МС с обращенной фазой [колонка Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемая Phenomenex (арт.: 00C-4252-U0-AX), прогон двойного градиента 30-99% ацетонитрила в воде в течение 15 мин (хлористоводородная кислота в качестве модификатора)] с образованием (14S)-12,12-диметил-8-[2-оксо-3-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутоксипирролидин-1-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 237) (8 мг, 27%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.42 (с, 1H), 7.71 (дд, J=8.4, 1.9 Гц, 1H), 7.57 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.52 (дд, J=8.4, 6.3 Гц, 1H), 7.04 (дт, J=7.3, 0.9 Гц, 1H), 6.96 (д, J=8.8 Гц, 1H), 6.70 (дд, J=8.5, 0.8 Гц, 1H), 4.31 (two t, J=8.3 Гц, 1H), 4.08-3.87 (m, 3H), 3.81-3.64 (m, 2H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.94 (д, J=13.2 Гц, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.82 (дд, J=11.7, 5.1 Гц, 1H), 1.76 (td, J=7.0, 1.8 Гц, 3H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.57 (с, 3H), 1.50 (т, J=12.4 Гц, 1H), 1.46 (с, 3H), 1.29 (дд, J=13.6, 12.8 Гц, 1H), 1.14 (т, J=1.9 Гц, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ -77,59. МС-ИЭР m/z расч. 652,2655, обнаружено 653,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,1 мин (способ ЖХ В).

Пример 71: получение 12,12-диметил-8-{3-[3-метил-2-(пропан-2-ил)бутоксипирролидин-1-ил]-15-окса-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 238)



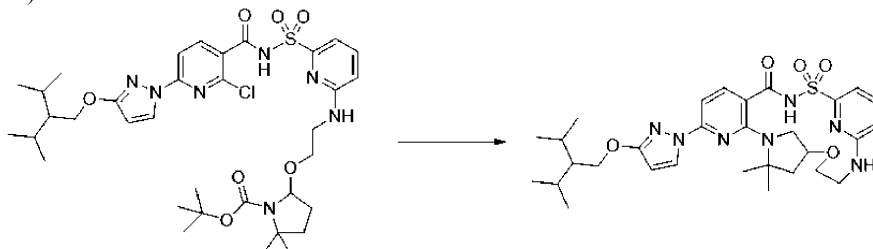
Стадия 1: трет-бутил 4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-изопропил-3-метил-бутоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этоксипирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-(2-изопропил-3-метил-бутоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоновую кислоту (225 мг, 0,6395 ммоль) и карбонил диимидазол (111 мг, 0,6846 ммоль) объединяли в безводном тетрагидрофуране (8 мл) и перемешивали в течение 75 мин при 40°C. Затем добавляли тетрагидрофурановый раствор (7 мл) трет-бутил-2,2-диметил-4-[2-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]этоксипирролидин-1-карбоксилата (265 мг, 0,6393 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (200 мкл, 1,337 ммоль). Реакцию нагревали при 50°C в течение 4 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, а после - соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 75% этилацетата в гексане, с получением в виде грязно-белого твердого вещества трет-бутил-4-[2-[[6-[[2-

хлор-6-[3-(2-изопропил-3-метилбутоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этокси]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (176 мг, 37%). МС-ИЭР m/z расч. 747,3181, обнаружено 748,41 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,67 мин (способ ЖХ А).

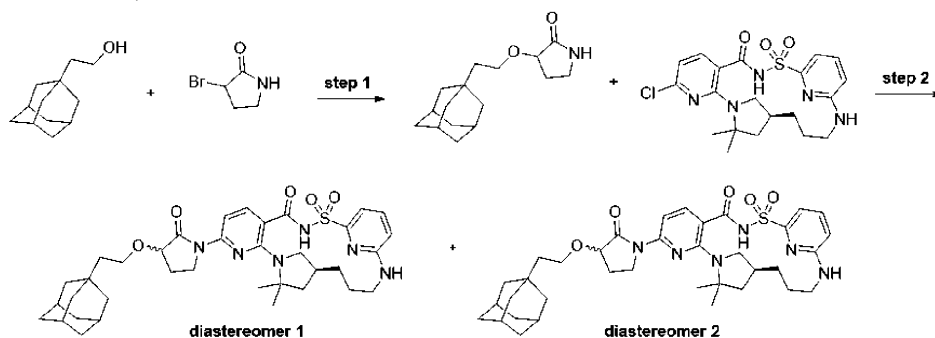
Стадия 2: 12,12-диметил-8-{3-[3-метил-2-(пропан-2-ил)бутоксипиразол-1-ил]-15-окса-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 238)



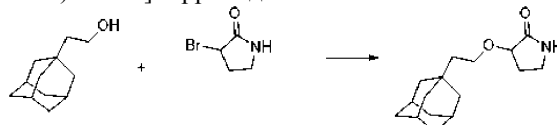
трет-Бутил 4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-изопропил-3-метил-бутоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этокси]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (176 мг, 0,2352 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (550 мкл, 7,14 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток объединяли с карбонатом калия (195 мг, 1,41 ммоль), фторидом цезия (53,6 мг, 0,353 ммоль), молекулярными ситами 3 Å и диметилсульфоксидом (3 мл) во флаконе и продували азотом. Флакон закрывали, нагревали до 140°C и перемешивали в течение 20 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали и затем очищали препаративной хроматографией с обращенной фазой (колонка C_{18} , от 30% до 99% ацетонитрила (без модификатора) в воде (5 mM хлористоводородная кислота) в течение 30 мин) с получением в виде белого твердого вещества, 12,12-диметил-8-{3-[3-метил-2-(пропан-2-ил)бутоксипиразол-1-ил]-15-окса-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 238) (64 мг, 44%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12.59 (с, 1H), 8.20 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 7.79 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.59 (дд, $J=8.5$, 7.2 Гц, 1H), 7.13 (д, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.10 (д, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.96 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.71 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.11 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 4.23 (д, $J=4.8$ Гц, 2H), 4.10 (д, $J=8.7$ Гц, 2H), 3.88 (т, $J=11.9$ Гц, 1H), 3.61 (д, $J=12.7$ Гц, 1H), 3.22 (с, 1H), 2.87 (д, $J=9.4$ Гц, 1H), 2.08 (дд, $J=11.4$, 6.0 Гц, 1H), 1.89 (дк, $J=13.2$, 6.6 Гц, 2H), 1.79 (т, $J=10.9$ Гц, 1H), 1.58 (д, $J=9.7$ Гц, 6H), 1.42-1.30 (м, 2H), 0.98 (д, $J=6.8$ Гц, 6H), 0.92 (д, $J=6.8$ Гц, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 611.289, найдено 612.2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2.29 мин (способ ЖХ В).

Пример 72: получение (14S)-8-{3-[2-(адамантан-1-ил)этокси]-2-оксопирролидин-1-ил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1) (соединение 240) и (14S)-8-{3-[2-(адамантан-1-ил)этокси]-2-оксопирролидин-1-ил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2) (соединение 241)



Стадия 1: 3-[2-(1-адамантил)этокси]пирролидин-2-он

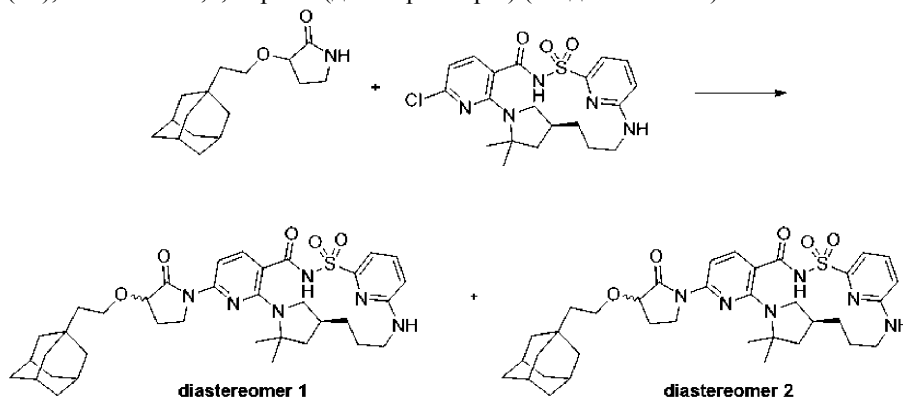


В раствор 1-адамантанэтанола (1,099 г, 6,098 ммоль) и 3-бромпирролидин-2-она (1,00 г, 6,098 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид калия (1,0 М в тетрагидрофуране, 12,8 мл, 12,8 ммоль) при -50°C по каплям. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 20 мин, затем на ледяной бане в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные орга-

нические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с гексаном и образовавшееся твердое вещество собирали фильтрованием с получением 3-(2-адамантан-1-ил)этокси) пирролидин-2-она (1,192 г, 74%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ (ч./млн): 7,78 (с, шир, 1H), 3,81 (м, 2H), 3,51 (кв, $t=8,8$ Гц, 1H), 3,11 (м, 2H), 2,27 (м, 1H), 1,90-1,40 (м, 16H), 1,30 (т, $J=7,3$ Гц, 2H). МС-ИЭР m/z : расч. 263,19, обнаружено 263,8 ($M+1$) $^+$. Время удержания: 5,24 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 2: (14S)-8-{3-[2-(адамантан-1-ил)этокси]-2-оксопирролидин-1-ил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1 ^{111} ,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 240) и (14S)-8-{3-[2-(адамантан-1-ил)этокси]-2-оксопирролидин-1-ил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1 ^{111} ,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 241)



Во флакон объемом 4 мл вносили (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1 ^{111} ,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (35 мг, 0,07779 ммоль), 3-[2-(1-адамантил)этокси]пирролидин-2-он (29 мг, 0,1101 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11 мг, 0,01201 ммоль), ксантфос (9 мг, 0,01555 ммоль), карбонат цезия (129 мг, 0,3959 ммоль) и безводный доксан (0,5 мл). Смесь продували азотом в течение примерно 3 мин, закрывали крышкой и перемешивали при 120°C в течение 14 ч. Органический растворитель концентрировали, продувая ампулу азотом. Остаток разбавляли диметилсульфоксидом (900 мг), микрофильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 30 до 99% за 15 мин) и хлористоводородной кислоты в качестве модификатора. Собирали чистые фракции и упаривали органические растворители. Полученный водный раствор экстрагировали дихлорметаном (1X) и этилацетатом (2X) и Органические фазы объединяли и сушили над сульфатом натрия. Фильтрация, а затем выпаривание растворителей давали твердое вещество, которое дополнительно очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента метанола (от 0% до 5% в течение 30 мин) в дихлорметане. Чистые фракции объединяли и растворители выпаривали. Остаток растирали с дихлорметаном/гексанами и растворители выпаривали, получая смесь диастереомеров, которые разделяли с помощью хиральной СКЖХ (chiralCel OJ-H (250 $\times$ 10 мм), 5 мкМ колонка; подвижная фаза: 24% ацетонитрила/метанола (90:10, 20 mM NH_3), 76% диоксида углерода, 10 мл/мин; 14 мг/мл в ацетонитриле:метаноле:диметилсульфоксиде (81:9:10); объем впрыска 70 мкл, 100 бар).

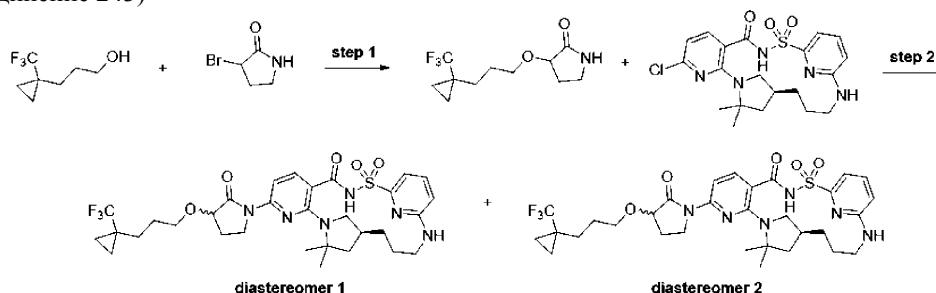
Первым элюированным диастереомером был (14S)-8-{3-[2-(адамантан-1-ил)этокси]-2-оксопирролидин-1-ил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1 ^{111} ,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 240) (6,1 мг, 22%, 98% ee).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,45 (broad s, 1H), 7,69 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,60-7,44 (м, 2H), 7,03 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,94 (ушир. с, 1H), 6,68 (ушир. д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,21 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,02 (т, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,97-3,82 (м, 2H), 3,74-3,65 (м, 1H), 3,64-3,53 (м, 1H), 3,12 (ушир. с, 1H), 2,93 (д, $J=13,3$ Гц, 1H), 2,77-2,64 (м, 1H), 2,45-2,34 (м, 1H), 2,17-2,03 (м, 1H), 2,00-1,71 (м, 6H), 1,70-1,39 (м, 19H), 1,40-1,13 (м, 5H). МС-ИЭР m/z расч. 676,3407, обнаружено 677,4 ($M+1$) $^+$; время удержания: 2,42 мин (способ ЖХ В).

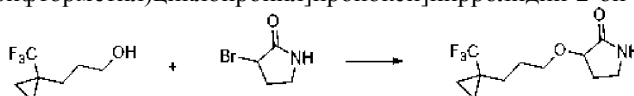
Вторым элюированным диастереомером был (14S)-8-{3-[2-(пиразол-1-ил)этокси]-2-оксопирролидин-1-ил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1 ^{111} ,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 241) (5,1 мг, 17%, 93% ee).

^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 12,44 (широкий с, 1H), 7,70 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,61-7,49 (м, 2H), 7,04 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,00-6,89 (br m, 1H), 6,70 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,26 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,98-3,82 (м, 3H), 3,76 (к, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,58 (к, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,10 (ушир. с, 1H), 2,94 (ушир. д, $J=13,3$ Гц, 1H), 2,74-2,63 (м, 1H), 2,47-2,34 (м, 1H), 2,10 (ушир. с, 1H), 1,95-1,69 (м, 6H), 1,68-1,39 (м, 19H), 1,37-1,18 (м, 5H). МС-ИЭР m/z расч. 676,3407, обнаружено 677,4 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 2,41 мин (метод ЖХ В).

Пример 73: получение (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1) (соединение 242) и (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2) (соединение 243)



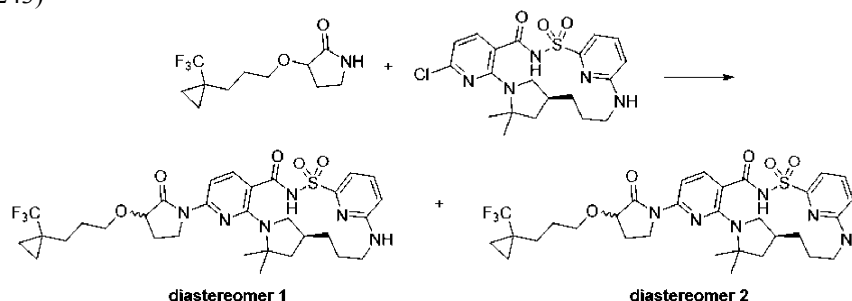
Стадия 1: 3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пирролидин-2-он



В колбу на 100 мл загружали в атмосфере азота 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ол (450 мг, 2,676 ммоль), 3-бромпирролидин-2-он (442 мг, 2,695 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (12 мл). Смесь охлаждали до -50°C. По каплям добавляли [бис(триметилсилил)амино]калий (11,3 мл 0,5 М в толуоле, 5,650 ммоль) в течение 5 мин и желтую смесь перемешивали при -50°C в течение 15-20 мин, затем на ледяной бане при 0°C не менее 3 ч. Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане, которой давали медленно нагреться до комнатной температуры. Через 16 ч смесь охлаждали до 0°C, затем к реакционной смеси добавляли ледяную уксусную кислоту (250 мкл, 4,396 ммоль), получая бледно-коричневую суспензию. Добавляли солевой раствор (75 мл) и этилацетат (75 мл), и две фазы разделяли. Водную фазу далее экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворители выпаривали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0%-15% градиента метанол в дихлорметане в течение 30 мин) с получением желаемого 3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пирролидин-2-он (555 мг, 83%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.65 (broad s, 1H), 3.95 (дд, J=7.7, 7.0 Гц, 1H), 3.84 (дт, J=9.2, 6.2 Гц, 1H), 3.54 (дт, J=9.2, 6.3 Гц, 1H), 3.41 dddd, J=9.7, 8.5, 3.7, 1.1 Гц, 1H), 3.33-3.23 (м, 1H), 2.40 (dtd, J=13.1, 7.6, 3.7 Гц, 1H), 2.09-1.96 (м, 1H), 1.80-1.69 (м, 2H), 1.69-1.52 (м, 2H), 0.98-0.85 (м, 2H), 0.64-0.47 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 251,11331, обнаружено 252,1 (M+1)⁺; время удержания: 1,32 мин (способ ЖХ В).

Стадия 2: (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 242) и (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 243)



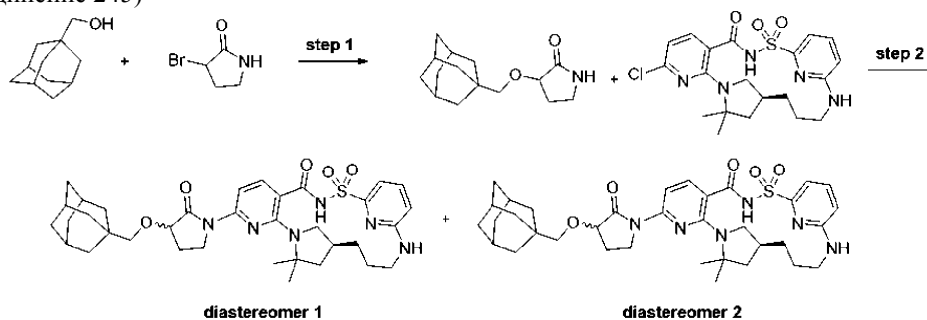
Во флакон объемом 4 мл вносили (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (32 мг, 0.07112 ммоль), 3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пирролидин-2-он (25 мг, 0.09950 ммоль), Pd₂(dba)₃ (11 мг, 0.01201 ммоль), ксантофос (11 мг, 0.01901 ммоль), карбонат цезия (110 мг, 0.3376 ммоль) и безводный диоксан (0.6 мл). Смесь продували азотом в течение примерно 3 мин, закрывали крышкой и перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Органический растворитель концентрировали путем продувки флакона азотом. Реакционную смесь разбавляли диметилсульфоксидом (900 мкл), микрофильтровали и

подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 30% до 99% за 15 мин) и хлористоводородной кислоты в качестве модификатора. Собирали чистые фракции и упаривали органические растворители. Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (3×), и объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия. Фильтрация и выпаривание растворителей давали твердое вещество, которое очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента метанола (от 0% до 5% в течение 30 мин) в дихлорметане. Чистые фракции объединяли и растворители выпаривали. Остаток растирали с дихлорметаном/гексанами и растворители выпаривали, получая смесь диастереомеров, которые разделяли с помощью хиральной СКЖХ (ChiralCel OJ-H (250×10 мм), 5 мкМ колонка; подвижная фаза: 24% ацетонитрила/метанола (90:10; 20 mM NH_3), 76% диоксида углерода, 10 мл/мин; концентрация: 23 мг/мл: в ацетонитриле/метаноле (90:10; 20 mM NH_3); объем впрыска 70 мкл, 100 бар). Первым элюированным диастереомером был (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 242) (6,3 мг, 26%). МС-ИЭР m/z расч. 664,2655, обнаружено 665,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,05 мин (способ ЖХ В).

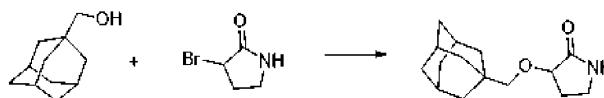
Вторым элюированным диастереомером был (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 243) (5,2 мг, 22%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.45 (broad s, 1H), 7.70 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.61-7.47 (м, 2H), 7.04 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.96 (с, 1H), 6.69 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.30 (т, J=8.4 Гц, 1H), 3.92 (т, J=9.8 Гц, 2H), 3.82-3.70 (м, 2H), 3.60-3.49 (м, 1H), 3.10 (ушир. с, 1H), 2.93 (д, J=13.3 Гц, 1H), 2.74-2.64 (м, 1H), 2.48-2.36 (м, 1H), 2.10 (ушир. с, 1H), 1.93-1.68 (м, 3H), 1.68-1.40 (м, 12H), 1.38-1.20 (м, 2H), 0.93-0.83 (м, 2H), 0.77-0.66 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 664,2655, обнаружено 665,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,06 мин (способ ЖХ В).

Пример 74: получение (14S)-8-{3-[(адамантан-1-ил)метокси]-2-оксопирролидин-1-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1) (соединение 244) и (14S)-8-{3-[(адамантан-1-ил)метокси]-2-оксопирролидин-1-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2) (соединение 245)



Стадия 1: 3-(1-адамантилметокси)пирролидин-2-он

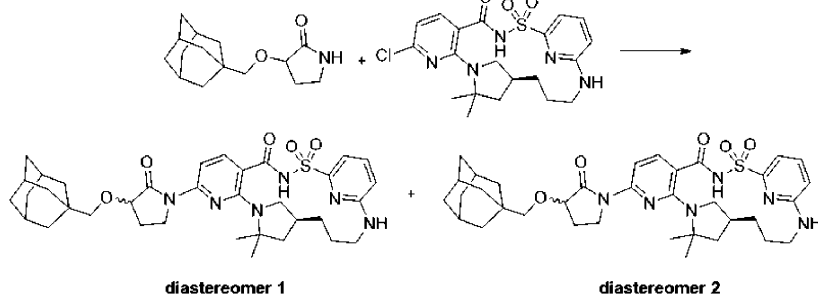


В раствор 1-адамантанметанола (0,500 г, 3,007 ммоль) и 3-бромпирролидин-2-она (0,493 г, 3,007 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида калия в тетрагидрофуране (6,3 мл, 6,30 ммоль) при -60°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 20 мин, затем повышали до 0°C и перемешивали еще 2 часа. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с гексаном (30 мл) и образовавшееся твердое вещество собирали фильтрованием с получением 3-(адамантан-1-илэтоксипирролидин-2-она (0,594 г, 79%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ (ч./млн): 7.77 (с, шир, 1H), 3.82 (т, J=7.3 Гц, 1H), 3.31 (м, 1H), 3.11 (м, 2H), 3.30 (д, J=9 Гц, 1H), 2.26 (м, 1H), 1.92-1.48 (м, 16H). МС-ИЭР m/z: расч. 249,17, обнаружено 250,2 (M+1)⁺. Время удержания: 4,97 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 2: (14S)-8-{3-[(адамантан-1-ил)метокси]-2-оксопирролидин-1-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 244) и (14S)-8-{3-[(адамантан-1-ил)метокси]-2-оксопирролидин-1-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-

1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 245)



Во флакон объемом 4 мл вносили (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (35 мг, 0,07779 ммоль), 3-(1-адамантилметокси)пирролидин-2-он (30 мг, 0,1203 ммоль), Pd₂(dba)₃ (10 мг, 0,01092 ммоль), ксантафос (12 мг, 0,02074 ммоль), карбонат цезия (130 мг, 0,3990 ммоль) и безводный диоксан (0,6 мл). Смесь продували азотом в течение примерно 3 мин, закрывали крышкой и перемешивали при 120°C в течение 22 ч. Органический растворитель концентрировали путем продувки флакона азотом. Реакционную смесь разбавляли диметилсульфоксидом (900 мкл), микрофильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 30% до 99% за 15 мин) и хлористоводородной кислоты в качестве модификатора (впрыск 950 мкл). Собирали чистые фракции и упаривали органические растворители. Твердое вещество экстрагировали этилацетатом (2X) и органическую фазу сушили над сульфатом натрия. Фильтрация, а затем выпаривание растворителей давали твердое вещество, которое очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента метанола (от 0% до 5% в течение 30 мин) в дихлорметане. Чистые фракции собирали и растворители выпаривали. Остаток растирали с дихлорметаном/гексанами и растворители выпаривали, получая смесь диастереомеров, которые разделяли с помощью хиральной СКЖХ ((ChiralCel OJ-H (250×10 мм), 5 мкМ колонка; подвижная фаза 31% ацетонитрила/метанола (90:10, 20 mM NH₃), 69% диоксида углерода, 10 мл/мин; концентрация 23 мг/мл в ацетонитриле/метаноле (90:10; 20 mM NH₃); объем впрыска 70 мкл, 100 бар). Первым элюированным диастереомером был (14S)-8-{3-[(адамантан-1-ил)метокси]-2-оксопирролидин-1-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 244) (6,3 мг, 23%).

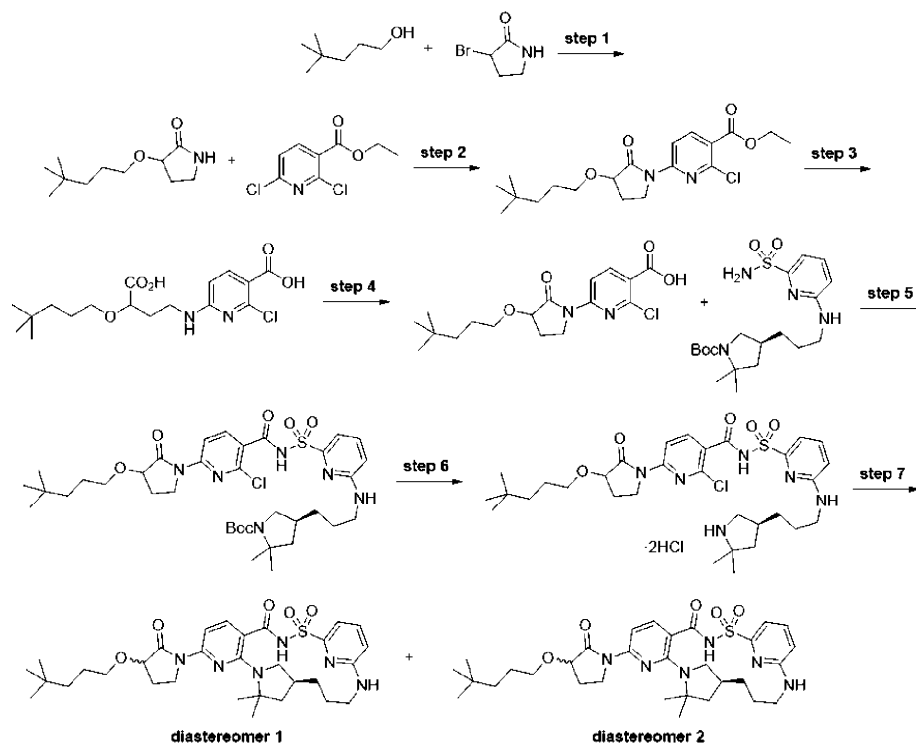
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.46 (broad s, 1H), 7.70 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.56 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.50 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.03 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.95 (ушир. с, 1H), 6.69 (д, J=8.4 Гц, 1H), 4.19 (т, J=8.1 Гц, 1H), 4.02 (т, J=9.3 Гц, 1H), 3.98-3.84 (м, 1H), 3.69 (дт, J=10.4, 7.5 Гц, 1H), 3.41 (д, J=9.0 Гц, 2H), 3.11 (д, J=9.0 Гц, 2H), 2.93 (д, J=13.2 Гц, 1H), 2.76-2.64 (м, 1H), 2.45-2.36 (м, 1H), 2.10 (ушир. с, 1H), 1.98-1.85 (м, 4H), 1.85-1.41 (м, 22H), 1.34-1.26 (м, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 662,325, обнаружено 663,5 (M+1)⁺; время удержания: 2,41 мин (способ ЖХ В).

Вторым элюированным диастереомером был (14S)-8-{3-[(адамантан-1-ил)метокси]-2-оксопирролидин-1-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 245) (5,6 мг, 20%).

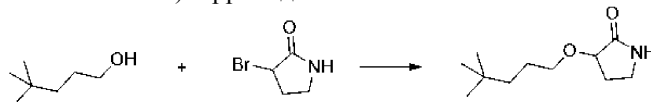
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.45 (broad s, 1H), 7.70 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.61-7.48 (м, 2H), 7.04 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.95 (ушир. с, 1H), 6.69 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.24 (т, J=8.3 Гц, 1H), 3.92 (т, J=9.5 Гц, 2H), 3.77 (к, J=9.4, 8.8 Гц, 1H), 3.41 (д, J=8.9 Гц, 2H), 3.10 (д, J=9.0 Гц, 2H), 2.93 (д, J=13.3 Гц, 1H), 2.77-2.64 (м, 1H), 2.46-2.38 (м, 1H), 2.10 (ушир. с, 1H), 1.96-1.72 (м, 6H), 1.72-1.42 (м, 20H), 1.38-1.25 (м, 1H).

МС-ИЭР m/z расч. 662,325, обнаружено 663,5 (M+1)⁺; время удержания: 2,41 мин (способ ЖХ В).

Пример 75: получение (14S)-8-{3-[(4,4-диметилпентил)окси]-2-оксопирролидин-1-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1) (соединение 246) и (14S)-8-{3-[(4,4-диметилпентил)окси]-2-оксопирролидин-1-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2) (соединение 247)



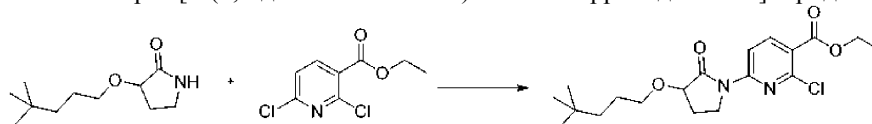
Стадия 1: 3-(4,4-диметилпентокси)пирролидин-2-он



В колбу на 100 мл загружали в атмосфере азота 4,4-диметилпентан-1-ол (0,97 г, 8,348 ммоль), 3-бромпирролидин-2-он (1,41 г, 8,598 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (5 мл). Смесь охлаждали на бане с ледяной водой и добавляли раствор KHMDS (17 мл 1 М, 17,00 ммоль) в течение 10 мин (раствор быстро становился коричневым). Смесь перемешивали на охлаждающей бане, которой давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Через 24 часа реакционную смесь охлаждали на бане с ледяной водой и обрабатывали уксусной кислотой (1 мл, 17,58 ммоль) и соевым раствором (50 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические экстракты промывали сульфатом натрия, фильтровали и растворители выпаривали, получая неочищенный материал (430 мг). Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент метанола (от 0% до 15% за 20 мин) в дихлорметане, с получением 3-(4,4-диметилпентокси)пирролидин-2-он (239 мг, 14%) в виде бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5.85 (broad s, 1H), 3.97 (дд, J=7.7, 6.9 Гц, 1H), 3.83 (ддд, J=8.9, 7.4, 6.6 Гц, 1H), 3.52 (дт, J=9.0, 7.1 Гц, 1H), 3.43 (дддд, J=9.6, 8.4, 3.8, 1.2 Гц, 1H), 3.29 (дддд, J=9.6, 7.5, 6.7, 0.8 Гц, 1H), 2.42 (дтд, J=13.1, 7.6, 3.9 Гц, 1H), 2.09 (ддт, J=13.0, 8.4, 6.8 Гц, 1H), 1.68-1.49 (m, 2H overlapped with residual solvent), 1.28-1.12 (m, 2H), 0.88 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 199.15723, найдено 200.2 (M+1)⁺; Время удержания: 1.3 мин (способ ЖХ В).

Стадия 2: этил 2-хлор-6-[3-(4,4-диметилпентокси)-2-оксо-пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксилат

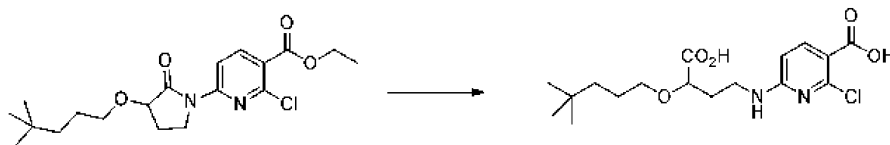


В колбу объемом 100 мл загружали в атмосфере азота этил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (336 мг, 1,527 ммоль) и 3-(4,4-диметилпентокси)пирролидин-2-он (287 мг, 1,440 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (6 мл). Добавляли карбонат калия (271 мг, 1,961 ммоль) (325 меш), а затем 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (25 мг, 0,2229 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Через 2 дня реакцию гасили добавлением воды (50 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворители выпаривали. Продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата (от 0% до 50% в течение 20 мин) в гексане. Чистые фракции собирали и растворители выпаривали с получением этил 2-хлор-6-[3-(4,4-диметилпентокси)-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (358 мг, 65%) в виде бесцветной смолы, которая медленно затвердевала.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.36 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.32 (д, J=8.6 Гц, 1H), 4.38-4.26 (m, 3H), 4.02

(ддд, $J=11.1, 8.9, 2.6$ Гц, 1H), 3.81-3.67 (м, 2H), 3.54 (дт, $J=9.3, 6.6$ Гц, 1H), 2.49-2.39 (м, 1H), 1.92 (дк, $J=12.4, 8.8$ Гц, 1H), 1.58-1.44 (м, 2H), 1.32 (т, $J=7.1$ Гц, 3H), 1.25-1.16 (м, 2H), 0.87 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 382,16592, обнаружено 383,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,26 мин (способ ЖХ В).

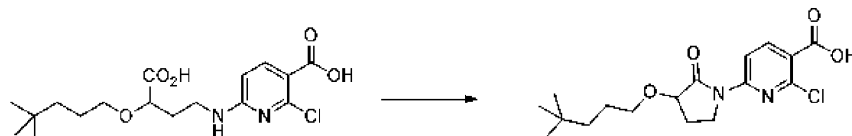
Стадия 3: 6-[[3-карбокси-3-(4,4-диметилпентокси)пропил]амино]-2-хлор-пиридин-3-карбоновая кислота



В колбе на 100 мл этил 2-хлор-6-[3-(4,4-диметилпентокси)-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (335 мг, 0,8749 ммоль) в метаноле (5 мл) и тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали до гомогенного состояния. К смеси добавляли гидроксид натрия (1 мл 2 М, 2,000 ммоль) (2 М водный), и мутную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 9 ч. Добавляли еще гидроксид натрия (1 мл 6 н.) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию разбавляли водой (40 мл). Раствор подкисляли медленным добавлением 6 н. хлористоводородной кислоты до pH 2. Твердое вещество экстрагировали этилацетатом (2×50 мл, 1×25 мл), а объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с дихлорметаном/гексанами и растворители выпаривали с получением 6-[[3-карбокси-3-(4,4-диметилпентокси)пропил]амино]-2-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты (333 мг, количественный выход) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12.60 (с, 2H), 7.87 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.61 (т, $J=5.6$ Гц, 1H), 6.44 (д, $J=8.7$ Гц, 1H), 3.83 (дд, $J=8.9, 3.8$ Гц, 1H), 3.50 (дт, $J=8.9, 6.6$ Гц, 1H), 3.42-3.36 (м, 1H), 3.34 (broad s, partially overlapped with water signal, 1H), 3.25 (дт, $J=8.9, 6.7$ Гц, 1H), 2.00-1.85 (м, 1H), 1.85-1.73 (м, 1H), 1.52-1.39 (м, 2H), 1.20-1.12 (м, 2H), 0.84 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 372,1452, обнаружено 373,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,47 мин (способ ЖХ В).

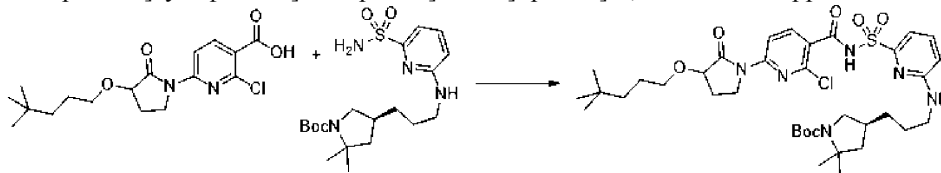
Стадия 4: 2-хлор-6-[3-(4,4-диметилпентокси)-2-оксо-пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



В колбу на 100 мл загружали в атмосфере азота 6-[[3-карбокси-3-(4,4-диметилпентокси)пропил]амино]-2-хлорпиридин-3-карбоновую кислоту (281 мг, 0,7537 ммоль), НАТУ (292 мг, 0,7680 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (6 мл) (частичная суспензия). Добавляли триэтиламин (0,34 мл, 2,439 ммоль) (быстро превращался в желтый гомогенный раствор) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Добавляли воду (30 мл), а затем хлористоводородную кислоту (200 мкл 6 М, 1,200 ммоль) (6 н. водный, конечный pH 4). Полученное твердое вещество белого цвета отфильтровывали и промывали водой с получением чистой 2-хлор-6-[3-(4,4-диметилпентокси)-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (196 мг, 73%) в виде белого твердого вещества.

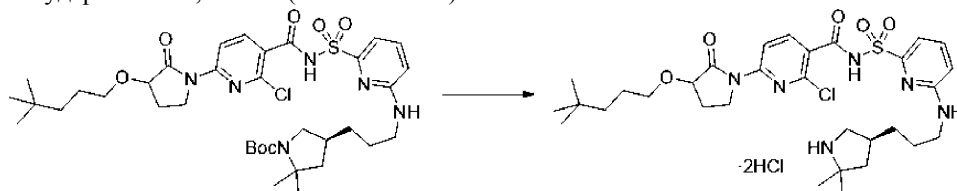
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13.51 (с, 1H), 8.34 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.31 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 4.33 (дд, $J=8.9, 7.9$ Гц, 1H), 4.01 (дд, $J=11.2, 8.8, 2.6$ Гц, 1H), 3.82-3.67 (м, 2H), 3.54 (дт, $J=9.2, 6.6$ Гц, 1H), 2.48-2.37 (м, 1H), 1.91 (дк, $J=12.4, 8.9$ Гц, 1H), 1.58-1.44 (м, 2H), 1.27-1.14 (м, 2H), 0.87 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 354,13464, обнаружено 355,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,91 мин (способ ЖХ В).

Стадия 5: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(4,4-диметилпентокси)-2-оксо-пирролидин-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамонил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу на 100 мл загружали в атмосфере азота 2-хлор-6-[3-(4,4-диметилпентокси)-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (182 мг, 0,5129 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (3 мл). Добавляли карбонил диимидазол (102 мг, 0,6291 ммоль) (свежеперекристаллизованный из тетрагидрофурана) и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли еще 35 мг карбонилдиимидазола и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В отдельной колбе объемом 20 мл раствор трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[[6-сульфамонил-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (211 мг, 0,5115 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1,5 мл) получали в атмосфере азота и впоследствии он был добавлен с помощью шприца в раствор

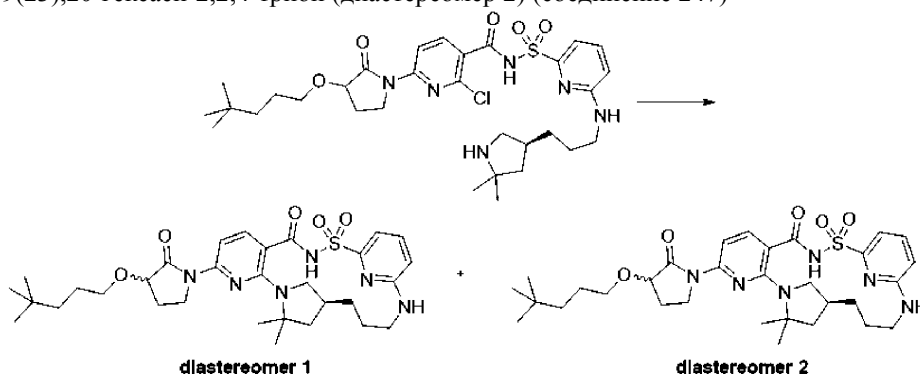
активированного сложного эфира. Через шприц добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,38 мл, 2,541 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Через 2 дня растворители удаляли при пониженном давлении и полученное густое масло обрабатывали этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Медленно добавляли хлористоводородную кислоту (600 мкл 6 М, 3,600 ммоль) (конечный pH 5) и две фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия. После выпаривания растворителей остаток растворяли в дихлорметане и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата (от 0% до 100% в течение 30 мин) в гексанах, получая трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(4,4-диметилпентокси)-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (138 мг, 36%, чистота 90%) в виде бесцветной смолы. МС-ИЭР m/z расч. 748,3385, обнаружено 749,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,42 мин (способ ЖХ В).



Стадия 6: 2-хлор-6-[3-(4,4-диметилпентокси)-2-оксо-пирролидин-1-ил]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксаимид (дигидрохлоридная соль).

В колбу на 100 мл загружали трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(4,4-диметилпентокси)-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (138 мг, 0,1842 ммоль), дихлорметан (2 мл) и хлористоводородную кислоту (300 мкл 4М в диоксане, 1,200 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч (конверсия 60%). Добавляли дополнительное количество хлористоводородной кислоты (300 мкл 4 М, 1,200 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще 2 часа. Летучие вещества удаляли выпариванием под вакуумом. Остаток растирали с дихлорметаном/гексанами и растворители выпаривали. Операцию повторяли до получения белого твердого вещества. Сушка в вакууме дает 2-хлор-6-[3-(4,4-диметилпентокси)-2-оксопирролидин-1-ил]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксаимид (дигидрохлоридная соль) (125 мг, 94%) в виде белого твердого вещества. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 648,2861, обнаружено 649,4 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,62 мин (способ ЖХ В).

Стадия 7: (14S)-8-{3-[(4,4-диметилпентил)окси]-2-оксопирролидин-1-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1^{11,14}.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 246) и (14S)-8-{3-[(4,4-диметилпентил)окси]-2-оксопирролидин-1-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1^{11,14}.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 247)



В круглодонную колбу на 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, в атмосфере азота загружали 2-хлор-6-[3-(4,4-диметилпентокси)-2-оксопирролидин-1-ил]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксаимид (дигидрохлоридная соль) (125 мг, 0,1731 ммоль), безводный NMP (7 мл) и карбонат калия (465 мг, 3,365 ммоль) (325 меш). Смесь интенсивно перемешивали на сухой бане при 155°C в атмосфере азота в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в охлажденную воду (50 мл) и подкисляли, добавляя хлористоводородную кислоту (1 мл 6 М, 6,000 ммоль) (легкое пенообразование). Полученное твердое вещество фильтровали и недолго сушили на воздухе. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент метанола (от 0% до 5% более 30 мин) в дихлорметане с получением смеси диастереомеров, которые подвергали хиральному разделению СКЖХ

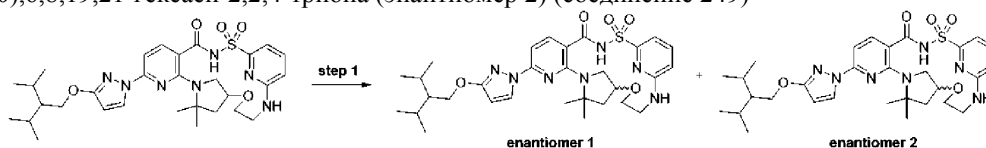
(ChiralCel OJ-H (250×10 мм), колонка 5 мкм; подвижная фаза 24% ацетонитрил/метанол (90:10, 20 mM NH₃), 76% углекислого газа, 10 мл/мин; концентрация 23 мг/мл в ацетонитриле/метаноле (90:10; 20 mM NH₃); объем впрыска 70 мкл, 100 бар), что дает в качестве первого элюируемого диастереомера (14S)-8-{3-[(4,4-диметилпентил)окси]-2-оксопирролидин-1-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 246) (22 мг, 20%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.43 (с, 1H), 7.70 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.56 (т, J=7.8 Гц, 1H), 7.51 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.04 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.96 (broad s, 1H), 6.70 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.24 (т, J=8.2 Гц, 1H), 4.03 (т, J=8.7 Гц, 1H), 3.95-3.87 (br m, 1H), 3.81-3.64 (м, 2H), 3.52 (дт, J=9.2, 6.6 Гц, 1H), 3.12 (ушир. с, 1H), 2.94 (д, J=13.5 Гц, 1H), 2.78-2.61 (м, 1H), 2.42 (дк, J=13.0, 7.9, 6.3 Гц, 1H), 2.11 (broad s, 1H), 1.92 (дк, J=12.3, 8.6 Гц, 1H), 1.85-1.68 (м, 2H), 1.64-1.41 (м, 10H), 1.36-1.13 (м, 4H), 0.87 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 612,3094, обнаружено 613,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,17 мин (способ ЖХ В).

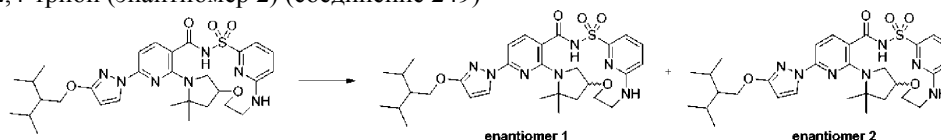
Вторым элюируемым диастереомером был (14S)-8-{3-[(4,4-диметилпентил)окси]-2-оксопирролидин-1-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 247) (21 мг, 19%).

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12.41 (с, 1H), 7.70 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.59-7.51 (м, 2H), 7.04 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.96 (broad s, 1H), 6.70 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.28 (т, J=8.4 Гц, 1H), 3.92 (т, J=9.8 Гц, 2H), 3.83-3.68 (м, 2H), 3.52 (дт, J=9.2, 6.6 Гц, 1H), 3.10 (ушир. с, 1H), 2.94 (ушир. д, J=13.4 Гц, 1H), 2.80-2.59 (м, 1H), 2.48-2.37 (м, 1H), 2.10 (ушир. с, 1H), 1.95-1.68 (м, 3H), 1.64-1.42 (м, 10H), 1.36-1.14 (м, 4H), 0.87 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 612,3094, обнаружено 613,4 (M+1)⁺; Время удерживания: 2,17 мин (метод ЖХ В).

Пример 76: получение 12,12-диметил-8-{3-[3-метил-2-(пропан-2-ил)бутокс]-1H-пиразол-1-ил}-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 248) и 12,12-диметил-8-{3-[3-метил-2-(пропан-2-ил)бутокс]-1H-пиразол-1-ил}-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 249)



Стадия 1: 12,12-диметил-8-{3-[3-метил-2-(пропан-2-ил)бутокс]-1H-пиразол-1-ил}-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 248) и 12,12-диметил-8-{3-[3-метил-2-(пропан-2-ил)бутокс]-1H-пиразол-1-ил}-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 249)



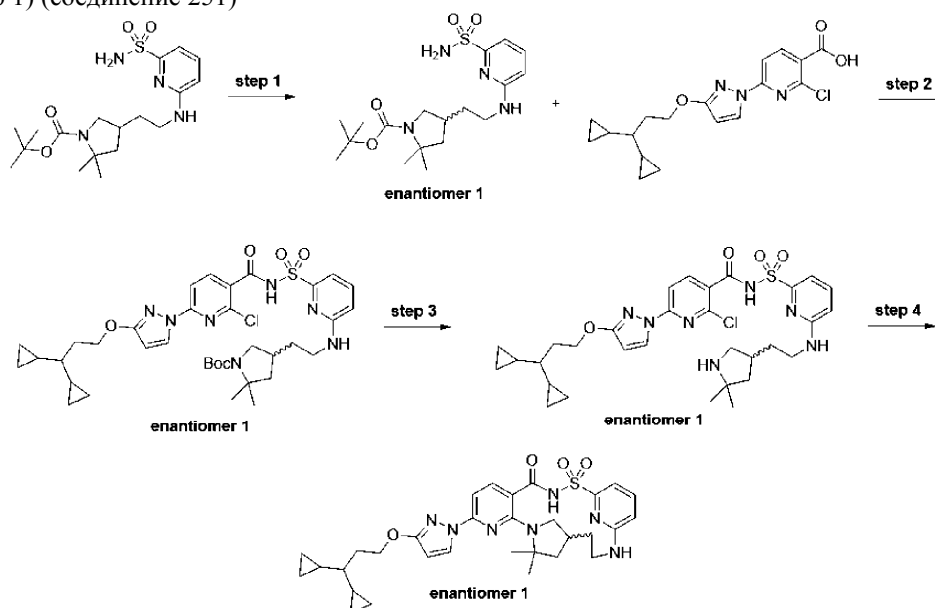
Рацемический 12,12-диметил-8-{3-[3-метил-2-(пропан-2-ил)бутокс]-1H-пиразол-1-ил}-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (60 мг, 0,09612 ммоль) подвергали хиральной СКЖ-хроматографии. Использовался следующий протокол СКЖХ: ChiralPak AS-3 (150× 2,1 мм), 3 мкм; Подвижная фаза 35°C: 30% ацетонитрил:метанола (90:10), 70% диоксида углерода. Первым элюируемым энантиомером был 12,12-диметил-8-{3-[3-метил-2-(пропан-2-ил)бутокс]-1H-пиразол-1-ил}-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 248) (21 мг, 71%). МС-ИЭР m/z расч. 611,289, обнаружено 612,2 (M+1)⁺; время удержания: 2,30 мин (способ ЖХ В).

Вторым элюируемым энантиомером был 12,12-диметил-8-{3-[3-метил-2-(пропан-2-ил)бутокс]-1H-пиразол-1-ил}-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 249) (22 мг, 74%).

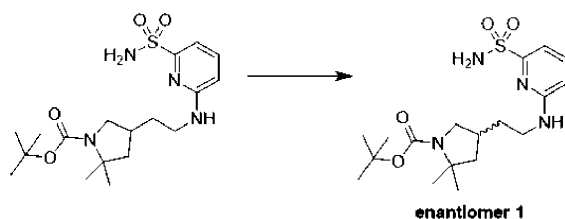
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.56 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.78 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.59 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.10 (т, J=7.4 Гц, 2H), 6.95 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.70 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.11 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.23 (д, J=4.8 Гц, 2H), 4.11 (т, J=8.3 Гц, 2H), 3.88 (т, J=12.0 Гц, 1H), 3.60 (д, J=12.9 Гц, 1H), 3.23 (с, 1H), 3.07 (с, 1H), 2.87 (д, J=9.4 Гц, 1H), 2.08 (дд, J=11.7, 5.9 Гц, 1H), 1.96-1.85 (м, 2H), 1.79 (т, J=10.9 Гц, 1H), 1.58 (д, J=9.2 Гц, 6H), 1.35 (р, J=5.2 Гц, 1H), 0.98 (д, J=6.8 Гц, 6H), 0.92 (д, J=6.8 Гц, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 611,289, найдено 612,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,29 мин (способ ЖХ В).

Пример 77: получение 11-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-7,7-диметил-17λ⁶-тиа-

2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-триона (энантиомер 1) (соединение 251)

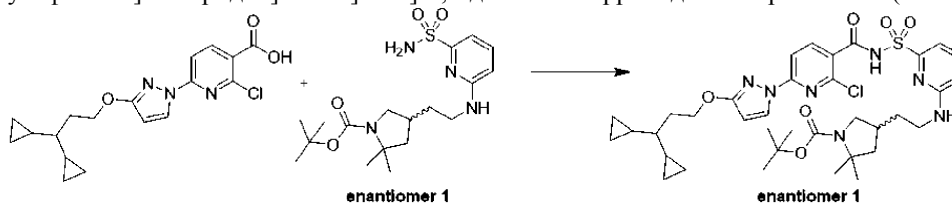


Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилат



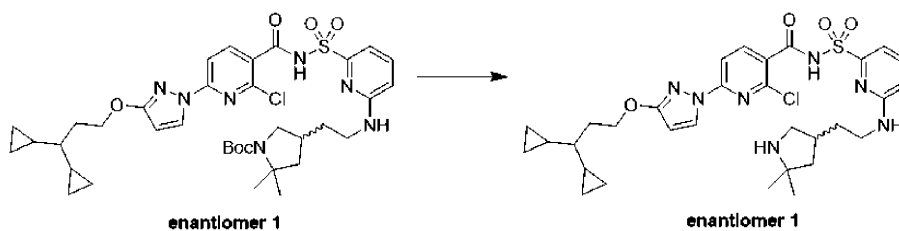
Рацемический трет-бутил 2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилат (1,475 г, 3,701 ммоль) разделяли хиральной СКЖХ с использованием ChiralPak IG (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 32% метанола (без модификатора) / 68% диоксида углерода при 70 мл/мин, давая в качестве первого элюируемого энантиомера трет-бутил 2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилат (энантиомер 1) (670 мг, 91%) в виде белой пены. МС-ИЭР m/z расч. 398,19876, обнаружено 399,3 (M+1)⁺; время удержания: 1,59 мин (способ ЖХ В).

Стадия 2: трет-бутил 4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (энантиомер 1)



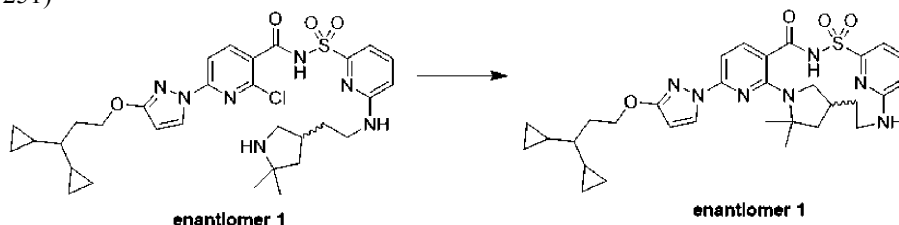
В колбу добавляли 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (147,7 мг, 0,4082 ммоль), перекристаллизированный карбонилдиимидазол (66,2 мг, 0,4083 ммоль) и тетрагидрофуран (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 90 мин. Затем добавляли трет-бутил 2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилат (энантиомер 1) (130 мг, 0,3262 ммоль) с последующим добавлением 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (150 мкл, 1,003 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней. Реакцию фильтровали и очищали посредством ВЭЖХ (градиент 30-99% ацетонитрил: вода с модификатором 0,1% хлористоводородной кислотой) для получения трет-бутил 4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (энантиомер 1) (30,4 мг, 13%). МС-ИЭР m/z расч. 741,30756, обнаружено 742,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,2 мин (способ ЖХ G).

Стадия 3: 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-[[6-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1)



В колбу, содержащую трет-бутил 4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамид]-2-пиридил]амино]этил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (энантиомер 1) (30,4 мг, 0,04095 ммоль) добавляли дихлорметан (3 мл) и трифторуксусную кислоту (125 мкл, 1,622 ммоль). Реакционной смеси давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривали досуха и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-[[6-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамида (энантиомер 1) (24 мг, 91%). МС-ИЭР m/z расч. 641,2551, обнаружено 642,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,76 мин (способ ЖХ В).

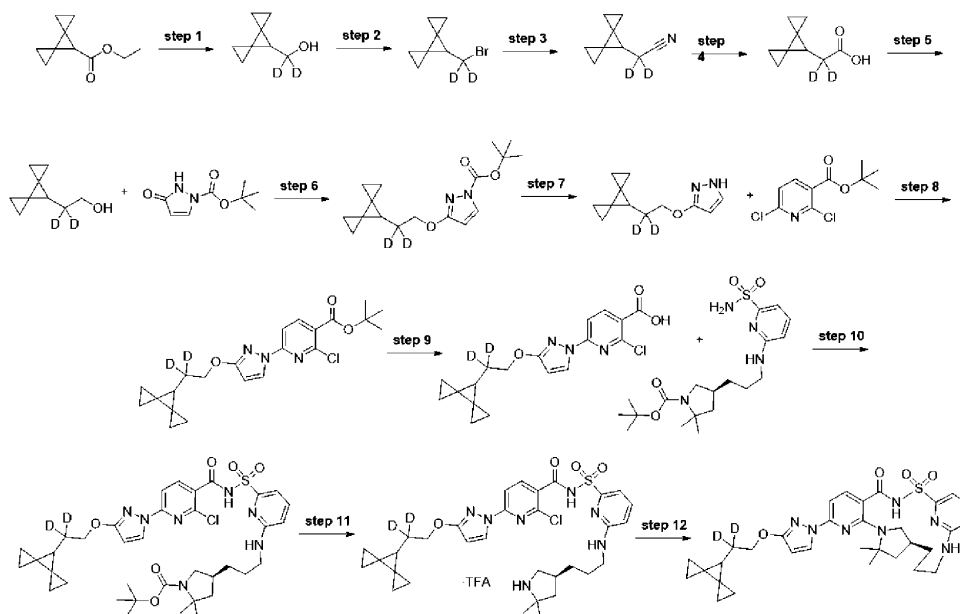
Стадия 4: 11-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-7,7-диметил-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 1) (соединение 251)



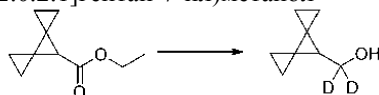
Во флакон добавляли карбонат калия (35 мг, 0,2532 ммоль), фторид цезия (12 мг, 0,07900 ммоль), молекулярные сита 3 Å и раствор 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-[[6-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамида (энантиомер 1) (24 мг, 0,03737 ммоль) в диметилсульфоксиде (1,5 мл). Реакционную смесь помещали на масляную баню при 150°C и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (градиент 10-99% ацетонитрил:вода с модификатором 0,1% хлористоводородной кислотой), получая 11-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-7,7-диметил-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 1) (соединение 251) (9,3 мг, 41%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.45 (с, 1Н), 8.20 (д, $J=2.8$ Гц, 1Н), 7.74 (д, $J=33.0$ Гц, 2Н), 7.17 (с, 1Н), 6.90 (д, $J=8.2$ Гц, 1Н), 6.82 (с, 1Н), 6.10 (д, $J=2.8$ Гц, 1Н), 4.37 (т, $J=6.8$ Гц, 2Н), 2.25 (с, 3Н), 1.90 (к, $J=6.8$ Гц, 4Н), 1.56 (с, 6Н), 1.49 (с, 2Н), 0.68 (dtd, $J=13.4, 8.6, 5.0$ Гц, 2Н), 0.46-0.34 (м, 5Н), 0.30 (ддд, $J=15.8, 8.9, 6.7$ Гц, 1Н), 0.25-0.15 (м, 2Н), 0.09-0.02 (м, 2Н). Два протона скрыты растворителем. МС-ИЭР m/z расч. 605,27844, обнаружено 606,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,3 мин (способ ЖХ В).

Пример 78: получение (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-2,2-дидейтеро-этокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.11,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 252)



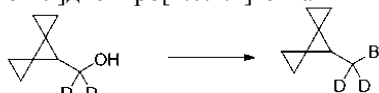
Стадия 1: дидейтеро(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)метанол



Раствор этила диспиро[2.0.2.1]гептан-7-карбоксилат (2,8 г, 16,84 ммоль) в тетрагидрофуране (35 мл) охлаждали на бане со льдом и водой. Дейтерид лития-алюминия (678 мг, 16,14 ммоль) добавляли небольшими порциями в течение 3 мин и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали на бане со льдом и водой, реакционную смесь разбавляли эфиром (40 мл) и медленно гасили добавлением насыщенного водного раствора соли Рошеля (~ 30 мл) до тех пор, пока слои не были четко разделены. Нижний водный слой экстрагировали диэтилэфиром (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением дидейтеро(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)метанола (2,5 г, 98%) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,82 (ушир. с, 1H), 1,62 (с, 1H), 0,87 (м, 4 H), 0,65-0,48 (м, 4 H).

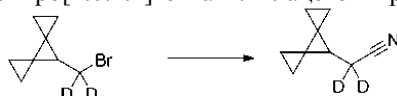
Стадия 2: 7-[бром(дидейтеро)метил]диспиро[2.0.2.1]гептан



К раствору трифенилфосфина (5,3 г, 20,1 ммоль) в дихлорметане (74 мл) в атмосфере азота при -15°C добавляли раствор брома (1,1 мл, 21,3 ммоль) в дихлорметане (9 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали еще 15 мин при -15°C, а затем охлаждали до -30°C. По каплям добавляли раствор дидейтеро(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)метанола (2,5 г, 16,6 ммоль) и пиридина (1,65 мл, 20,5 ммоль) в дихлорметане (18 мл). Смесь нагревали до -5°C, перемешивали в течение 1 ч и выливали в пентан (1 л). Образовавшийся осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали. К остатку добавляли пентан (300 мл), смесь обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая белое твердое вещество, которое снова обрабатывали пентаном (300 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-5% диэтилового эфира в пентане. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при 300 мбар на водяной бане при 30°C с получением 7-[бром(дидейтеро)метил]диспиро[2.0.2.1]гептана (2 г, 58%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 1,88 (с, 1H), 0,8-1,0 (м, 4 H), 0,63-0,72 (м, 2H), 0,48-0,6 (м, 2H).

Стадия 3: 2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илацетонитрил



К раствору 7-[бром(дидейтеро)метил]диспиро[2.0.2.1]гептана (2,3 г, 22,02 ммоль) в диметилсульфоксиде (30 мл) добавляли цианид натрия (753 мг, 27,53 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 часа. Смесь разбавляли солевым раствором (40 мл) и экстрагировали пентаном (2×50 мл). Объединенные слои пентана сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илацетонитрила (1,8 г, 77%) в виде бесцветного

масла.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d) δ 1.68 (с, 1H), 0.8-1.05 (m, 4 H), 0.65-0.8 (м, 2H), 0.54-0.62 (м, 2H).
Стадия 4: 2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илуксусная кислота.



2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илацетонитрил (7,7 г, 56,951 ммоль) растворяли в $\text{CH}_3\text{CwaterD}$ (105 мл) при комнатной температуре. Добавляли дейтероксид натрия (52,2 г, 40% мас., 509,23 ммоль), а затем $\text{CH}_3\text{CwaterD}$ (105 мл). Смесь нагревали при 72°C на масляной бане в атмосфере азота (баллон) в течение 16 ч. Смесь охлаждали на бане с ледяной водой в течение 15 мин. Добавляли D_2O (~ 20 мл). Для экстракции водной смеси использовали эфир (2×50 мл). Водный слой сохраняли и обрабатывали хлористоводородной кислотой (6 н.) до pH ~ 2. Смесь экстрагировали эфиром (3×50 мл). Объединенные эфирные слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илуксусной кислоты (6 г, 65%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d) δ 1,64 (с, 1H), 1,01- 0,73 (м, 4H), 0,67 (ддд, $J=8,3, 4,9, 3,5$ Гц, 2H), 0,58-0,35 (м, 2H).

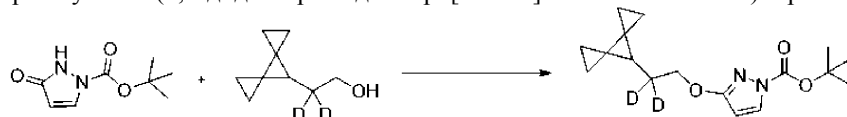
Стадия 5: 2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтанол



Литийалюминийгидрид (2,84 г, 74,827 ммоль) взвешивали в круглодонной колбе и охлаждали на бане с ледяной водой в атмосфере азота (баллон). Добавляли тетрагидрофуран (150 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Затем по каплям в течение 20 мин добавляли 2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илуксусную кислоту (8,1 г, 52,528 ммоль) в растворе тетрагидрофурана (20 мл, 10 мл для промывания). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 ч. Затем его охлаждали на бане с ледяной водой и медленно гасили соевым раствором Рошеля. Добавляли эфир (200 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным эфиром (2×150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтанола (7,5 г, 89%) в виде бледно-желтого масла.

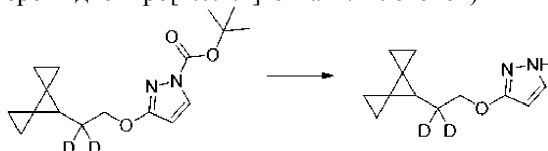
^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d) δ 3,62 (с, 2H), 1,69 (с, 1H), 0,73-1,0 (м, 4 H), 0,60-0,75 (м, 2H), 0,45-0,59 (м, 2H).

Стадия 6: трет-бутил-3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-карбоксилат



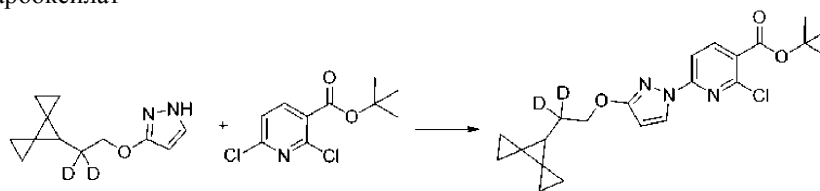
К раствору трет-бутил 5-оксо-1H-пиразол-2-карбоксилата (10,25 г, 55,65 ммоль) и 2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этанола (8,193 г, 58,43 ммоль) в тетрагидрофуране (128,1 мл) добавляли трифенилфосфин (15,33 г, 58,45 ммоль). К смеси медленно по каплям в течение 10 мин добавляли диизопротилазодикарбоксилат (11,82 г, 58,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Тетрагидрофуран удаляли при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексана до 100% этилацетата с получением трет-бутил-3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-карбоксилата (11,57 г, 68%) в виде прозрачного сиропа. МС-ИЭР m/z расч. 306,19125, обнаружено 307,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,8 мин (способ ЖХ А).

Стадия 7: 3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-1H-пиразол



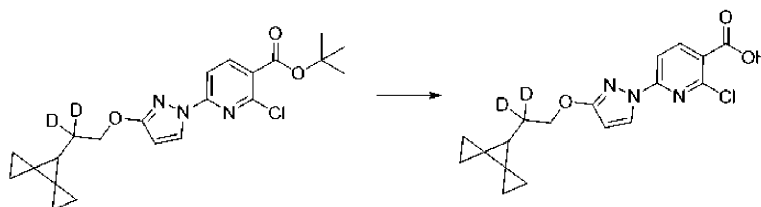
трет-Бутил-3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-карбоксилат (11,57 г, 37,76 ммоль) растворяли в дихлорметане (115,7 мл) с трифторуксусной кислотой (43,64 мл, 566,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали и полученное масло распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водную часть экстрагировали еще два раза этилацетатом, затем органические слои объединяли, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-1H-пиразола (7,789 г, 100%) в виде масла. МС-ИЭР m/z расч. 206,13881, обнаружено 207,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,59 мин (способ ЖХ А).

Стадия 8: трет-бутил-2-хлор-6-[3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



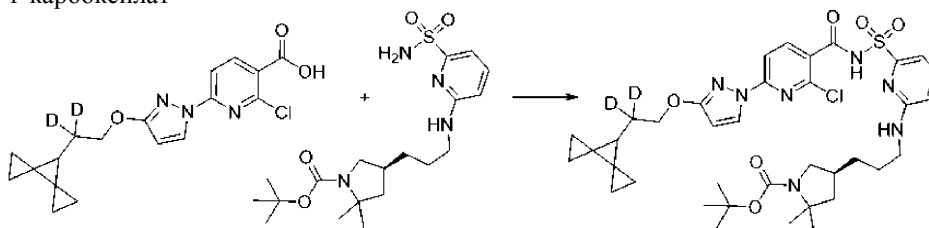
трет-бутил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (9,368 г, 37,76 ммоль), 3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-1Н-пиразол (7,789 г, 37,76 ммоль) и карбонат калия (6,268 г, 45,35 ммоль) объединяли в безводном диметилсульфоксиде (155,8 мл). Добавляли 1,4-дизабиспиро[2.2.2]октан (848 мг, 7,560 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Отфильтровали твердое вещество и промыли водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (15,54 г, 98%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 417,17883, обнаружено 418,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,97 мин (способ ЖХ А).

Стадия 9: 2-хлор-6-[3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



трет-Бутил-2-хлор-6-[3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (15,54 г, 37,18 ммоль) растворяли в дихлорметане (155,4 мл) с трифторуксусной кислотой (42,97 мл, 557,7 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривали, к образовавшемуся твердому веществу добавляли эфир, а затем эфир удаляли при пониженном давлении. Это повторяли еще дважды, в результате чего получали белое твердое вещество, которое перекристаллизовывали из дихлорметана с получением чистого продукта в виде твердого вещества. Продукт оставался в фильтрате, который упаривали, получая грязно-белое твердое вещество, которое растворяли в этилацетате и промывали 5 н. гидроксидом натрия (2х), затем 1 н. хлористоводородной кислотой (1х), затем сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до твердого вещества белого цвета, очищенного методом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС с использованием колонки Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (арт.: 00C-4252-U0-AX), и прогоном с двойным градиентом с подвижной фазой В 20% до 80% в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 mM хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением чистого продукта, который объединяли с первоначально кристаллизованным материалом с получением 2-хлор-6-[3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (10,43 г, 78%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 361,1162, обнаружено 362,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,78 мин (способ ЖХ А).

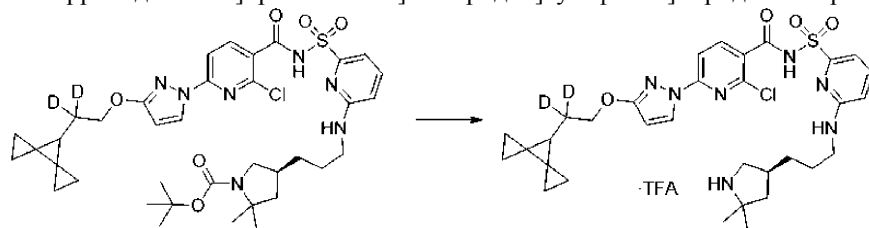
Стадия 10: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



К раствору 2-хлор-6-[3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (2 г, 5,528 ммоль) в тетрагидрофуране (13,66 мл) добавляли карбонилидиимидазол (1,12 г, 6,907 ммоль) (свежеперекристаллизованный из тетрагидрофурана), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл)-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (2,383 г, 5,776 ммоль) в виде раствора в тетрагид-

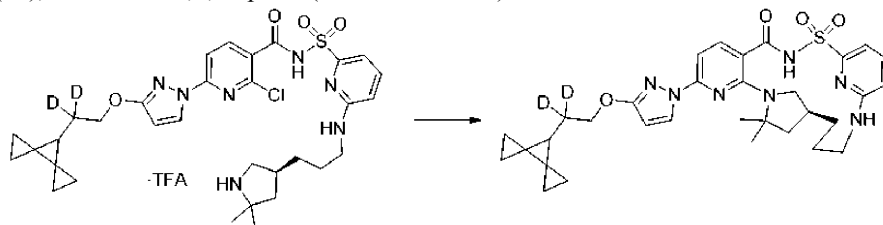
рофуране (5 мл), а затем 1,8-дизабикло[5.4.0]ундец-7-ен (2,594 мл, 17,35 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом, а затем к водному слою добавляли хлористоводородную кислоту (6,178 мл, 6 М, 37,07 ммоль) (рН 1). Слои разделяли, и органический слой промывали водой (1X) и соевым раствором (1X), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до белой пены, которую очищали на колонке с обращенной фазой 275 г C₁₈ элюируя градиентом от 50%-100% ацетонитрил/вода с получением трет-бутил-(4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (3,0854 г, 74%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 755,32007, обнаружено 756,1 (M+1)⁺; время удержания: 0,93 мин (способ ЖХ А).

Стадия 11: 2-хлор-6-[3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксаимид



трет-Бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (3,0854 г, 4,079 ммоль) растворяли в дихлорметане (13,46 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (12,57 мл, 163,2 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Добавляли толуол (50 мл) и смесь упаривали на ротаторном испарителе (водяная баня при 45°C). Снова добавляли толуол (50 мл) и удаляли ротаторным испарением (водяная баня при 45°C), затем сушили в вакууме, получая 2-хлор-6-[3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксаимид (соль трифторацетата) (3,142 г, 100%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 655,26764, обнаружено 656,2 (M+1)⁺; время удержания: 0,65 мин (способ ЖХ А).

Стадия 12: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-2,2-дидейтеро-этокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 252)

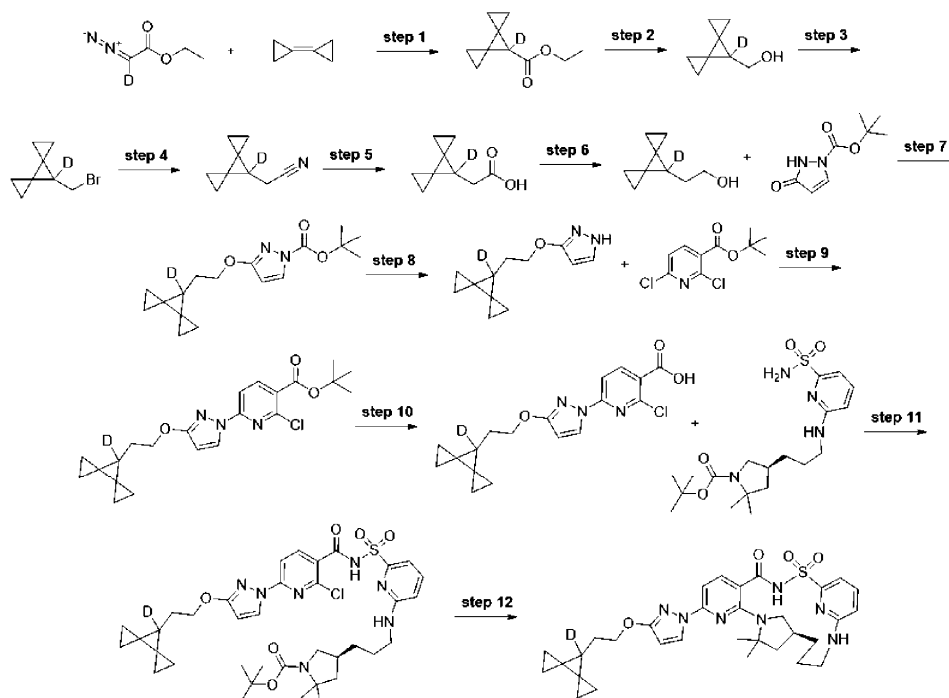


К раствору 2-хлор-6-[3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксаимид (соль трифторацетата) (3,142 г, 4,079 ммоль) в NMP (188,5 мл) добавляли карбонат калия (3,946 г, 28,55 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 150°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли к воде (~ 200 мл), получая грязно-белое твердое вещество. Смесь осторожно подкисляли хлористоводородной кислотой (6,798 мл 6 М, 40,79 ммоль), получая пенную суспензию. Твердое вещество собирали фильтрованием, и влажный отфильтрованный осадок растворяли в этилацетате и промывали соевым раствором (1×) и небольшим количеством 6 н. хлористоводородной кислоты для сохранения прозрачности слоев. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая светло-желтое масло, которое хроматографировали на колонке с обращенной фазой 275 г C₁₈, элюируя смесью 50-100% ацетонитрила/воды, с получением (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-2,2-дидейтероэтокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 252) (2,16 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

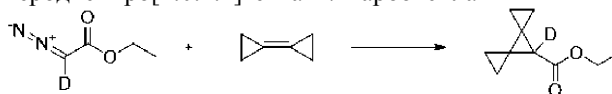
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.50 (с, 1H), 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.58 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.1 Гц, 1H), 6.98 (д, J=8.7 Гц, 1H), 6.91 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.08 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.20 (д, J=1.4 Гц, 2H), 3.92 (д, J=12.9 Гц, 1H), 3.17 (д, J=5.0 Гц, 1H), 2.95 (д, J=13.1 Гц, 1H), 2.69 (д, J=13.8 Гц, 1H), 2.13 (с, 1H), 1.86 (дд, J=11.6, 5.2 Гц, 1H), 1.77 (с, 1H), 1.59 (д, J=7.7 Гц, 6H), 1.51 (с, 3H), 1.46 (с, 1H), 1.38-1.24 (м, 1H), 0.83 (с, 4H), 0.69-0.60 (м, 2H), 0.55-0.44 (м, 2H). МС-

ИЭР m/z расч. 619,29095, обнаружено 620,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,37 мин (способ ЖХ В).

Пример 79: получение (14S)-8-(3-{2-[(7-дейтерио)диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹.14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 253)



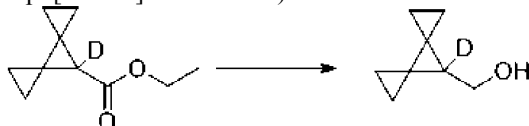
Стадия 1: этил 7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-карбоксилат



Раствор циклопропиленциклопропана (5,3 г, 66,1 ммоль) в дихлорметане (15 мл) охлаждали на бане с ледяной водой. Димер ацетата родия (II) (600 мг, 5,2038 ммоль) добавляли одной порцией. Смесь перемешивали в атмосфере азота при 0-5°C в течение 5 мин. Затем с помощью шприцевого насоса добавляли этил 2-дейтеро-2-диазоацетат (20 мл, 152 ммоль), полученный в соответствии с JACS, 1993, 115, 2239, со скоростью 0,11 мл/ч. Добавление длилось 26 ч. После завершения добавления смесь перемешивали еще 10 мин. Смесь концентрировали до объема 50 мл и фильтровали через слой силикагеля. Прокладку промывали дихлорметаном (200 мл), и объединенный фильтрат концентрировали до объема 50 мл, его снова фильтровали и промывали дихлорметаном (300 мл). Фильтрат концентрировали с получением этил-7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-карбоксилата (9 г, 66,25%) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 4,13 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,39-1,14 (м, 4H), 1,11-0,92 (м, 3H), 0,91-0,67 (м, 4H).

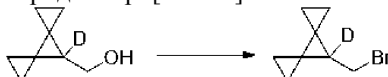
Стадия 2: (7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)метанол



Раствор этил-7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-карбоксилата (9 г, 53,82 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) охлаждали на бане с ледяной водой. Литийалюминийгидрид (2,5 г, 65,78 ммоль) добавляли небольшими порциями в течение 5 мин и смесь перемешивали в атмосфере азота при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали на бане со льдом и водой в течение 5 мин, разбавляли эфиром (200 мл) и медленно гасили добавлением насыщенного водного раствора соли Рошелля (приблизительно 30 мл) до тех пор, пока слои не были четко разделены. Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Объединенные эфирные слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением (7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)метанола (4,7 г, 98%) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 3,72 (с, 2H), 1,00-0,75 (м, 4H), 0,74-0,44 (м, 4H).

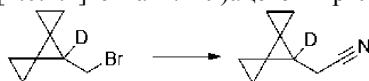
Стадия 3: 7-(бромметил)-7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан



Раствор трифенилфосфина (9,38 г, 35,65 ммоль) в дихлорметане (130 мл) в атмосфере азота охлажда-
дали до -15°C с использованием ацетоновой бани с сухим льдом. Раствор брома (1,85 мл, 35,65 ммоль) в
дихлорметане (17 мл) добавляли в течение 15 мин, и реакционную смесь перемешивали еще 15 мин при -15°C . Смесь охлажда-
ли до -30°C и раствор (7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)метанола (4,5 г, 35,95 ммоль) и пиридина (2,9 мл, 36 ммоль) в дихлорметане (34 мл) добавляли по каплям. Затем смесь нагре-
вали до -5°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в пентан (1 л), в результате
чего образовывался белый осадок. Твердое вещество отфильтровывали через целит и фильтрат концен-
трировали (250 мбар с водяной баней приблизительно 30°C) с получением белого твердого вещества.
Добавляли пентан (300 мл), смесь обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Фильтрат концентрирова-
ли, получая белое твердое вещество, которое снова обрабатывали пентаном (300 мл) и фильтровали.
Фильтрат концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 0-
5% диэтилового эфира в пентане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при 300 мбар на во-
дяной бане при 30°C с получением 7-(бромметил)-7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептана (6,4 г, 95%) в виде
прозрачного масла.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d) δ 3,49 (с, 2H), 1,42-1,17 (м, 2H), 1,12-0,81 (м, 2H), 0,79-0,64 (м, 2H),
0,62-0,43 (м, 2H).

Стадия 4: 2-(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)ацетонитрил



К раствору 7-(бромметил)-7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептана (2,3 г, 22,02 ммоль) в диметилсульфок-
сиде (30 мл) добавляли цианид натрия (753 мг, 27,53 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при
комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли солевым раствором (40 мл) и экстрагировали
пентаном (2×50 мл).

Объединенный слой пентана сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с по-
лучением 2-(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)ацетонитрила (4 г, 87%) в виде прозрачного масла.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d) δ 2,42 (с, 2H), 1,04-0,79 (м, 4H), 0,79-0,65 (м, 2H), 0,65-0,44 (м, 2H).

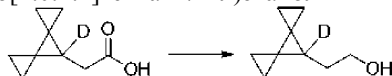
Стадия 5: 2-(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)уксусная кислота



К раствору 2-(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)ацетонитрила (4 г, 29,8 ммоль) в этаноле (60
мл) добавляли раствор гидроксида натрия (12 г, 300 ммоль) в воде (25 мл), и полученный раствор пере-
мешивали при 73°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (~ 40
мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×25 мл). Водную фазу доводили до pH 1 добавлением 6 М
хлористоводородной кислоты и затем экстрагировали диэтиловым эфиром (2×40 мл). Объединенные
эфирные слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 2-(7-
дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)уксусной кислоты (2,6 г, 57%) в виде слегка желтого твердого веще-
ства.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d) δ 2,44 (с, 2H), 1,03-0,73 (м, 4H), 0,75-0,61 (м, 2H), 0,59-0,38 (м, 2H).

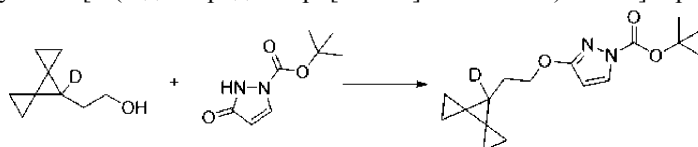
Стадия 6: 2-(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)этанол



Суспензию алюмогидрида лития (836 мг, 22 ммоль) в тетрагидрофуране (35 мл) охлаждали на бане
с ледяной водой. По каплям в течение 10 мин добавляли 2-(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-
ил)уксусную кислоту (2,59 г, 16,9 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл). Смеси давали нагреться до темпе-
ратуры окружающей среды и перемешивали в атмосфере азота в течение 15 ч. Реакционную смесь охла-
ждали на бане со льдом и водой в течение 5 мин, затем разбавляли диэтиловым эфиром (60 мл) и мед-
ленно гасили добавлением насыщенного водного раствора соли Рошелля (~ 40 мл) до тех пор, пока слои
не были четко разделены. Нижний водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Объеди-
ненные эфирные слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом магния, фильтро-
вали и концентрировали с получением 2-(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)этанола (2,4 г, количест-
венный выход) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d) δ 3,63 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,68 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 0,94-0,72 (м, 4H),
0,72-0,57 (м, 2H), 0,57-0,38 (м, 2H).

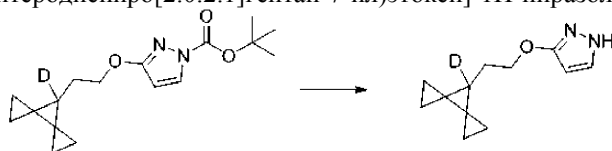
Стадия 7: трет-бутил-3-[2-(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)этокси]пиразол-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-5-оксо-1H-пиразол-2-карбоксилата (1,26 г, 6,84 ммоль) и 2-(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)этанола (1 г, 6,48 ммоль), трифенилфосфина (1,78 г, 6,8 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли по каплям диизопропилазодикарбоксилат (1,34 мл, 7,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя градиент от 100% гексана до 10% этилацетата в гексане, с получением трет-бутил-3-[(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)метокси]пиразол-1-карбоксилата (1,75 г, 80%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 7.82 (д, J=2.9 Гц, 1H), 5.84 (д, J=3.0 Гц, 1H), 4.26 (с, 2H), 1.58 (с, 9H), 1.44 (д, J=6.2 Гц, 2H), 0.93-0.73 (m, 4H), 0.65 (д, J=9.2 Гц, 2H), 0.49 (д, J=8.8 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 306.2, найдено 307.3 (M+1)⁺; Время удержания: 4.85 мин (способ ЖХ Р).

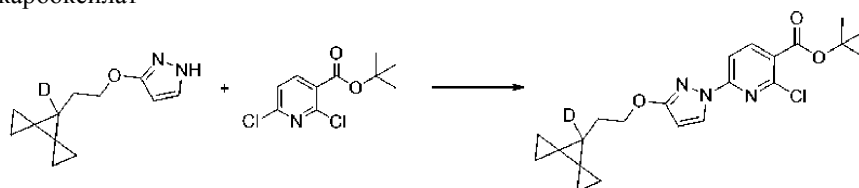
Стадия 8: 3-[2-(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)этокси]-1H-пиразол



К раствору трет-бутил-3-[(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)метокси]пиразол-1-карбоксилата (1,75 г, 5,72 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали, и остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3-[(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)метокси]-1H-пиразола (1,2 г, количественный выход), в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 7.35 (д, J=1.3 Гц, 1H), 5.71 (д, J=1.4 Гц, 1H), 4.12 (т, J=7.8 Гц, 2H), 1.87 (т, J=6.7 Гц, 2H), 0.96-0.73 (m, 4H), 0.70-0.58 (m, 2H), 0.56-0.39 (m, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 205.1, найдено 206.4 (M+1)⁺; Время удержания: 2.95 мин (способ ЖХ Р).

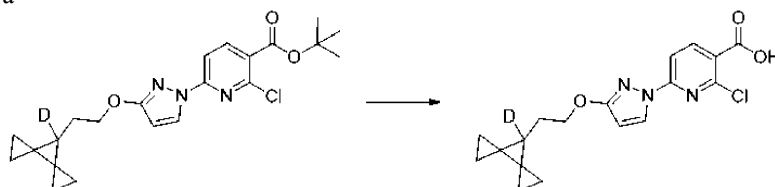
Стадия 9: трет-бутил 2-хлор-6-[3-[2-(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



К смеси трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (1,44 г, 5,8 ммоль) и 3-[(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)метокси]-1H-пиразола (1,2 г, 3,93 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (24 мл) добавляли карбонат калия (965 мг, 6,97 ммоль) и 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (130 мг, 1,16 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь затем разбавляли водой (45 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Полученное белое твердое вещество собрали фильтрацией и промывали водой (2×20 мл). Твердое вещество сушили и очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя градиент от 100% гексанов до 60% этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-[2-(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (1,8 г, количественный выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 8.34 (дд, J=2.9, 1.1 Гц, 1H), 8.18 (дд, J=8.4, 1.1 Гц, 1H), 7.69 (дд, J=8.4, 1.0 Гц, 1H), 5.93 (дд, J=2.9, 1.1 Гц, 1H), 4.24 (с, 2H), 1.74-1.52 (m, 10H), 1.48 (с, 1H), 0.93-0.77 (m, 4H), 0.71-0.60 (m, 2H), 0.55-0.44 (m, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 416.2, найдено 417.5 (M+1)⁺; Время удержания: 4.87 мин (способ ЖХ Р).

Стадия 10: 2-хлор-6-[3-[2-(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота

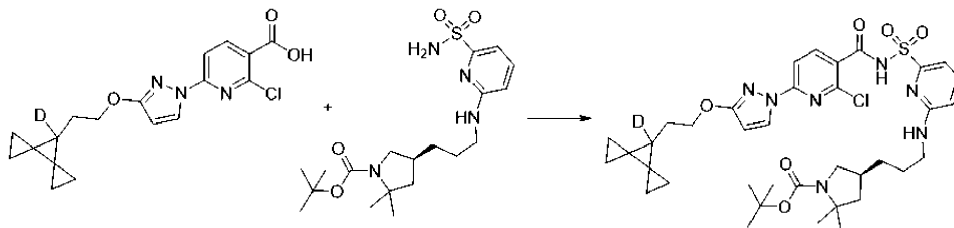


К раствору трет-бутил-2-хлор-6-[3-[2-(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (1,8 г, 4,32 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь концентрировали, и остаток растирали со смесью диэтиловый эфир/пентан (по 20 мл каждого). Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием с получением 2-хлор-6-[3-[2-(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-

7-ил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (1,19 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества.

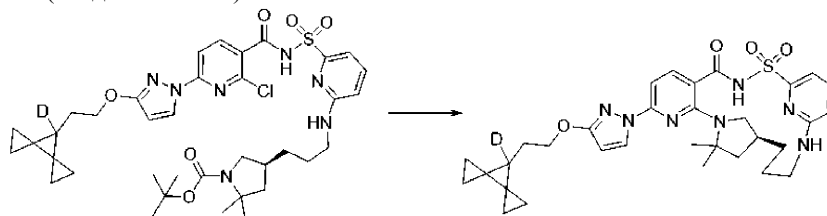
^1H ЯМР (250 МГц, DMSO-d_6) δ 8.46-8.34 (м, 2H), 7.72 (дд, $J=8.4$, 0.8 Гц, 1H), 6.17 (дд, $J=2.9$, 0.8 Гц, 1H), 4.23 (с, 2H), 1.46 (с, 2H), 0.92-0.74 (м, 4H), 0.64 (дд, $J=7.6$, 4.3 Гц, 2H), 0.50 (дд, $J=7.1$, 4.2 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 361,1, обнаружено 361,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 3,85 мин (способ ЖХ Р).

Стадия 11: трет-бутил (4S)-4-[3-[[[2-хлор-6-[3-[2-(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



К раствору 2-хлор-6-[3-[2-(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,2772 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли карбонилдиимидазол (54 мг, 0,3330 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота (баллон) при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[[[6-сульфамоил-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (121 мг, 0,2933 ммоль) с последующим добавлением 1,8-дизабикло[5.4.0]ундец-7-ена (130 мкл, 0,8693 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором хлорида аммония/солевого раствора 1:1. Органические фазы разделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, чтобы получить трет-бутил (4S)-4-[3-[[[2-хлор-6-[3-[2-(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (77 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 754,3138, обнаружено 755,46 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,67 мин (способ ЖХ G).

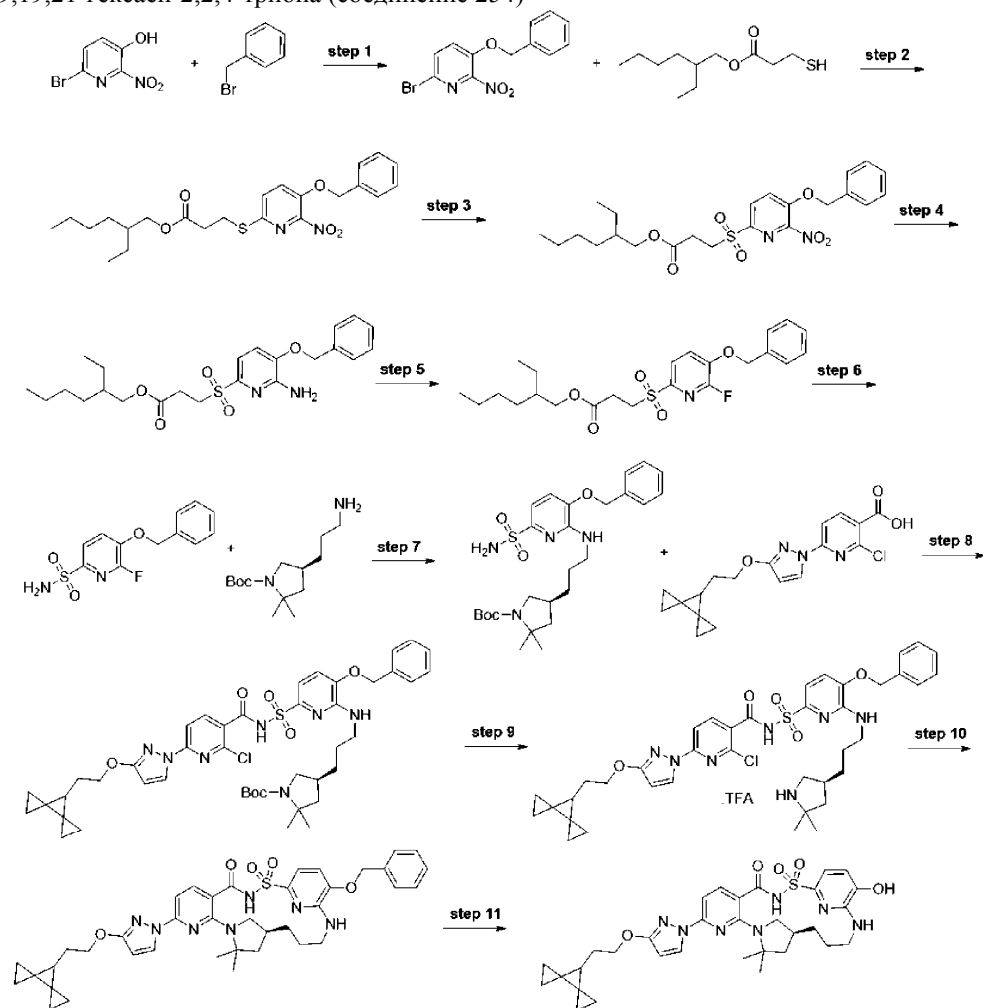
Стадия 12: (14S)-8-(3-{2-[(7-дейтеро)диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 253)



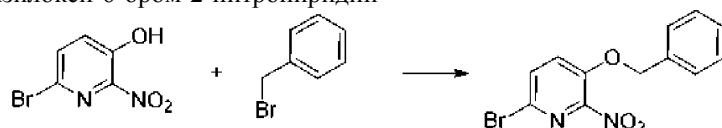
Раствор трет-бутил (4S)-4-[3-[[[2-хлор-6-[3-[2-(7-дейтеродиспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил)этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (77 мг, 0,1019 ммоль) в дихлорметане (400 мкл) и трифторуксусную кислоту (100 мкл, 1,307 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворители удаляли упариванием и полученный остаток растворяли в этилацетате. Промывали 2 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, органический слой собирали и растворитель выпаривали. Полученное густое масло дополнительно сушили в вакууме. Полученный остаток растворяли в диметилсульфоксиде (5 мл), добавляли молекулярные сита 3 Å и реакцию смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (49 мг, 0,3226 ммоль) и карбонат калия (47 мг, 0,3401 ммоль), и реакцию смесь нагревали при 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя двойной градиент от 50-99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (0,05% хлористоводородной кислоты), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением (14S)-8-(3-{2-[(7-дейтеро)диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 253) (26,9 мг, 43%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, chloroform-d) δ 8.18 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 8.05 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.58-7.47 (м, 2H), 7.26 (с, 1H), 6.56 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 5.89 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 4.71 (с, 1H), 4.24 (т, $J=6.8$ Гц, 2H), 3.85 (д, $J=37.1$ Гц, 1H), 3.32 (с, 1H), 3.15 (д, $J=13.6$ Гц, 1H), 3.02 (д, $J=27.8$ Гц, 1H), 2.56 (с, 1H), 2.06 (т, $J=10.0$ Гц, 1H), 1.89 (т, $J=6.8$ Гц, 2H), 1.74-1.37 (м, 10H), 0.85 (к, $J=2.4$ Гц, 4H), 0.75-0.58 (м, 2H), 0.55-0.42 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 618.2847, найдено 619.15 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1.96 мин (способ ЖХ G).

Пример 80: получение (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксипропан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-20-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.11.1,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 254)



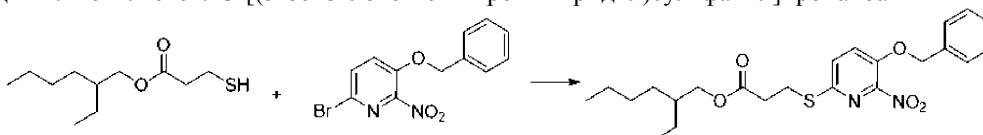
Стадия 1: 3-бензилокси-6-бром-2-нитропиридин



Раствор 6-бром-2-нитропиридин-3-ола (12 г, 54,796 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (100 мл) в атмосфере азота охлаждали на бане с ледяной водой. Гидрид натрия (2,49 г, 62,256 ммоль, 60% в минеральном масле) добавляли одной порцией и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли бензилхлорид (7,5900 г, 6,9 мл, 59,961 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение двух дней. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, гасили водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3×70 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в смеси гептаны/этилацетат 4:1 (50 мл). Полученное твердое вещество фильтровали, промывали гептанами и сушили при пониженном давлении с получением 3-бензилокси-6-бром-2-нитропиридина (13,643 г, 81%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5.23 (с, 2H), 7.33-7.43 (m, 6H), 7.60 (д, J=8.7 Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 307,9797, обнаружено 309,0 (M+1)⁺; Время удержания: 2,155 мин (способ ЖХ I).

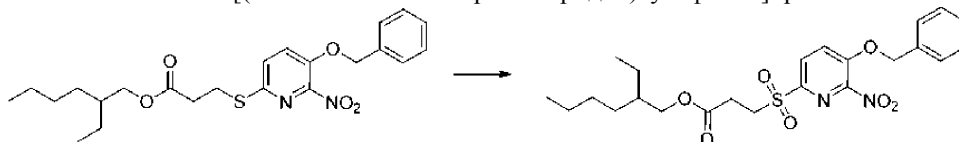
Стадия 2: 2-этилгексил 3-[(5-бензилокси-6-бром-2-нитро-2-пиридил)сульфанил]пропанат



К дегазированному раствору 3-бензилокси-6-бром-2-нитропиридина (13,143 г, 42,518 ммоль) и ди-

зопропилэтиламина (11,130 г, 15 мл, 86,117 ммоль) в сухом толуоле (260 мл) добавляли ксантафос (1,49 г, 2,5751 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (1,155 г, 1,2613 ммоль) и диизопропилэтиламин (11,130 г, 15 мл, 86,117 ммоль). Реакционную смесь снабжали обратным холодильником и перемешивали в течение ночи при 110°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Компаньон загружали гептаном (градиент от 100% гептана до 30% этилацетата в гептане) с получением 2-этилгексил-3-[(5-бензилокси-6-нитро-2-пиридил)сульфанил]пропаноата (18,977 г, 95%). МС-ИЭР m/z расч. 446,1875, обнаружено 447,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,262 мин (способ ЖХ I).

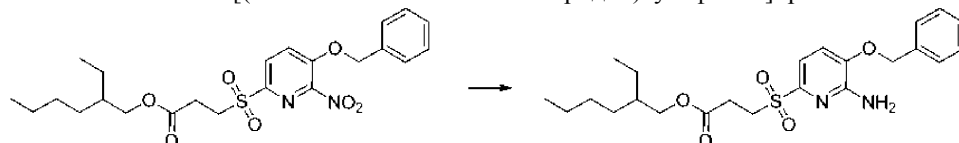
Стадия 3: 2-этилгексил 3-[(5-бензилокси-6-нитро-2-пиридил)сульфонил]пропаноат



М-хлорпербензойную кислоту (19,795 г, 88,326 ммоль) добавляли порциями к раствору 2-этилгексил-3-[(5-бензилокси-6-нитро-2-пиридил)сульфанил]пропаноата (19,65 г, 44,003 ммоль) в дихлорметане (170 мл). Реакция была экзотермической и вещество стало мутным. Реакцию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли этилацетат (200 мл), и реакционную смесь последовательно промывали водным 5% раствором бикарбоната натрия (200 мл) и 0,5 М водным раствором гидроксида натрия (2× 200 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-этилгексил-3-[(5-бензилокси-6-нитро-2-пиридил)сульфонил]пропаноата (20,905 г, 99%) в виде желтого масла.

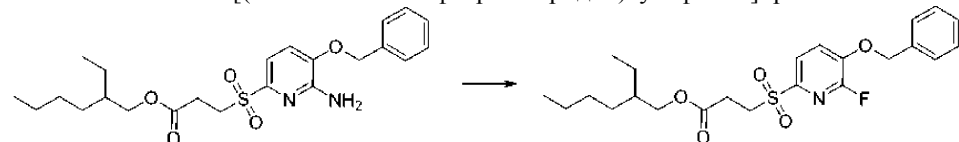
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0.83-0.94 (m, 6H), 1.22-1.32 (m, 6H), 1.50-1.64 (m, 2H), 2.87 (t, J=7.6 Гц, 2H), 3.70 (t, J=7.6 Гц, 2H), 4.01 (dd, J=6.0, 2.2 Гц, 2H), 5.37 (c, 2H), 7.35-7.48 (m, 5H), 7.69 (d, J=8.5 Гц, 1H), 8.22 (d, J=8.5 Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 478,1774, обнаружено 367,1 ($M-C_8H_{16}+1$)⁺; Время удержания: 2,419 мин (способ ЖХ I).

Стадия 4: 2-этилгексил 3-[(6-амино-5-бензилокси-2-пиридил)сульфонил]пропаноат



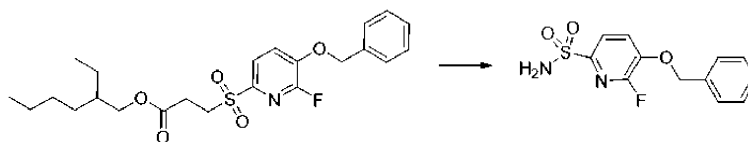
К раствору 2-этилгексил-3-[(5-бензилокси-6-нитро-2-пиридил)сульфонил]пропаноата (6,24 г, 13,039 ммоль) в этаноле (250 мл) и воде (50 мл) добавляли железо (2,525 г, 45,214 ммоль) и хлорида аммония (2,021 г, 37,782 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали дихлорметаном (200 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, разбавляли дихлорметаном (100 мл) и промывали водой (2×50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-этилгексил-3-[(6-амино-5-бензилокси-2-пиридил)сульфонил]пропаноата (6,25 г, количественный выход) в виде масла желтого цвета. МС-ИЭР m/z расч. 448,2032, обнаружено 449,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,565 мин (способ ЖХ N).

Стадия 5: 2-этилгексил 3-[(5-бензилокси-6-фтор-2-пиридил)сульфонил]пропаноат



Раствор 2-этилгексил-3-[(6-амино-5-бензилокси-2-пиридил)сульфонил]пропаноата (6,25 г, 13,933 ммоль) во фтористом водороде в пиридине (71,500 г, 65 мл, 721,45 ммоль) охлаждали до -40°C. Полученный красный раствор обрабатывали нитритом натрия (1,92 г, 27,828 ммоль) и давали ему нагреться до комнатной температуры. Наблюдалось выделение газа, и реакция становилась оранжевой и мутной. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и медленно выливали на лед и воду (400 мл). Смесь нейтрализовали осторожным добавлением водного бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (4×150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, загруженном гептаном (градиент от 100% гептана до 40% этилацетата в гептане), с получением 2-этилгексил-3-[(5-бензилокси-6-фтор-2-пиридил)сульфонил]пропаноат (3,691 г, 59%) в виде желтого масла. МС-ИЭР m/z расч. 451,1829, обнаружено 452,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,648 мин (способ ЖХ O).

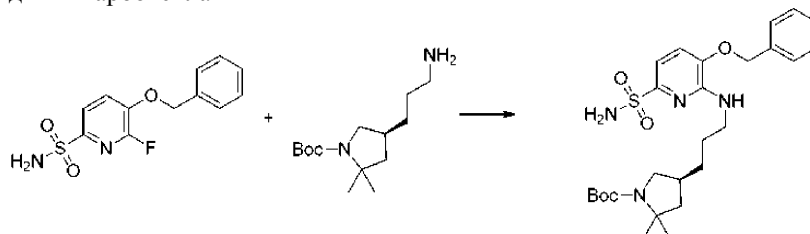
Стадия 6: 5-бензилокси-6-фторпиридин-2-сульфонамид



К раствору 2-этилгексил-3-[(5-бензилокси-6-фтор-2-пиридил)сульфонил]пропаноата (3,09 г, 6,8431 ммоль) в диметилсульфоксиде (19 мл) добавляли 1,8-диазабисцикло (5,4,0) ундец-7-ен (2,0200 г, 2 мл, 13,269 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и добавляли раствор гидросиламин-О-сульфоновой кислоты (3,873 г, 34,246 ммоль) и ацетата натрия (2,246 г, 27,379 ммоль) в воде (12 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, загруженном гептаном (градиент гептан/этилацетат от 100:0 до 50:50), с получением 5-бензилокси-6-фторпиридин-2-сульфонамида (1,58 г, 80%) в виде белого твердого вещества.

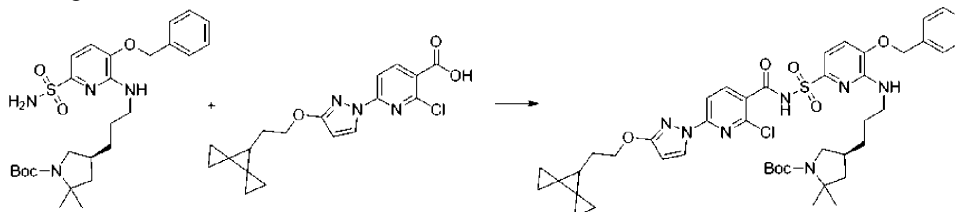
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 5.33 (с, 2H), 7.34-7.52 (m, 7H), 7.79-7.95 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ -83,6 (д, J=12,2 Гц, 1F). МС-ИЭР m/z расч. 282,0474, обнаружено 283,1 (M+1)⁺; время удержания: 2,33 мин (способ ЖХ Н).

Стадия 7: трет-бутил (4S)-4-[3-[(3-бензилокси-6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (4S)-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,7801 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (2,5 мл) добавляли 5-бензилокси-6-фторпиридин-2-сульфонамид (221 мг, 0,7829 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (200 мкл, 1,148 ммоль) в указанном порядке в атмосфере азота. Полученный желтый раствор перемешивали при 85°C в течение 9 ч, затем при 40°C в течение 13 ч. Реакционной смеси давали остыть до температуры окружающей среды, добавляли этилацетат (60 мл) и воду (50 мл). Затем раствор подкисляли 10% лимонной кислотой (10 мл) и слои разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого вязкого материала. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г силикагеля, элюирование с градиентом от 10-60% этилацетата в гексане в течение 30 мин) для получения желаемого трет-бутил (4S)-4-[3-[(3-бензилокси-6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (370 мг, 91%) в виде белой пены. МС-ИЭР m/z расч. 518,2563, обнаружено 519,4 (M+1)⁺; время удержания: 1,75 мин (способ ЖХ В).

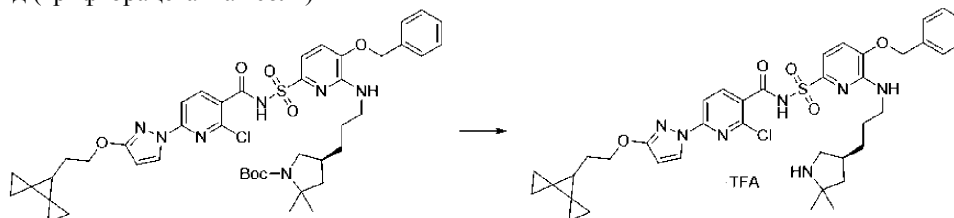
Стадия 8: трет-бутил (4S)-4-[3-[[3-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (150 мг, 0,4169 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (3 мл) добавляли карбонилдимидазол (75 мг, 0,4625 ммоль) и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 2 ч. В реакцию добавляли раствор трет-бутил (4S)-4-[3-[(3-бензилокси-6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (196 мг, 0,3779 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1 мл), затем 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (220 мкл, 1,471 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и воде (10 мл), и смесь медленно подкисляли хлористоводородной кислотой (1,6 мл 1,0 М, 1,600 ммоль) примерно до pH 4,0. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические фазы

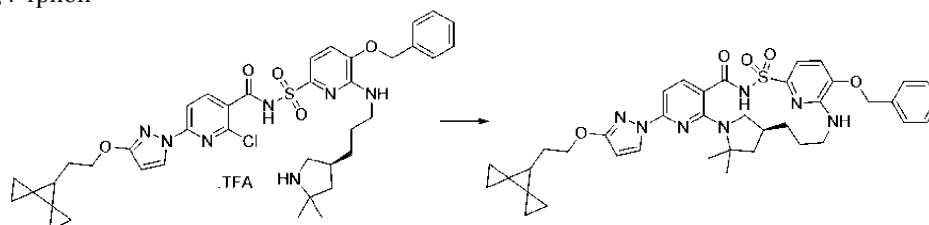
промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал был очищен через хроматографию на силикагеле (колонка с силикагелем 24 г, градиент 0-70% этилацетата в гексане в течение 35 мин) для получения трет-бутил (4S)-4-[3-[[3-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (171 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 859,34937, обнаружено 860,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,49 мин (способ ЖХ G).

Стадия 9: N-[[5-бензилокси-6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль)



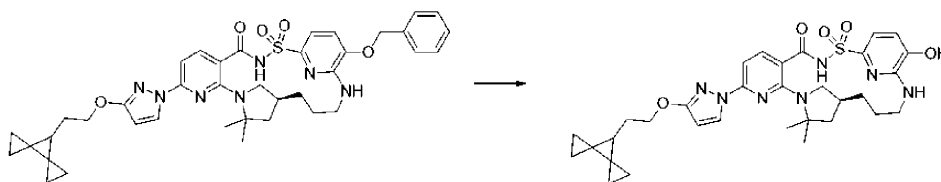
К перемешанному раствору трет-бутил (4S)-4-[3-[[3-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (75 мг, 0,08716 ммоль) в безводном метилхлориде (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (350 мкл, 4,543 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Оранжевый раствор перемешивали в течение 1 ч., затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли толуол (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении досуха. Процесс повторяли еще раз для удаления остаточной трифторуксусной кислоты и, наконец, сушили в вакууме в течение 2 ч с получением неочищенного N-[[5-бензилокси-6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (соль трифторацетата) (66 мг, 87%). Материал переносили непосредственно на следующую стадию без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 759,29694, обнаружено 760,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,43 мин (способ ЖХ B).

Стадия 10: (14S)-20-(бензилокси)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион



Во флакон на 20 мл загружали N-[[5-бензилокси-6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соль трифторацетат) (60 мг, 0,06862 ммоль), карбонат калия (60 мг, 0,4341 ммоль), фторид цезия (21 мг, 0,1382 ммоль) и безводный диметилсульфоксид (4 мл) в указанном порядке. Сосуд продували потоком азота в течение 2 мин, закрывали крышкой и перемешивали при 160°C в течение 15 ч. Реакционной смеси давали остыть до температуры окружающей среды, и гетерогенную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (20 мл) и подкисляли хлористоводородной кислотой (1,0 мл, 1,0 M, 1,000 ммоль). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал был очищен с помощью хроматографии на силикагеле (0%-10% метанол в дихлорметане в течение 30 мин) с получением (14S)-20-(бензилокси)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (41 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 723,3203, обнаружено 724,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,27 мин (способ ЖХ G).

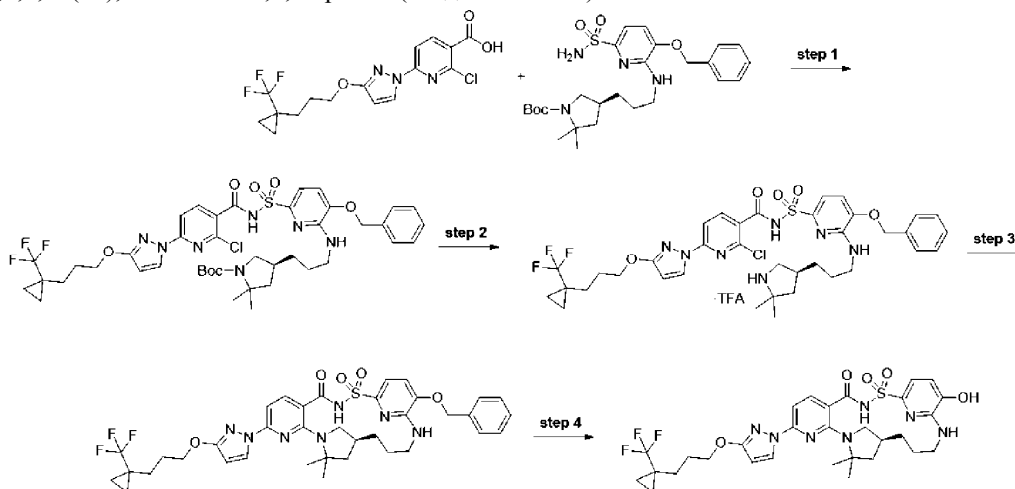
Стадия 11: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-20-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 254)



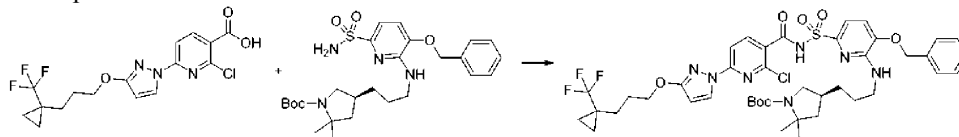
К перемешиваемому раствору (14S)-20-(бензилокси)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (30 мг, 0,04144 ммоль) в безводном метаноле (6 мл) добавляли 10% Pd на угле (влажный, Degussa) (16 мг, 0,01503 ммоль) в атмосфере азота. Гетерогенную смесь перемешивали в атмосфере водорода (из баллона) в течение 2,5 ч при температуре окружающей среды. Баллон с водородом удаляли, колбу продували азотом и черную гетерогенную реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1,5 мл) и фильтровали через дисковый фильтр для шприца Whatman из ПТФЭ 0,45 мкм. Образец очищали с использованием препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС[колонка Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (арт.: 00C-4252-U0-AX), (прогон с двойным градиентом от 30% до 99% ацетонитрила в воде в течение 15 мин (без модификатора)] с получением (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-20-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 254) (20 мг, 75%) в виде бледно-сине-зеленого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Methanol-d₄) δ 8.24 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.82 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.19 (д, J=7.8 Гц, 1H), 6.97 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.89 (д, J=7.8 Гц, 1H), 5.94 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.24 (т, J=6.6 Гц, 2H), 4.04 (т, J=13.2 Гц, 1H), 3.37-3.32 (м, 1H), 3.14 (дт, J=13.6, 4.4 Гц, 1H), 2.86 (т, J=10.4 Гц, 1H), 2.30-2.13 (м, 1H), 1.88 (к, J=6.7 Гц, 4H), 1.78-1.66 (м, 2H), 1.66 (с, 3H), 1.63-1.60 (м, 1H), 1.60 (с, 3H), 1.48 (т, J=6.6 Гц, 1H), 1.44-1.33 (м, 1H), 0.92-0.78 (м, 4H), 0.66 (дд, J=8.7, 4.6, 3.3 Гц, 2H), 0.56-0.47 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 633,2733, обнаружено 634,4 (M+1)⁺; время удержания: 1,9 мин (способ ЖХ G).

Пример 81: получение (14S)-20-гидрокси-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 255)



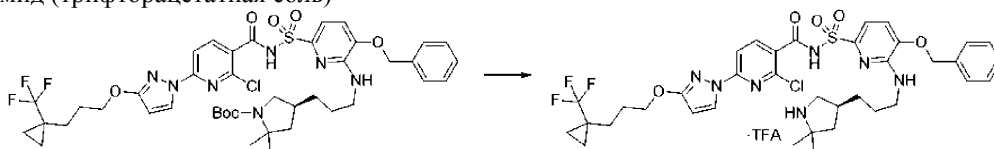
Стадия 1: трет-бутил (4S)-4-[3-[[3-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору 2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (150 мг, 0,3849 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (3 мл) добавляли карбонилдимидазол (68 мг, 0,4194 ммоль) и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 2 ч. В эту реакцию добавляли раствор трет-бутил (4S)-4-[3-[[3-бензилокси-6-сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (180 мг, 0,3470 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1 мл), затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (200 мкл, 1,337 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и воде (10 мл), и

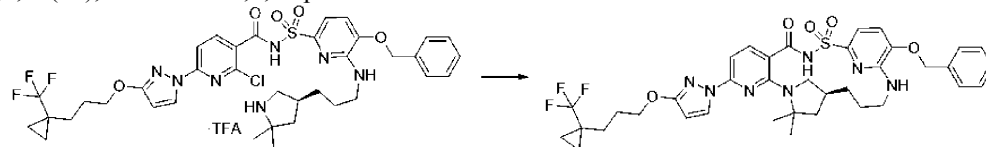
смесь медленно подкисляли хлористоводородной кислотой (1,5 мл, 1,0 М, 1,500 ммоль) примерно до pH 4,0. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетата в гексане от 0% до 70% в течение 35 мин) для получения трет-бутил (4S)-4-[3-[[3-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамид]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (170 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 889,3211, обнаружено 890,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,32 мин (способ ЖХ G).

Стадия 2: N-[[5-бензилокси-6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль)



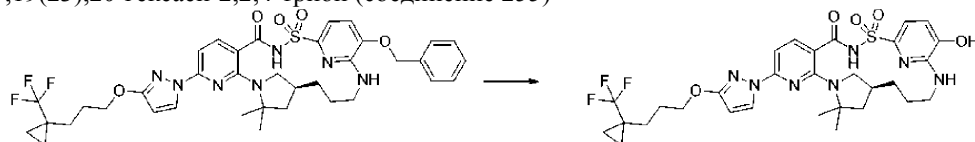
К перемешанному раствору трет-бутил (4S)-4-[3-[[3-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамид]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (80 мг, 0,08985 ммоль) в безводном метилхлориде (2,0 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (350 мкл, 4,543 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Оранжевый раствор перемешивали в течение 1 ч, а затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли толуол (20 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении досуха. Процесс повторяли еще раз для удаления остаточной трифторуксусной кислоты и, наконец, сушили *in vacuo* в течение 2 ч для получения неочищенного N-[[5-бензилокси-6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (соль трифторацетата) (81 мг, 100%). Материал переносили непосредственно на следующую стадию без какой-либо очистки. МС-ИЭР m/z расч. 789,2687, обнаружено 790,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,9 мин (способ ЖХ B).

Стадия 3: (14S)-20-(бензилокси)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



Во флакон на 20 мл загружали N-[[5-бензилокси-6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (80 мг, 0,08846 ммоль), карбонат калия (75 мг, 0,5427 ммоль), фторид цезия (27 мг, 0,1777 ммоль) и безводный диметилсульфоксид (5 мл) в указанном порядке. Сосуд продували потоком азота в течение 2 мин, закрывали крышкой и перемешивали при 160°C в течение 15 ч. Реакционной смеси давали остыть до температуры окружающей среды, и гетерогенную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (20 мл) и подкисляли хлористоводородной кислотой (1,5 мл, 1,0 М, 1,500 ммоль). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0%-10% метанол в градиенте дихлорметана в течение 30 мин), получая (14S)-20-(бензилокси)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (55 мг, 82%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 753,29205, обнаружено 754,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,11 мин (способ ЖХ G).

Стадия 4: (14S)-20-гидрокси-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 255)

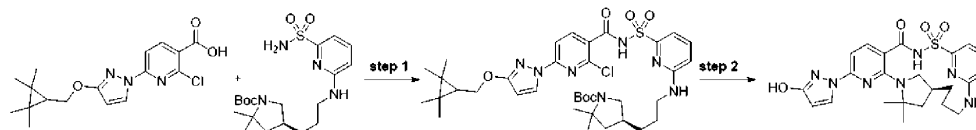


К перемешиваемому раствору (14S)-20-(бензилокси)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-

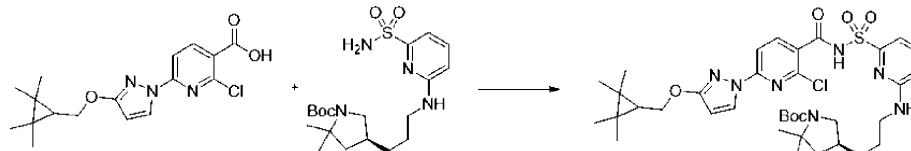
(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (42 мг, 0,05572 ммоль) в безводном метаноле (5 мл) добавляли 10% Pd на угле (влажный, Degussa) (8 мг, 0,007517 ммоль) в атмосфере азота. Гетерогенную смесь перемешивали в атмосфере водорода (из баллона) в течение 2,5 ч при температуре окружающей среды. Баллон с водородом удаляли, колбу продували азотом и черную гетерогенную реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1,5 мл) и фильтровали через дисковый фильтр для шприца Whatman из ПТФЭ 0,45 мкм. Образец очищали с использованием препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС[колонка Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (арт.: 00C-4252-U0-AX), (прогон с двойным градиентом от 30% до 99% ацетонитрила в воде в течение 15 мин (без модификатора)]с получением (14S)-20-гидрокси-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 255) (27 мг, 72%) в виде бледно-сине-зеленого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Methanol-d₄) δ 8.25 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.82 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.19 (д, J=7.8 Гц, 1H), 6.98 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.89 (д, J=7.8 Гц, 1H), 5.97 (д, J=2.9 Гц, 1H), 4.24 (т, J=6.1 Гц, 2H), 4.03 (т, J=12.8 Гц, 1H), 3.42-3.32 (м, 1H), 3.14 (дт, J=13.9, 4.4 Гц, 1H), 2.85 (с, 1H), 2.32-2.09 (м, 1H), 1.99-1.83 (м, 4H), 1.80-1.74 (м, 2H), 1.74-1.66 (м, 2H), 1.66 (с, 3H), 1.63-1.60 (м, 1H), 1.59 (с, 3H), 1.40 (дд, J=13.3, 10.1 Гц, 1H), 0.98-0.92 (м, 2H), 0.69 (ддд, J=6.0, 4.2, 3.0 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 663,24506, обнаружено 664,4 (M+1)⁺; время удержания: 1,7 мин (способ ЖХ Г).

Пример 82: получение (14S)-8-(3-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 256)

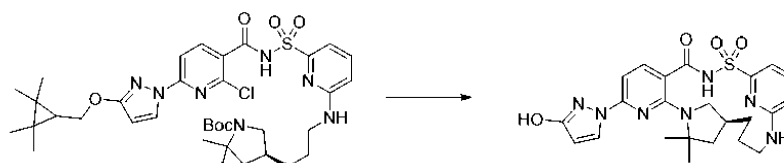


Стадия 1: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,5717 ммоль) и карбонилдиимидазол (116 мг, 0,7154 ммоль) (свежеперекристаллизованный из тетрагидрофурана, промытый холодным эфиром и высушенный в высоком вакууме) объединяли в тетрагидрофуране (2 мл) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (275 мг, 0,6666 ммоль) с последующим добавлением 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (500 мкл, 3,343 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным хлоридом аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, сушили (сульфатом магния), фильтровали и концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (172 мг, 40%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 743,3232, обнаружено 744,45 (M+1)⁺; время удержания: 0,97 мин (способ ЖХ А).

Стадия 2: (14S)-8-(3-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 256)

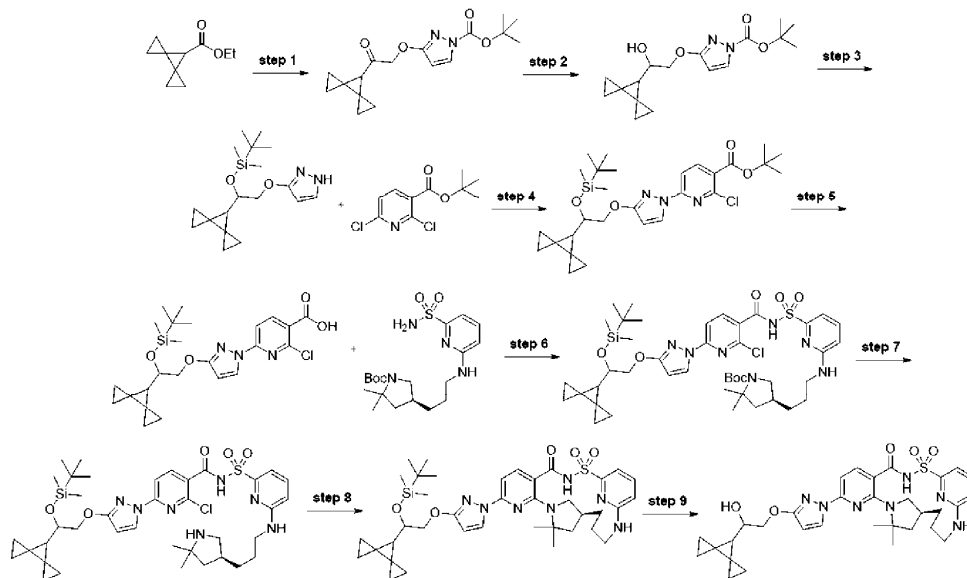


Раствор трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата

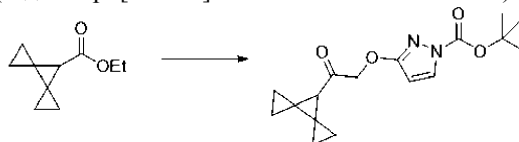
(172 мг, 0,2311 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) и трифторуксусной кислоте (500 мкл, 6,534 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворители удаляли, а остаток растворяли в этилацетате. Промывали 2 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, органический слой собирали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в диметилсульфоксиде (10 мл), добавляли молекулярные сита 3 Å и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (115 мг, 0,7571 ммоль) и карбонат калия (107 мг, 0,7742 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, и к фильтрату добавляли насыщенный раствор хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой с использованием колонки Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (арт.: 00C-4252-U0-AX), и двойной градиент от 30% до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 mM хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил. Скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением (14S)-8-(3-гидрокси-1Н-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹.14.05.10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 256) (19,5 мг, 17%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.58 (с, 1H), 10.63 (с, 1H), 8.22 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.87 (д, J=7.8 Гц, 1H), 7.65 (с, 1H), 7.13 (д, J=6.9 Гц, 1H), 6.94 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.79 (с, 1H), 6.00 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.02 (д, J=12.8 Гц, 1H), 3.27 (д, J=5.2 Гц, 1H), 3.04 (д, J=13.3 Гц, 1H), 2.90-2.73 (m, 0H), 2.18 (д, J=4.1 Гц, 1H), 1.95 (дд, J=11.7, 5.2 Гц, 1H), 1.86 (s, 0H), 1.70 (с, 3H), 1.66 (д, J=13.3 Гц, 5H), 1.61 (с, 3H), 1.49-1.36 (m, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 497,1845, обнаружено 498,33 (M+1)⁺; время удержания: 1,47 мин (способ ЖХ В).

Пример 83: получение (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-2-гидроксиэтокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹.14.05.10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 257)



Стадия 1: трет-бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-оксоэтокси)пиразол-1-карбоксилат

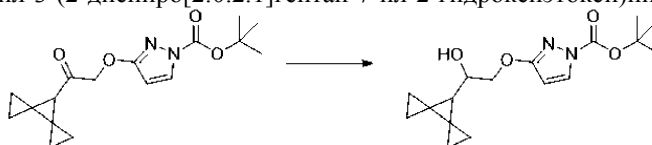


Раствор n-BuLi (16 мл 2,5 М в гексане, 40,000 ммоль) добавляли к раствору диизопропиламина (4,0432 г, 5,6 мл, 39,957 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл), который предварительно охлаждали до -30°C (колба 1). Смесь перемешивали в течение 20 мин на бане с ледяной водой перед охлаждением до -78°C. В отдельной колбе растворяли этилдиспиро[2.0.2.1]гептан-7-карбоксилат (1,66 г, 9,9869 ммоль) в 100 мл тетрагидрофурана. Добавляли хлор(иод)метан (8,8112 г, 3,7 мл, 48,956 ммоль) и раствор охлаждали до -78°C в баллоне с азотом (колба 2). Содержимое колбы 1 переносили через канюлю в течение ~15 мин (очень быстро по каплям) в колбу 2. Полученную смесь дополнительно перемешивали при -78°C в течение 1 ч. По каплям добавляли смесь уксусной кислоты/тетрагидрофурана (15 мл/15 мл). Баню с сухим льдом удаляли и смеси позволяли нагреться до ~0°C. Затем его распределяли между водой и этилацетатом. Слои разделяли и водный слой еще раз промывали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концен-

трировали. Остаток растворяли в N,N-диметилформамиде (15 мл) при комнатной температуре. Добавляли трет-бутил-3-гидрокси-пиразол-1-карбоксилат (810 мг, 4,3976 ммоль), затем карбонат калия (1,25 г, 9,0445 ммоль) и йодид калия (62 мг, 0,3735 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 48 ч. Затем его охлаждали до комнатной температуры и разбавляли смесью этилацетат/вода (по 30 мл каждого). Слои разделяли, и водный слой еще раз экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 5% до 40% этилацетата в гексане. Был получен желаемый продукт (менее полярный изомер) трет-бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-оксоэтокси)пиразол-1-карбоксилат (620 мг, 47%) в виде белого твердого вещества.

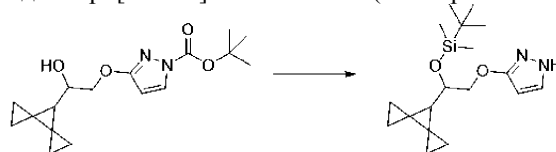
¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 7.85 (с, 1H), 5.96 (с, 1H), 4.95 (с, 2H), 2.62 (с, 1H), 1.60 (s 9H), 1.34-1.16 (м, 2H), 1.14-0.63 (м, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 318.158, найдено 319.5 (M+1)⁺; Время удержания: 3.59 мин (способ ЖХ Р).

Стадия 2: трет-бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-гидроксиэтокси)пиразол-1-карбоксилат



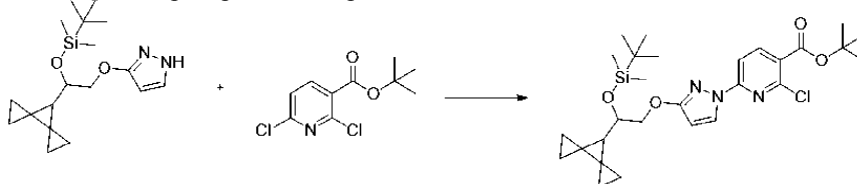
трет-бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-оксоэтокси)пиразол-1-карбоксилат (620 мг, 1,7527 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) и смесь охлаждали в ванне с ледяной водой. Добавляли боргидрид натрия (66,309 мг, 0,0702 мл, 1,7176 ммоль). Через 5 мин добавляли метанол (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем гасили насыщенным водным хлоридом аммония и распределяли между этилацетатом и водой (по 20 мл каждого). Слои разделяли, и органический слой фильтровали через подушку безводного сульфата натрия и концентрировали. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, трет-бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-гидроксиэтокси)пиразол-1-карбоксилат (600 мг, 91%). МС-ИЭР m/z расч. 320,1736, обнаружено 321,3 (M+1)⁺; время удержания: 3,44 мин (способ ЖХ Р).

Стадия 3: трет-бутил-[1-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-(1H-пиразол-3-илокси)этокси]диметилсилан



трет-бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-гидроксиэтокси)пиразол-1-карбоксилат (300 мг, 0,8896 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и смесь перемешивали в бане с ледяной водой под баллоном с азотом. Добавляли 2,6-лутидин (686,96 мг, 0,75 мл, 6,3469 ммоль), а затем ТВДМСОТf (1,2408 г, 1,1 мл, 4,6001 ммоль). Смесь перемешивали 30 мин. Добавляли еще 2,6-лутидин (551 мг, 0,6 мл, 5 ммоль), а затем ТВДМСОТf (1,2408 г, 1,1 мл, 4,6001 ммоль). Смесь перемешивали в течение 12 ч. Затем его разбавляли дихлорметаном (40 мл) и обрабатывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (30 мл). Слои разделяли, и слой дихлорметана сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0% до 30% этилацетата в гексане, чтобы получить трет-бутил-[1-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-(1H-пиразол-3-илокси)этокси]диметилсилан (300 мг, 81%) в виде бесцветного масла. МС-ИЭР m/z расч. 334,2077, обнаружено 335,6 (M+1)⁺; время удержания: 4,55 мин (способ ЖХ Р).

Стадия 4: трет-бутил-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси]пиразол-1-ил]-2-хлор-пиридин-3-карбоксилат

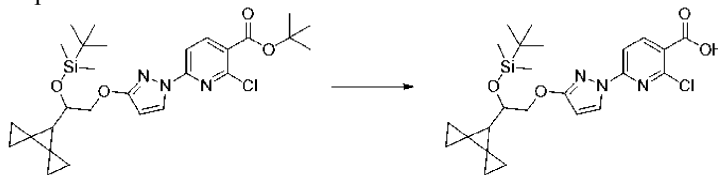


трет-Бутил-[1-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-(1H-пиразол-3-илокси)этокси]диметилсилан (300 мг, 0,8071 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (8 мл) при комнатной температуре. Добавляли трет-бутил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (210 мг, 0,8464 ммоль), затем карбонат калия (138 мг, 0,9985 ммоль) и 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (18 мг, 0,1605 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли этилацетат (~ 25 мл), а затем воду (~ 20 мл). Слои разделяли, и водный слой еще раз экстрагировали (~ 20 мл) этилацетатом. Объединенные органические слои концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% этилацетата в гексане, с получением трет-бутил-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-

илэтокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксилат (490 мг, 100%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 8,35 (дд, J=2,8, 0,9 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=8,4, 0,9 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,4, 0,9 Гц, 1H), 5,93 (дд, J=2,9, 0,9 Гц, 1H), 4,17 (дд, J=5,5, 0,9 Гц, 2H), 4,01-3,80 (м, 1H), 1,78-1,43 (м, 13H), 1,38-1,16 (м, 4H), 1,15-0,45 (м, 22H), 0,20-0,01 (м, 6H).

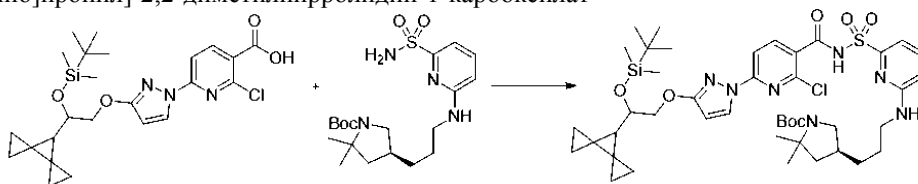
Стадия 5: 6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоновая кислота



трет-Бутил 6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксилат (200 мг, 0,3296 ммоль) растворяли в дихлорметане (4 мл) и охлаждали на бане с ледяной водой. Добавляли триэтиламин (200,11 мг, 0,2756 мл, 1,9776 ммоль), а затем ТВДМСОТf (609,88 мг, 2,3072 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и разбавляли дихлорметаном (10 мл). Добавляли воду (~ 10 мл) и слои разделяли. Слой дихлорметана концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0%-10% метанола/дихлорметана, с получением 6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 22%).

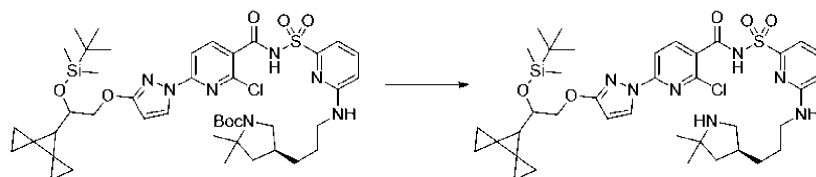
¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 8,49-8,17 (м, 2H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,94 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,16 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,89 (дт, J=8,6, 5,4 Гц, 1H), 1,65 (т, J=7,6 Гц, 1H), 1,12-0,41 (м, 19H), 0,06 (д, J=2,2 Гц, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 489,1851, обнаружено 490,7 (M+1)⁺; время удержания: 4,53 мин (способ ЖХ Р).

Стадия 6: трет-бутил-(4S)-4-[3-[[6-[[6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоновую кислоту (750 мг, 1,5304 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) при комнатной температуре под баллоном с азотом. Добавляли карбонилдиимидазол (345 мг, 2,0851 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. В отдельную колбу отвешивали и добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[[6-[[6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (695 мг, 1,6847 ммоль) и тетрагидрофуран (5 мл), а затем 1,8-диазабикло[5.4.0]ундец-7-ен (249,90 мг, 0,25 мл, 1,6087 ммоль). Затем смесь активированной кислоты переносили в раствор 1,8-диазабикло[5.4.0]ундец-7-ена с помощью пипетки. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем смесь концентрировали, переносили в этилацетат (~ 30 мл) и промывали соевым раствором. Органическую фракцию сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента 25-80% этилацетата в гексанах, что дает трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (500 мг, 35%) в виде масла. МС-ИЭР m/z расч. 883,3889, обнаружено 884,8 (M+1)⁺; время удержания: 5,39 мин (способ ЖХ Р).

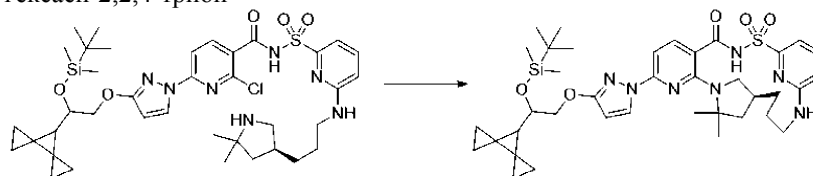
Стадия 7: 6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси]пиразол-1-ил]-2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид



трет-Бутил (4S)-4-[3-[[6-[[6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (500 мг, 0,5370 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл) и охлаждали на бане с ледяной водой. Добавляли триэтиламин (232,32 мг, 0,3200 мл, 2,2500 ммоль), а затем по

каплям добавляли ТВДМСОТf (1,1510 г, 1,0000 ммоль, 4,2672 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч, а затем разбавляли дихлорметаном (~ 20 мл) и гасили насыщенным водным бикарбонатом натрия (20 мл). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-5% метанола в дихлорметане с получением 6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси]пиразол-1-ил]-2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамида (310 мг, 70%). МС-ИЭР m/z расч. 783,3365, обнаружено 785,0 (M+1)⁺; время удержания: 3,29 мин (способ ЖХ Р).

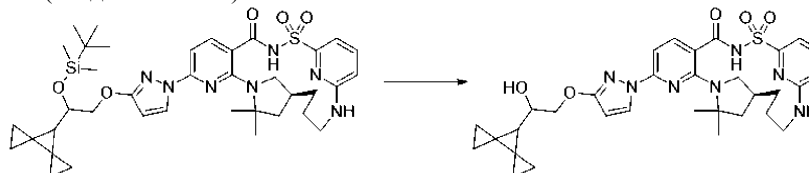
Стадия 8: (14S)-8-(3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси}-1H-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион



6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси]пиразол-1-ил]-2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамида (310 мг, 0,3952 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (40 мл). Добавляли карбонат калия (329 мг, 2,3805 ммоль), а затем молекулярные сита (0,3952 ммоль). Смесь дегазировали и защищали под баллоном азота. Затем его нагревали на масляной бане при 140°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли соевым раствором (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью короткого слоя силикагеля, элюируя этилацетатом, с получением (14S)-8-(3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси}-1H-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (170 мг, 55%) (170 мг, 55%).

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.08 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.67-7.42 (м, 2H), 7.33 -7.19 (с, 1H), 6.57 (д, J=7.7 Гц, 1H), 5.90 (д, 1H), 4.69 (с, 1H), 4.17 (д, J=5.4 Гц, 2H), 4.02-3.73 (м, 2H), 3.54 -2.88 (м, 3H), 2.61 (м, 1H), 2.05 (м, 1H), 1.77 -1.40 (м, 8H), 1.26 (с, 6H), 1.11-0.45 (м, 17H), 0.08 (2s, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 747.3598, найдено 748.8 (M+1)⁺; Время удержания: 4.9 мин (способ ЖХ Р).

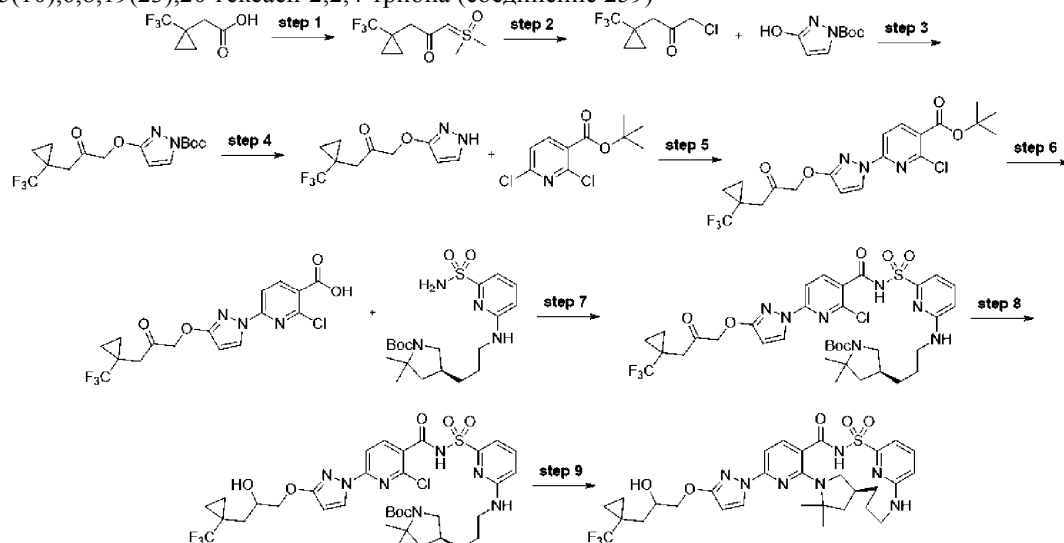
Стадия 9: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-2-гидроксиэтокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 257)



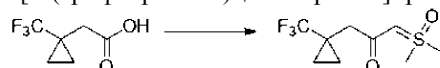
(14S)-8-(3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси}-1H-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (170 мг, 0,2273 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) в пластиковой бутылке и охлаждали на бане с ледяной водой. Добавляли 70% фтороводород-пиридин (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре и снова охлаждали на бане с ледяной водой. Добавляли еще одну порцию 70% -ного фтористого водорода-пиридина (~ 0,5 мл) и смесь перемешивали 10 мин, удаляя баню с ледяной водой. Добавляли третью порцию 70% мас./мас. фторида водорода с пиридином (~ 0,5 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем ее разбавляли этилацетатом (30 мл) и соевым раствором (20 мл). Слои разделяли и органические слои концентрировали под вакуумом. Ближе к концу удаления растворителя наблюдался белый осадок. Остаток обрабатывали смесью этилацетата и воды (по 30 мл каждого) и оставляли при комнатной температуре на ~ 2 часа. Слои разделяли, органический слой концентрировали, а остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-5% метанола в дихлорметане, с получением (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-2-гидроксиэтокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 257) (63 мг, 44%).

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.03 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.65-7.36 (м, 2H), 7.18 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.55 (д, J=8.0 Гц, 1H), 5.94 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.71 (с, 1H), 4.38-4.03 (м, 3H), 4.03-3.70 (м, 2H), 3.33 (т, J=8.8 Гц, 1H), 3.25-2.89 (м, 2H), 2.56 (с, 2H), 2.05 (с, 2H), 1.62 (м, 6H, overlapping with water peak), 1.38 -1.16 (м, 4H), 1.08 (д, J=8.6, 4.1 Гц, 1H), 1.04-0.76 (м, 5H), 0.67 (д, J=12.8 Гц, 4H). МС-ИЭР m/z расч. 633,2733, обнаружено 634,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,87 мин (способ ЖХ Р).

Пример 84: получение (14S)-8-(3-{2-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.11.1,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 259)



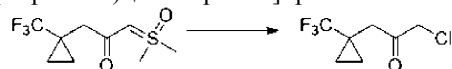
Стадия 1: диметил {2-оксо-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропилиден}-λ⁶-сульфанон



В реакционный сосуд добавляли 2-[1-(трифторметил)циклопропил]уксусную кислоту (3,0 г, 17,85 ммоль) и растворяли в дихлорметане (30 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли N, N-диметилформамид (50 мкл, 0,6457 ммоль) и оксалилхлорид (1,9 мл, 21,78 ммоль). Полученную реакционную смесь сначала перемешивали в течение 2 ч при 0°C, позволяя нагреться до комнатной температуры в течение этого периода. Затем летучие вещества удаляли с помощью роторного испарителя (вакуум установлен на 100 мбар, водяная баня при 20°C) с получением желаемого чистого хлорангидрида кислоты. Раствор хлорангидрида использовали напрямую без дополнительной очистки. В отдельном сосуде добавляли иодид триметилсульфония (12,2 г, 55,44 ммоль) и растворяли в тетрагидрофуране (30 мл). Добавляли трет-бутоксид калия (6,2 г, 55,25 ммоль) в виде 1 М раствора в тетрагидрофуране, и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли хлорангидрид, полученный выше, в виде раствора в тетрагидрофуране (30 мл), поддерживая температуру ниже 5°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К смеси добавляли целит, затем фильтровали через целит (промывание твердых веществ этилацетатом и концентрирование летучих веществ путем роторного испарения). Полученную смесь промывали водой в делительной воронке и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные этилацетатные слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением диметил ({2-оксо-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропилиден})-λ⁶-сульфанона (1,9 г, 44%) в виде масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3.39 (s, 6H), 2.99 (s, 1H), 2.40 (s, 2H), 1.01 (d, J=2.0 Гц, 2H), 0.94-0.81 (m, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 242.05884, найдено 243.2 (M+1)⁺; Время удержания: 0.72 мин (способ ЖХ E).

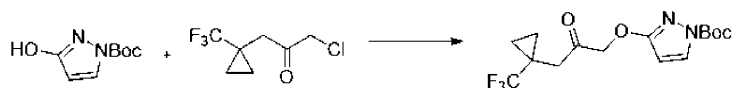
Стадия 2: 1-хлор-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-2-он



В круглодонную колбу на 100 мл добавляли в атмосфере азота диметил({2-оксо-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропилиден})-λ⁶-сульфанон (1,9 г, 7,843 ммоль), растворенный в сухом тетрагидрофуране (16,0 мл), и затем добавляли хлористоводородную кислоту (4М в диоксане) (2,5 мл 4 М, 10,00 ммоль). Полученную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 3 ч. Растворитель выпаривали в вакууме (130 мбар и водяная баня при 20°C) и полученный остаток распределяли между этилацетатом и водой, затем добавляли немного солевого раствора и разделяли слои. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме (100 мбар, водяная баня при 30°C) с получением 1-хлор-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-2-она (1,57 г, 100%) в виде оранжевого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,70 (с, 2H), 2,04 (с, 2H), 1,17-1,05 (м, 2H), 0,85 (тт, J=3,8, 2,8, 2,2 Гц, 2H).

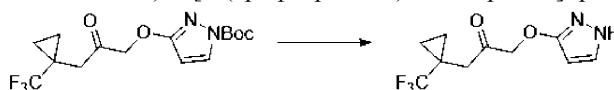
Стадия 3: трет-бутил 3-[2-оксо-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-карбоксилат



В колбу на 100 мл, заполненную азотом, добавляли трет-бутил-3-гидрокси-пиразол-1-карбоксилат (1,20 г, 6,515 ммоль), карбонат калия (1,81 г, 13,10 ммоль) и йодид натрия (11 мг, 0,07339 ммоль), растворенный в N,N-диметилформамиде (15 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли 1-хлор-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-2-он (1,57 г, 7,827 ммоль) в виде раствора в N,N-диметилформамиде (10 мл). Полученную смесь нагревали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный солевой раствор. Материал экстрагировали этилацетатом (2×150 мл), объединяли органические слои, промывали водой (2×150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Оранжевый остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 60% этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-3-[2-оксо-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-карбоксилат (700 мг, 31%) в виде светло-желтого масла.

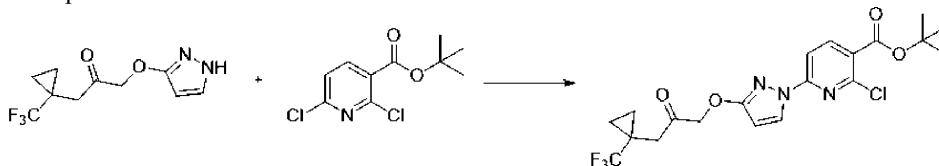
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.86 (д, J=2.8 Гц, 1H), 5.96 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.93 (с, 2H), 2.77 (с, 2H), 1.60 (с, 9H), 1.15-1.07 (м, 2H), 0.91-0.86 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 348.1297, найдено 349.2 (M+1)⁺; Время удержания: 1.73 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 4: 1-(1H-пиразол-3-илокси)-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-2-он



К раствору трет-бутил-3-[2-оксо-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-карбоксилата (700 мг, 2,010 ммоль) в дихлорметане (14 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3,1 мл, 40,24 ммоль) и смесь перемешивали 1 час. Растворитель удаляли, полученное масло упаривали и сушили в вакууме, получая светло-желтое твердое вещество. Твердое вещество растворяли в этилацетате, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и разделяли слои. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(1H-пиразол-3-илокси)-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-2-она (498 мг, 100%). МС-ИЭР m/z расч. 248,07726, обнаружено 249,2 (M+1)⁺; Время удержания: 1,11 мин (способ ЖХ Е).

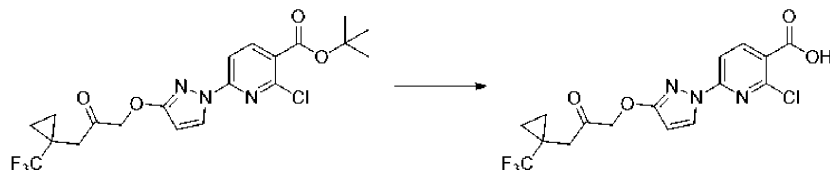
Стадия 5: трет-бутил 2-хлор-6-[3-[2-оксо-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



трет-Бутил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (497 мг, 2,003 ммоль), 1-(1H-пиразол-3-илокси)-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-2-он (498 мг, 2,006 ммоль) и карбонат калия (625 мг, 4,522 ммоль) объединяли в безводном диметилсульфоксиде (14 мл). Добавляли 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (45 мг, 0,4012 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (16 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Полученную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой (3×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Оранжевый остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 60% этилацетата в гексанах, с получением светло-желтого масла, которое затем сушили в вакууме, получая трет-бутил-2-хлор-6-[3-[2-оксо-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (500 мг, 54%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.38 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.18 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.59 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.04 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.87 (с, 2H), 2.79 (с, 2H), 1.62 (с, 10H), 1.14-1.09 (м, 2H), 0.85 (д, J=3.0, 1.7 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 459.11728, найдено 460.2 (M+1)⁺; Время удержания: 2.21 мин (способ ЖХ Е).

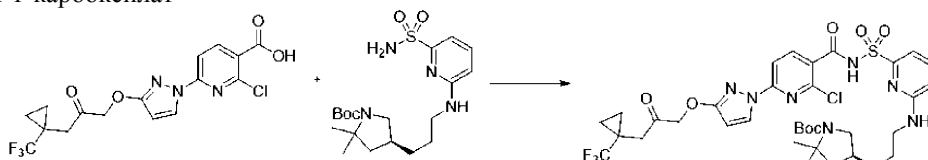
Стадия 6: 2-хлор-6-[3-[2-оксо-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[2-оксо-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (500 мг, 1,087 ммоль) растворяли в дихлорметане (11 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане. К смеси медленно добавляли хлористоводородную кислоту (1,5 мл 4М в диоксане, 6,000 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительно хлористоводородную кислоту (5,5

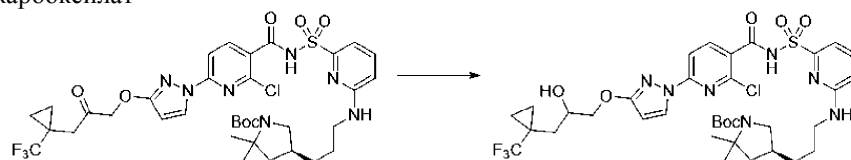
мл 4М в диоксане, 22,00 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при 0°C, затем 2 часа при комнатной температуре. Добавляли дополнительное количество хлористоводородной кислоты (5,435 мл 4М в диоксане, 21,74 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до белого твердого вещества, которое затем суспендировали в диэтиловом эфире, фильтровали и снова суспендировали в диэтиловом эфире. Твердое вещество собирали фильтрованием под вакуумом и сушили под вакуумом в течение 20 часов с получением 2-хлор-6-[3-[2-оксо-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (237,5 мг, 54%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 403,05466, обнаружено 404,2 (M+1)⁺; Время удержания: 1,59 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 7: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-оксо-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



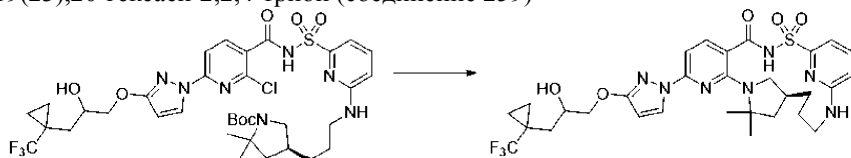
2-Хлор-6-[3-[2-оксо-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (166 мг, 0,4112 ммоль) и карбонилдиимидазол (75 мг, 0,4625 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (4,0 мл) и перемешивали в течение 110 мин при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-оксо-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (187 мг, 0,4533 ммоль) с последующим добавлением безводного 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (160 мкл, 1,070 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, упаривали и затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата, а затем на второй колонке с силикагелем, используя градиент от 100% дихлорметана до 15% метанола в дихлорметане, чтобы получить трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-оксо-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (173,7 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 797,25854, обнаружено 798,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,21 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 8: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-оксо-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (80 мг, 0,1002 ммоль) в метаноле (1,25 мл) в атмосфере азота и добавляли боргидрид натрия (10 мг, 0,2643 ммоль), порциями, чтобы контролировать значительное вскипание. После завершения добавления (которое заняло 1 мин) реакционная смесь представляет собой раствор. Реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе, затем разбавляли этилацетатом и промывали водой (2×20 мл), а затем соевым раствором (1×). Органический слой затем отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток сушили в вакууме, получая трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (80 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 799,2742, обнаружено 800,3 (M+1)⁺; Время удержания: 2,15 мин (способ ЖХ Е).

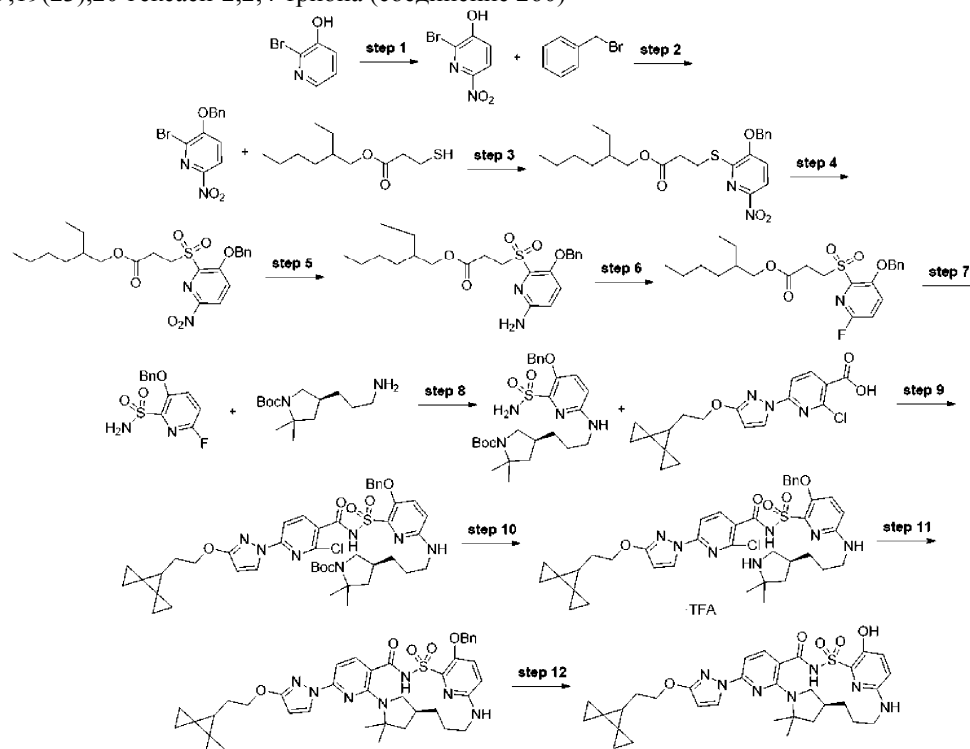
Стадия 9: (14S)-8-(3-{2-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 259)



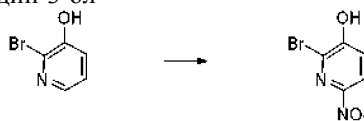
В колбу, содержащую трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпиетролин-1-карбоксилат (80 мг, 0,09996 ммоль), добавляли ди-хлорметан (2,5 мл) и хлористоводородную кислоту (500 мкл 4М в диоксане, 2,000 ммоль). После 90 мин перемешивания смесь упаривали досуха, затем разбавляли эфиром (5 мл) и повторно концентрировали на ротаторном испарителе. Затем остаток разбавляли эфиром (5 мл) и снова концентрировали на ротаторном испарителе. Сушили в вакууме в течение ночи до остатка, который объединяли с карбонатом калия (139 мг, 1,006 ммоль), молекулярными ситами 3 Å и диметилсульфоксидом (3,5 мл) во флаконе, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 155°C и перемешивали в течение 4 ч. Охлаждали до комнатной температуры и смесь фильтровали, разбавляли этилацетатом и промывали водой (2×20 мл), а затем - соевым раствором. Органический слой дополнительно промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением (14S)-8-(3-{2-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 259) (27,91 мг, 42%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.49 (с, 1H), 8.22 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.82 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.58 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.99 (с, 1H), 6.92 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.13 (д, J=2.8 Гц, 1H), 5.03 (с, 1H), 4.10 (дд, J=4.9, 2.4 Гц, 2H), 3.97 (д, J=4.7 Гц, 2H), 3.16 (с, 1H), 2.95 (д, J=13.4 Гц, 1H), 2.73-2.65 (м, 1H), 2.47-2.29 (м, 1H), 2.13 (с, 1H), 1.98 (дд, J=13.7, 3.4 Гц, 1H), 1.86 (дд, J=11.6, 3.6 Гц, 1H), 1.77 (с, 1H), 1.70-1.63 (м, 1H), 1.61 (с, 3H), 1.57 (д, J=12.4 Гц, 2H), 1.52 (с, 3H), 1.37-1.27 (м, 1H), 1.01-0.90 (м, 2H), 0.90-0.78 (м, 2H). MS-ИЭР m/z расч. 663,24506, обнаружено 664,4 (M+1)⁺; время удержания: 1,88 мин (способ ЖХ E).

Пример 85: получение (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1Н-пиразол-1-ил]-22-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 260)



Стадия 1: 2-бром-6-нитропиридин-3-ол

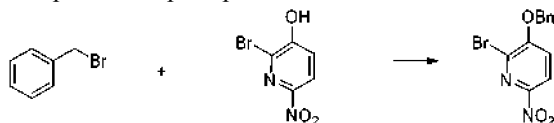


К раствору 2-бромпиридин-3-ола (46 г, 264,38 ммоль) в серной кислоте (230 мл) добавляли азотную кислоту (24,989 г, 17,685 мл, 277,60 ммоль) (70%) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 48 ч, затем выливали в холодную воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (150 мл) и соевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией (силикагель, от 0% до 20% этилацетата в гептане) с

получением 2-бром-6-нитропиридин-3-ола (9,2 г, 16%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.24 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.54 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.37 (br.s., 1H). МС-ИЭР m/z расч. 217,9327, обнаружено 221,0 ($M+1$) $^+$; время удержания: 1,492 мин (способ ЖХ N).

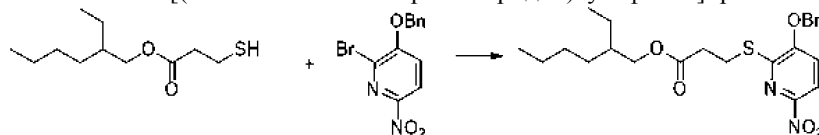
Стадия 2: 3-бензилокси-2-бром-6-нитропиридин



Раствор 2-бром-6-нитропиридин-3-ола (9 г, 41,097 ммоль) в диметилформамиде (60 мл) добавляли по каплям к раствору гидрида натрия (2 г, 50,005 ммоль) при 0°C в диметилформамиде (30 мл). Через 30 мин добавляли бензилбромид (7,4776 г, 5,2 мл, 43,720 ммоль), охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Неочищенную смесь разбавляли водой (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×75 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×75 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток растирали в смеси этилацетат/гептан (9/1) (50 мл), затем фильтровали и промывали дополнительным количеством этилацетата/гептана (9/1) (50 мл) с получением 3-бензилокси-2-бром-6-нитропиридина (8,7 г, 68%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.90 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.30-7.59 (m, 5H), 5.43 (с, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 307,9797, обнаружено 311,0 ($M+1$) $^+$; время удержания: 1,956 мин (способ ЖХ S).

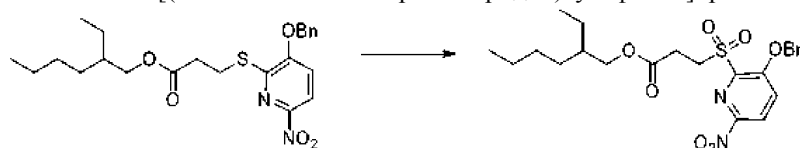
Стадия 3: 2-этилгексил 3-[(3-бензилокси-6-нитро-2-пиридил)сульфанил]пропаноат



К раствору 3-бензилокси-2-бром-6-нитропиридина (14,5 г, 46,908 ммоль), ксантфоса (1,7 г, 2,9380 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,35 г, 1,4743 ммоль) в толуоле (300 мл) добавляли 2-этилгексил-3-сульфанилпропаноат (11,5 г, 52,666 ммоль) с последующим добавлением N, N-диизопропилэтиламина (12,614 г, 17 мл, 97,599 ммоль). Полученный раствор откачивали и снова заполняли азотом три раза, а затем нагревали с обратным холодильником при 110°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (75 мл). Объединенные фильтраты концентрировали и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетата в гептанах от 0% до 15%) с получением 2-этилгексил-3-[(3-бензилокси-6-нитро-2-пиридил)сульфанил]пропаноата (20 г, 95%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.94 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.32-7.51 (m, 5H), 7.09-7.17 (m, 1H), 5.25 (с, 2H), 3.97-4.12 (m, 2H), 3.51 (т, $J=6.9$ Гц, 2H), 2.89 (т, $J=6.8$ Гц, 2H), 1.51-1.67 (m, 1H), 1.20-1.43 (m, 8H), 0.81-0.96 (m, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 446,1875, обнаружено 447,2 ($M+1$) $^+$; время удержания: 4,181 мин (способ ЖХ T).

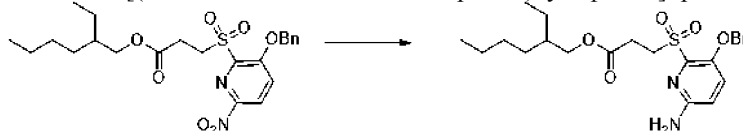
Стадия 4: 2-этилгексил 3-[(3-бензилокси-6-нитро-2-пиридил)сульфонил]пропаноат



М-хлорпербензойную кислоту (21 г, 77% мас./мас. в тетрагидрофуране, 93,703 ммоль) медленно добавляли к раствору 2-этилгексил-3-[(3-бензилокси-6-нитро-2-пиридил)сульфанил]пропаноата (20 г, 44,787 ммоль) в дихлорметане (400 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при данной температуре в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали, и смесь промывали 10% раствором тиосульфата натрия (150 мл), 5% раствором бикарбоната натрия (2×100 мл), водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-этилгексил-3-[(3-бензилокси-6-нитро-2-пиридил)сульфонил]пропаноата (20,5 г, 96%) в виде твердого вещества желтого цвета.

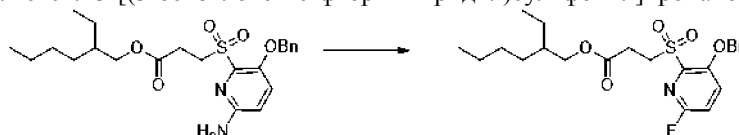
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.39 (д, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.64 (д, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.31-7.52 (m, 5H), 5.45 (с, 2H), 4.03 (дд, $J=5.7, 2.5$ Гц, 2H), 3.89-4.00 (m, 2H), 3.04 (т, $J=7.5$ Гц, 2H), 1.50-1.66 (m, 1H), 1.22-1.41 (m, 8H), 0.83-0.95 (m, 6H).

Стадия 5: 2-этилгексил 3-[(6-амино-3-бензилокси-2-пиридил)сульфонил]пропаноат



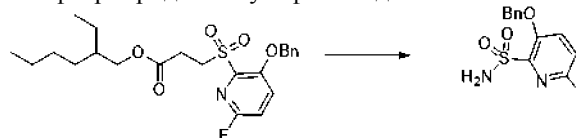
К раствору 2-этилгексил-3-[(3-бензилокси-6-нитро-2-пиридил)сульфонил]пропаноата (5 г, 10,448 ммоль) в этаноле (280 мл) и воде (80 мл) добавляли железо (2,4 г, 42,976 ммоль) и хлорид аммония (1,7 г, 31,781 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 ч. Темному раствору давали остыть до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали дихлорметаном (150 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×75 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали растиранием в трет-бутилметилом эфире (50 мл), суспензию фильтровали и промывали трет-бутилметилом эфиром (50 мл). Полученное твердое вещество грязно-белого цвета сушили в вакууме в течение ночи, получая 2-этилгексил-3-[(6-амино-3-бензилокси-2-пиридил)сульфонил]пропаноат (4,5 г, 96%). МС-ИЭР m/z расч. 448,2032, обнаружено 449,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,35 мин (способ ЖХ I).

Стадия 6: 2-этилгексил-3-[(3-бензилокси-6-фтор-2-пиридил)сульфонил]пропаноат



Раствор 2-этилгексил-3-[(6-амино-3-бензилокси-2-пиридил)сульфонил]пропаноата (4,5 г, 10,032 ммоль) во фтористом водороде с пиридином (55,0 г, 50 мл, 554,96 ммоль) охлаждали до -52°C. Полученный красный раствор обрабатывали нитритом натрия (1,4 г, 20,291 ммоль) и давали ему нагреться до комнатной температуры. Наблюдалось выделение газа, и реакция становилась оранжевой и мутной. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и медленно выливали на лед и воду (50 мл). Смесь нейтрализовали осторожным добавлением водного бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-этилгексил-3-[(3-бензилокси-6-фтор-2-пиридил)сульфонил]пропаноата (4 г, 88%). МС-ИЭР m/z расч. 451,1829, обнаружено 452,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,46 мин (способ ЖХ I).

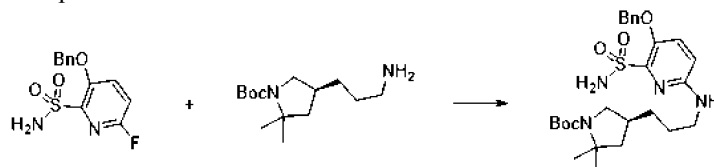
Стадия 7: 3-бензилокси-6-фторпиридин-2-сульфонамид



К раствору 2-этилгексил-3-[(3-бензилокси-6-фтор-2-пиридил)сульфонил]пропаноата (8 г, 17,717 ммоль) в диметилсульфоксиде (48 мл) добавляли 1,8-дизабицикло (5,4,0) ундец-7-ен (5,5550 г, 5,5 мл, 36,489 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре и добавляли раствор гидросиламин-О-сульфоновой кислоты (10,1 г, 89,307 ммоль) и ацетата натрия (6 г, 73,141 ммоль) в воде (32 мл). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×75 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (градиент от 10% до 40% этилацетата в гептане) с получением 3-бензилокси-6-фторпиридин-2-сульфонамида (4,1 г, 82%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 5.38 (с, 2H), 7.25-7.48 (m, 4H), 7.49-7.57 (m, 4H), 7.96 (дд, J=9.0, 6.0 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -78.5-78.2 (m, 1F). МС-ИЭР m/z расч. 282,0474, обнаружено 283,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,14 мин (способ ЖХ Н).

Стадия 8: трет-бутил (4S)-4-[3-[(5-бензилокси-6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат

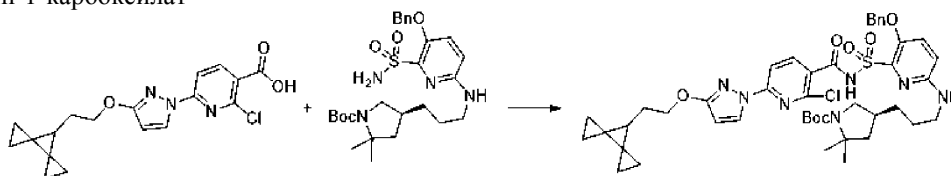


В ампулу на 20 мл загружали в атмосфере азота трет-бутил (4S)-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (291 мг, 1,135 ммоль), 3-бензилокси-6-фтор-пиридин-2-сульфонамид (321 мг, 1,137 ммоль), безводный диметилсульфоксид (3 мл) и N, N-диизопропилэтиламин (0,3 мл, 1,722 ммоль). Сосуд закрывали крышкой и перемешивали при 85°C в течение 3 ч, затем при 110°C в течение 16 ч, затем при 120°C в течение 29 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), водой (50 мл) и 10% лимонной кислотой (10 мл). Две фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и растворители выпаривали. Продукт очищали флэш-хроматографией

на силикагеле, используя градиент этилацетата (от 0% до 60% в течение 30 мин) в гексанах, получая трет-бутил (4S)-4-[3-[(5-бензилокси-6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (342 мг, выход 58%, чистота 92%) в виде пенистого твердого вещества.

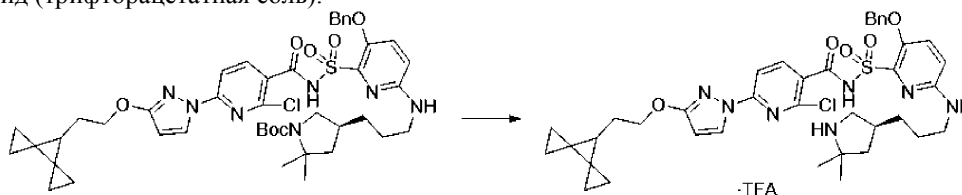
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.54-7.47 (м, 2H), 7.44 (д, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.41-7.33 (м, 2H), 7.33-7.22 (м, 1H), 6.94 (с, 2H), 6.60 (д, $J=8.9$ Гц, 1H), 6.49 (т, $J=5.5$ Гц, 1H), 5.11 (с, 2H), 3.55 (к, $J=8.7$ Гц, 1H), 3.27-3.16 (м, 2H), 2.79 (к, $J=10.1$ Гц, 1H), 2.10 (broad s, 1H), 1.93-1.85 (м, 1H), 1.54-1.43 (м, 2H), 1.43-1.37 (м, 15H), 1.24 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 518,2563, обнаружено 519,4 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,88 мин (способ ЖХ В).

Стадия 9: трет-бутил (4S)-4-[3-[[5-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



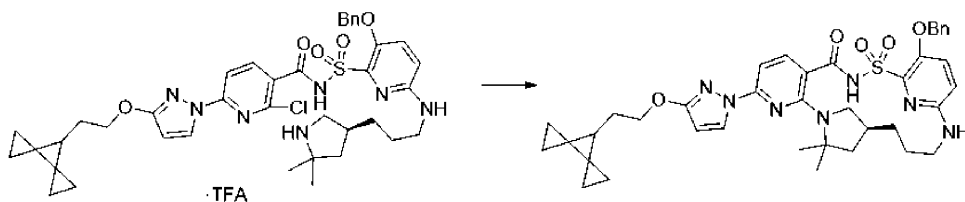
В ампулу объемом 20 мл загружали в атмосфере азота 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (100 мг, 0,2779 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (2 мл). Добавляли карбонилдиимидазол (45 мг, 0,2775 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли второе количество карбонилдиимидазола (45 мг, 0,2775 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. В отдельной колбе на 20 мл раствор трет-бутил (4S)-4-[3-[(5-бензилокси-6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (121 мг, 0,2333 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1 мл) был приготовлен в атмосфере азота и впоследствии был добавлен через шприц в раствор активированного эфира. Через шприц добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,18 мл, 1,204 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 17 ч растворители удаляли при пониженном давлении и полученное густое масло обрабатывали этилацетатом (25 мл) и водой (25 мл). Медленно добавляли водную хлористоводородную кислоту (250 мкл 6 М, 1500 ммоль) (конечный pH 5) и две фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия. После фильтрации и выпаривания растворителей остаток растворяли в дихлорметане и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата (от 0% до 100% в течение 30 мин) в гексанах, получая трет-бутил (4S)-4-[3-[[5-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (99 мг, выход 49%, чистота 93%) в виде бесцветной пленки. МС-ИЭР m/z расч. 859,34937, обнаружено 860,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,82 мин (способ ЖХ В).

Стадия 10: N-[[3-бензилокси-6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль).



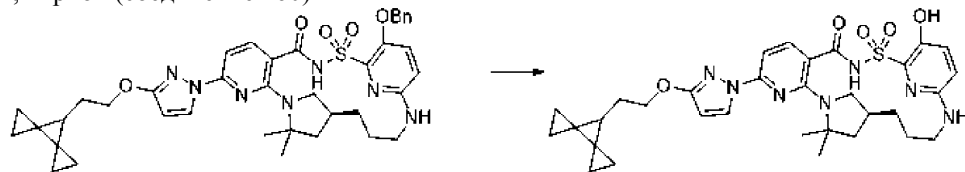
К раствору трет-бутил (4S)-4-[3-[[5-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (99 мг, 0,1151 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) и толуоле (0,2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (100 мкл, 1,298 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 23 ч. Растворитель был удален в вакууме с установленной температурой бани 40°C с образованием густого желтого масла. Масло разбавляли толуолом (5 мл) и растворитель удаляли in vacuo при 40°C, обеспечивая N-[[3-бензилокси-6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соль трифторацетата) (100 мг, 99%) в виде желтой смолы. МС-ИЭР m/z расч. 759,29694, обнаружено 760,4 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,9 мин (способ ЖХ В).

Стадия 11: (14S)-22-(бензилокси)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



К раствору N-[[3-бензилокси-6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илетокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксиамида (трифторацетатная соль) (100 мг, 0,1144 ммоль) в NMP (2 мл) добавляли карбонат калия (180 мг, 1,302 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 150°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли к воде (8 мл). Смесь осторожно подкисляли водной хлористоводородной кислотой (500 мкл 6 М, 3,000 ммоль) до pH 1, получая пенистую суспензию. Твердое вещество собирали фильтрованием на бумаге. Влажное твердое вещество растворяли в этилацетате и раствор сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали. Растворители удаляли и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент метанола (от 0% до 5% за 30 мин) в дихлорметане, получая (14S)-22-(бензилокси)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксид)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (31 мг, 37%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 723,3203, обнаружено 724,5 (M+1)⁺; время удержания: 2,19 мин (способ ЖХ В).

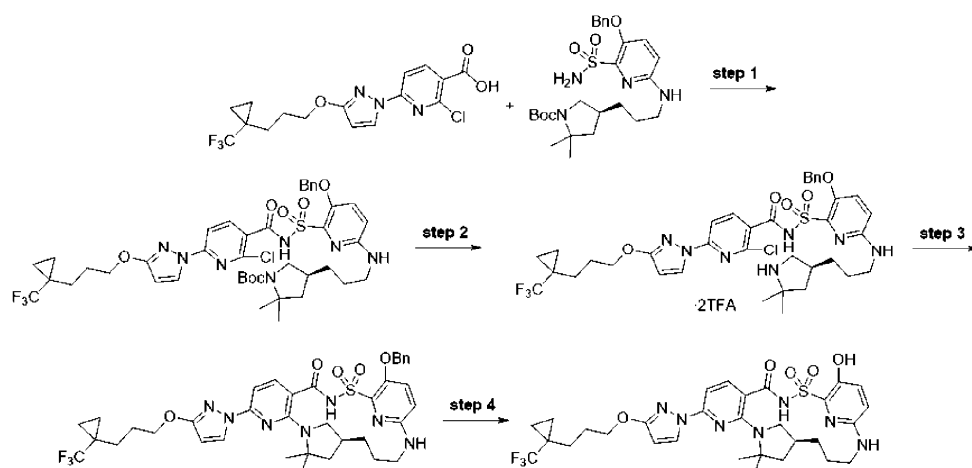
Стадия 12: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксид)-1H-пиразол-1-ил]-22-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 260)



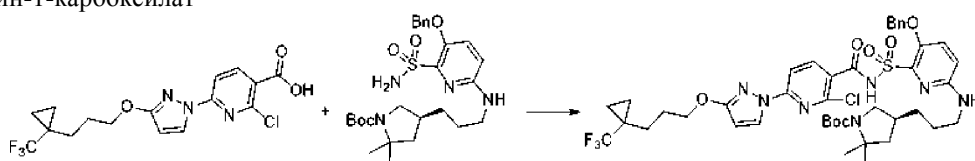
В колбу на 100 мл загружали (14S)-22-(бензилокси)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксид)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (31 мг, 0,04282 ммоль) и метанол (6 мл). Раствор продували азотом. Добавляли 10% палладий на угле (влажный, Degussa, 21 мг, 0,01973 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение 3 ч. Раствор продували азотом, разбавляли метанолом и фильтровали через целит. После выпаривания растворителей остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1 мл). Раствор подвергали микрофильтрации и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 30% до 99% в течение 15 мин, 950 мкл впрыска, без модификатора). Чистые фракции собирали и растворители удаляли выпариванием. Остаток обрабатывали дихлорметаном/гексанами и растворители выпаривали, получая (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксид)-1H-пиразол-1-ил]-22-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 260) (10 мг, 36%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.39 (ушир. с, 1H), 9.07 (ушир. с, 1H, exch.), 8.21 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.80 (ушир. д, J=8.0 Гц, 1H), 7.20 (ушир. с, 1H), 6.91 (ушир. д, J=8.2 Гц, 1H), 6.69 (ушир. д, J=8.8 Гц, 1H), 6.28 (ушир. с, 1H, exch.), 6.08 (д, J=2.6 Гц, 1H), 4.21 (т, J=6.7 Гц, 2H), 3.77 (ушир. с, 1H), 3.20 (ушир. с, 1H), 2.96-2.79 (м, 2H), 2.12 (ушир. с, 1H), 1.91-1.50 (м, 13H), 1.47 (т, J=6.5 Гц, 1H), 1.42-1.29 (м, 1H), 0.89-0.78 (м, 4H), 0.68-0.60 (м, 2H), 0.53-0.44 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 633,2733, обнаружено 634,3 (M+1)⁺; время удержания: 2,39 мин (способ ЖХ В).

Пример 86: получение (14S)-22-гидрокси-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 261)

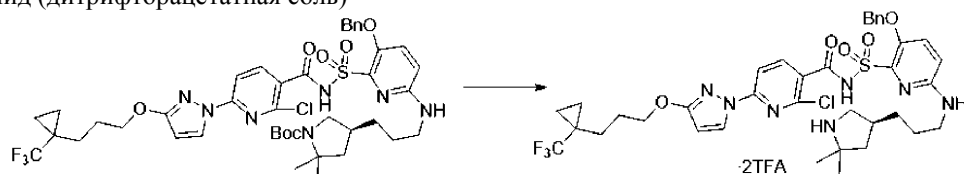


Стадия 1: трет-бутил (4S)-4-[3-[[5-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



В ампулу объемом 20 мл загружали в атмосфере азота 2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (188 мг, 0,4824 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (3 мл). Добавляли карбонилдиимидазол (75 мг, 0,4625 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли второе количество карбонилдиимидазола (75 мг, 0,4625 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В отдельной колбе на 20 мл раствор трет-бутил (4S)-4-[3-[[5-бензилокси-6-сульфамоил-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (204 мг, 0,3933 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2 мл) был приготовлен в атмосфере азота и впоследствии был добавлен через шприц в раствор активированного сложного эфира. Через шприц добавляли 1,8-дизабцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,31 мл, 2,073 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 5 дней. Растворители удаляли при пониженном давлении и полученное густое масло обрабатывали этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Медленно добавляли хлористоводородную кислоту (450 мкл 6 М, 2,700 ммоль) (конечный pH 5) и две фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия. После фильтрации и выпаривания растворителей остаток растворяли в дихлорметане и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата (от 0% до 100% в течение 30 мин) в гексанах. Продукт элюировали совместно с примесью, которую удалили при второй очистке хроматографией на силикагеле в тех же условиях, что и на первой колонке. Фракции, содержащие ожидаемый материал, объединяли, и растворители выпаривали, получая трет-бутил (4S)-4-[3-[[5-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (109 мг, выход 31%, чистота 86%) в виде грязно-белой пленки. МС-ИЭР m/z расч. 889,3211, обнаружено 890,4 (M+1)⁺; Время удержания: 2,49 мин (способ ЖХ В).

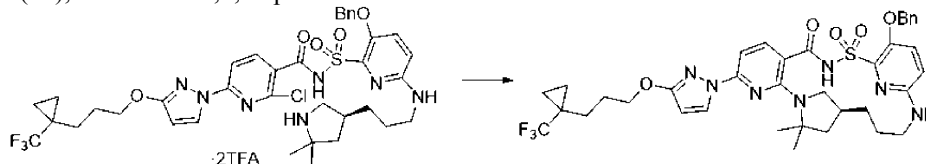
Стадия 2: N-[[3-бензилокси-6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (дитрифторацетатная соль)



К раствору трет-бутил (4S)-4-[3-[[5-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (109 мг, 0,1224 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) и толуоле (0,2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (100 мкл 1,298 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 23 ч. Растворители удаляли in vacuo при температуре бани 40°C. Остаток разбавляли толуолом (5 мл) и растворитель удаляли in vacuo при температуре ванны 40°C. Остаток обра-

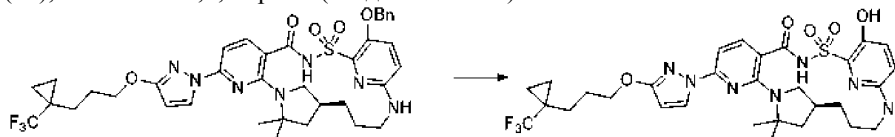
батывали дихлорметаном/гексанами и растворители выпаривали, получая N-[[3-бензилокси-6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дитрифторацетатная соль) (130 мг, количественный выход) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 789,2687, обнаружено 790,5 (M+1)⁺; время удержания: 1,85 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: (14S)-22-(бензилокси)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



К раствору N-[[3-бензилокси-6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дитрифторацетатная соль) (130 мг, 0,1277 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли карбонат калия (230 мг, 1,664 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 150°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли к воде (10 мл). Смесь осторожно подкисляли водной хлористоводородной кислотой (500 мкл 6 М, 3,000 ммоль) до pH 1, получая пенистую суспензию. Твердое вещество собирали фильтрованием на бумаге. Влажное твердое вещество растворяли в этилацетате, раствор сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Растворители выпаривали и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент метанола (от 0% до 5% за 30 мин) в дихлорметане, получая (14S)-22-(бензилокси)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (38 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 753,29205, обнаружено 754,5 (M+1)⁺; время удержания: 2,38 мин (способ ЖХ В).

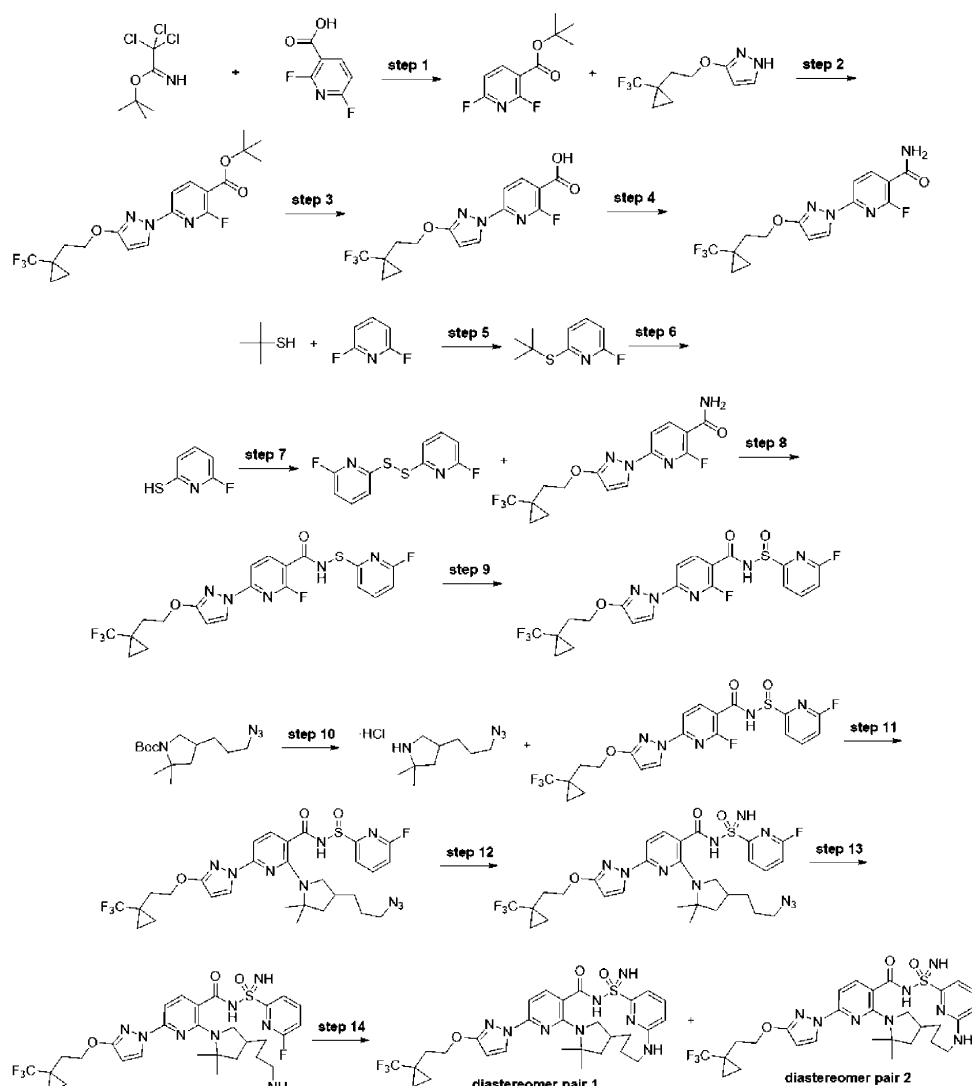
Стадия 4: (14S)-22-гидрокси-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 261)



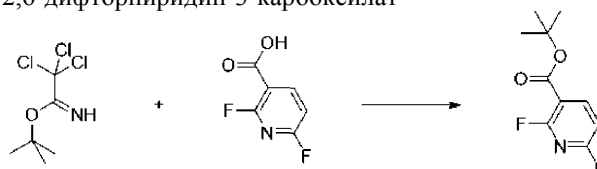
В колбу на 100 мл загружали (14S)-22-(бензилокси)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (39 мг, 0,05174 ммоль) и метанол (8 мл). Раствор продували азотом. Добавляли 10% палладий на угле (влажный, Degussa, 27 мг, 0,02537 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение 4 ч. Раствор продували азотом, разбавляли метанолом и фильтровали через целит. После выпаривания растворителей остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1 мл). Раствор подвергали микрофильтрации и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 30% до 99% в течение 15 мин, 950 мкл инъекции, без модификатора). Чистые фракции собирали и растворители удаляли выпариванием. Остаток обрабатывали дихлорметаном/гексанами и растворители выпаривали, получая (14S)-22-гидрокси-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 261) (22 мг, 63%) в виде грязно-белого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.38 (broad s, 1H), 9.07 (ушир. с, 1H), 8.21 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.79 (ушир. с, 1H), 7.20 (ушир. с, 1H), 6.90 (ушир. с, 1H), 6.68 (ушир. с, 1H), 6.28 (ушир. с, 1H), 6.10 (ушир. с, 1H), 4.20 (т, J=6.2 Гц, 2H), 3.76 (ушир. с, 1H), 3.21 (ушир. с, 1H), 2.98-2.75 (м, 2H), 2.12 (ушир. с, 1H), 1.93-1.77 (м, 3H), 1.78-1.66 (м, 3H), 1.68-1.46 (м, 8H), 1.37 (br m, 2H), 0.95-0.88 (м, 2H), 0.79-0.68 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 663,24506, обнаружено 664,3 (M+1)⁺; время удержания: 2,24 мин (способ ЖХ В).

Пример 87: получение 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1 (23), 5,7,9,19,21-гексаен-2,4-диона (пара диастереомеров 1) (соединение 262) и 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1 (23), 5,7,9,19,21-гексаен-2,4-диона (пара диастереомеров 2) (соединение 263)

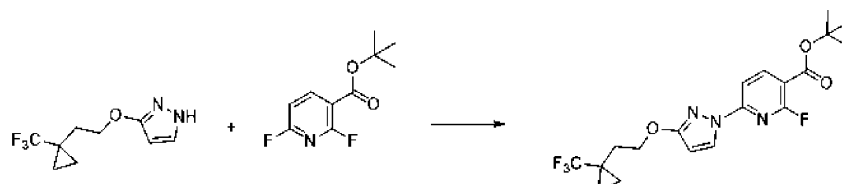


Стадия 1: трет-бутил 2,6-дифторпиридин-3-карбоксилат



К раствору 2,6-дифторпиридин-3-карбоновой кислоты (10 г, 62,858 ммоль) и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,4 мл, 3,2 ммоль, 0,05 экв.) в сухом тетрагидрофуране (60 мл) при 0°C медленно добавляли трет-бутил-2,2,2-трихлорэтанимидат (10 г, 45,8 ммоль) в течение 10 мин. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. Добавляли еще трет-бутил-2,2,2-трихлорэтанимидат (20 г, 91,5 ммоль) и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем ей давали постоять в течение выходных, а затем гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×60 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0% до 20% этилацетата в гептанах, с получением трет-бутил 2,6-дифторпиридин-3-карбоксилата (12 г, 89%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 215,0758, обнаружено 216,1 ($\text{M}+1$)⁺; время удержания: 2,13 мин (способ ЖХ I).

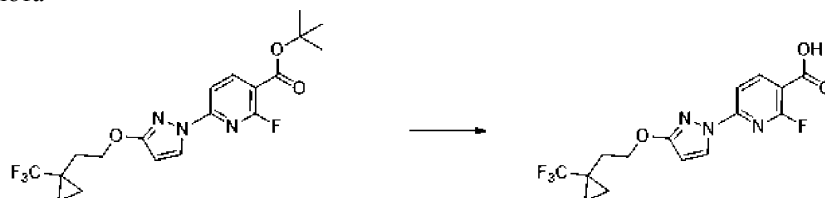
Стадия 2: трет-бутил 2-фтор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



1,4-Диазацикло[2.2.2]октан (125 мг, 1,1144 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 2,6-дифторпиридин-3-карбоксилата (1,2 г, 5,5763 ммоль) и 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1H-пиразола (1,29 г, 5,8585 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли карбонат калия (1,2 г, 8,6827 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (3×30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом этилацетата в гептанах (0-15%), с получением трет-бутил-2-фтор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (1,46 г, выход 63%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0.71-0.78 (м, 2H), 1.01-1.05 (м, 2H), 1.60 (с, 9H), 2.10 (т, J=7.1 Гц, 2H), 4.41 (т, J=7.1 Гц, 2H), 5.95 (д, J=2.9 Гц, 1H), 7.63 (дд, J=8.2, 1.2 Гц, 1H), 8.29 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.32-8.38 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -69,9 (с, 3F), -62,4 (д, J=9,2 Гц, 1F). МС-ИЭР m/z расч. 415,1519, обнаружено 416,2 (M+1)⁺; время удержания: 2,69 мин (способ ЖХ U).

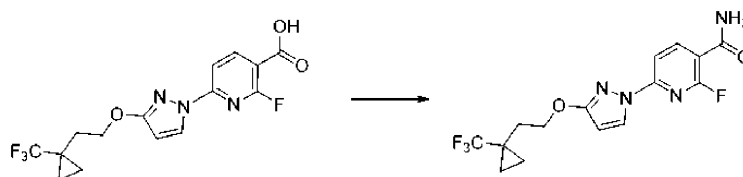
Стадия 3: 2-фтор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



Трифторуксусную кислоту (3 мл) добавляли к раствору трет-бутил-2-фтор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (1,46 г, 3,5148 ммоль) в дихлорметане (12 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и сушили под вакуумом с получением 2-фтор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (1,26 г, 100%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0.84-0.91 (м, 2H), 0.93-0.99 (м, 2H), 2.09 (т, J=7.0 Гц, 2H), 4.35 (т, J=7.0 Гц, 2H), 6.21 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.67 (д, J=9.3 Гц, 1H), 8.42 (д, J=3.1 Гц, 1H), 8.50 (дд, J=9.3, 8.5 Гц, 1H), 13.48 (br.s., 1H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -68,38 (с, 3F), -63,25 (д, J=9,5 Гц, 1F). МС-ИЭР m/z расч. 359,0893, обнаружено 360,1 (M+1)⁺; время удержания: 2,19 мин (способ ЖХ I).

Стадия 4: 2-фтор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид

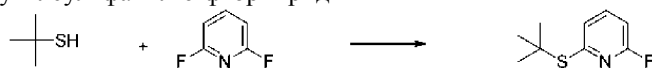


К суспензии 2-фтор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (1,26 г, 3,5071 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли одну каплю N, N-диметилформамида (0,015 мл) с последующим добавлением по каплям оксалилхлорида (625,65 мг, 0,43 мл, 4,9293 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч до прекращения выделения пузырьков. Растворитель удалили при пониженном давлении. Полученное твердое вещество белого цвета растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли к смеси 28% водного гидроксида аммония (10 мл) и тетрагидрофурана (5 мл), которую охлаждали на бане с ледяной водой. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-фтор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (1,3 г, количественный выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0.70-0.79 (м, 2H), 0.99-1.08 (м, 2H), 2.10 (т, J=7.2 Гц, 2H), 4.42 (т, J=7.1 Гц, 2H), 5.80 (br.s., 1H), 5.97 (д, J=2.9 Гц, 1H), 6.61-6.71 (м, 1H), 7.74 (дд, J=8.3, 2.0 Гц, 1H), 8.28 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.62 (дд, J=9.8, 8.3 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -69,86 (с, 3F), -65,44 (т, J=8,8 Гц, 1F).

МС-ИЭР m/z расч. 358,1053, обнаружено 359,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,08 мин (способ ЖХ I).

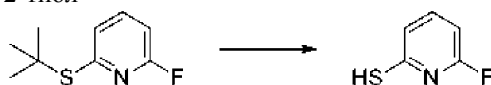
Стадия 5: 2-трет-бутилсульфанил-6-фторпиридин



2-метилпропан-2-тиол (9,0400 г, 11,3 мл, 100,24 ммоль) был добавлен к суспензии гидрида натрия (4,8 г, 120 ммоль, 60% в масле, промытой 20 мл безводного эфира) в безводном тетрагидрофуране (200 мл) при 0°C. Серую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли 2,6-дифторпиридин (10 мл, 110,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь охлаждали на бане с ледяной водой и затем гасили водой. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-трет-бутилсульфанил-6-фтор-пиридин (22 г, выход 96%, чистота 81%) в виде бледно-желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1.55 (s, 9 H), 6.64 (дд, J=8.1, 2.9, 0.5 Гц, 1H), 7.12 (дд, J=7.6, 2.2, 0.5 Гц, 1H), 7.57 (к, J=8.0 Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 185,0674, обнаружено 186,1 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,21 мин (способ ЖХ I).

Стадия 6: 6-фторпиридин-2-тиол



При комнатной температуре (около 20°C) 100 мл (100 ммоль) 1 М раствора трибромида бора в дихлорметане по каплям добавляли к раствору 2-трет-бутилсульфанил-6-фторпиридина (22 г, чистота 81%, 96.188 ммоль) в 150 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Еще добавляли трибромид бора (50,00 мл 1М в дихлорметане, 50 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь разбавляли 100 мл дихлорметана, промывали водой (2×100 мл), энергично встряхивали до получения двух прозрачных фаз, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого 6-фторпиридина-2-тиола (28 г, выход 100%, чистота 45%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6.65 (дд, J=8.1, 2.5 Гц, 1H), 7.07 (дд, J=7.6, 2.2 Гц, 1H), 7.60 (к, J=7.9 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -66,78 (с, 1F).

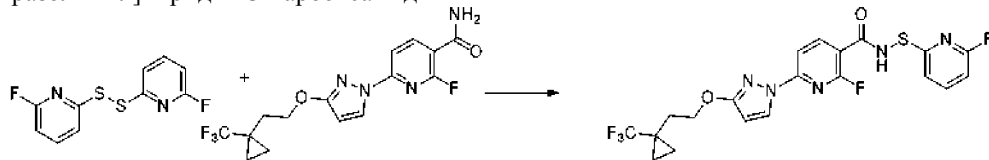
Стадия 7: 2-фтор-6-[(6-фтор-2-пиридил)дисульфанил]пиридин



Бром (17,063 г, 5,5 мл, 106,77 ммоль) медленно добавляли к раствору 6-фторпиридин-2-тиола (28 г, чистота 45%, 97,557 ммоль) в этиловом эфире (160 мл) при комнатной температуре до получения чисто оранжевого цвета. Добавление прекращали, и реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали смесью 1:1 насыщенного бикарбоната натрия и 10% раствора тиосульфата натрия, соевым раствором и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом этилацетата в гептанах (0-20%), с получением 2-фтор-6-[(6-фтор-2-пиридил)дисульфанил]пиридина (10,5 г, 84%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6.75 (дд, J=8.0, 2.6 Гц, 1H), 7.49 (дд, J=7.7, 2.1 Гц, 1H), 7.72 (к, J=7.7 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -66,37 (д, J=6,8 Гц, 1F). МС-ИЭР m/z расч. 255,994, обнаружено 257,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,12 мин (способ ЖХ I).

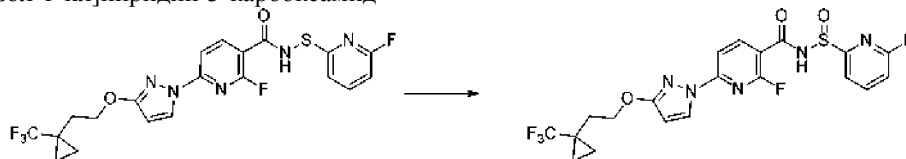
Стадия 8: 2-фтор-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфанил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



Бром (310,25 мг, 0,1000 мл, 1,9414 ммоль) медленно добавляли к раствору 2-фтор-6-[(6-фтор-2-пиридил)дисульфанил]пиридина (520 мг, 2,0289 ммоль) в безводном ацетонитриле (4 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 2 мин при той же температуре красный раствор добавляли к раствору 2-фтор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (720 мг, 2,0095 ммоль) в безводном ацетонитриле (4 мл) и пиридине (6 мл) при 0°C. Полученную темную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток упаривали вместе с толуолом и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0% до 30% этилацетата в гептанах, с получением 2-фтор-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфанил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (700 мг, 72%) в виде белого

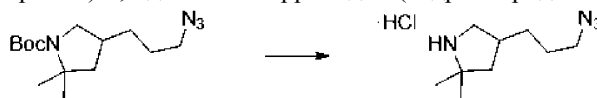
твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 485,0945, обнаружено 486,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,36 мин (способ ЖХ I).

Стадия 9: 2-фтор-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфинил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



Мета-хлорпероксибензойную кислоту (355 мг, чистота 77%, 1,58 ммоль) добавляли к раствору 2-фтор-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфинил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (700 мг, 1,4420 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (70 мл), последовательно промывали 10% мас./об. водным тиосульфатом натрия, 5% мас./об. водным бикарбонатом натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0% до 40% этилацетата в гептанах, с получением рацемического 2-фтор-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфинил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (700 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 501,0894, обнаружено 502,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,25 мин (способ ЖХ I).

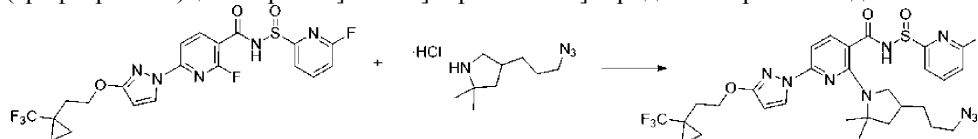
Стадия 10: 4-(3-азидопропил)-2,2-диметилпирролидин (гидрохлоридная соль)



Хлористоводородную кислоту (2 мл 4 М в 1,4-диоксане, 8,0 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 4-(3-азидопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,2 г, 4,2496 ммоль) в дихлорметане (10 мл), охлажденном на бане с ледяной водой. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток дважды упаривали с толуолом (40 мл) с получением сырого 4-(3-азидопропил)-2,2-диметилпирролидина (гидрохлоридная соль) (930 мг, 100%) в виде светло-желтого масла.

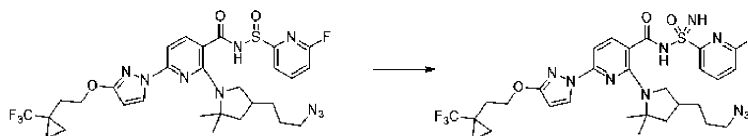
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1.29 (с, 3H), 1.38-1.54 (м, 8H), 1.99 (дд, J=12.7, 7.7 Гц, 1H), 2.31-2.42 (м, 1H), 2.76-2.89 (м, 1H), 3.32-3.36 (м, 3H), 9.00 (br.s., 1H), 9.11 (br.s., 1H). МС-ИЭР m/z расч. 182,1531, обнаружено 183,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,94 мин (способ ЖХ I).

Стадия 11: 2-[4-(3-азидопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфинил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



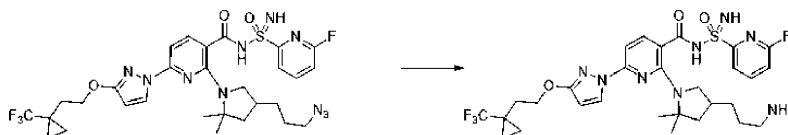
Гидрид натрия (193 мг, 60% мас./мас. дисперсия в минеральном масле, 2,6 ммоль) добавляли к раствору 4-(3-азидопропил)-2,2-диметилпирролидина (гидрохлоридная соль) (528 мг, 2,4 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (10 мл) охлаждали на бане с ледяной водой. Смесь перемешивали 5 мин и 2-фторсодержащий N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфинил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (930 мг, 1,85 ммоль) был добавлен. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем помещали на масляную баню (50°C) и перемешивали в течение 4 ч. После этого смеси дали остыть и постоять в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл). Полученную смесь промывали водой (3×30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0% до 70% этилацетата в гептанах с получением 2-[4-(3-азидопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфинил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (600 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 663,2363, обнаружено 664,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,61 мин (способ ЖХ I).

Стадия 12: 2-[4-(3-азидопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонимидоил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



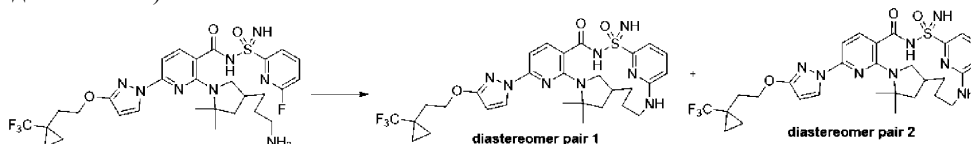
Аммиак (10 мл 0,5 М раствора в 1,4-диоксане, 5 ммоль) добавляли к раствору 2-[4-(3-азидопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфинил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (580 мг, 0,87 ммоль) в безводном ацетонитриле (5 мл) при 0°C. N-хлорсукцинимид (140 мг, 1,05 ммоль) добавляли одной порцией (смесь стала оранжевой) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительный N-хлорсукцинимид (100 мг, 0,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Затем реакцию гасили 10% -ным водным раствором тиосульфата натрия (мас./об.) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0% до 55% этилацетата в гептанах с получением 2-[4-(3-азидопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонимидоил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (400 мг, 67%) в виде желтого клейкого твердого вещества.

Стадия 13: 2-[4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонимидоил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



Смесь 2-[4-(3-азидопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонимидоил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (360 мг, 0,5304 ммоль), раствора аммиака в метаноле (7 н., 1 мл) и 10% палладий на угле (влажный, Degussa, 200 мг, 0,094 ммоль) в метаноле (10 мл) гидрировали при 1 атм H₂ (баллон) при комнатной температуре в течение 3 ч. Колбу вакуумировали и снова заполняли азотом. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный 2-[4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонимидоил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (380 мг, выход 81%, чистота 74%) в виде твердого вещества желтого цвета. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки. МС-ИЭР m/z расч. 652,2567, обнаружено 653,3 (M+1)⁺; время удержания: 1,70 мин (способ ЖХ I).

Стадия 14: 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,4-дион (пара диастереомеров 1) (соединение 262) и 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,4-дион (пара диастереомеров 2) (соединение 263)



Смесь 2-[4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонимидоил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (380 мг, 0,5822 ммоль), триэтиламина (239,58 мг, 0,33 мл, 2,3676 ммоль) и сухого диметилсульфоксида (25 мл) перемешивали в герметичной пробирке при 100°C в течение 4 ч. Смеси давали остыть до комнатной температуры, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0% до 60% этилацетата в гептанах, чтобы получить в качестве первой диастереомерной пары энантиомеров для элюирования 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,4-дион (пара диастереомеров 1) (соединение 262) (88,76 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества,

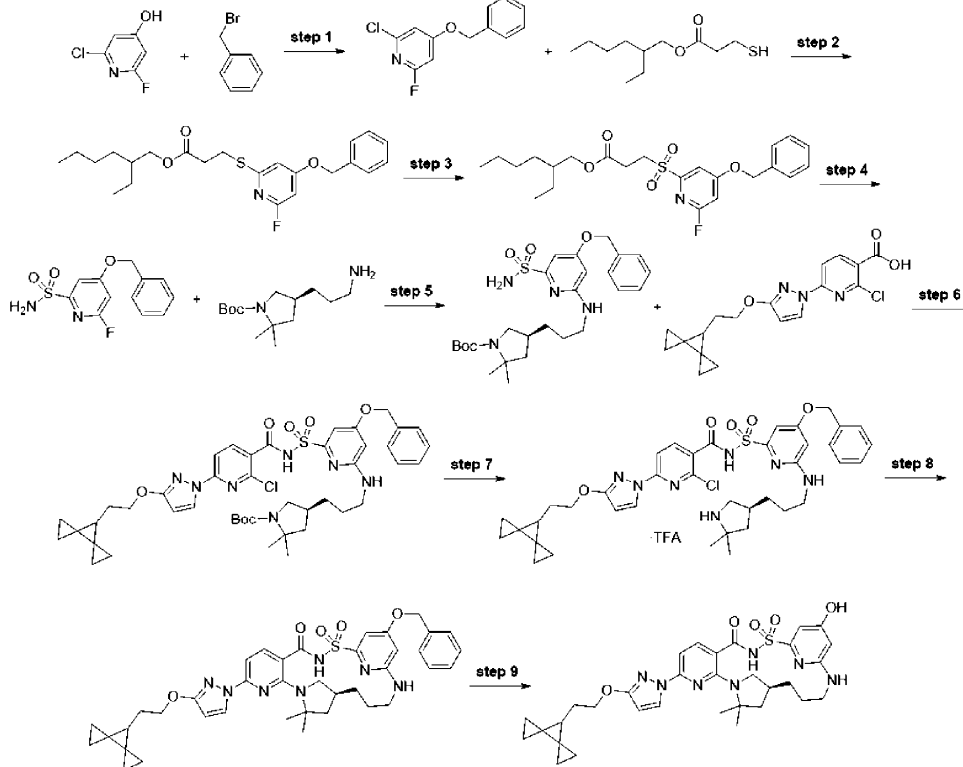
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) ppm 0.72-0.80 (м, 2H), 0.96-1.05 (м, 2H), 1.13-1.23 (м, 1H), 1.29-1.44 (м,

1H), 1.59 (с, 3H), 1.67-1.71 (м, 1H), 1.75 (с, 3H), 1.82-1.94 (м, 2H), 2.00-2.31 (м, 4H), 3.09-3.34 (м, 2H), 3.60 (т, J=11.0 Гц, 1H), 3.75-3.94 (м, 1H), 4.39 (т, J=7.0 Гц, 2H), 4.70-4.80 (м, 1H), 5.86 (д, J=2.6 Гц, 1H), 6.47 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.97 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.02 (br. s., 2H), 7.30 (д, J=7.0 Гц, 1H), 7.47 (дд, J=8.2, 7.3 Гц, 1H), 8.17 (д, J=8.2 Гц, 1H), 8.24 (д, J=2.6 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) ч./млн -70,0 (уш. с, 3F). МС-ИЭР m/z расч. 632,2505, обнаружено 633,3 (M+1)⁺; Время удержания: 3,98 мин (способ ЖХ Н), и

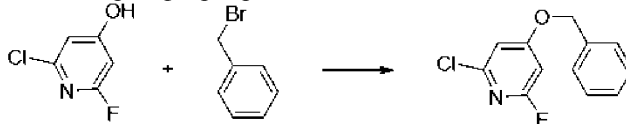
в качестве второй диастереомерной пары элюируемых энантиомеров 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,4-дион (пара диастереомеров 2) (соединение 263) (97,02 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0.70-0.78 (м, 2H), 0.97-1.05 (м, 2H), 1.34-1.46 (м, 2H), 1.58-1.63 (м, 7H), 1.64-1.74 (м, 2H), 1.82 (дд, J=11.3, 5.4 Гц, 1H), 2.08-2.12 (м, 3H), 2.96-3.11 (м, 2H), 3.29-3.42 (м, 1H), 4.16-4.25 (м, 1H), 4.32-4.41 (м, 3H), 5.09 (br. s., 2H), 5.84 (д, J=2.6 Гц, 1H), 6.53 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.96 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.35 (д, J=7.0 Гц, 1H), 7.53 (дд, J=8.5, 7.3 Гц, 1H), 8.07 (д, J=8.2 Гц, 1H), 8.20 (д, J=2.6 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -70.0 (с, 3F). МС-ИЭР m/z расч. 632,2505, обнаружено 633,3 (M+1)⁺; Время удержания: 3,77 мин (способ ЖХ Н).

Пример 88: получение (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-21-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 264)

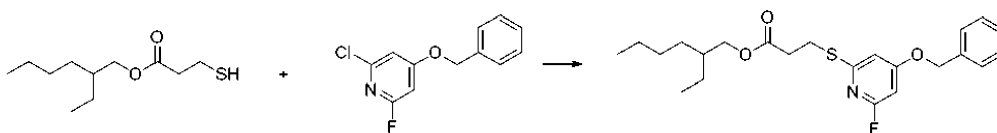


Стадия 1: 4-бензилокси-2-хлор-6-фторпиридин



К раствору 2-хлор-6-фторпиридин-4-ола (4,62 г, 31,315 ммоль) в ацетонитриле (90 мл) добавляли карбонат цезия (15,3 г, 46,959 ммоль) и бензилбромид (5,8958 г, 4,1 мл, 34,472 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор растворяли в этилацетате (350 мл) и воде (100 мл). Водную фазу удаляли, а органическую фазу промывали водой (100 мл) и соевым раствором (75 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0% до 10% этилацетата в гептанах, с получением 4-бензилокси-2-хлор-6-фторпиридина (7,01 г, 94%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 237,0357, обнаружено 238,1 (M+1)⁺; время удержания: 2,38 мин (способ ЖХ Н).

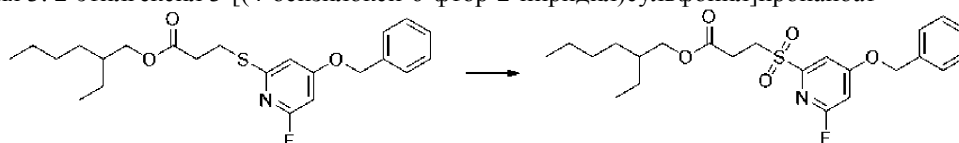
Стадия 2: 2-этилгексил 3-[(4-бензилокси-6-фтор-2-пиридил)сульфанил]пропаноат



Раствор 4-бензилокси-2-хлор-6-фторпиридина (6,77 г, 28,486 ммоль) и диизопропилэтиламина (7,4200 г, 10 мл, 57,411 ммоль) в толуоле (250 мл) дегазировали барботированием азота в течение 5 мин. Добавляли трис(добензилиденацетон)дипалладий (0) (783 мг, 0,8551 ммоль), ксантафос (990 мг, 1,7110 ммоль) и 2-этилгексил-3-сульфанилпропаноат (6,5280 г, 6,8 мл, 29,896 ммоль) и смесь нагревали при 125°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0% до 10% этилацетата в гептане, с получением 2-этилгексил-3-[(4-бензилокси-6-фтор-2-пиридил)сульфанил]пропаноата (12,06 г, количественный выход) в виде оранжевого масла.

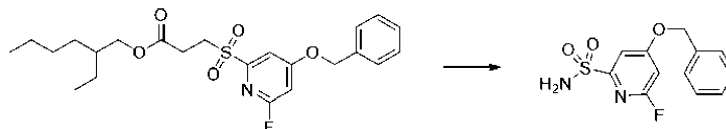
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0.80-0.95 (m, 6H), 1.19-1.43 (m, 8H), 1.51-1.63 (m, 1H), 2.77 (t, J=7.0 Гц, 2H), 3.37 (t, J=6.9 Гц, 2H), 4.02 (дд, J=5.9, 1.2 Гц, 2H), 5.07 (с, 2H), 6.18 (д, J=1.8 Гц, 1H), 6.65 (д, J=1.2 Гц, 1H), 7.28-7.49 (m, 5H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -65,7 (с, 1F). МС-ИЭР m/z расч. 419,193, обнаружено 420,2 (M+1)⁺; время удержания: 2,8 мин (способ ЖХ I).

Стадия 3: 2-этилгексил 3-[(4-бензилокси-6-фтор-2-пиридил)сульфонил]пропаноат



М-хлорпербензойную кислоту (12,9 г, 57,561 ммоль) медленно добавляли при 0°C к раствору 2-этилгексил-3-[(4-бензилокси-6-фтор-2-пиридил)сульфанил]пропаноата (12,06 г, 28,745 ммоль) в дихлорметане (150 мл). Смесь перемешивали при данной температуре в течение ночи. Добавляли этилацетат (150 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и 0,5 М раствором гидроксида натрия (2×100 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-этилгексил-3-[(4-бензилокси-6-фтор-2-пиридил)сульфонил]пропаноата (12,05 г, 93%) в виде бесцветного масла. МС-ИЭР m/z расч. 451,1829, обнаружено 452,2 (M+1)⁺; время удержания: 2,54 мин (способ ЖХ I).

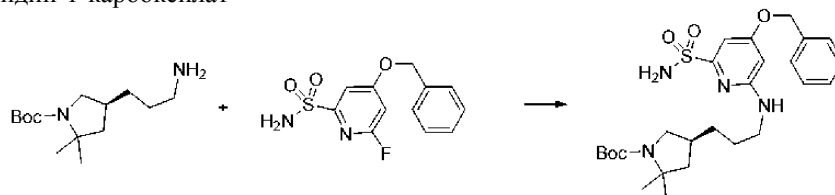
Стадия 4: 4-бензилокси-6-фторпиридин-2-сульфонамид



К раствору 2-этилгексил-3-[(4-бензилокси-6-фтор-2-пиридил)сульфонил]пропаноата (10,69 г, 23,674 ммоль) в диметилсульфоксиде (60 мл) добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (7,0700 г, 7 мл, 46,441 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и добавляли раствор гидроксилламин-О-сульфоновой кислоты (13,3 г, 117,60 ммоль) и ацетата натрия (7,7 г, 93,864 ммоль) в воде (40 мл) при 10°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растирали в течение ночи со смесью гептан: этилацетат 9:1 (100 мл). Продукт выделяли фильтрованием. Продукт повторно растворяли в этилацетате и фильтровали через слой силикагеля, элюируя этилацетатом (500 мл), и концентрировали, получая 4-бензилокси-6-фторпиридин-2-сульфонамид (5,56 г, 83%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 5.34 (с, 2H), 7.15 (д, J=2.1 Гц, 1H), 7.30-7.54 (m, 6H), 7.62 (с, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ -66,0 (с, 1F). МС-ИЭР m/z расч. 282,0474, обнаружено 283,1 (M+1)⁺; время удержания: 1,75 мин (способ ЖХ I).

Стадия 5: трет-бутил (4S)-4-[3-[(4-бензилокси-6-сульфамонил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат

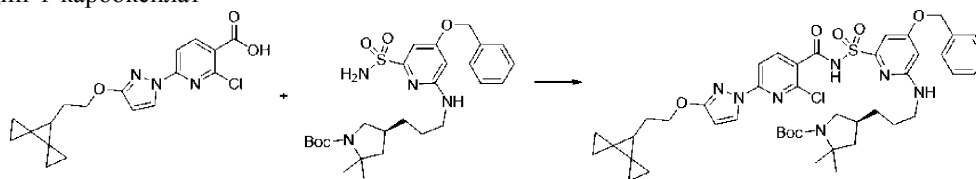


В ампулу объемом 20 мл в атмосфере азота загружали трет-бутил (4S)-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (312 мг, 1,217 ммоль), 4-бензилокси-6-фтор-пиридин-2-сульфонамид (344 мг, 1,219 ммоль), безводный диметилсульфоксид (3,5 мл) и диизопропилэтиламин (0,32 мл, 1,837

ммоль). Флакон закрывали и перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), водой (50 мл) и 10% лимонной кислотой (10 мл). Две фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворители выпаривали. Продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата (от 0% до 70% в течение 30 мин) в гексане, получая трет-бутил (4S)-4-[3-[(4-бензилокси-6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (427 мг, 68%) в виде белого пенистого твердого вещества.

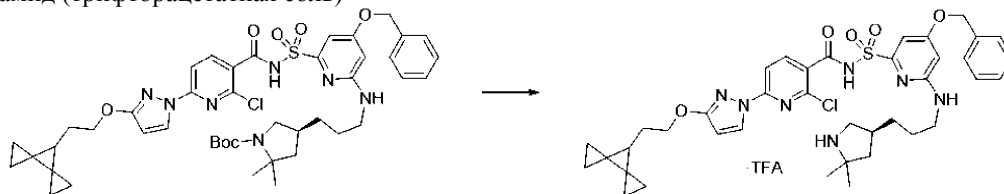
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.47-7.29 (m, 5H), 7.07 (с, 2H), 6.83 (т, J=5.4 Гц, 1H), 6.66 (д, J=2.0 Гц, 1H), 6.15 (д, J=1.8 Гц, 1H), 5.14 (с, 2H), 3.55 (к, J=9.5 Гц, 1H), 3.25 (broad q, J=6.4 Гц, 2H), 2.78 (к, J=9.9 Гц, 1H), 2.10 (ушир. с, 1H), 1.94-1.81 (м, 1H), 1.57-1.43 (м, 2H), 1.45-1.29 (м, 15H), 1.24 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 518,2563, обнаружено 519,4 (M+1)⁺; время удержания: 1,92 мин (способ ЖХ В).

Стадия 6: трет-бутил (4S)-4-[3-[[4-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (130 мг, 0,3613 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2 мл) добавляли карбонилдиимидазол (60 мг, 0,3700 ммоль) и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 2 ч. В реакцию добавляли раствор трет-бутил (4S)-4-[3-[[4-бензилокси-6-сульфамойл-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (160 мг, 0,3085 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1 мл), затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (200 мкл, 1,337 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл), и смесь медленно подкисляли 4 М водной хлористоводородной кислотой (350 мкл 4 М, 1,400 ммоль) примерно до pH 4,0. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (15 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал был очищен с помощью хроматографии на силикагеле (градиент от 0% до 70% этилацетата в гексане в течение 35 мин) для получения трет-бутил (4S)-4-[3-[[4-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (72 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 859,34937, обнаружено 860,6 (M+1)⁺; время удержания: 2,41 мин (способ ЖХ Г).

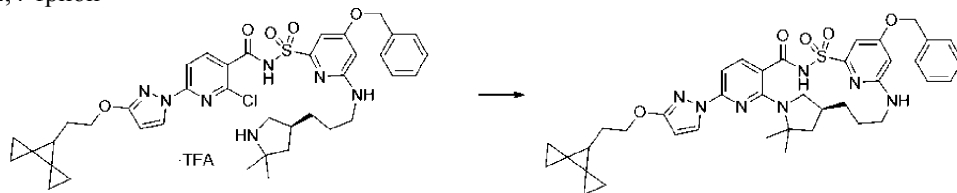
Стадия 7: N-[[4-бензилокси-6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (трифторацетатная соль)



К перемешанному раствору трет-бутил (4S)-4-[3-[[4-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (70 мг, 0,08135 ммоль) в безводном метилхлориде (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (300 мкл, 3,894 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Оранжевый раствор перемешивали в течение 1 ч., затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли толуол (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении досуха. Процесс повторяли еще раз для удаления остаточной трифторуксусной кислоты и, наконец, сушили в вакууме в течение 2 ч для получения неочищенного N-[[4-бензилокси-6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (соль трифторацетата) (71 мг, 100%). МС-ИЭР m/z расч. 759,29694, обнаружено 760,5 (M+1)⁺; время удержания: 2,01 мин (способ ЖХ В).

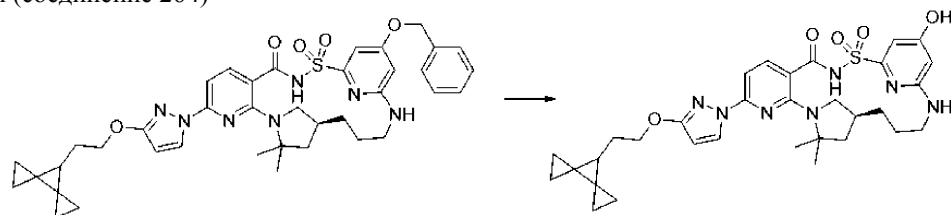
Стадия 8: (14S)-21-(бензилокси)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксипиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.11.1,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-

гексаен-2,2,4-трион



Во флакон на 20 мл загружали N-[[4-бензилокси-6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илетокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соль трифторацетат) (67 мг, 0,07663 ммоль), карбонат калия (65 мг, 0,4703 ммоль), фторид цезия (24 мг, 0,1580 ммоль) и безводный диметилсульфоксид (5 мл) в указанном порядке. Сосуд продували потоком азота в течение 2 мин, закрывали крышкой и перемешивали при 160°C в течение 15 ч. Реакционной смеси давали остыть до температуры окружающей среды, и гетерогенную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (20 мл) и подкисляли хлористоводородной кислотой (1,0 мл, 1,0 М, 1,000 ммоль). Слои разделяли, и водный слой повторно экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0%-10% метанола в дихлорметане в течение 30 мин), получая (14S)-21-(бензилокси)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксид)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (34 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 723,3203, обнаружено 724,5 (M+1)⁺; время удержания: 2,22 мин (способ ЖХ Г).

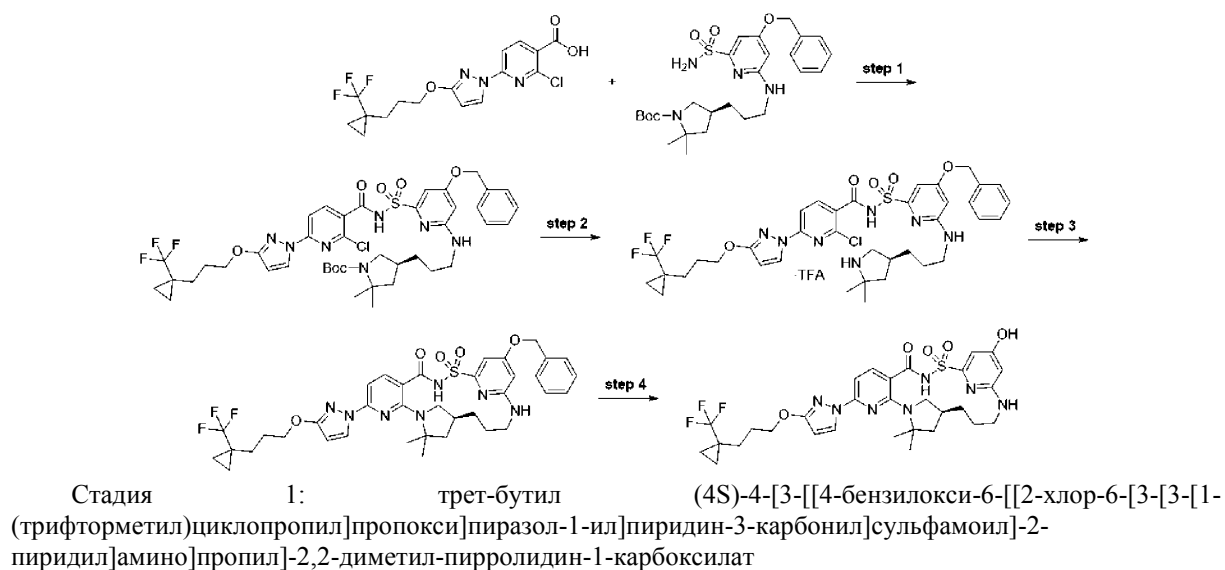
Стадия 9: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксид)-1Н-пиразол-1-ил]-21-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 264)



К перемешиваемому раствору (14S)-21-(бензилокси)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксид)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (25 мг, 0,03454 ммоль) в безводном метаноле (5 мл) добавляли 10% палладий на угле (влажный, Degussa, 12 мг, 0,01128 ммоль) в атмосфере азота. Гетерогенную смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение 3 ч. при температуре окружающей среды. Баллон с водородом удаляли, колбу продували азотом и черную гетерогенную реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1,5 мл) и фильтровали через дисковый фильтр для шприца Whatman из ПТФЭ 0,45 мкм. Образец очищали с использованием препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС [колонка Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (арт.: 00C-4252-U0-AX), (прогон с двойным градиентом 30%-99% ацетонитрила в воде в течение 15 мин (без модификатора)]с получением (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксид)-1Н-пиразол-1-ил]-21-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 264) (8 мг, 36%) в виде грязно-белого твердого вещества.

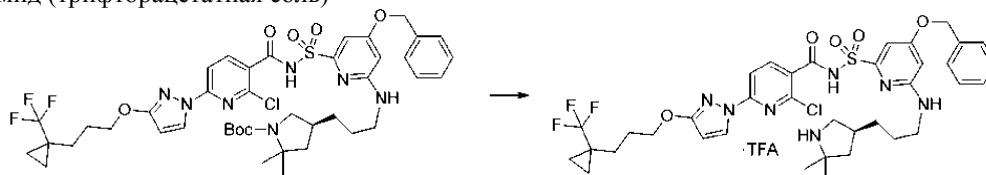
¹Н ЯМР (400 МГц, Methanol-d₄) δ 8.24 (д, J=2.8 Гц, 1Н), 7.85 (д, J=8.2 Гц, 1Н), 6.97 (д, J=8.2 Гц, 1Н), 6.75 (д, J=1.9 Гц, 1Н), 6.00 (д, J=1.9 Гц, 1Н), 5.94 (д, J=2.7 Гц, 1Н), 4.24 (т, J=6.6 Гц, 2Н), 4.02 (т, J=13.1 Гц, 1Н), 3.38-3.32 (м, 2Н), 3.08-2.97 (м, 1Н), 2.92 (т, J=10.5 Гц, 1Н), 2.24-2.09 (м, 1Н), 1.88 (к, J=6.6 Гц, 3Н), 1.85-1.76 (м, 1Н), 1.66 (с, 3Н), 1.63 (д, J=5.7 Гц, 2Н), 1.60 (с, 3Н), 1.49 (д, J=6.5 Гц, 1Н), 1.47-1.39 (м, 1Н), 0.91-0.79 (м, 4Н), 0.66 (ддд, J=8.8, 4.7, 3.4 Гц, 2Н), 0.58-0.48 (м, 2Н). МС-ИЭР m/z расч. 633,2733, обнаружено 634,5 (M+1)⁺; время удержания: 2,27 мин (способ ЖХ В).

Пример 89: получение (14S)-21-гидрокси-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 265)



К перемешиваемому раствору 2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (130 мг, 0,3335 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2 мл) добавляли карбонилдиимидазол (55 мг, 0,3392 ммоль) и продолжали перемешивание при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 2 ч. В реакцию добавляли раствор трет-бутил (4S)-4-[3-[[4-бензилокси-6-сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,2892 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1 мл), затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (200 мкл, 1,337 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл), и смесь медленно подкисляли 4 М водной хлористоводородной кислотой (350 мкл 4 М, 1,400 ммоль) примерно до pH 4,0. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (15 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент от 0% до 70% этилацетата в гексанах в течение 35 мин) для получения трет-бутил (4S)-4-[3-[[4-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (128 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 889,3211, обнаружено 890,6 (M+)⁺, время удержания: 2,25 мин (способ ЖХ G).

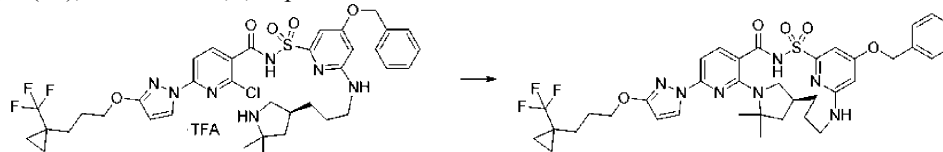
Стадия 2: N-[[4-бензилокси-6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (трифторацетатная соль)



К перемешанному раствору трет-бутил 4-[3-[[4-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (121 мг, 0,1359 ммоль) в безводном метилхлориде (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (500 мкл, 6,490 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Оранжевый раствор перемешивали в течение 1 ч., а затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли толуол (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении досуха. Процесс повторяли еще раз для удаления остаточной трифторуксусной кислоты и, наконец, сушили в вакууме в течение 2 ч для получения сырого N-[[4-бензилокси-6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (соль трифторацетата) (122 мг, 99%). Материал переносили непосредственно на следующую стадию без какой-либо очистки.

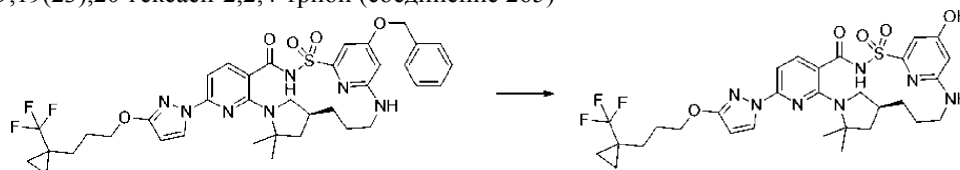
МС-ИЭР m/z расч. 789,2687, обнаружено 790,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,9 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: (14S)-21-(бензилокси)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



Во флакон на 20 мл загружали N-[[4-бензилокси-6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил-амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соль трифторацетата) (115 мг, 0,1272 ммоль), карбонат калия (110 мг, 0,7959 ммоль), фторид цезия (39 мг, 0,2567 ммоль) и безводный диметилсульфоксид (9 мл), в указанном порядке. Сосуд продували потоком азота в течение 2 мин, закрывали крышкой и перемешивали при 160°C в течение 15 ч. Реакционной смеси давали остыть до температуры окружающей среды, и гетерогенную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл) и водой (30 мл) и подкисляли хлористоводородной кислотой (1,6 мл 1,0 М, 1,600 ммоль). Слои разделяли, и водный слой повторно экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент от 0% до 10% метанола в дихлорметане в течение 30 мин), получая (14S)-21-(бензилокси)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (54 мг, 56%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 753,29205, обнаружено 754,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,51 мин (способ ЖХ J).

Стадия 4: (14S)-21-гидрокси-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 265)

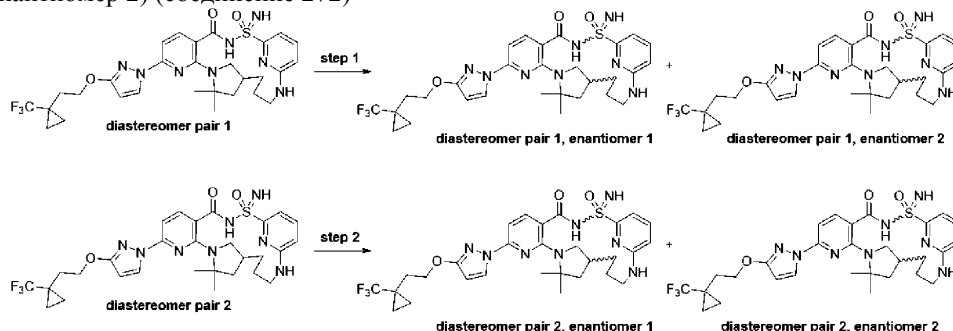


К перемешиваемому раствору (14S)-21-(бензилокси)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (40 мг, 0,05306 ммоль) в безводном метаноле (5 мл) добавляли 10% палладий на угле (влажный, Degussa, 19 мг, 0,01785 ммоль) в атмосфере азота. Гетерогенную смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение 2,5 ч. при температуре окружающей среды. Баллон с водородом удаляли, колбу продували азотом и черную гетерогенную реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1,5 мл) и фильтровали через дисковый фильтр для шприца Whatman из ПТФЭ 0,45 мкм. Образец очищали с использованием препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС [колонка Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (арт.: 00C-4252-U0-AX), (прогон с двойным градиентом 30-99% ацетонитрила в воде в течение 15 мин (без модификатора)]с получением (14S)-21-гидрокси-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 265) (16 мг, 45%) в виде бледно-сине-зеленого твердого вещества.

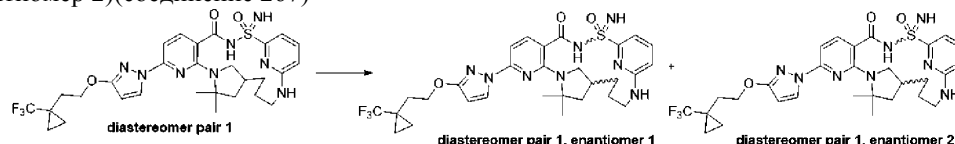
¹H ЯМР (400 МГц, Methanol-d₄) δ 8.25 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.85 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.97 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.76 (д, J=1.9 Гц, 1H), 6.00 (д, J=1.9 Гц, 1H), 5.97 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.24 (т, J=6.1 Гц, 2H), 4.01 (т, J=12.8 Гц, 1H), 3.36-3.32 (м, 1H), 3.02 (д, J=13.6 Гц, 1H), 2.94 (т, J=10.5 Гц, 1H), 2.24-2.08 (м, 1H), 1.94 (дк, J=11.0, 6.3 Гц, 2H), 1.90-1.79 (м, 2H), 1.78 (д, J=4.6 Гц, 1H), 1.77-1.74 (м, 1H), 1.66 (с, 3H), 1.63 (д, J=7.0 Гц, 2H), 1.60 (с, 3H), 1.58 (д, J=7.9 Гц, 1H), 1.51-1.36 (м, 1H), 0.98-0.92 (м, 2H), 0.73-0.65 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -70,92. МС-ИЭР m/z расч. 663,24506, обнаружено 665,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,13 мин (способ ЖХ В).

Пример 90: получение 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1 (23), 5,7,9,19,21-гексаен-2,4-диона (пара диастереомеров 1, энантиомер 1) (соединение 266), 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1 (23), 5,7,9,19,21-гексаен-2,4-диона (пара диастереомеров 1, энантиомер 2) (соединение 267), 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,4-диона (пара диастереомеров 2, энантиомер 1) (соединение 271) и 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,4-диона (пара диастереомеров 2, энантиомер 2) (соединение 272)



Стадия 1: 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,4-дион (пара диастереомеров 1, энантиомер 1) (соединение 266) и 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,4-дион (пара диастереомеров 1, энантиомер 2) (соединение 267)



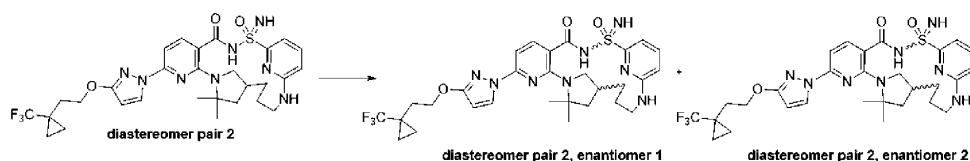
Рацемический 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,4-дион (81 мг, 0,1248 ммоль) (пара диастереомеров 1) (81 мг) подвергали хиральному СКЖХ (ChiralPak AD-H (250×10 мм), колонка 5 мкм; подвижная фаза 34% ацетонитрила/метанола (50:50, 20 mM NH₃), 66% диоксид углерода, 10 мл/мин.; концентрация 12 мг/мл в ацетонитриле/метаноле (50:50 20 mM NH₃); объем впрыска 70 мкл, 100 бар) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,4-дион (пара диастереомеров 1, энантиомер 1) (соединение 266) (15,2 мг, 38%),

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.14 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.75 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.54-7.43 (м, 1H), 7.03 (т, J=6.8 Гц, 2H), 6.77 (д, J=8.1 Гц, 1H), 6.54 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.00 (д, J=2.6 Гц, 1H), 4.24 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.17 (дд, J=10.8, 7.3 Гц, 1H), 2.12 (с, 1H), 2.05-1.99 (м, 2H), 1.82 (с, 2H), 1.53 (д, J=26.0 Гц, 9H), 1.23 (д, J=51.9 Гц, 4H), 0.85 (д, J=28.0 Гц, 4H); МС-ИЭР m/z расч. 632,2505, обнаружено 633,0 (M+1)⁺; Время удержания: 3,16 мин (метод ЖХ D); и

в качестве второго элюируемого энантиомера 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,4-дион (пара диастереомеров 1, энантиомер 2) (соединение 267) (15 мг, 38%).

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8.21 (с, 1H), 7.82 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.53 (с, 1H), 7.09 (с, 2H), 6.83 (д, J=8.1 Гц, 1H), 6.60 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.07 (с, 1H), 4.30 (с, 2H), 3.48 (с, 1H), 3.24 (с, 1H), 2.20 (с, 1H), 2.07 (д, J=14.1 Гц, 2H), 1.87 (с, 2H), 1.59 (д, J=25.3 Гц, 8H), 1.35 (с, 1H), 1.23 (с, 2H), 0.92 (д, J=27.7 Гц, 4H). МС-ИЭР m/z расч. 632,2505, обнаружено 633,0 (M+1)⁺; Время удержания: 3,18 мин (метод ЖХ D).

Стадия 2: 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,4-дион (пара диастереомеров 2, энантиомер 1) (соединение 271) и 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,4-дион (пара диастереомеров 2, энантиомер 2) (соединение 272)



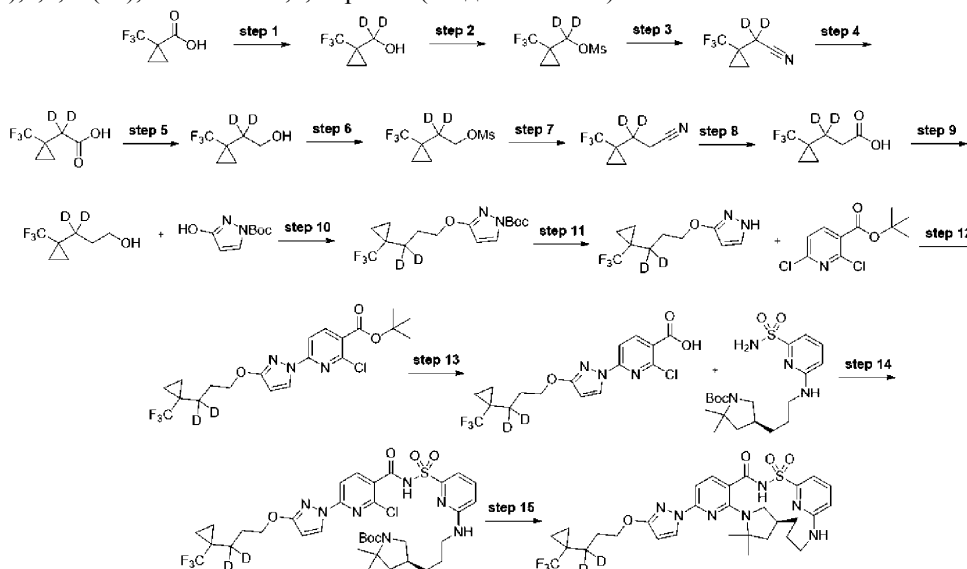
Рацемический 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,4-дион (пара диастереомеров 2) (91 мг) подвергали хиральной СКЖХ (Phenomenex LUX-4 (250×21,2 мм), колонка 5 мкм; подвижная фаза 40% ацетонитрила/метанола (90:10, 20 mM NH₃), 60% диоксида углерода, 70 мл/мин; концентрация 15 мг/мл в ацетонитриле/метаноле (90:10; 20 mM NH₃); объем впрыска 700 мкл, 100 бар). Первый энантиомер элюировали далее препаративной хроматографией с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и 15 мин. градиент элюента от 50% до 99% ацетонитрила в воде, содержащей 10 mM формиата аммония, с получением 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,4-диона (пара диастереомеров 2, энантиомер 1) (соединение 271) (22,4 мг, 50%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.19 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.93 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.59-7.53 (м, 1H), 7.41 (с, 2H), 7.05 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.86 (т, J=9.5 Гц, 2H), 6.65 (д, J=8.4 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 4.08-3.92 (м, 1H), 3.20 (с, 1H), 2.89 (т, J=10.8 Гц, 2H), 2.08 (к, J=7.0, 6.0 Гц, 3H), 1.86-1.72 (м, 2H), 1.55 (д, J=27.1 Гц, 10H), 1.31 (д, J=11.4 Гц, 1H), 0.92 (д, J=28.7 Гц, 5H). МС-ИЭР m/z расч. 632,2505, обнаружено 633,0 (M+1)⁺; время удержания: 3,02 мин (способ ЖХ D).

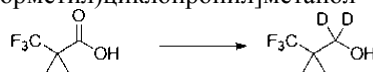
Вторым энантиомером, элюируемым после разделения СКЖХ, был 2-имино-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,4-дион (диастереомер пара 2, энантиомер 2) (соединение 272) (29,8 мг, 67%).

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8.19 (д, J=2.6 Гц, 1H), 7.93 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.60-7.52 (м, 1H), 7.41 (с, 2H), 7.05 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.85 (дд, J=12.7, 8.7 Гц, 2H), 6.64 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.06 (д, J=2.6 Гц, 1H), 4.31 (с, 2H), 3.99 (д, J=11.5 Гц, 1H), 3.20 (с, 1H), 2.91 (д, J=10.9 Гц, 2H), 2.08 (т, J=7.0 Гц, 3H), 1.88-1.71 (м, 2H), 1.55 (д, J=27.0 Гц, 9H), 1.31 (д, J=11.2 Гц, 1H), 0.92 (д, J=29.2 Гц, 4H). МС-ИЭР m/z расч. 632,2505, обнаружено 633,0 (M+1)⁺; Время удержания: 3,07 мин (метод ЖХ D).

Пример 91: получение (14S)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]-3,3-дидейтеро-пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 269)



Стадия 1: дидейтеро-[1-(трифторметил)циклопропил]метанол

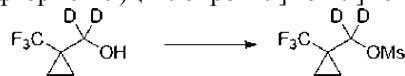


В суспензию дейтерида лития-алюминия (2,86 г, 71,563 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) по каплям добавляли раствор 1-(трифторметил)циклопропанкарбоновой кислоты (10 г, 64,898 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию разбавляли диэтиловым эфиром (100 мл) и гасили водой (2,9 мл), 15% гидроксидом натрия (2,9 мл) и водой (8,7 мл) последовательно при 0°C. Реакционную смесь перемешивали.

вали при комнатной температуре 30 мин. Белое твердое вещество отфильтровывали через слой целита. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением дидейтеро-[1-(трифторметил)циклопропил]метанола (10,855 г, 86%) в виде прозрачной жидкости.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 1.72 (с, 1H), 1.03 (м, 2H), 0.79 (м, 2H).

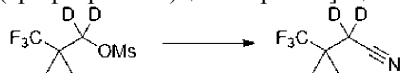
Стадия 2: [дидейтеро-[1-(трифторметил)циклопропил]метил]метансульфонат



В раствор дидейтеро-[1-(трифторметил)циклопропил]метанола (8,537 г, 54,064 ммоль) и триэтиламина (10,942 г, 15,072 мл, 108,13 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли метансульфонилхлорид (7,4318 г, 5,0215 мл, 64,877 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали 10% лимонной кислотой (50 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический раствор сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0% до 70% диэтилового эфира в гексане, с получением [дидейтеро-[1-(трифторметил)циклопропил]метил]метансульфоната (11,203 г, 88%) в виде прозрачной жидкости.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 3.06 (с, 3H), 1.21 (м, 2H), 1.02-0.81 (м, 2H).

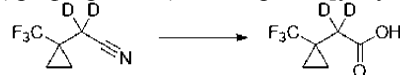
Стадия 3: 2,2-дидейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетонитрил.



В раствор [дидейтеро-[1-(трифторметил)циклопропил]метил]метансульфоната (11,203 г, 47,823 ммоль) в диметилсульфоксиде (55 мл) добавляли цианид натрия (2,9296 г, 59,779 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и диэтиловый эфир (50 мл). Два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали диэтилом (2 x 70 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2x50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2,2-дидейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетонитрила (6,828 г, 84%) в виде желтой жидкости.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 1.18 (м, 2H), 0.93 (с, 2H).

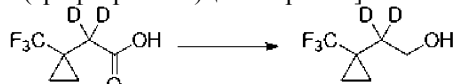
Стадия 4: 2,2-дидейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]уксусная кислота



В раствор 2,2-дидейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетонитрила (6,828 г, 40,211 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CwaterD}$ (70 мл) добавляли раствор дейтероксида натрия (16,487 г, 40% мас./мас., 160.84 ммоль) в оксиде дейтерия (16 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры $\text{CH}_3\text{CwaterD}$ удаляли при пониженном давлении. Растворитель разбавляли водой (70 мл) и промывали диэтиловым эфиром (2x50 мл). Водный слой подкисляли 6 н. хлористоводородной кислотой до pH 1, а затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3x70 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2-дидейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]уксусной кислоты (6,387 г, 83%) в виде желтой жидкости.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 1.18-1.05 (м, 2H), 0.93-0.79 (м, 2H).

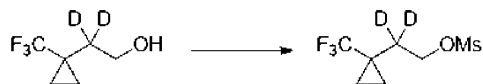
Стадия 5: 2,2-дидейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанол.



В суспензию алюмогидрида лития (952,12 мг, 1,0383 мл, 25,086 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) по каплям добавляли раствор 2,2-дидейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]уксусной кислоты (3,35 г, 19,297 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл) и охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли воду (1 мл), 15% водный гидроксид натрия (1 мл) и воду (3 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли безводный сульфат магния и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 15 мин. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 2,2-дидейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанола (3,154 г, 84%) в виде прозрачной жидкости.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 3.79 (с, 2H), 1.05-0.78 (м, 2H), 0.78-0.41 (м, 2H).

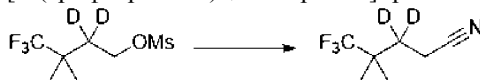
Стадия 6: [2,2-дидейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил]метансульфонат



В раствор 2,2-дидейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанола (3,154 г, 16,160 ммоль) в дихлорметане (32 мл) добавляли триэтиламин (4,9057 г, 6,7572 мл, 48,480 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли метансульфонилхлорид (2,2214 г, 1,5009 мл, 19,392 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и промывали 10% водным раствором лимонной кислоты (50 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл) и насыщенным раствором соли (50 мл). Раствор сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0% до 50% диэтилового эфира в гексане, чтобы получить [2,2-дидейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил]метансульфонат (3,28 г, 82%) в виде прозрачной жидкости.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 4.36 (с, 2H), 3.20-2.87 (с, 3H), 1.15-0.94 (м, 2H), 0.79-0.59 (м, 2H).

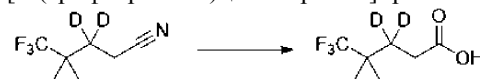
Стадия 7: 3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрил



В раствор [2,2-дидейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил]метансульфоната (3,28 г, 13,303 ммоль) в диметилсульфоксиде (17 мл) добавляли цианид натрия (858 мг, 16,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь выливали в воду (30 мл). Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×30 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрила (2,267 г, 99%) в виде прозрачной жидкости.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 2.54 (с, 2H), 1.14-1.00 (м, 2H), 0.80-0.66 (м, 2H).

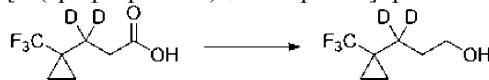
Стадия 8: 3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропановая кислота.



К раствору 3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрила (2,267 г, 13,178 ммоль) в этаноле (34 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (2,1083 г, 52,712 ммоль) в воде (9 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь концентрировали под вакуумом, затем разбавляли водой (30 мл). Водный раствор промывали диэтиловым эфиром (2×30 мл), а затем его подкисляли 6 н. хлористоводородной кислотой (водной) до pH 1. Водный раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропановой кислоты (2,652 г, 92%) в виде светло-желтой жидкости.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 2.55 (с, 2H), 1.07-0.82 (м, 2H), 0.61 (м, 2H).

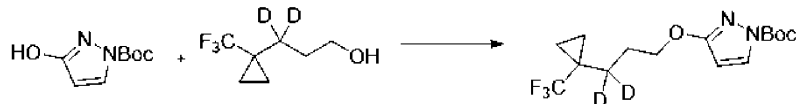
Стадия 9: 3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ол



В суспензию алюмогидрида лития (628 мг, 14,940 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) добавляли раствор 3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропановой кислоты (2,652 г, 12,097 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C по каплям. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл) и охлаждали до 0°C. К реакционной смеси последовательно добавляли воду (0,63 мл), 15% водный гидроксид натрия (0,63 мл) и воду (1,9 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли сульфат магния и реакцию смесь перемешивали еще 15 мин при комнатной температуре. Белый осадок отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ола (1,78 г, 82%) в виде прозрачной жидкости.

^1H ЯМР (250 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.45 (т, $J=5.1$ Гц, 1H), 3.46-3.36 (м, 2H), 1.50 (т, $J=6.2$ Гц, 2H), 0.86 (м, 2H), 0.69 (м, 2H).

Стадия 10: трет-бутил 3-[3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-5-оксо-1Н-пиразол-2-карбоксилата (910 мг, 4,940 ммоль) и 3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ола (880 мг, 5,171 ммоль) в тетрагидрофуране (11,25 мл) добавляли трифенилфосфин (1,36 г, 5,185 ммоль). К смеси медленно по каплям в течение 5 мин добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,05 г, 5,193 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Тетрагидрофуран удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексана до 20% этилацетата в гексане, получая трет-бутил-3-[3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-карбоксилат (1,1 г, 66%) в виде бесцветного масла.

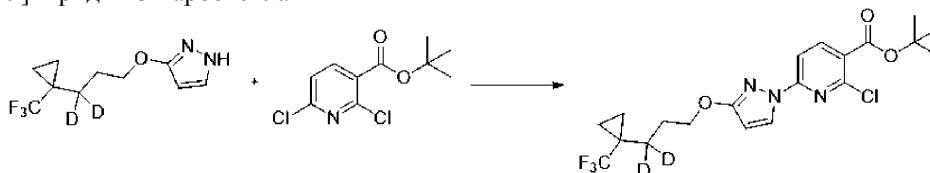
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.83 (д, J=3.0 Гц, 1H), 5.85 (д, J=3.0 Гц, 1H), 4.27 (т, J=6.2 Гц, 2H), 1.90 (т, J=6.4 Гц, 2H), 1.61 (с, 9H), 1.00-0.91 (м, 2H), 0.64-0.50 (м, J=1.6 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 336.163, найдено 337.2 (M+1)⁺; Время удержания: 2.03 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 11: 3-[3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-1Н-пиразол



К колбе, содержащей трет-бутил-3-[3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-карбоксилат (1,1 г, 3,270 ммоль) добавляли дихлорметан (22 мл) и трифторуксусную кислоту (6,3 мл, 81,77 ммоль). Через 30 мин смесь упаривали досуха и нейтрализовали насыщенным водным бикарбонатом натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая 3-[3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-1Н-пиразол (762 мг, 99%) в виде бесцветного масла. МС-ИЭР m/z расч. 236,11055, обнаружено 237,2 (M+1)⁺; Время удержания: 1,43 мин (способ ЖХ Е).

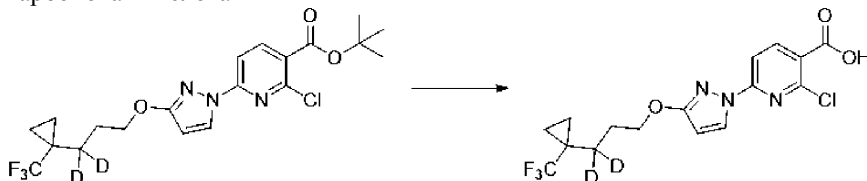
Стадия 12: трет-бутил 2-хлор-6-[3-[3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



трет-Бутил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (800 мг, 3,224 ммоль), 3-[3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-1Н-пиразол (762 мг, 3,226 ммоль) и карбонат калия (1,1 г, 7,959 ммоль) объединяли в безводном диметилсульфоксиде (22,0 мл). Добавляли 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (72,5 мг, 0,6463 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (16 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Образовавшееся твердое вещество фильтровали, собирали и сушили в высоком вакууме. Оставшийся фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой (3×20 мл). Органические слои объединяли и промывали соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 60% этилацетата в гексанах, с получением светло-желтого масла, которое затем сушили в вакууме, получая бледно-желтое твердое вещество. Это очищенное твердое вещество и твердое вещество после начальной фильтрации объединяли с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-[3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (1,36 г, 94%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.35 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.18 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.68 (д, J=8.4 Гц, 1H), 5.95 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.26 (т, J=6.2 Гц, 2H), 1.95 (т, J=6.2 Гц, 2H), 1.62 (с, 9H), 1.02-0.94 (м, 2H), 0.66-0.55 (м, J=1.8 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 447.15054, найдено 448.2 (M+1)⁺; Время удержания: 2.49 мин (способ ЖХ Е).

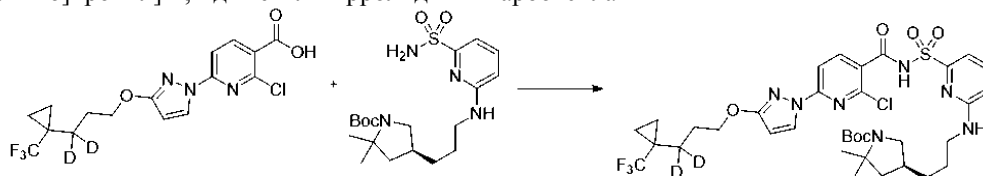
Стадия 13: 2-хлор-6-[3-[3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (1,36 г, 3,037 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл). К смеси медленно добавляли трифторуксусную кислоту (5,0 мл, 64,90 ммоль) и смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до твердого вещества, которое затем суспендировали в диэтиловом эфире и фильтровали, затем твердое

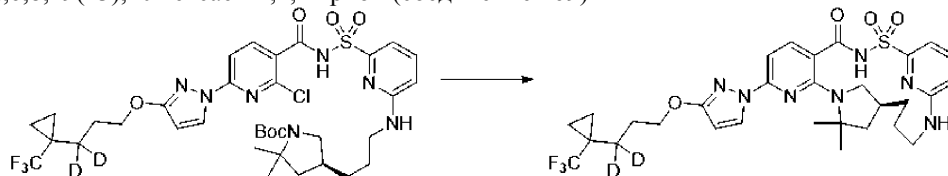
вещество снова суспендировали в диэтиловом эфире и фильтровали, получая твердое вещество, которое перекристаллизовывали из дихлорметана, затем сушили в вакууме в течение 20 ч, получая 2-хлор-6-[3-[3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (1,055 г, 89%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 391,08795, обнаружено 392,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,35 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 14: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (250 мг, 0,6381 ммоль) и свежеперекристаллизованный карбонилдиимидазол (120 мг, 0,7401 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (6,0 мл) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (303 мг, 0,7345 ммоль) с последующим добавлением безводного 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (240 мкл, 1,605 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексана до 100% этилацетата, что давало трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (259 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 785,2918, обнаружено 786,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,06 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 15: (14S)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]-3,3-дидейтеро-пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 269)

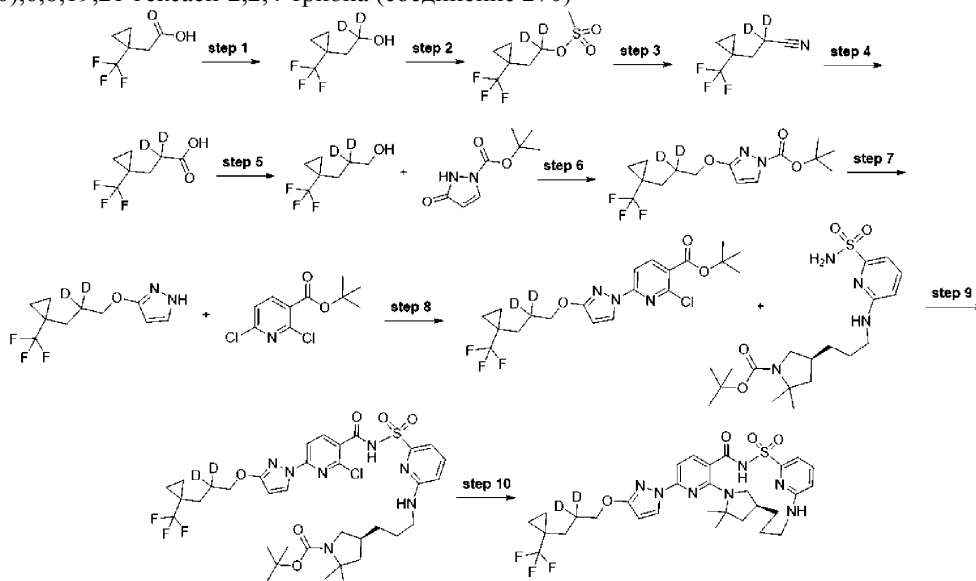


трет-Бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[3,3-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (228 мг, 0,2900 ммоль) растворяли в дихлорметане (7 мл) и в смесь добавляли трифторуксую кислоту (900 мкл, 11,68 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Концентрировали смесь досуха при пониженном давлении, повторно растворяли в этилацетате и затем добавляли водный насыщенный бикарбонат натрия (10 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении. Объединяли полученный материал и карбонат калия (205 мг, 1,483 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (9,5 мл) во флаконе продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 150°C и перемешивали в течение 16 ч. Охлаждали до комнатной температуры и смесь фильтровали, разбавляли этилацетатом и промывали водой (2×20 мл), а после - соевым раствором. Органический слой дополнительно промывали водой (1×), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с последующей второй хроматографией на колонке с силикагелем, используя градиент от 100% дихлорметана до 10% метанола в дихлорметане, с получением (14S)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]-3,3-дидейтеро-пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 269) (44,8 мг, 24%) в виде белого твердого вещества.

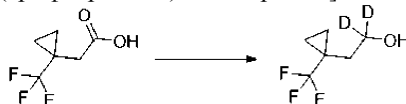
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.51 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.57 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.98 (с, 1H), 6.91 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.6 Гц, 1H), 6.12 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.20 (т, J=6.3 Гц, 2H), 3.92 (д, J=12.0 Гц, 1H), 3.17 (д, J=5.2 Гц, 1H), 2.95 (д, J=13.3 Гц, 1H), 2.69 (д, J=15.6 Гц, 1H), 2.10 (д, J=18.7 Гц, 1H), 1.83 (т, J=6.2 Гц, 3H), 1.79-1.69 (м, 1H), 1.60 (с, 4H), 1.57 (д, J=12.5 Гц, 2H), 1.51 (с, 3H), 1.37-1.22 (м, 2H), 0.93-0.89 (м, 2H), 0.75 (т, J=1.6 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч.

649,2627, обнаружено 650,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,27 мин (способ ЖХ Е).

Пример 92: получение (14S)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]-2,2-дидейтеро-пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 270)



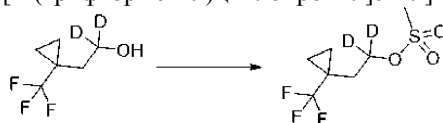
Стадия 1: 1,1-дидейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанол.



К суспензии дейтерида лития-алюминия (1,0265 г, 25,684 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) добавляли раствор 2-[1-(трифторметил)циклопропил]уксусной кислоты (3,954 г, 19,757 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 16 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл) и охлаждали до 0°C. К реакционной смеси добавляли воду (1 мл), 15% гидроксид натрия (водный) (1 мл) и воду (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 15 мин. К реакционной смеси добавляли безводный сульфат магния. Реакционную смесь перемешивали еще 15 мин. Белый осадок удаляли фильтрованием с отсасыванием и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 1,1-дидейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанола (3,629 г, 82%) в виде светлого желтого масла.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 1,83 (с, 2H), 1,43 (с, 1H), 1,04-0,91 (м, 2H), 0,72-0,62 (м, 2H).

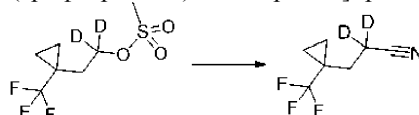
Стадия 2: [1,1-дидейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил]метансульфонат



К раствору 1,1-дидейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанола (3,629 г, 16,269 ммоль) в дихлорметане (36 мл) добавляли триэтиламин (4,9388 г, 6,8028 мл, 48,807 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C. К реакционной смеси по каплям добавляли метансульфонилхлорид (2,2364 г, 1,5111 мл, 19,523 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл) и промывали 10% водным раствором лимонной кислоты (30 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Органический раствор сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0% до 70% диэтилового эфира в гексане с получением [1,1-дидейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил]метансульфоната (3,413 г, 90%) в виде прозрачной жидкости.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 3,02 (с, 3H), 2,02 (с, 2H), 1,14-0,95 (м, 2H), 0,81-0,63 (м, 2H).

Стадия 3: 2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрил

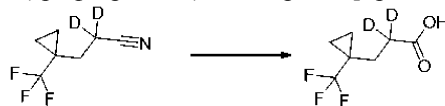


К раствору [1,1-дидейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил]метансульфоната (3,413 г, 14,571

ммоль) в диметилсульфоксиде (17 мл) добавляли цианид натрия (892,62 мг, 18,214 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0% до 50% диэтилового эфира в пентане, с получением 2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрила (2,181 г, 81%) в виде прозрачной жидкости.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 1,92 (с, 2H), 1,14-1,01 (м, 2H), 0,74 (м, 2H).

Стадия 4: 2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропановая кислота.



К раствору 2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрила (2,181 г, 11,753 ммоль) в CH₃CwaterD (30 мл) добавляли D₂O (4 мл) и дейтероксид натрия в D₂O (4,8191 г, 40% по массе, 47,012 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 20 ч. CH₃CwaterD удаляли при пониженном давлении. Полученный раствор разбавляли D₂O (20 мл) и промывали диэтиловым эфиром (2×20 мл). Затем водный раствор подкисляли 6 н. хлористоводородной кислотой до pH 1 и затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропановой кислоты (1,945 г, 89%) в виде янтарной жидкости.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 1,89 (с, 2H), 1,10-0,88 (м, 2H), 0,75-0,52 (м, 2H).

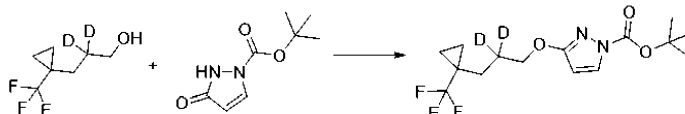
Стадия 5: 2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ол



К суспензии алюмогидрида лития (521,15 мг, 0,5683 мл, 13,731 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) по каплям добавляли раствор 2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропановой кислоты (1,945 г, 10,562 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл) и гасили водой (0,53 мл), 15% водным раствором гидроксида натрия (0,53 мл) и водой (1,59 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем добавляли безводный сульфат магния и перемешивали еще 15 мин. Твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ола (1,423 г, 75%) в виде прозрачной жидкости.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ 4.44 (т, J=5.1 Гц, 1H), 3.38 (с, 2H), 1.57 (с, 2H), 0.87 (т, J=5.8 Гц, 2H), 0.69 (с, 2H).

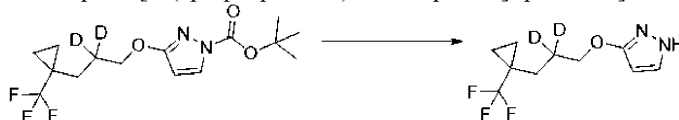
Стадия 6: трет-бутил 3-[2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пирозол-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 5-оксо-1H-пирозол-2-карбоксилата (775 мг, 4,208 ммоль) и 2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ола (750 мг, 4,407 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли трифенилфосфин (1,156 г, 4,407 ммоль). К смеси медленно по каплям в течение 10 мин добавляли диизопропилазодикарбоксилат (870 мкл, 4,419 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем при 50°C в течение 30 мин. Тетрагидрофуран удаляли и остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 20% этилацетата в гексанах, получая трет-бутил-3-[2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-пирозол-1-карбоксилат (0,998 г, 71%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.83 (д, J=2.9 Гц, 1H), 5.85 (д, J=2.9 Гц, 1H), 4.26 (с, 2H), 1.70 (с, 2H), 1.61 (с, 9H), 0.99-0.93 (м, 2H), 0.62-0.56 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 336,163, обнаружено 337,2 (M+1)⁺; время удержания: 1,96 мин (способ ЖХ В).

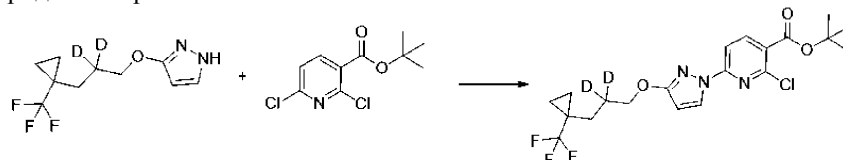
Стадия 7: 3-[2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-1H-пирозол



В круглодонную колбу, содержащую трет-бутил-3-[2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-карбоксилат (998 мг, 2,967 ммоль), добавляли дихлорметан (20 мл) и трифторуксусную кислоту (5,7 мл, 73,98 ммоль). Через 5 мин реакционную смесь упаривали досуха и нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 3-[2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-1H-пиразола (700 мг, 100%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.36 (д, $J=2.6$ Гц, 1H), 5.73 (д, $J=2.5$ Гц, 1H), 4.13 (д, $J=1.6$ Гц, 2H), 1.72 (с, 2H), 0.99-0.93 (м, 2H), 0.63-0.56 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 236.11055, найдено 237.1 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 1.41 мин (способ ЖХ В).

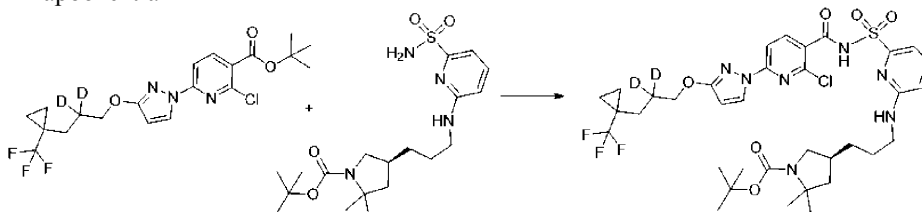
Стадия 8: трет-бутил 2-хлор-6-[3-[2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



Смесь 3-[2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-1H-пиразола (700 мг, 2,963 ммоль), трет-бутил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (742 мг, 2,991 ммоль), карбоната калия (501 мг, 3,625 ммоль) и 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (71 мг, 0,6330 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакцию разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с градиентом от 100% гексана до 20% этилацетата в гексане с получением трет-бутил 2-хлор-6-[3-[2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (472 мг, 36%) в виде белого твердого вещества.

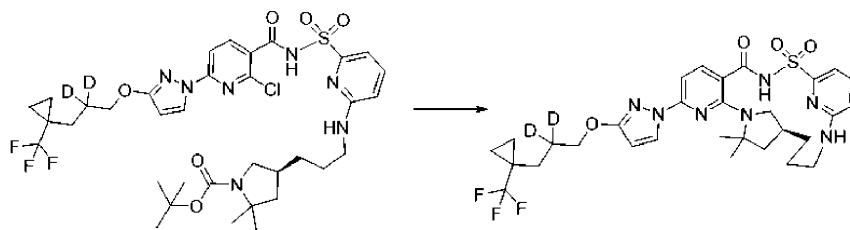
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.35 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 8.18 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.68 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 5.95 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 4.25 (с, 2H), 1.74 (с, 2H), 1.61 (с, 9H), 1.02-0.94 (м, 2H), 0.63-0.57 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 447.15054, найдено 448.23 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0.95 мин (способ ЖХ А).

Стадия 9: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил 2-хлор-6-[3-[2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (250 мг, 0,5582 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) и трифторуксусную кислоту (500 мкл, 6,490 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем растворители удаляли и остаток сушили в вакууме. Полученный остаток растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли карбонилдиимидазол (102 мг, 0,6291 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[[6-сульфамоил-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (255 мг, 0,6181 ммоль) с последующим добавлением 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (130 мкл, 0,8693 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали небольшим количеством 1:1 насыщенного водного раствора хлорида аммония/солевого раствора. Органические фазы разделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, чтобы получить трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (172 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 785,2918, обнаружено 786,4 ($M+1$) $^+$; время удержания: 0,93 мин (способ ЖХ А).

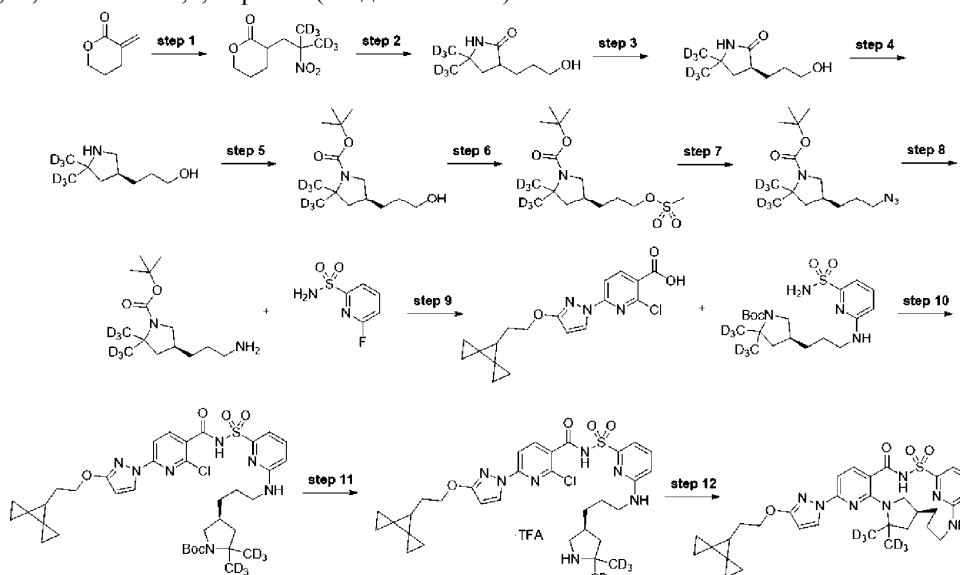
Стадия 10: (14S)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]-2,2-дидейтеро-пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2 β -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1 ^{11,14} .05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 270)



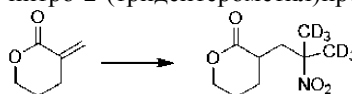
Раствор трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2,2-дидейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (170 мг, 0,2162 ммоль) в дихлорметане (1,2 мл) и трифторуксусную кислоту (400 мкл, 5,227 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем удаляли растворители и остаток растворяли в этилацетате. Смесь промывали 2 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, органический слой собирали и растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток растворяли в диметилсульфоксиде (8 мл), добавляли молекулярные сита 3 Å и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (101 мг, 0,6649 ммоль) и карбонат калия (96 мг, 0,6946 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через диск с фильтром Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя двойной градиент от 30% до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (0,05% хлористоводородной кислоты), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением (14S)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]-2,2-дидейтеропропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 270) (62,4 мг, 44%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.87 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.04 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.56-7.44 (м, 2H), 7.23 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.55 (дд, J=8.2, 1.0 Гц, 1H), 5.91 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.71 (дд, J=8.6, 3.4 Гц, 1H), 4.24 (с, 2H), 3.89 (с, 1H), 3.33 (дд, J=10.1, 7.4 Гц, 1H), 3.15 (дд, J=14.0, 3.6 Гц, 1H), 3.05 (т, J=9.8 Гц, 1H), 2.56 (с, 1H), 2.06 (дд, J=12.2, 7.7 Гц, 1H), 1.74 (с, 2H), 1.61 (т, J=4.0 Гц, 10H), 1.01-0.93 (м, 2H), 0.64-0.57 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 649.2627, найдено 650.12 (M+1)⁺; Время удержания: 1.75 мин (способ ЖХ G).

Пример 93: получение (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-ди(тридейтеро)метил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 274)



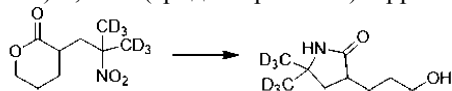
Стадия 1: 3-[3,3,3-тридейтеро-2-нитро-2-(тридейтерометил)пропил]тетрагидропиран-2-он



1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (7,7 мл, 51,3 ммоль) добавляли к смеси 1,1,1,3,3,3-гексадейтеро-2-нитропропана (CDN Isotopes, Квебек, Канада) (23,4 г, 246,2 ммоль) и 3-метилентетрагидропиран-2-она (23,0 г, 205,2 ммоль). Реакция была экзотермической: после того как начальное тепловыделение рассеялось, смесь нагревали на масляной бане при 80°C в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 1M хлористоводородной кислотой (100 мл) и дихлорметаном (500 мл). Фазы отделяли. Водную фазу отбрасывали, а органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали, *in vacuo*, чтобы получить 3-[3,3,3-тридейтеро-2-нитро-2-(тридейтерометил) пропил]тетрагидропиран-2-он (41,8 г, 98%) в виде желтого масла. Материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС-ИЭР *m/z* расч. 207,22, обнаружено 208,10 ($M+1$)⁺; Время удержания: 3,29 мин (способ ЖХ Q).

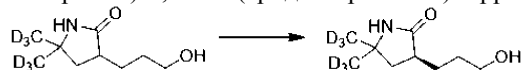
Стадия 2: 3-(3-гидроксипропил)-5,5-бис(тридейтерометил)пирролидин-2-он



Суспензию никеля Ренея (5 г, 85 ммоль) в воде (10 мл) добавляли к раствору 3-[3,3,3-тридейтеро-2-нитро-2-(тридейтерометил) пропил]тетрагидропиран-2-она (41,8 г, 201,8 ммоль) в этаноле (600 мл). Полученную суспензию гидрогенизировали под давлением H_2 60 фунт./кв. дюйм при 80°C в течение 22 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и затем концентрировали в вакууме с получением оранжевого масла. Оранжевое масло очищали хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетата в градиенте гексана) с получением чистого 3-(3-гидроксипропил)-5,5-бис(тридейтерометил)пирролидин-2-она (7 г, 20%) в виде грязно-белого твердого вещества.

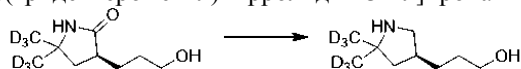
¹H ЯМР (250 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7.62 (с, 1H), 4.39 (t, 1H), 3.81 (м, 2H), 2.37 (м, 2H), 2.01 (dd, 1H), 1.73 (м, 1H), 1.43 (м, 3H), 1.17 (м, 1H). МС-ИЭР *m/z* расч. 177.20, найдено 178.00 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1.91 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 3: (3S)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-бис(тридейтерометил)пирролидин-2-он



Подвергали рацемический 3-(3-гидроксипропил)-5,5-бис(тридейтерометил)пирролидин-2-он (6,78 г) хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak IA (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 10% метанола (без модификатора) / 90% диоксида углерода при 70 мл/мин в течение 7,0 мин (объем впрыска=500 мкл 32 мг/мл раствора в метаноле), получая в качестве первого элюируемого энантиомера (3S)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-бис(тридейтерометил)пирролидин-2-он (2,4 г, 70,7%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР *m/z* расч. 177,20, обнаружено 178,00 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,91 мин (способ ЖХ В).

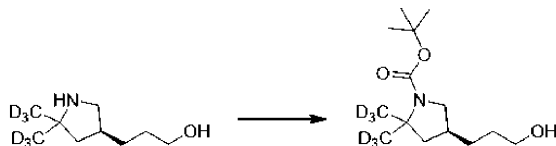
Стадия 4: 3-[(3S)-5,5-бис(тридейтерометил)пирролидин-3-ил]пропан-1-ол



К суспензии алюмогидрида лития (1,37 г, 35,16 ммоль) (2 гранулы) в тетрагидрофуране (22 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли твердый (3S)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-бис(тридейтерометил)пирролидин-2-он (2,4 г, 13,54 ммоль) порциями в течение 20 мин. Во время добавления внутренняя температура поддерживалась ниже 32°C. Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в атмосфере азота. Через 19 ч реакционная смесь загустела и больше не перемешивалась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли тетрагидрофуран (10 мл) и метил-трет-бутиловый эфир (10 мл) с последующим добавлением по каплям насыщенного сульфата натрия (водного) до тех пор, пока не перестанут образовываться пузырьки. К мутному раствору добавляли еще 10 мл насыщенного раствора сульфата натрия. Смесь фильтровали через целит и промывали метил-трет-бутиловым эфиром. Фильтрат концентрировали, получая 3-[(3S)-5,5-бис(тридейтерометил)пирролидин-3-ил]пропан-1-ол (1,85 г, 83%) в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 4.32 (т, J=5.2 Гц, 1H), 3.36 (к, J=6.2 Гц, 3H), 2.95 (дд, J=10.6, 7.5 Гц, 1H), 2.40 (дд, J=10.6, 7.6 Гц, 1H), 2.03 (hept, J=7.7 Гц, 1H), 1.86 (м, 1H), 1.68 (дд, J=12.1, 8.2 Гц, 1H), 1.47-1.22 (м, 5H), 1.01 (дд, J=12.1, 8.8 Гц, 1H).

Стадия 5: трет-бутил-(4S)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-бис(тридейтерометил)пирролидин-1-карбоксилат

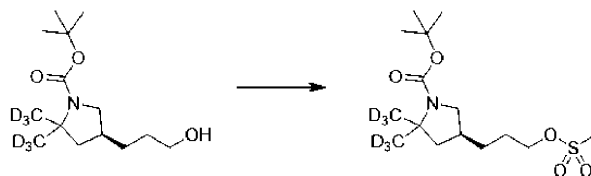


К раствору 3-[(3S)-5,5-бис(тридейтерометил)пирролидин-3-ил]пропан-1-ола (1,85 г, 11,33 ммоль) (1,85 г) в метил-трет-бутиловом эфире (11,5 мл) добавляли трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (2,60 г, 11,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 17 ч. реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали. Водный слой снова экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром. Органические слои объединяли, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая прозрачное масло (2,94 г). Прозрачное масло очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния, 30% этилацетат в гексанах) с получением трет-бутил (4S)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-бис(тридейтерометил)пирролидин-1-карбоксилата (2,41 г, 81%) в виде прозрачного

масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4.36 (т, $J=5.2$ Гц, 1H), 3.61-3.48 (м, 1H), 3.37 (к, $J=6.0$ Гц, 2H), 2.76 (к, $J=10.1$ Гц, 1H), 2.14-1.96 (м, 1H), 1.95-1.77 (м, 1H), 1.48-1.24 (м, 14H).

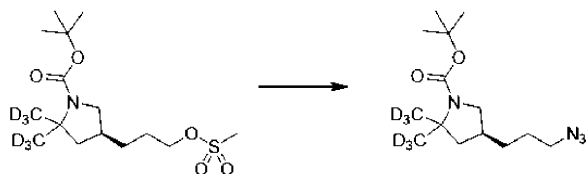
Стадия 6: трет-бутил-(4S)-4-(3-метилсульфонилоксипропил)-2,2-бис(тридегтерометил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил (4S)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-бис(тридегтерометил)пирролидин-1-карбоксилата (2,41 г, 9,149 ммоль) в метил-трет-бутиловом эфире (15 мл) добавляли триэтиламин (1,111 г, 1,530 мл, 10,98 ммоль), а затем метансульфонилхлорид (781 мкл, 10,09 ммоль) на бане с ледяной водой в течение 5 мин. Сразу образовался белый осадок. Температуру реакционной смеси доводили до комнатной. Затем реакционную смесь разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром, фильтровали, промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. После стояния в течение ночи трет-бутил (4S)-4-(3-метилсульфонилоксипропил)-2,2-бис(тридегтерометил)пирролидин-1-карбоксилат (2,64 г, 81%) затвердевал, превращаясь в белое твердое вещество.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4.19 (т, $J=6.4$ Гц, 2H), 3.63-3.50 (м, 1H), 3.16 (с, 3H), 2.79 (к, $J=10.3$ Гц, 1H), 2.17-2.02 (м, 1H), 1.97-1.80 (м, 1H), 1.73-1.58 (м, 2H), 1.47-1.26 (м, 12H).

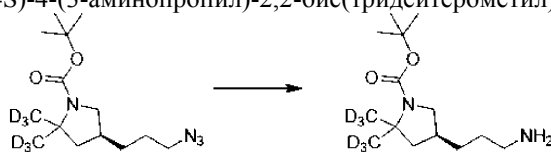
Стадия 7: трет-бутил-(4S)-4-(3-азидопропил)-2,2-бис(тридегтерометил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил (4S)-4-(3-метилсульфонилоксипропил)-2,2-бис(тридегтерометил)пирролидин-1-карбоксилата (2,64 г, 7,576 ммоль) в N,N-диметилформамиде (26 мл) при комнатной температуре добавляли азид натрия (1,07 г, 16,46 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали этилацетатом (200 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Добавляли гептан и концентрировали для удаления избытка N,N-диметилформамида, получая трет-бутил (4S)-4-(3-азидопропил)-2,2-бис(тридегтерометил)пирролидин-1-карбоксилат (1,77 г, 80,2%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3.55 (дт, $J=10.7, 7.1$ Гц, 1H), 3.32 (т, 2H), 2.85-2.70 (м, 1H), 2.20-2.01 (м, 1H), 1.88 (td, $J=14.0, 13.5, 6.1$ Гц, 1H), 1.61-1.28 (м, 14H).

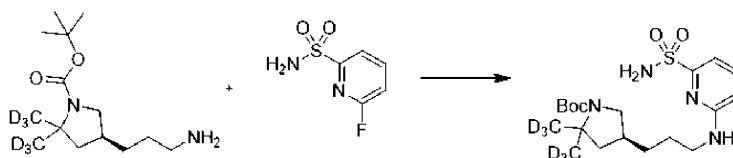
Стадия 8: трет-бутил-(4S)-4-(3-аминопропил)-2,2-бис(тридегтерометил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил (4S)-4-(3-азидопропил)-2,2-бис(тридегтерометил)пирролидин-1-карбоксилата (1,77 г, 6,137 ммоль) в этилацетате (330,8 мл) добавляли оксид платины (50,68 мг, 0,2232 ммоль). Реакционную смесь гидрировали с использованием аппарата гидрирования Buchiglasuster. Смесь трижды продували из вакуума азотом, затем трижды из вакуума водородом (0,4 л). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 930 об./мин при давлении водорода около 2,18 бар при 25°C в течение 18 ч. Было израсходовано 337 мл газообразного водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали водой (25 мл). Органический слой промывали соевым раствором (25 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая трет-бутил (4S)-4-(3-аминопропил)-2,2-бис(тридегтерометил)пирролидин-1-карбоксилат (1,66 г, количественный выход) в виде темного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3.53 (дт, $J=12.2, 6.5$ Гц, 1H), 2.76 (к, $J=10.2$ Гц, 1H), 2.18-1.99 (м, 1H), 1.86 (td, $J=15.8, 14.2, 6.1$ Гц, 1H), 1.55-1.21 (м, 16H).

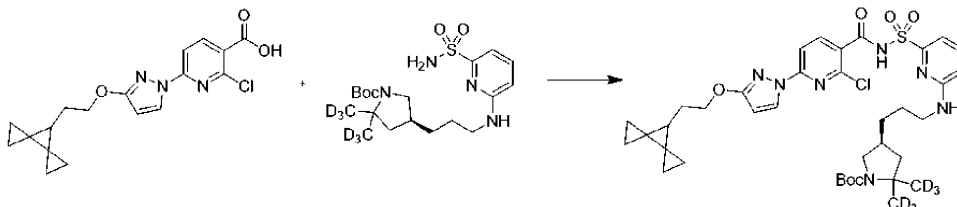
Стадия 9: трет-бутил-(4S)-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-бис(тридегтерометил)пирролидин-1-карбоксилат.



К раствору трет-бутил (4S)-4-(3-аминопропил)-2,2-бис(тридегтерометил)пирролидин-1-карбоксилата (1,61 г, 6,135 ммоль) в диметилсульфоксиде (30 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,28 мл, 7,349 ммоль), а затем 6-фторпиридин-2-сульфонамид (1,31 г, 7,436 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при 85°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (50 мл) и экстрагировали водой (20 мл). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане и очищали хроматографией на силикагеле (60% этилацетат в гексане). Для объединенных фракций, содержащих продукт, вторую очистку завершили хроматографией на силикагеле (градиент от 0% до 5% метанола в дихлорметане) с получением трет-бутил (4S)-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-бис(тридегтерометил)пирролидин-1-карбоксилата (1,72 г, 67%) в виде белого липкого твердого вещества.

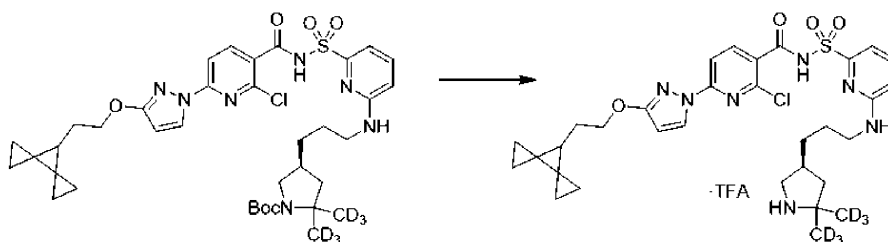
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.51 (т, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.06 (с, 2H), 7.01-6.88 (м, 2H), 6.61 (д, J=8.4 Гц, 1H), 3.55 (к, J=9.2 Гц, 1H), 3.30-3.21 (м, 2H), 2.88-2.71 (м, 1H), 2.19-2.00 (м, 1H), 2.01-1.78 (м, 1H), 1.66-1.27 (м, 14H).

Стадия 10: трет-бутил(4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-бис(тридегтерометил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонной кислоты (250 мг, 0,6892 ммоль) в тетрагидрофуране (2,058 мл) добавляли карбонилдиимидазол (134 мг, 0,8264 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Добавляли карбонилдиимидазол (11,8 мг, 0,07277 ммоль) и оставляли перемешиваться еще 30 мин. Добавляли раствор трет-бутил (4S)-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-бис(тридегтерометил)пирролидин-1-карбоксилата (307 мг, 0,7334 ммоль) в тетрагидрофуране (420 мкл) по каплям, а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (310 мкл, 2,073 ммоль). Реакция продолжала перемешиваться при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 18 ч добавляли воду (8,2 мл), этилацетат (25 мл) и хлористоводородную кислоту (710 мкл 6 М, 4,260 ммоль), получая pH 3 в водном слое. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка была проведена посредством флэш-хроматографии (50% этилацетат в гексане) для получения трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-бис(тридегтерометил)пирролидин-1-карбоксилата (308 мг, 59%). МС-ИЭР m/z расч. 759,35, обнаружено 760,4 (M+)⁺; время удержания: 2,20 мин (способ ЖХ Г).

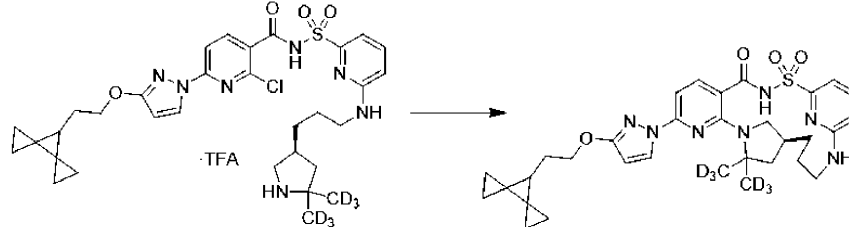
Стадия 11: N-[[6-[3-[(3S)-5,5-бис(тридегтерометил)пирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксаимид



К раствору трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-бис(тридегтерометил)пирролидин-1-карбоксилата (308 мг, 0,3565 ммоль) в дихлорметане (1,26 мл) и толуоле (624 мкл) добавляли трифторуксусную кислоту (411 мкл, 5,335 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли толуолом (4,989 мл) и концентрировали при 45°C с получением N-[[6-[3-[(3S)-5,5-бис(тридегтерометил)пирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксаимид.

пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соль трифторацетата) (276 мг, 100%). МС-ИЭР m/z расч. 659,2928, обнаружено 660,4 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,11 мин (способ ЖХ G).

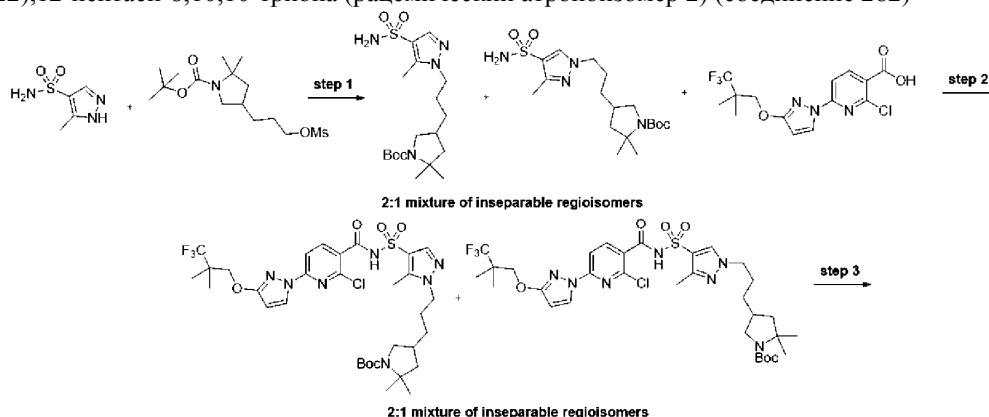
Стадия 12: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-ди(тридеитеро)метил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 274)

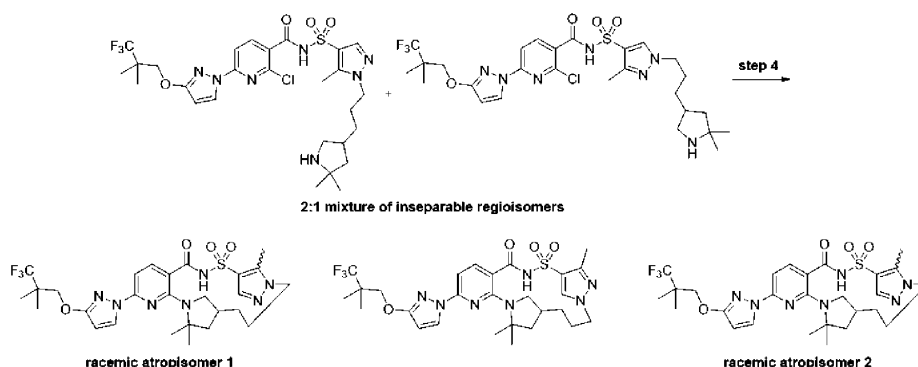


К раствору N-[[6-[3-[(3S)-5,5-бис(тридеитерометил)пирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соль трифторацетата) (356 мг, 0,4598 ммоль) в NMP (8,6 мл) добавляли карбонат калия (322 мг, 2,330 ммоль). Смесь продували азотом 3 раза и нагревали при 150°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли к воде (18 мл). Смесь осторожно подкисляли хлористоводородной кислотой (5 мл 1 М, 5,000 ммоль), получая пенную суспензию. Твердое вещество собирали фильтрацией с использованием фритты среднего размера. Фильтрат не содержал продукта и был отброшен. Влажный осадок на фильтре растворяли в этилацетате (21 мл) и промывали 10 мл солевого раствора. Водную фазу отделяли, а органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали in vacuo, получая светло-желтое масло. Неочищенный продукт разбавляли ацетонитрилом и хроматографировали на колонке C₁₈ с обращенной фазой 30 г, элюируя с градиентом от 60% до 100% ацетонитрила в воде, получая (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-ди(тридеитеро)метил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 274) (135 мг, 47%) в виде пены кремового цвета.

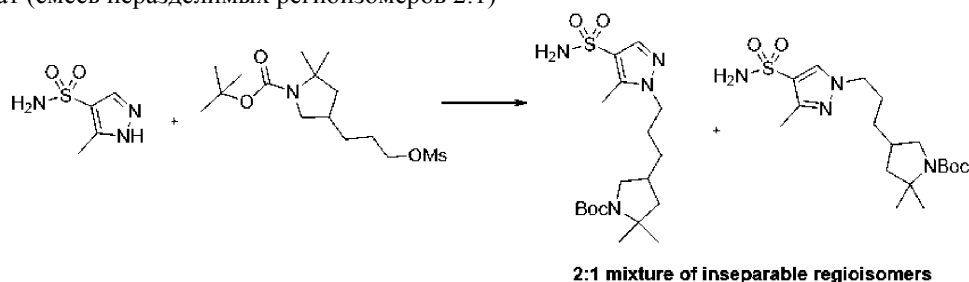
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.50 (с, 1H), 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.57 (т, J=7.8 Гц, 1H), 7.19-6.81 (м, 3H), 6.71 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.08 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.21 (т, J=6.7, 1.4 Гц, 2H), 4.08-3.81 (м, 1H), 3.24-3.03 (м, 1H), 2.95 (д, J=13.3 Гц, 1H), 2.80-2.57 (м, 1H), 2.18 (д, J=50.0 Гц, 1H), 1.97-1.68 (м, 4H), 1.68-1.42 (м, 4H), 1.42-1.11 (м, 1H), 0.95-0.72 (м, 4H), 0.72-0.56 (м, 2H), 0.56-0.33 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 623,32, обнаружено 624,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,98 мин (способ ЖХ G).

Пример 94: получение 20,20,22-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (рацемический атропоизомер 1) (соединение 280), 12,20,20-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 281) и 20,20,22-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (рацемический атропоизомер 2) (соединение 282)



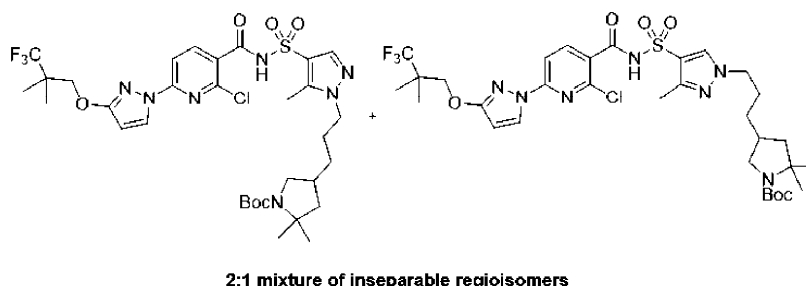
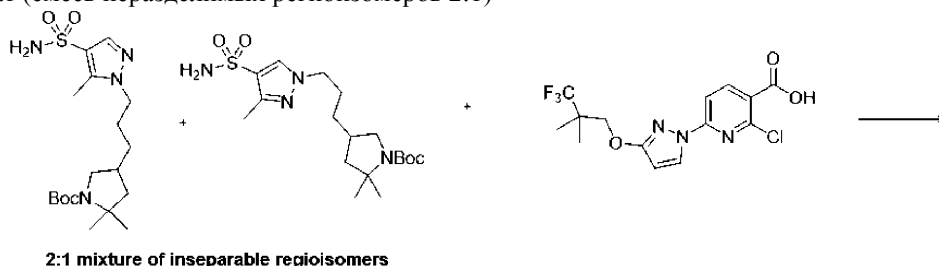


Стадия 1: трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(5-метил-4-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(3-метил-4-сульфамойл-пиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (смесь неразделимых региоизомеров 2:1)



В круглодонную колбу, содержащую трет-бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)-пирролидин-1-карбоксилат (1,97 г, 5,873 ммоль), добавляли N, N-диметилформамид (20 мл), карбонат калия (2,44 г, 17,65 ммоль) и 5-метил-1Н-пиразол-4-сульфонамид (947 мг, 5,875 ммоль). Реакцию нагревали при 65°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали, а колбу и осадок на фильтре дополнительно промывали этилацетатом. Фильтрат упаривали и очищали с помощью ВЭЖХ (20-80% ацетонитрил в водном градиенте с 0,1% модификатором хлористоводородной кислоты). Очищенные фракции упаривали вместе до получения белой пены. Неразделимые региоизомерные продукты, трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(5-метил-4-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(3-метил-4-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (общий выход 972 мг, 41%), МС-ИЭР m/z расч. 400,21442, обнаружено 345,2 (M+1)⁺; Время удержания: 1,51 мин (способ ЖХ В). Присутствие в смеси продуктов в соотношении 2:1 подтверждено ¹H ЯМР-анализом.

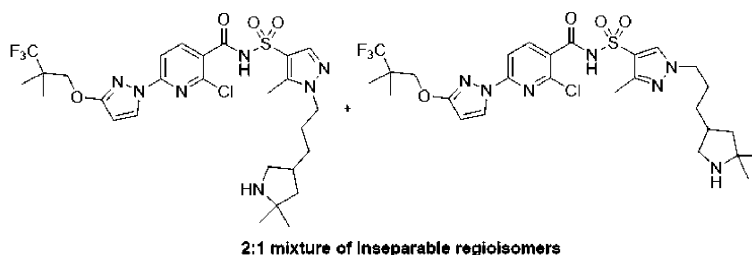
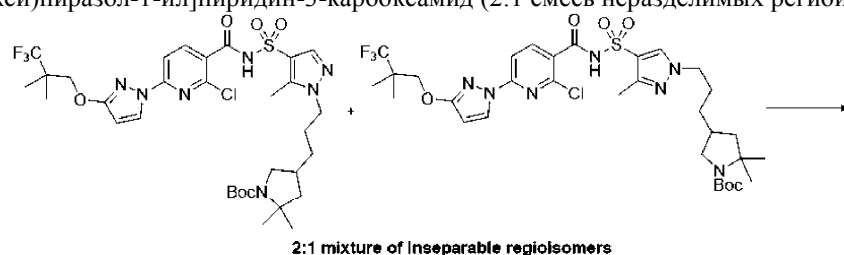
Стадия 2: трет-бутил-4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-5-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил-4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-3-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (смесь неразделимых региоизомеров 2:1)



В круглодонную колбу добавляли 2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-

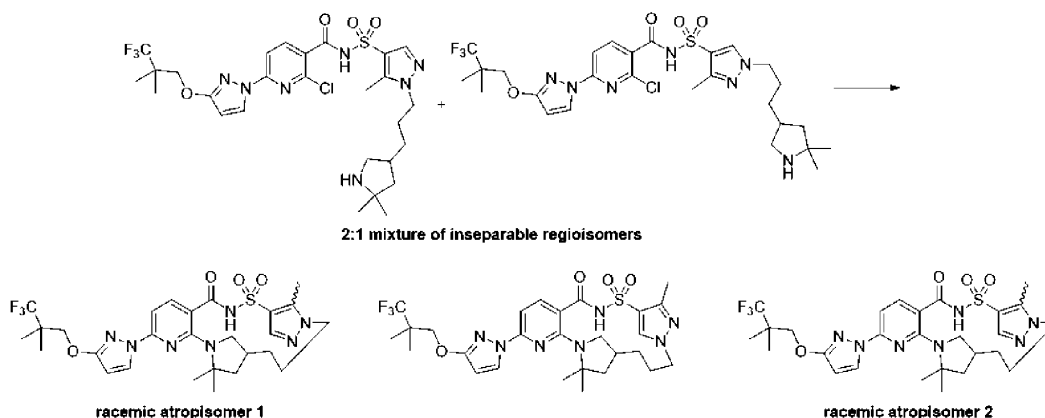
ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (952 мг, 2,565 ммоль), карбонилдиимидазол (469 мг, 2,892 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл). Реакцию нагревали при 35°C и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли смесь 2:1 трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(5-метил-4-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(3-метил-4-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (965 мг, 2,409 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (1,10 мл, 7,356 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент от 20% до 100% этилацетата в гексане. Неразделимые региоизомерные продукты, трет-бутил 4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-5-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил 4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-3-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (общий выход 1,073 г, 60%) выделяли в виде белой пены. МС-ИЭР m/z расч. 745,2636, обнаружено 746,4 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,85 мин (способ ЖХ G). Региохимическое соотношение смеси (2:1) подтверждено методом ЯМР ¹H.

Стадия 3: 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]-5-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид и 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]-3-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (2:1 смесь неразделимых региоизомеров)



В круглодонную колбу, содержащую смесь 2:1 трет-бутил 4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-5-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил 4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-3-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,068 г, 1,431 ммоль) добавляли дихлорметан (15 мл) и трифторуксусную кислоту (4,4 мл, 57,11 ммоль). Реакционной смеси давали возможность перемешиваться в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию выпаривали до сухости. Добавляли насыщенный бикарбонат натрия и солевой раствор, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой выпаривали, чтобы получить продукт, однако значительное количество продукта после еще двух экстракций этилацетатом все еще оставалось в водном слое. Поэтому водный слой упаривали досуха, к твердому веществу добавляли сухой ацетон и фильтровали. Растворенный ацетон выпаривали и объединяли с органическими слоями с получением 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]-5-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида и 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]-3-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (смесь неразделимых региоизомеров 2:1) (920 мг, 100%). МС-ИЭР m/z расч. 645,2112, обнаружено 646,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,45 мин (способ ЖХ B).

Стадия 4: 20,20,22-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.1¹¹¹,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (рацемический атропоизомер 1) (соединение 280), 12,20,20-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.1¹¹¹,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 281) и 20,20,22-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.1¹¹¹,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (рацемический атропоизомер 2) (соединение 282)

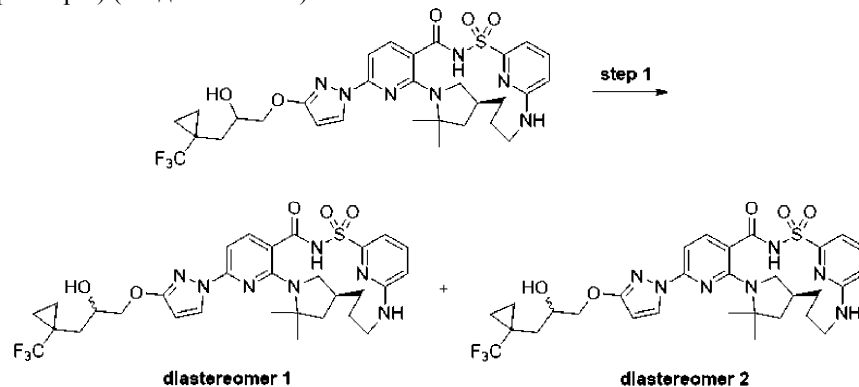


В круглодонную колбу на 250 мл добавляли фторид цезия (432 мг, 2,844 ммоль), карбонат калия (984 мг, 7,120 ммоль), молекулярные сита 3 Å и раствор смеси региоизомеров, 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]-5-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида и 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]-3-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (смесь неразделимых региоизомеров 2:1) (920 мг, 1,424 ммоль) в диметилсульфоксиде (55 мл). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 150°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, промывали солевым раствором и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (10%-70% ацетонитрила в воде с 0,1% модификатором хлористоводородной кислотой) с получением в качестве первого элюируемого атропоизомера/региоизомера 20,20,22-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (рацемический атропоизомер 1) (соединение 280) (45 мг, 10%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.41 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.86 (с, 1H), 7.77 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.93 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.16 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.38 (д, J=14.2 Гц, 1H), 4.23 (с, 2H), 4.01 (т, J=13.7 Гц, 1H), 2.05 (с, 3H), 1.89-1.70 (м, 3H), 1.55 (с, 3H), 1.48 (с, 3H), 1.44-1.28 (м, 2H), 1.23 (с, 6H), 1.08 (д, J=11.1 Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 609,2345, обнаружено 610,4 (M+1)⁺; Время удерживания: 3,01 мин (метод ЖХ D).

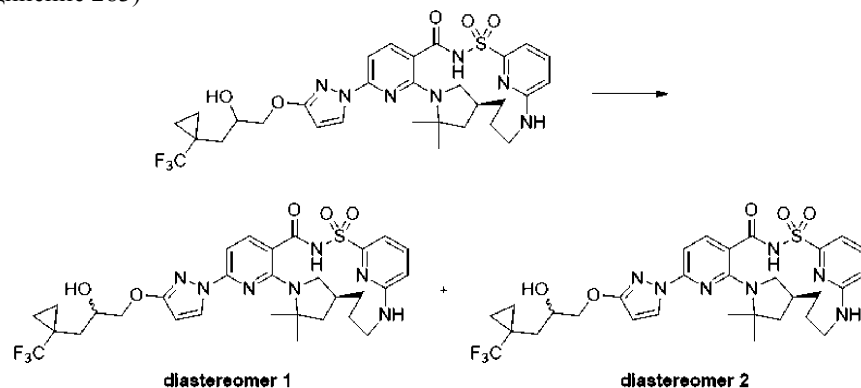
Вторым элюируемым атропоизомером/региоизомером был 12,20,20-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 281) (73 мг, 17%). МС-ИЭР m/z расч. 609,2345, обнаружено 610,4 (M+1)⁺; время удержания: 3,07 мин (способ ЖХ D). Третьим элюируемым атропоизомером/региоизомером был 20,20,22-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (рацемический атропоизомер 2) (соединение 282) (19 мг, 4%). МС-ИЭР m/z расч. 609,2345, обнаружено 610,4 (M+1)⁺; время удержания: 3,14 мин (способ ЖХ D).

Пример 95: получение (14S)-8-(3-{2-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1) (соединение 284) и of (14S)-8-(3-{2-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2) (соединение 283)



Стадия 1: (14S)-8-(3-{2-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-

1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 284) и (14S)-8-(3-{2-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 283)



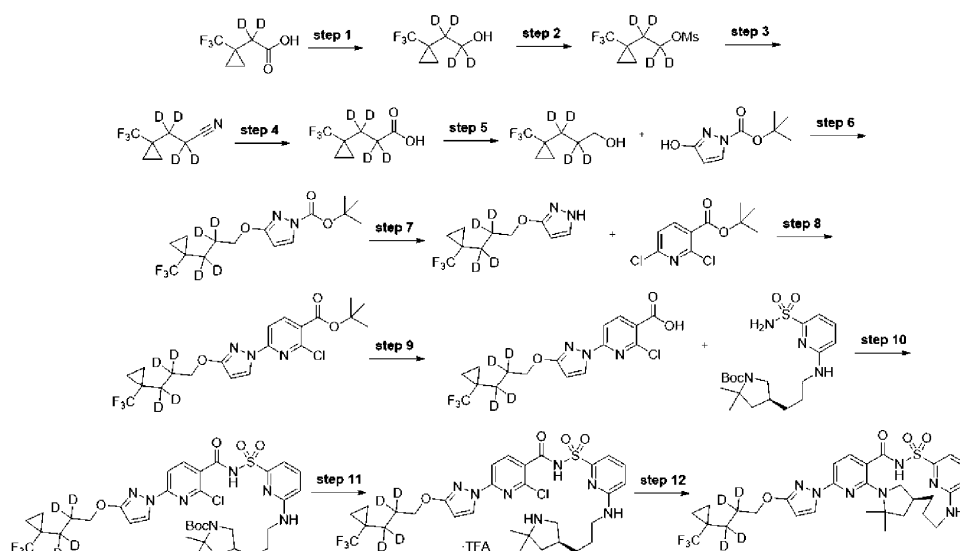
(14S)-8-(3-{2-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (3,24 г, 8,383 ммоль) подвергали хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием колонки ChiralPak IG (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 44% ацетонитрила/метанола (90:10)/56% диоксида углерода при 10 мл/мин в течение 12,0 мин (объем инъекции=70 мкл раствора 22 мг/мл в ацетонитриле/метаноле (90:10)) с получением в качестве первого элюируемого диастереомера (14S)-8-(3-{2-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1) (соединение 284) (6,8 мг, 49%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.52 (с, 1H), 8.22 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.82 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.57 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.98 (с, 1H), 6.92 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.13 (д, J=2.8 Гц, 1H), 5.07 (д, J=5.7 Гц, 1H), 4.10 (д, J=5.2 Гц, 2H), 4.00-3.72 (м, 2H), 3.16 (с, 1H), 2.95 (д, J=13.5 Гц, 1H), 2.71 (с, 1H), 2.35 (д, J=17.2 Гц, 1H), 2.18-2.07 (м, 1H), 1.98 (дд, J=14.9, 4.0 Гц, 1H), 1.86 (дд, J=11.5, 5.2 Гц, 1H), 1.76 (с, 1H), 1.68 (с, 1H), 1.67-1.60 (м, 3H), 1.57 (д, J=12.6 Гц, 2H), 1.52 (с, 3H), 1.33 (т, J=12.0 Гц, 1H), 1.05-0.90 (м, 2H), 0.90-0.70 (м, 2H); МС-ИЭР m/z расч. 663.24506, найдено 664.4 (M+1)⁺; Время удержания: 1.9 мин (способ ЖХ Е), и

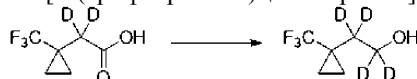
в качестве второго элюируемого диастереомера (14S)-8-(3-{2-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2) (соединение 283) (7,62 мг, 54%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12.52 (с, 1H), 8.22 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.82 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.58 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.06 (д, J=7.2 Гц, 1H), 7.04-6.94 (м, 1H), 6.92 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.14 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.14-4.06 (м, 2H), 3.96 (дп, J=15.9, 6.0, 5.0 Гц, 2H), 3.16 (с, 1H), 2.95 (д, J=13.3 Гц, 1H), 2.70 (д, J=11.1 Гц, 1H), 2.50-2.36 (м, 1H), 2.13 (с, 1H), 1.98 (дд, J=15.0, 4.0 Гц, 1H), 1.86 (дд, J=11.8, 5.2 Гц, 1H), 1.77 (с, 1H), 1.71-1.65 (м, 1H), 1.63 (с, 1H), 1.61 (с, 3H), 1.57 (д, J=12.3 Гц, 2H), 1.52 (с, 3H), 1.31 (к, J=13.6, 12.7 Гц, 1H), 1.04-0.91 (м, 2H), 0.90-0.77 (м, 2H); МС-ИЭР m/z расч. 663,24506, обнаружено 664,4 (M+1)⁺; Время удержания: 1,9 мин (метод ЖХ).

Пример 96: получение (14S)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]-2,2,3,3-тетрадейтеро-пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 287)



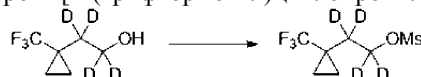
Стадия 1: 1,1,2,2-тетрадейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанол



В суспензию дейтерида лития-алюминия (1,0872 г, 27,204 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) добавляли раствор 2,2-дидейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]уксусной кислоты (4 г, 20,926 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл) и охлаждали до 0°C, а затем ее гасили последовательно водой (1,1 мл), 15% гидроксидом натрия (водный, 1,1 мл) и водой (3,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем ее фильтровали через слой целита и сушили над безводным сульфатом магния. Фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1,1,2,2-тетрадейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанола (3,288 г, 92%) в виде прозрачной жидкости.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 1.42 (с, 1H), 1.03-0.89 (м, 2H), 0.67 (м, 2H).

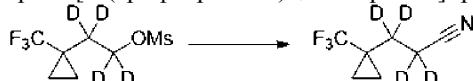
Стадия 2: [1,1,2,2-тетрадейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил]метансульфонат



В раствор 1,1,2,2-тетрадейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанола (3,288 г, 19,334 ммоль) и триэтиламина (5,8692 г, 8,0843 мл, 58,002 ммоль) в дихлорметане (35 мл) по каплям добавляли метансульфонилхлорид (2,6577 г, 1,7957 мл, 23,201 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем разбавляли дихлорметаном (50 мл) и 10% лимонной кислотой (50 мл). Два слоя разделяли, и органический слой промывали насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический раствор высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0% до 70% диэтилового эфира в гексане, чтобы получить [1,1,2,2-тетрадейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил]метансульфонат (3,982 г, 83%) в виде прозрачной жидкости.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 3.01 (с, 3H), 1.03 (м, 2H), 0.71 (м, 2H).

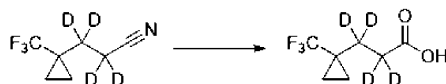
Стадия 3: 2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрил



В раствор [1,1,2,2-тетрадейтеро-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил]метансульфоната (3,982 г, 16,013 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли цианид натрия (980,93 мг, 20,016 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 дней. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (50 мл). Водный раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрила (2,769 г, 96%) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 1.12-1.00 (м, 2H), 0.78-0.66 (м, 2H).

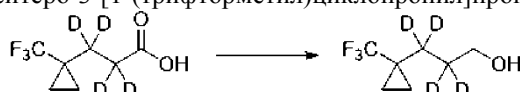
Стадия 4: 2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропановая кислота.



В раствор 2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрила (2,769 г, 15,405 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CwaterD}$ (30 мл) добавляли дейтероксид натрия (6,3166 г, 40% мас./мас. 61,620 ммоль) и оксида дейтерия (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Водный раствор разбавляли водой (50 мл) и промывали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Затем водную фазу подкисляли до pH ~ 1 и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Эти объединенные эфирные слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропановой кислоты (2,737 г, 91%) в виде желтой жидкости.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 1.08-0.83 (м, 2H), 0.72-0.49 (м, 2H).

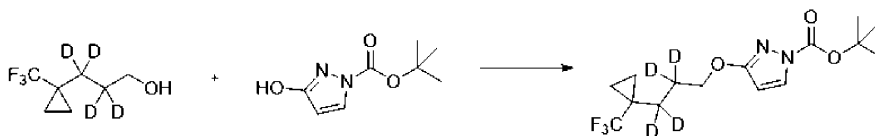
Стадия 5: 2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ол



В суспензию алюмогидрида лития (689,14 мг, 0,7515 мл, 18,157 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) добавляли раствор 2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропановой кислоты (2,737 г, 13,967 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) по каплям при 0°C. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл) и охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли воду (0,7 мл), 15% гидроксид натрия (водн.) (0,7 мл) и воду (2,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и фильтровали через слой целита. Фильтрат сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ола (2,04 г, 84%) в виде чистой жидкости.

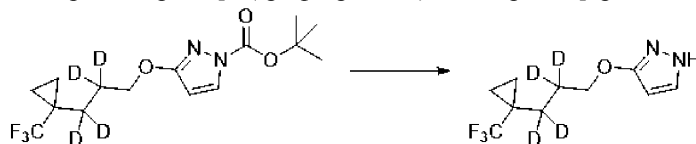
^1H ЯМР (250 МГц, DMSO-d_6) δ 4.44 (т, J=5.1 Гц, 1H), 3.38 (с, 2H), 0.95-0.79 (м, 2H), 0.68 (дд, J=2.2, 1.2 Гц, 2H).

Стадия 6: трет-бутил 3-[2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 5-оксо-1H-пиразол-2-карбоксилата (2,08 г, 11,29 ммоль) и 2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ола (2,04 г, 11,85 ммоль) в тетрагидрофуране (26 мл) добавляли трифенилфосфин (3,108 г, 11,85 ммоль). К смеси медленно по каплям в течение 10 мин добавляли диизопропилазодикарбоксилат (2,396 г, 11,85 ммоль) (отмечен экзотермический эффект). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Тетрагидрофуран удаляли in vacuo. К неочищенной реакционной смеси добавляли толуол (16,64 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Раствор концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, получая трет-бутил-3-[2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-карбоксилат (2,43 г, 64%) в виде прозрачного сиропа. МС-ИЭР m/z расч. 338,17554, обнаружено 339,0 ($\text{M}+1$)⁺; Время удержания: 0,75 мин (способ ЖХ А).

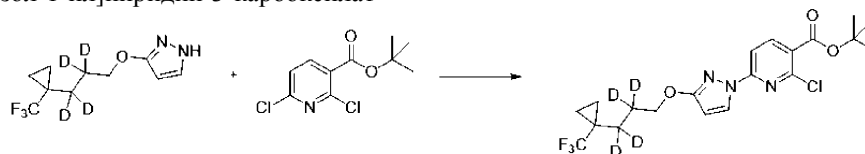
Стадия 7: 3-[2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-1H-пиразол



трет-Бутил-3-[2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-карбоксилат (2,43 г, 7,182 ммоль) растворяли в дихлорметане (24,3 мл) с трифторуксусной кислотой (8,297 мл, 107,7 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 120 мин. Реакционную смесь упаривали и полученное масло распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водную часть экстрагировали еще два раза этилацетатом, затем органические слои объединяли, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая в виде масла 3-[2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-1H-пиразол (1,711 г, 100%). МС-ИЭР m/z расч. 238,12311, обнаружено 239,1 ($\text{M}+1$)⁺; время удержания: 0,54 мин (способ ЖХ А).

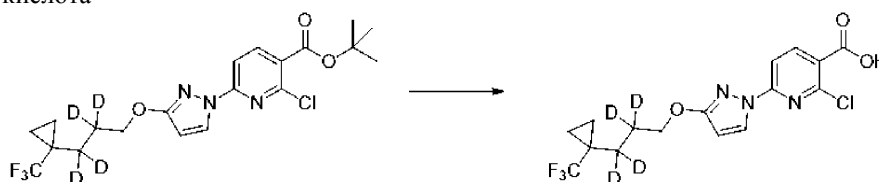
Стадия 8: трет-бутил 2-хлор-6-[3-[2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]-

пропокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



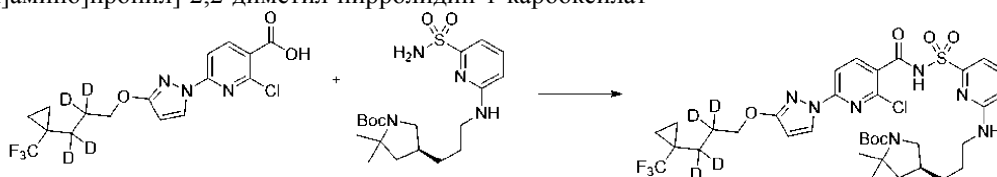
трет-Бутиловый сложный эфир 2,6-дихлорпиридин-3-карбоновой кислоты (1,782 г, 7,182 ммоль), 3-[2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-1Н-пирозол (1,711 г, 7,182 ммоль) и карбонат калия (1,192 г, 8,625 ммоль) объединяли в безводном диметилсульфоксиде (34,22 мл). Добавляли 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (161,3 мг, 1,438 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (65,81 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Полученное белое твердое вещество фильтровали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и сушили над сульфатом магния. Смесь фильтровали и фильтрат упаривали, получая трет-бутил 2-хлор-6-[3-[2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (2,58 г, 80%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 449,16312, обнаружено 450,0 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,91 мин (способ ЖХ А).

Стадия 9: 2-хлор-6-[3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (2,58 г, 5,735 ммоль) растворяли в дихлорметане (25,8 мл) с трифторуксусной кислотой (6,627 мл, 86,02 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли трифторуксусную кислоту (2,209 мл, 28,67 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривали и к образовавшемуся твердому веществу добавляли эфир, а затем эфир удаляли при пониженном давлении. Это повторяли еще дважды, получая белое твердое вещество, которое перекристаллизовывали из дихлорметана с получением чистого продукта в виде твердого вещества (сбор 1). Продукт оставался в фильтрате, который выпаривали, получая грязно-белое твердое вещество, которое растворяли в этилацетате и промывали 5 н. гидроксидом натрия (2×), затем 1 н. хлористоводородной кислотой (1×), затем сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до белого твердого вещества, которое очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% дихлорметана до 20% метанола в дихлорметане, что приводило к слабому разделению. Фракции, содержащие продукт, были объединены, сконцентрированы, отфильтрованы и очищены с использованием метода ВЭЖХ-МС с обращенной фазой с использованием Luna C₁₈ (2) колонка (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемая Phenomenex (арт.: 00C-4252-U0-AX), и прогоном с двойным градиентом от 20% до 80% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением чистого продукта, который был объединен с первоначально кристаллизованным твердым материалом для получения 2-хлор-6-[3-[2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (1,75 г, 78%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 393,10052, обнаружено 394,0 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,72 мин (способ ЖХ А).

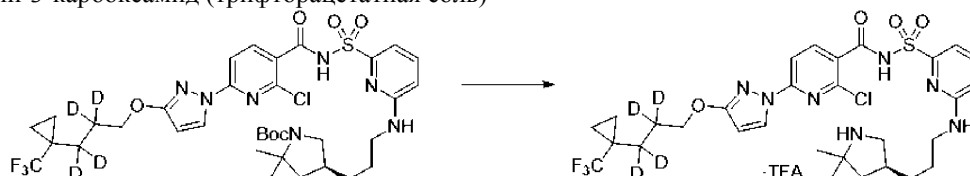
Стадия 10: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[2-хлор-6-[3-[2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



К раствору 2-хлор-6-[3-[2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (1 г, 2,539 ммоль) в тетрагидрофуране (6,832 мл), добавляли карбонилдимидазол (514,7 мг, 3,174 ммоль) (перекристаллизованный из тетрагидрофурана) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (1,047 г, 2,538 ммоль) в виде раствора в тетрагидрофуране (2,5 мл), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,192 мл, 7,971 ммоль), и полу-

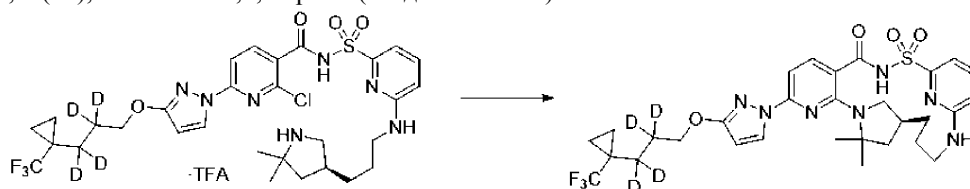
ченную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом, затем добавляли хлористоводородную кислоту (1,418 мл, 12 М, 17,02 ммоль), pH водного слоя составил 1. Слои разделяли и органический слой промывали водой (1X) и соевым раствором. (1X) затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до белой пены, которую очищали на колонке с обращенной фазой 275 г C₁₈, элюируя градиентом от 50% до 100% ацетонитрила в воде с получением трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамид]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,261 г, 63%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 787,3044, обнаружено 788,2 (M+1)⁺; время удержания: 0,89 мин (способ ЖХ А).

Стадия 11: 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль)



трет-Бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамид]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,409 г, 1,787 ммоль) растворяли в дихлорметане (6,147 мл) и смесь добавляли трифторуксусную кислоту (5,509 мл, 71,51 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, добавляли 50 мл толуола и удаляли роторным испарением (водяная баня 45°C). Снова добавляли 50 мл толуола и удаляли роторным испарителем (водяная баня 45°C), затем сушили in vacuo до получения 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (трифторацетатная соль) (1,434 г, 100%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 687,25195, обнаружено 688,2 (M+1)⁺; время удержания: 0,62 мин (способ ЖХ А).

Стадия 12: (14S)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]-2,2,3,3-тетрадейтеро-пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 287)

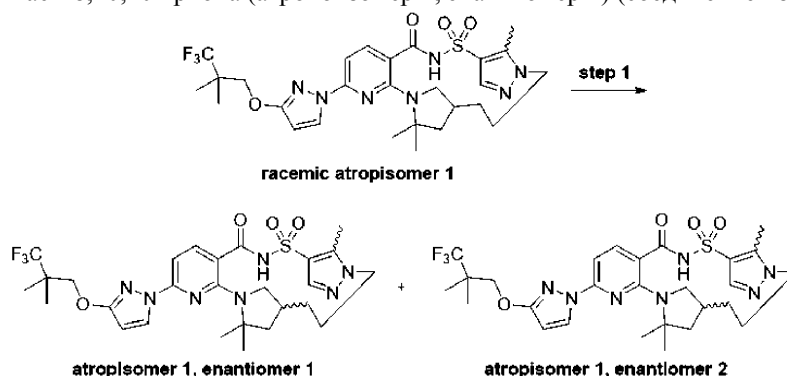


К раствору 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2,2,3,3-тетрадейтеро-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (соль трифторацетата) (1,434 г, 1,788 ммоль) в NMP (86,04 мл) добавляли карбонат калия (1,73 г, 12,52 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь затем нагревали при 155°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли к воде (~ 200 мл), получая грязно-белое твердое вещество. Смесь осторожно подкисляли хлористоводородной кислотой (2,235 мл 12 М, 26,82 ммоль), получая пенистую суспензию. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой. Фильтрат был отброшен. Влажный осадок на фильтре растворяли в этилацетате и сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением светло-желтого масла, которое хроматографировали на колонке C₁₈ с обращенной фазой 275 г, элюируя градиентом от 50% до 100% ацетонитрила в воде с получением (14S)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]-2,2,3,3-тетрадейтеро-пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 287) (845,2 мг, 73%) в виде белого твердого вещества.

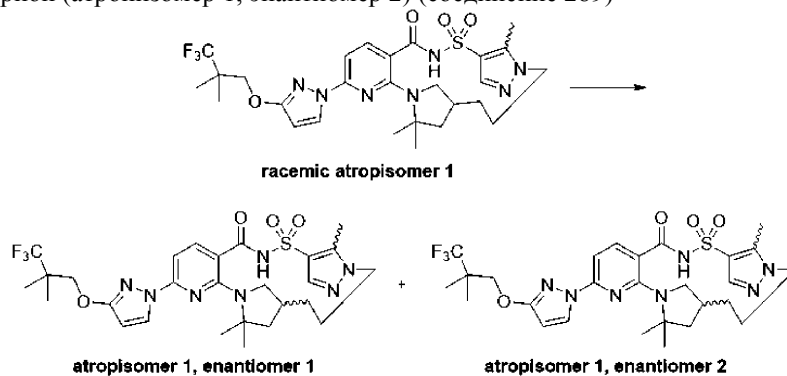
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.50 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.58 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.1 Гц, 1H), 6.99 (с, 1H), 6.91 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.12 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.19 (с, 2H), 3.92 (д, J=12.2 Гц, 1H), 3.15 (с, 1H), 2.95 (д, J=13.5 Гц, 1H), 2.71 (с, 1H), 2.12 (с, 1H), 1.86 (дд, J=11.9, 5.3 Гц, 1H), 1.77 (с, 1H), 1.60 (с, 4H), 1.57 (д, J=13.9 Гц, 2H), 1.51 (с, 3H), 1.37-1.23 (м, 1H), 0.93-0.86 (м, 2H), 0.75 (с, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 651,27527, обнаружено 652,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,25 мин (способ ЖХ В).

Пример 97: получение 20,20,22-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (атропоизомер 1, энантиомер 1) (соединение 288) и 20,20,22-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-

диметилпропокс)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (атропиоизомер 1, энантиомер 2) (соединение 289)



Стадия 1: 20,20,22-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокс)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (атропиоизомер 1, энантиомер 1) (соединение 288) и 20,20,22-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокс)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (атропиоизомер 1, энантиомер 2) (соединение 289)

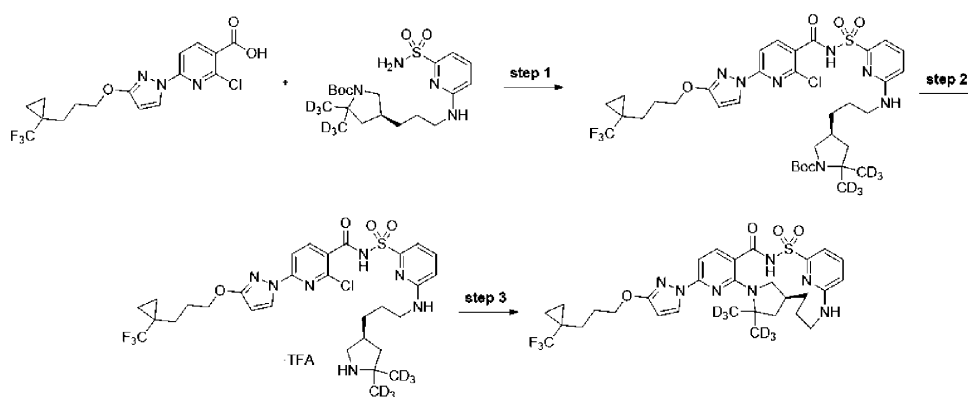


Рацемический 20,20,22-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокс)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (45 мг, 0,07381 ммоль) (рацемический атропиоизомер 1) разделяли с помощью хиральной СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 24% ацетонитрила:метанола (90:10, 20 mM NH₃)/76% диоксида углерода при 70 мл/мин, с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 20,20,22-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокс)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (атропиоизомер 1, энантиомер 1) (соединение 288) (18,6 мг, 83%). МС-ИЭР m/z расч. 609,2345, обнаружено 610,4 (M+1)⁺; время удержания: 3,0 мин (способ ЖК D).

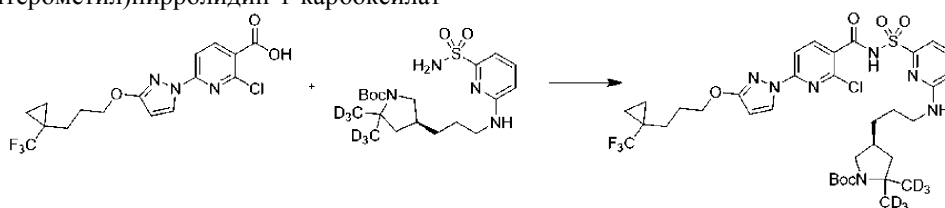
Вторым элюируемым энантиомером был 20,20,22-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокс)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (атропиоизомер 1, энантиомер 2) (соединение 289) (15,5 мг, 69%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.16 (bs, 1H), 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.82 (с, 1H), 7.81 (д, J=7.9 Гц, 1H), 6.92 (д, J=7.9 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.35 (м, 1H), 4.22 (bs, 2H), 4.02 (м, 1H), 2.53 (с, 3H), 2.02 (м, 3H), 1.83 (м, 2H), 1.75 (дд, J=12.1 Гц, 5.6 Гц, 1H), 1.54 (с, 3H), 1.47 (с, 3H), 1.36 (к, J=15.6 Гц, 12.4 Гц, 2H), 1.22 (с, 6H), 1.12 (м, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 609,2345, обнаружено 610,4 (M+1)⁺; время удержания: 3,0 мин (способ ЖК D).

Пример 98: получение (14S)-12,12-ди(тридейтеро)метил-8-(3-{1-(трифторметил)циклопропил}-пропокс)-1Н-пиразол-1-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 292)



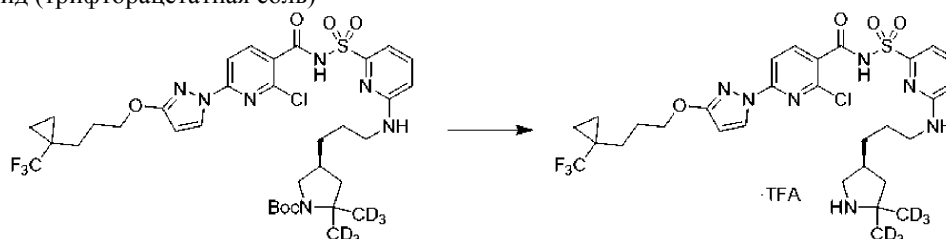
Стадия 1: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-бис(тридейтерометил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору 2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (175 мг, 0,4490 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) добавляли карбонилидиимидазол (86 мг, 0,5070 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 90 мин. К этому раствору добавляли трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-бис(тридейтерометил)пирролидин-1-карбоксилат (140 мг, 0,3345 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл), затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (135 мкл, 0,9027 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и смесь медленно подкисляли хлористоводородной кислотой (1,7 мл 1 М, 1,700 ммоль). Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл) и органическую фазу отделяли.

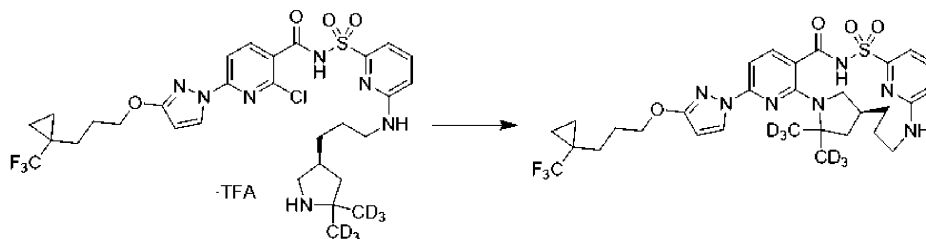
Органическую фазу концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт хроматографировали на 30-граммовой колонке с обращенной фазой, элюируя 50-100% ацетонитрила в воде, получая трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-бис(тридейтерометил)пирролидин-1-карбоксилат (200 мг, 76%). МС-ИЭР m/z расч. 789,31696, обнаружено 790,4 ($M+1$)⁺; время удержания: 3,47 мин (способ ЖХ D).

Стадия 2: N-[[6-[3-[(3S)-5,5-бис(тридейтерометил)пирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль)



Чтобы трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-бис(тридейтерометил)пирролидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,2531 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и толуоле (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (200 мкл, 2,596 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Растворитель был удален в вакууме и остаток обрабатывали 10 мл толуола и концентрировали в вакууме, получая N-[[6-[3-[(3S)-5,5-бис(тридейтерометил)пирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соль трифторацетата) (204 мг, 100%). МС-ИЭР m/z расч. 689,2645, обнаружено 690,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,23 мин (способ ЖХ D).

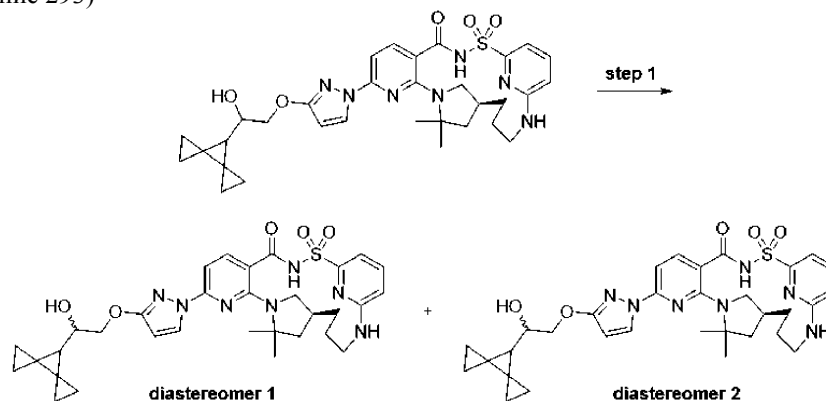
Стадия 3: (14S)-12,12-ди(тридейтеро)метил-8-(3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-1H-пиразол-1-ил)-2,2,6,6-тетрагидро-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.11.14.05.10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 292)



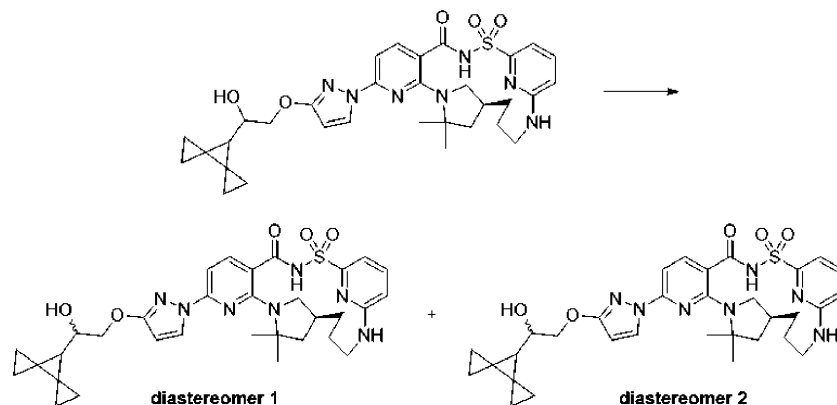
К раствору N-[[6-[3-[(3S)-5,5-бис(тридеутерометил)пирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (соль трифторацетата) (200 мг, 0,2487 ммоль) в NMP (6 мл) добавляли карбонат калия (180 мг, 1,302 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин, а затем нагревали при 135°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (10 мл). Смесь осторожно подкисляли хлористоводородной кислотой (500 мкл 6 М, 3,000 ммоль). Суспензию экстрагировали этилацетатом (15 мл) и органическую фазу промывали солевым раствором. Органическую фазу концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт хроматографировали на колонке с обращенной фазой 30 г, элюируя градиентом от 50% до 100% ацетонитрила в воде, с получением пены, которую сушили в вакуумной печи при 45°C в течение 48 ч, получая (14S)-12,12-ди(тридеутеро)метил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17,3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 292) (45,2 мг, 27%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.51 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.63-7.51 (м, 1H), 7.05 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.99 (с, 1H), 6.91 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.12 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.20 (т, J=6.2 Гц, 2H), 3.92 (с, 1H), 3.15 (с, 1H), 2.95 (д, J=13.4 Гц, 1H), 2.75-2.65 (м, 1H), 2.10 (д, J=18.4 Гц, 1H), 1.85 (дд, J=11.1, 5.2 Гц, 3H), 1.79-1.67 (м, 3H), 1.54 (т, J=12.5 Гц, 3H), 1.39-1.25 (м, 1H), 0.91 (т, J=3.3 Гц, 2H), 0.75 (с, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 653.28784, найдено 654.4 (M+1)⁺; Время удержания: 2.21 мин (способ ЖХ В).

Пример 99: получение (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-2-гидроксиэтоксид)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1) (соединение 294) и (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-2-гидроксиэтоксид)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2) (соединение 293)



Стадия 1: (14S)-S-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-2-гидроксиэтоксид)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 294) и (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-2-гидроксиэтоксид)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 293)



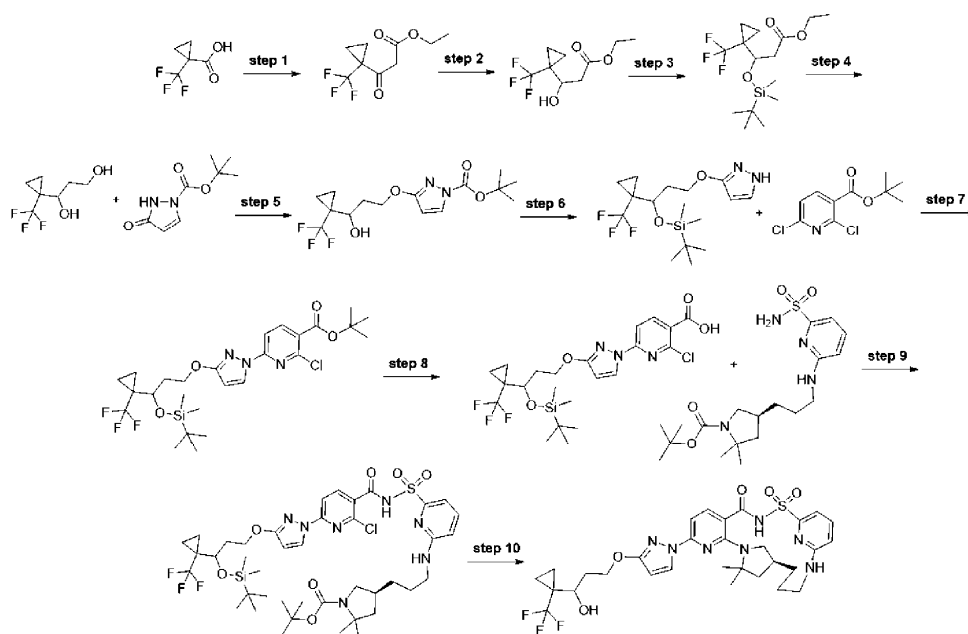
(14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-2-гидроксиэтокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (62 мг, 0,09030 ммоль) подвергали хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием ChiralCel AS-H (колонка 250×10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 38% ацетонитрила/метанола (90:10)/62% диоксида углерода при 10 мл/мин в течение 28,0 мин (объем инъекции=70 мкл раствора 23 мг/мл в ацетонитриле/метаноле (90:10) с получением в качестве первого элюируемого диастереомера (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-2-гидроксиэтокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1) (соединение 294) (16,4 мг, 55%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.51 (с, 1H), 8.20 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.82 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.58 (т, J=7.8 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.99 (д, J=9.1 Гц, 1H), 6.91 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.09 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.87 (дд, J=5.2, 1.3 Гц, 1H), 4.09 (д, J=5.5 Гц, 2H), 3.92 (д, J=12.6 Гц, 1H), 3.57 (дт, J=9.2, 5.3 Гц, 1H), 3.16 (д, J=10.0 Гц, 1H), 2.95 (д, J=13.3 Гц, 1H), 2.69 (д, J=9.6 Гц, 1H), 2.12 (с, 1H), 1.86 (дд, J=11.9, 5.2 Гц, 1H), 1.76 (с, 1H), 1.60 (с, 3H), 1.59-1.53 (м, 3H), 1.52 (с, 3H), 1.31 (к, J=9.4, 7.1 Гц, 1H), 1.08 (ддд, J=8.9, 5.3, 3.6 Гц, 1H), 0.95-0.88 (м, 1H), 0.84 (ддд, J=8.8, 5.2, 3.7 Гц, 1H), 0.73 (ддд, J=8.0, 4.8, 3.3 Гц, 1H), 0.63 (ддд, J=8.7, 5.2, 3.6 Гц, 2H), 0.60-0.54 (м, 2H), 0.52 (дт, J=8.4, 3.8 Гц, 1H); ИЭР-МС m/z расч. 633.2733, найдено 634.2 (M+1)⁺; Время удержания: 1,95 мин (способ ЖХ В) и

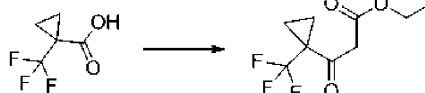
в качестве второго элюируемого диастереомера (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-2-гидроксиэтокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 293) (17,3 мг, 60%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12.52 (с, 1H), 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.82 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.58 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.99 (д, J=8.9 Гц, 1H), 6.91 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.09 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.88 (д, J=5.2 Гц, 1H), 4.15-4.05 (м, 2H), 3.92 (д, J=11.8 Гц, 1H), 3.57 (ддд, J=9.2, 4.8, 1.8 Гц, 1H), 3.16 (д, J=9.6 Гц, 1H), 2.95 (д, J=13.2 Гц, 1H), 2.70 (с, 1H), 2.12 (с, 1H), 1.85 (т, J=6.1 Гц, 1H), 1.76 (с, 1H), 1.61 (с, 3H), 1.59-1.53 (м, 3H), 1.51 (д, J=2.2 Гц, 3H), 1.31 (д, J=12.4 Гц, 1H), 1.08 (ддд, J=8.9, 5.3, 3.6 Гц, 1H), 0.92 (дд, J=8.6, 4.2 Гц, 1H), 0.84 (ддт, J=7.4, 5.2, 3.5 Гц, 2H), 0.74-0.70 (м, 1H), 0.63 (ддд, J=8.9, 5.3, 3.8 Гц, 1H), 0.59-0.54 (м, 2H), 0.54-0.48 (м, 1H); МС-ИЭР m/z расч. 633,2733, обнаружено 634,2 (M+1)⁺; Время удержания: 1,95 мин (метод ЖХ В).

Пример 100: получение (14S)-8-(3-{3-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 295)



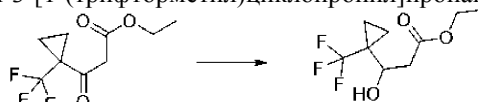
Стадия 1: этил-3-оксо-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаноат



К суспензии (3-этоксипропанойл)оксикалия (23,197 г, 136,29 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) добавляли триэтиламин (21,014 г, 28,945 мл, 207,67 ммоль) и дихлормедный (15,448 г, 162,25 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли смесь карбонилдимидазола (12,628 г, 77,878 ммоль) и 1-(трифторметил)циклопропанкарбоновой кислоты (10 г, 64,898 ммоль) в ацетонитриле (40 мл), и объединенную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (250 мл) и промывали водой (500 мл) и соевым раствором (500 мл) перед сушкой над сульфатом натрия, а затем фильтровали. После концентрирования фильтрата в вакууме органический остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 30% гексаны-этилацетат, с получением этил 3-оксо-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаноата (3,875 г, 25%).

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 4.17 (qd, $J=7.1$, 0.6 Гц, 2H), 3.73 (с, 2H), 1.41-1.32 (m, 3H), 1.24 (td, $J=7.1$, 0.6 Гц, 4H).

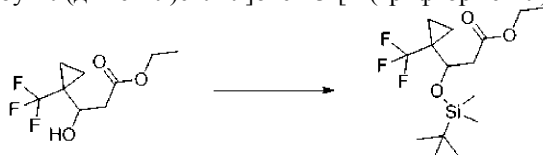
Стадия 2: этил-3-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаноат



К раствору этил 3-оксо-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаноата (3,513 г, 15,671 ммоль) в EtOH (35,130 мл) добавляли NaBH_4 (652,16 мг, 0,6901 мл, 17,238 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивали при 0°C , а затем гасили 1 М водной хлористоводородной кислотой (35 мл). Органический слой экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), затем промывали соевым раствором (100 мл) и сушили над сульфатом натрия. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме, получая этил-3-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаноат (3,31 г, 63%).

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 4.09 (д, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.89 (с, 1H), 2.70 (д, $J=3.1$ Гц, 2H), 1.26-1.21 (m, 3H), 0.96 (д, $J=6.9$ Гц, 4H).

Стадия 3: этил-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаноат

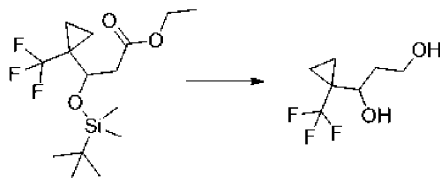


К раствору этил 3-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаноата (3,19 г, 14,103 ммоль) в дихлорметане (63,800 мл) добавляли 2,6-лутидин (3,1734 г, 3,4300 мл, 29,616 ммоль) и [трет-бутил(диметил)силил]трифторметансульфонат (5,5918 г, 4,8624 мл, 21,154 ммоль) при 0°C . Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор разбавляли диэтиловым эфиром (60 мл) и промывали 1 М хлористоводородной кислотой (60 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (60 мл) и со-

левым раствором (60 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая этил 3-[трет-бутил(диметил)силлил]окси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаноат (3,51 г, 72%) в виде прозрачной жидкости.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 4.12 (к, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.95 (ддд, $J=8.5, 3.9, 1.1$ Гц, 1H), 2.71-2.59 (м, 2H), 1.33-1.19 (м, 3H), 0.89-0.87 (м, 3H), 0.88-0.82 (м, 6H), 0.11-0.05 (м, 4H), 0.04-0.01 (м, 6H).

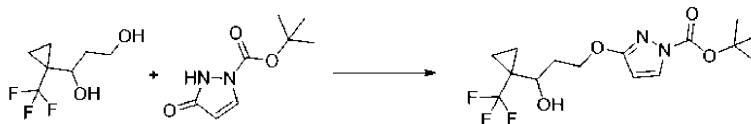
Стадия 4: 1-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1,3-диол



К раствору этил 3-[трет-бутил(диметил)силлил]окси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаноата (3,51 г, 10,310 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) добавляли алюмогидрид лития (469,57 мг, 0,5121 мл, 12,372 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл), а затем гасили водой (0,5 мл), 15% гидроксидом натрия (0,5 мл) и водой (1,5 мл) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли сульфат магния и твердое вещество удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением 1-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1,3-диола (1,493 г, 73%) в виде прозрачной жидкости.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d) δ 4,03-3,67 (м, 3H), 2,83 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 2,16 (с, 1H), 1,96-1,74 (м, 2H), 1,13-0,93 (м, 2H), 0,93-0,69 (м, 2H).

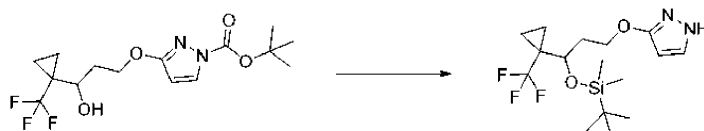
Стадия 5: трет-бутил 3-[3-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-карбоксилат



К раствору 1-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1,3-диола (1,493 г, 7,5397 ммоль), трет-бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилата (1,4582 г, 7,9167 ммоль) и трифенилфосфина (3,9550 г, 15,079 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (30 мл) по каплям добавляли DIAD (3,0491 г, 15,079 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию гасили водой (30 мл) и тетрагидрофуран удаляли при пониженном давлении. Продукт экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0% до 50% этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-3-[3-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-карбоксилата (1,04 г, 37%) в виде прозрачной жидкости.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d) δ 7.84 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 5.85 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 4.58 (ддд, $J=10.9, 9.4, 3.8$ Гц, 1H), 4.37 (дт, $J=10.6, 4.6$ Гц, 1H), 3.79 (д, $J=10.6$ Гц, 1H), 3.70 (с, 1H), 2.31-2.07 (м, 1H), 1.97-1.75 (м, 1H), 1.60 (с, 9H), 1.06-0.68 (м, 4H). МС-ИЭР m/z расч. 350.1453, найдено 351.1 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 4.97 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 6: трет-бутилдиметил-[3-(1H-пиразол-3-илокси)-1-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]силан

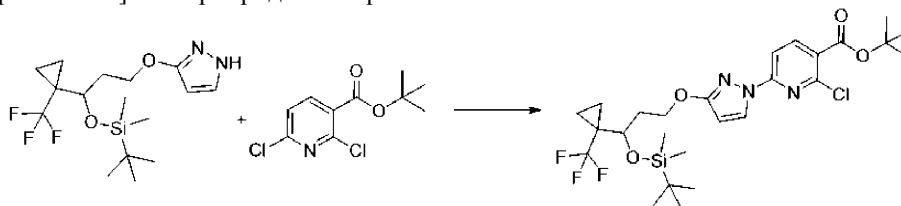


К раствору трет-бутил-3-[3-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-карбоксилата (1,04 г, 2,9686 ммоль) и 2,6-лутидина (1,5905 г, 1,7191 мл, 14,843 ммоль) в безводном дихлорметане (50 мл) по каплям добавляли трет-бутил(диметил)силлилтрифторметансульфонат (3,1387 г, 2,7269 мл, 11,874 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, затем гасили 1 н. хлористоводородной кислотой (50 мл). Два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0% до 30% ацетона в гексанах, чтобы получить трет-бутилдиметил-[3-(1H-пиразол-3-илокси)-1-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]силан (895,1 мг, 82%) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (250 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.84 (с, 1H), 7.49 (с, 1H), 5.62 (с, 1H), 4.16-3.98 (м, 2H), 3.64-3.55

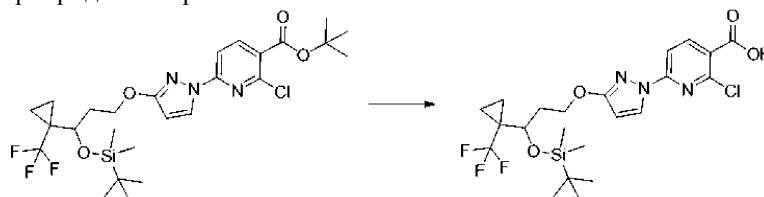
(м, 1H), 2.12-1.85 (м, 2H), 1.07-0.94 (м, 2H), 0.85 (с, 9H), 0.79-0.62 (м, 2H), 0.06 (с, 3H), -0.02 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 364,1794, обнаружено 365,1 ($M+1$)⁺; Время удержания: 6,52 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 7: трет-бутил-6-[3-[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксилат



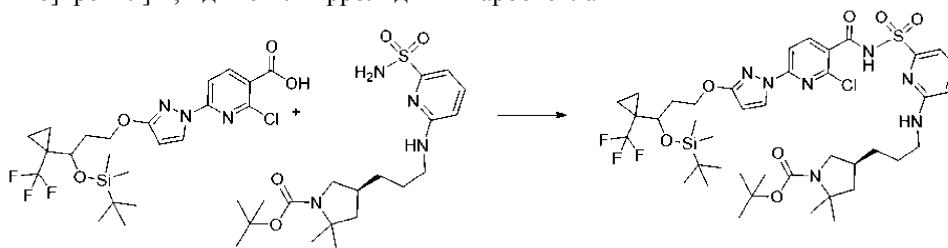
К раствору трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (378 мг, 1,524 ммоль) и трет-бутил иметил-[3-(1H-пиразол-3-илокси)-1-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]силана (500 мг, 1,372 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли карбонат калия (234 мг, 1,693 ммоль), а затем 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (37 мг, 0,3298 ммоль). Гетерогенную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили льдом и перемешивали в течение 15 мин. Полученное белое твердое вещество собрали фильтрацией и промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и сушили над сульфатом магния. Смесь фильтровали, и фильтрат упаривали, и полученный коричневый остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя неглубокий градиент от 100% гексана до 100% этилацетата с получением трет-бутил 6-[3-[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксилата (640 мг, 81%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 575,2194, обнаружено 576,36 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,85 мин (способ ЖХ L).

Стадия 8: 6-[3-[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоновая кислота



трет-Бутил 6-[3-[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксилат (640 мг, 1,111 ммоль) растворяли в предварительно смешанной смеси дихлорметана (2 мл) с трифторуксусной кислотой (500 мкл, 6,490 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Реакционную смесь упаривали и полученное масло распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водную часть экстрагировали еще два раза этилацетатом, затем органические слои объединяли, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 6-[3-[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты (540 мг, 93%). МС-ИЭР m/z расч. 519,1568, обнаружено 520,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,6 мин (способ ЖХ L).

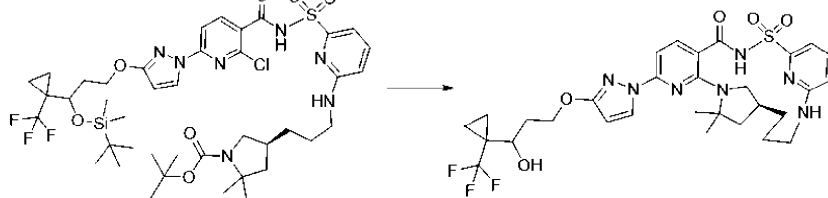
Стадия 9: трет-бутил-(4S)-4-[3-[[6-[6-[3-[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



6-[3-[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоновую кислоту (540 мг, 1,038 ммоль) и карбонилдиимидазол (204 мг, 1,258 ммоль) (свежеперекристаллизованный из тетрагидрофурана, промытый холодным эфиром и высушенный в вакууме) объединяли в тетрагидрофуране (5 мл) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После этого добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[[6-[6-[3-[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (431 мг, 1,045 ммоль), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (800 мкл, 5,350 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным хлоридом аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концен-

трировали до светло-коричневого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле с использованием неглубокого градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[6-[3-[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (572 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 913,36066, обнаружено 914,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,79 мин (способ ЖХ L).

Стадия 10: (14S)-8-(3-{3-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 295)

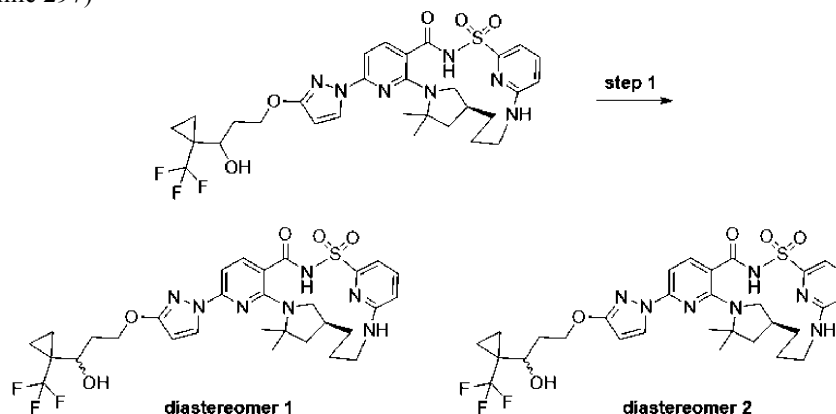


Раствор трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[6-[3-[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (572 мг, 0,6254 ммоль) в дихлорметане (4,8 мл) и трифторуксусную кислоту (1,2 мл, 15,68 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворители выпаривали, остаток растворяли в этилацетате, промывали 2 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, растворитель удаляли и сушили в вакууме. Полученный остаток растворяли в диметилсульфоксиде (15 мл), добавляли молекулярные сита 3 Å и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (301 мг, 1,982 ммоль) и карбонат калия (284 мг, 2,055 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, и к фильтрату добавляли насыщенный раствор хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали.

Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением (14S)-8-(3-{3-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 295) (192 мг, 46%) в виде грязно-белого твердого вещества.

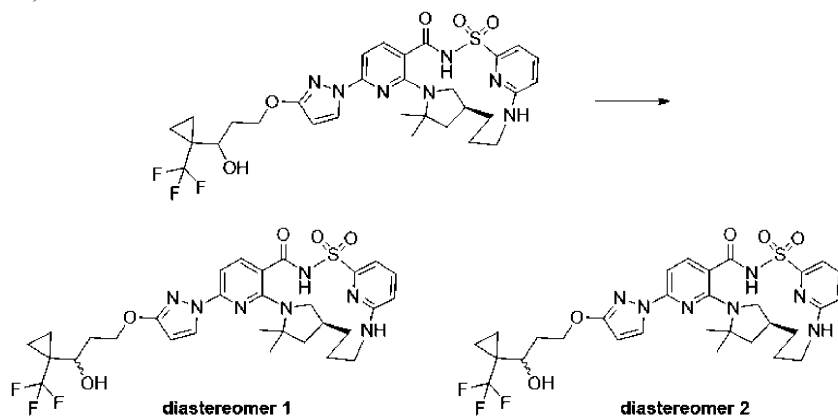
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.77 (с, 1H), 8.20 (дд, J=2.7, 1.1 Гц, 1H), 8.02 (дд, J=8.4, 0.9 Гц, 1H), 7.54 (д, J=7.5 Гц, 1H), 7.47 (дт, J=7.4, 1.1 Гц, 1H), 7.15 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.54 (д, J=8.2 Гц, 1H), 5.92 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.70 (с, 1H), 4.57 (dddd, J=11.1, 9.1, 4.0, 2.1 Гц, 1H), 4.40 (дт, J=10.5, 5.1 Гц, 1H), 3.90 (с, 1H), 3.80 (дд, J=10.0, 2.5 Гц, 1H), 3.32 (дд, J=10.1, 7.4 Гц, 1H), 3.16 (д, J=13.7 Гц, 1H), 3.08-2.94 (м, 1H), 2.53 (д, J=11.2 Гц, 1H), 2.28-2.16 (м, 1H), 2.11-1.89 (м, 2H), 1.70-1.49 (м, 10H), 1.09-0.93 (м, 2H), 0.92-0.80 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 663,24506, обнаружено 664,17 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,93 мин (способ ЖХ В).

Пример 101: получение (14S)-8-(3-{3-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1) (соединение 296) и (14S)-8-(3-{3-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2) (соединение 297)



Стадия 1: (14S)-8-(3-{3-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-

12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 296) и (14S)-8-(3-{3-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 297)



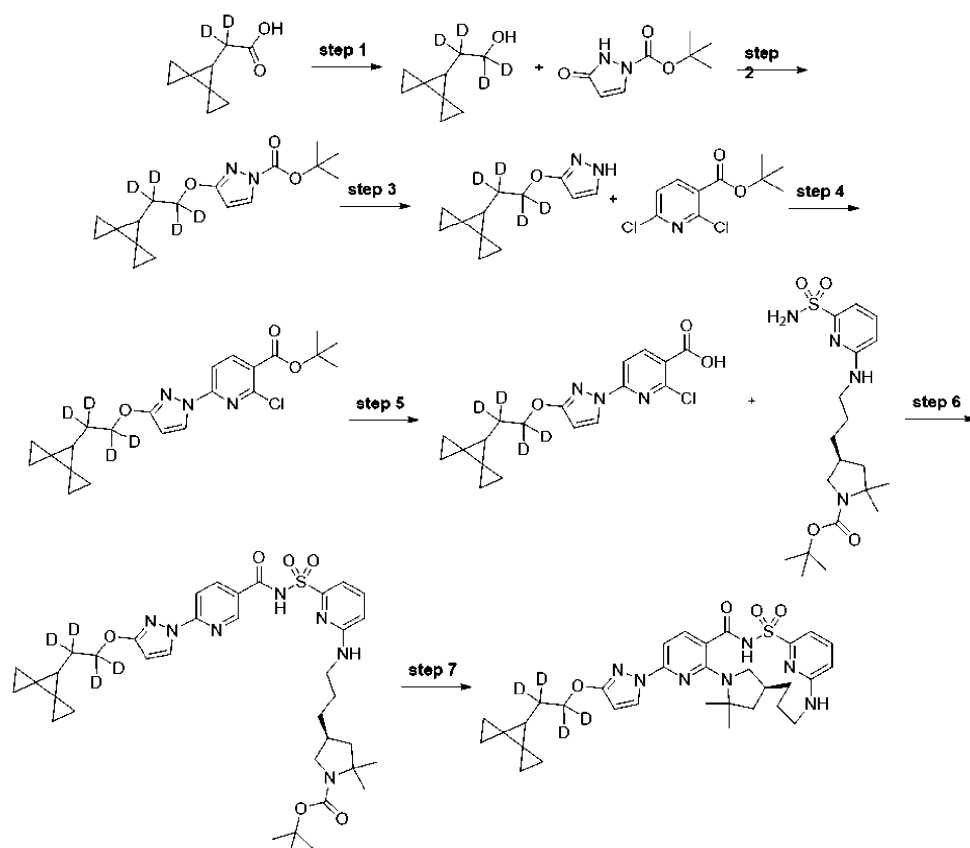
(14S)-8-(3-{3-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (187 мг) подвергли хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием колонки Chiral Pak IG (250×21,2 мм) (размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 38% метанола, 62% диоксида углерода при 70 мл/мин в течение 8,0 мин (объем впрыска=500 мкл ~ 31 мг/мл в смеси ацетонитрил:метанол (90:10)) с получением в качестве первого элюируемого диастереомера (14S)-8-(3-{3-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 296) (59,2 мг, 32%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.50 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.82 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.58 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.1 Гц, 1H), 6.98 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.92 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.13 (д, J=2.7 Гц, 1H), 5.23 (д, J=5.7 Гц, 1H), 4.31 (дд, J=8.2, 5.6 Гц, 2H), 3.92 (д, J=12.8 Гц, 1H), 3.69 (т, J=7.0 Гц, 1H), 3.17 (д, J=4.7 Гц, 1H), 2.95 (д, J=13.2 Гц, 1H), 2.76-2.66 (м, 1H), 2.08 (дд, J=12.4, 7.7 Гц, 2H), 1.82 (дд, J=16.6, 11.7, 6.2 Гц, 3H), 1.61 (с, 3H), 1.60-1.53 (м, 2H), 1.52 (с, 3H), 1.30 (дт, J=24.6, 12.0 Гц, 1H), 0.93-0.81 (м, 4H); МС-ИЭР m/z расч. 663,24506, обнаружено 664,11 (M+1)⁺; Время удержания: 1,94 мин (способ ЖХ В), и

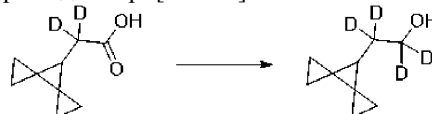
в качестве второго элюируемого диастереомера (14S)-8-(3-{3-гидрокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 297) (57,8 мг, 31%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12.51 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.63-7.54 (м, 1H), 7.05 (д, J=7.1 Гц, 1H), 6.98 (с, 1H), 6.92 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.12 (д, J=2.7 Гц, 1H), 5.24 (д, J=5.7 Гц, 1H), 4.31 (дд, J=7.6, 5.0 Гц, 2H), 3.92 (д, J=13.3 Гц, 1H), 3.69 (т, J=7.4 Гц, 1H), 3.17 (д, J=5.0 Гц, 1H), 2.95 (д, J=13.4 Гц, 1H), 2.69 (д, J=16.0 Гц, 1H), 2.20-2.01 (м, 2H), 1.83 (дд, J=25.2, 11.4, 6.3 Гц, 3H), 1.61 (с, 3H), 1.57 (д, J=12.7 Гц, 2H), 1.52 (с, 3H), 1.31 (к, J=12.5, 12.1 Гц, 1H), 0.87 (д, J=8.1 Гц, 4H); МС-ИЭР m/z расч. 663.24506, найдено 664.11 (M+1)⁺; Время удержания: 1.94 мин (способ ЖХ В).

Пример 102: получение (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-1,1,2,2-тетрадейтеро-этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 299)



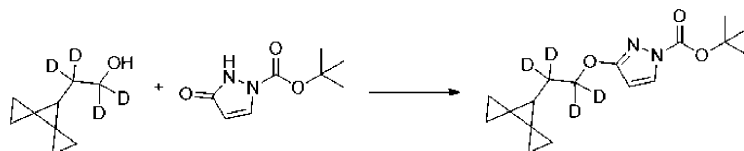
Стадия 1: 1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтанол



Дейтерид лития-алюминия (2,8120 г, 68,955 ммоль) взвешивали в реакционной колбе, помещенной в баню с ледяной водой под баллоном с азотом. Медленно добавляли тетрагидрофур (160 мл). Смеси оставляли при перемешивании на бане с ледяной водой в течение 10 мин. Через шприц быстро по каплям добавляли 2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-уксусную кислоту (10,85 г, 63,326 ммоль), отдельно растворенную в тетрагидрофур (40 мл). Смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Затем его повторно охлаждали в бане с ледяной водой. Небольшими порциями добавляли раствор соли Рошеля для гашения непрореагировавшего дейтерида лития-алюминия. После завершения гашения добавляли еще раствор Рошеля (200 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и слои разделяли. Водный слой экстрагировали эфиром (3×60 мл). Затем объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при 30°C, 100 мбар с получением 1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтанола (9,72 г, 97%, чистота 90%) в виде слегка желтой жидкости.

^1H ЯМР (250 МГц, DMSO-d_6) δ 1.34 (с, 1H), 0.76 (к, $J=8.6$, 7.1 Гц, 4H), 0.67-0.53 (м, 2H), 0.53- 0.33 (м, 2H).

Стадия 2: трет-бутил-3-(1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-карбоксилат

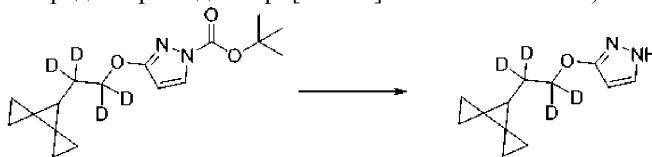


К раствору трет-бутил-5-оксо-1H-пиразол-2-карбоксилата (6,235 г, 33,85 ммоль) и 1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этанола (5,0 г, 35,15 ммоль) в тетрагидрофур (80 мл) добавляли трифенилфосфин (9,37 г, 35,72 ммоль). К смеси медленно по каплям в течение 10 мин добавляли диизопропилазодикарбоксилат (7,0 мл, 35,55 ммоль) (отмечен экзотермический эффект). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Тетрагидрофур удаляли *in vacuo*. Нечистый продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 20% этилацетата в гексанах, получая трет-бутил-3-(1,1,2,2-тетрадейтеро-2-

диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пирозол-1-карбоксилат (7,4 г, 71%) в виде прозрачного сиропа.

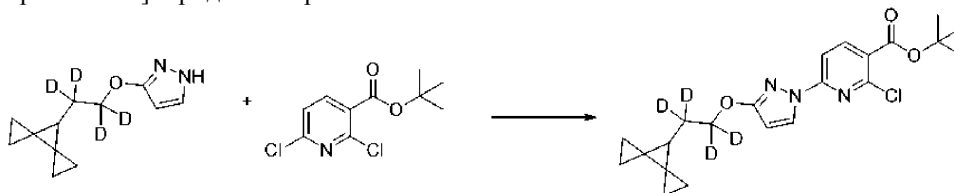
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.82 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 5.84 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 1.61 (с, 9H), 1.44 (с, 1H), 0.83 (к, $J=1.9$ Гц, 4H), 0.68-0.61 (м, 2H), 0.52-0.45 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 308.2038, найдено 309.2 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 2.08 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 3: 3-(1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-1H-пирозол



К колбе, содержащей трет-бутил-3-(1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пирозол-1-карбоксилат (7,4 г, 23,99 ммоль) добавляли дихлорметан (125 мл) и трифторуксусную кислоту (45 мл, 584,1 ммоль). Через 30 мин смесь упаривали досуха и нейтрализовали насыщенным бикарбонатом натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая бесцветное масло, 3-(1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-1H-пирозол (4,95 г, 99%). МС-ИЭР m/z расч. 208,15137, обнаружено 209,2 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 1,46 мин (способ ЖХ Е).

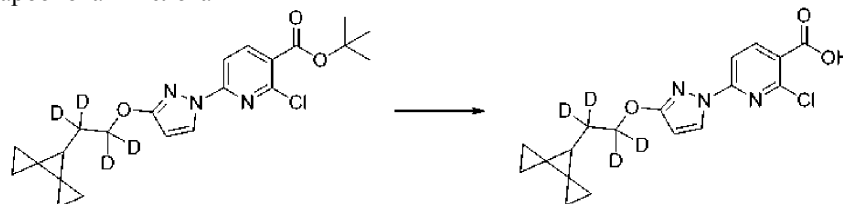
Стадия 4: трет-бутил-2-хлор-6-[3-(1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



трет-Бутил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (6,05 г, 24,38 ммоль), 3-(1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-1H-пирозол (5,04 г, 24,20 ммоль) и карбонат калия (7,4 г, 53,54 ммоль) объединяли в безводном диметилсульфоксиде (125 мл). Добавляли 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (545 мг, 4,859 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (75 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Образовавшееся твердое вещество фильтровали, собирали и сушили в вакууме в течение ночи. Оставшийся фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой (3×50 мл). Органические слои объединяли и промывали соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 60% этилацетата в гексане, с получением светло-желтого масла, которое сушили в вакууме, получая бледно-желтое твердое вещество, которое объединяли с предварительно отфильтрованным твердым веществом, получая трет-бутил 2-хлор-6-[3-(1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (9,95 г, 98%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.35 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 8.19 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.69 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 5.94 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 1.62 (с, 9H), 1.48 (с, 1H), 0.88-0.81 (м, 4H), 0.70-0.62 (м, 2H), 0.51 (дт, $J=10.7$, 1.5 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 419.19138, найдено 420.2 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 2.58 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 5: 2-хлор-6-[3-(1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота

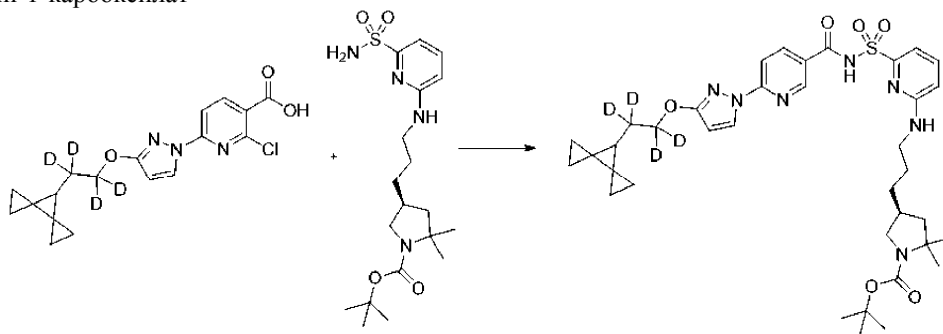


трет-бутил 2-хлор-6-[3-(1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (13,15 г, 31,31 ммоль) растворяли в дихлорметане (250 мл). К смеси медленно добавляли трифторуксусную кислоту (50 мл, 649,0 ммоль) и смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до твердого вещества, которое затем суспендировали в диэтиловом эфире и фильтровали (2X), в результате чего получали твердое вещество, которое перекристаллизовывали из дихлорметана и собирали фильтрованием с получением белого твердого вещества (сбор 1). Продукт оставался в фильтрате дихлорметана, который выпаривали, получая грязно-белое твердое вещество, которое растворяли в этилацетате и промывали 5 н. гидроксидом натрия (2×), затем 1 н. хлористоводородной кислотой (1×), затем сушили

(сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до белого твердого вещества, которое хроматографировали на колонке C_{18} с обращенной фазой 150 г, загружая диметилсульфоксид и элюируя градиентом от 50% до 100% ацетонитрила в воде, с получением (после объединения с фильтрованным твердым веществом 1 фракции) 2-хлор-6-[3-(1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (9,05 г, 79%) в виде белого твердого.

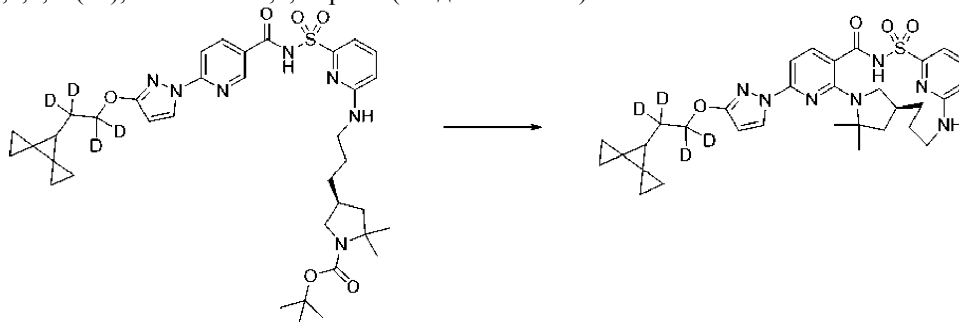
^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13.61 (с, 1H), 8.53-8.28 (м, 2H), 7.72 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.17 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 1.46 (с, 1H), 0.87-0.79 (м, 4H), 0.68-0.61 (м, 2H), 0.53-0.45 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 363,12878, обнаружено 364,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,45 мин (способ ЖХ Г).

Стадия 6: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



К раствору 2-хлор-6-[3-(1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (200 мг, 0,5497 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл), добавляли карбонилдиимидазол (110 мг, 0,6784 ммоль) (перекристаллизованный из тетрагидрофурана) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (240 мг, 0,5818 ммоль) в виде раствора в тетрагидрофуране (500 мкл) с последующим добавлением 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (250 мкл, 1,672 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом, затем добавляли хлористоводородную кислоту (600 мкл 6 М, 3,600 ммоль) (водный слой имел тогда pH 1). Слои разделяли, и органический слой промывали водой (1X) и соевым раствором (1X), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до белой пены, которую очищали на колонке с обращенной фазой C_{18} элюируя градиентом от 50%-100% ацетонитрил в воде с образованием трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (190 мг, 46%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 757,33264, обнаружено 758,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,14 мин (способ ЖХ Г).

Стадия 7: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-1,1,2,2-тетрадейтеро-этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 299)

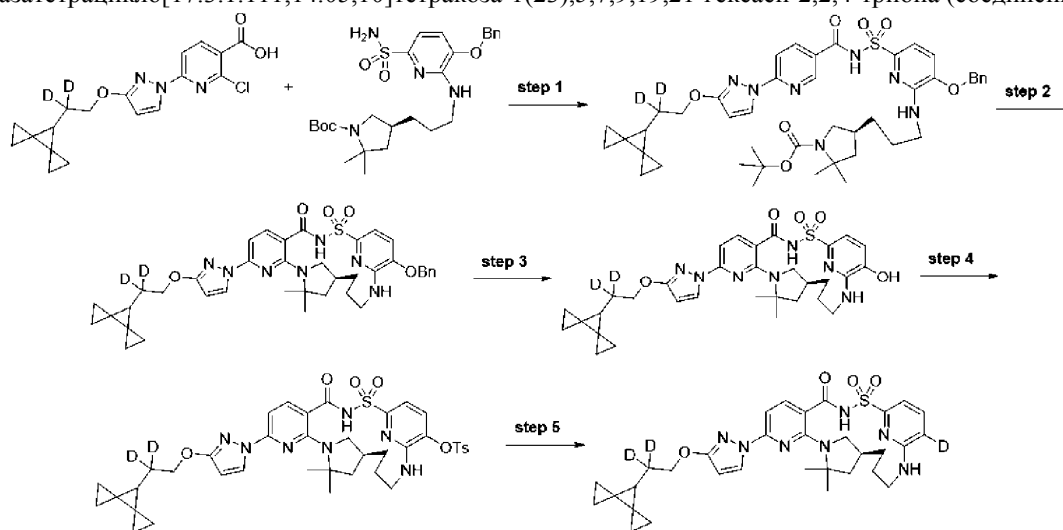


трет-Бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (160 мг, 0,2110 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), и к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (525 мкл, 6,814 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, добавляли 25 мл толуола и удаляли роторным испарением. Снова добавляли 25 мл толуола и удаляли роторным испарением, затем сушили в вакууме в течение ночи, получая остаток, который объединяли с карбонатом калия (205 мг, 1,483 ммоль), молекулярными ситами 3 Å и NMP (9,5 мл) во флаконе, продутом азотом, закрывали, нагревали до 155°C и перемешивали в течение 5 ч. Охлаждали до комнатной температуры и смесь фильтровали, разбавляли этилацетатом и промывали водой (2×20 мл), а затем - со-

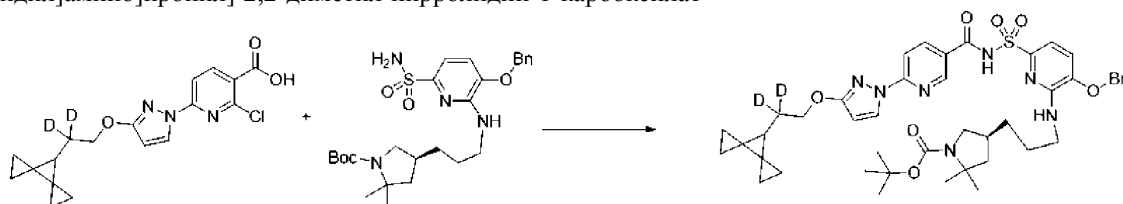
левым раствором. Органический слой дополнительно промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали на колонке с обращенной фазой C₁₈, элюируя градиентом от 50% до 100% ацетонитрила в воде, давая материал, который затем подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% дихлорметана до 10% метанола в дихлорметане, чтобы получить в виде грязно-белого твердого вещества, (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-1,1,2,2-тетрадейтероэтокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 299) (79,04 мг, 60%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.51 (с, 1H), 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.57 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.1 Гц, 1H), 6.99 (с, 1H), 6.91 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.6 Гц, 1H), 6.08 (д, J=2.8 Гц, 1H), 3.92 (д, J=12.7 Гц, 1H), 3.15 (с, 1H), 2.95 (д, J=13.3 Гц, 1H), 2.78-2.63 (м, 1H), 2.12 (с, 1H), 1.85 (дд, J=11.8, 5.2 Гц, 1H), 1.77 (с, 1H), 1.60 (с, 5H), 1.55 (с, 1H), 1.51 (с, 3H), 1.45 (с, 1H), 1.30 (дт, J=23.8, 11.4 Гц, 1H), 0.87-0.79 (м, 4H), 0.69-0.60 (м, 2H), 0.53-0.46 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 621,3035, обнаружено 622,3 (M+1)⁺; время удержания: 1,87 мин (способ ЖХ Г).

Пример 103: получение (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-2,2-дидейтеро-этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил(20-дейтеро)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 298)



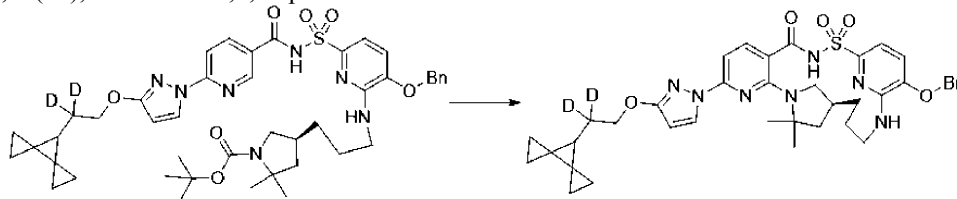
Стадия 1: трет-бутил (4S)-4-[3-[[3-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (1,5 г, 4,146 ммоль) и карбонилдиимидазол (831 мг, 5,125 ммоль) (свежеперекристаллизованный из тетрагидрофурана, промытый холодным эфиром и высушенный в высоком вакууме) объединяли в тетрагидрофуране (10 мл) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил (4S)-4-[3-[[3-бензилокси-6-сульфамоил-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,5 г, 2,892 ммоль), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (3,2 мл, 21,40 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя мелкий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением трет-бутил (4S)-4-[3-[[3-бензилокси-6-[[2-хлоро-6-[3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (2,2 г, 62%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 861,36194, обнаружено 862,3 (M+1)⁺; время удержания: 0,76 мин (способ ЖХ Л).

Стадия 2: (14S)-20-(бензилокси)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}(2,2-дидейтеро)этокси)-1H-

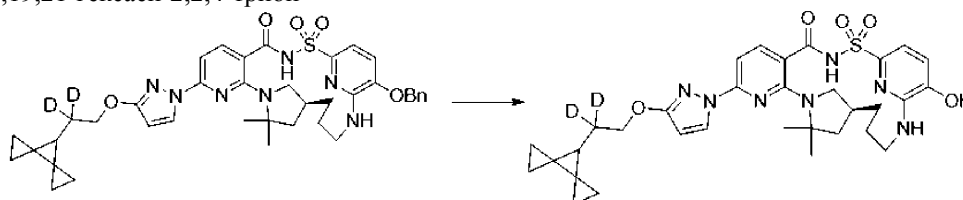
пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



Раствор трет-бутил (4S)-4-[3-[[3-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-(2,2-дидейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]-гептан-7-ил)этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (2,2 г, 2,551 ммоль) в дихлорметане (16 мл) и трифторуксусную кислоту (4 мл, 52,27 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворители реакции удаляли выпариванием. Остаток растворяли в этилацетате и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 мл), органический слой собирали и растворитель удаляли. Полученный остаток растворяли в диметилсульфоксиде (50 мл) и добавляли высушенный в печи 4 Å MS, и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (1,2 г, 7,900 ммоль) и карбонат калия (1,1 г, 7,959 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывали этилацетатом и добавляли насыщенный раствор хлорида аммония. Смесь отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя мелкий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением (14S)-20-(бензилокси)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}(2,2-дидейтеро)этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (1,26 г, 68%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.99 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.7 Гц, 1H), 8.05 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.53 (д, J=8.0 Гц, 1H), 7.47-7.36 (м, 5H), 7.27-7.23 (м, 1H), 6.98 (д, J=8.1 Гц, 1H), 5.89 (д, J=2.7 Гц, 1H), 5.30 (д, J=8.4 Гц, 1H), 5.10 (с, 2H), 4.23 (с, 2H), 3.92 (с, 1H), 3.35 (дд, J=10.1, 7.4 Гц, 1H), 3.19 (д, J=14.1 Гц, 1H), 3.05 (т, J=9.9 Гц, 1H), 2.63 (с, 1H), 2.14-2.05 (м, 1H), 1.62 (т, J=3.2 Гц, 1H), 1.48 (с, 1H), 0.85 (к, J=2.5 Гц, 4H), 0.71-0.60 (м, 2H), 0.55-0.43 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 725.3328, найдено 726.45 (M+1)⁺; Время удержания: 0.7 мин (способ ЖХ L).

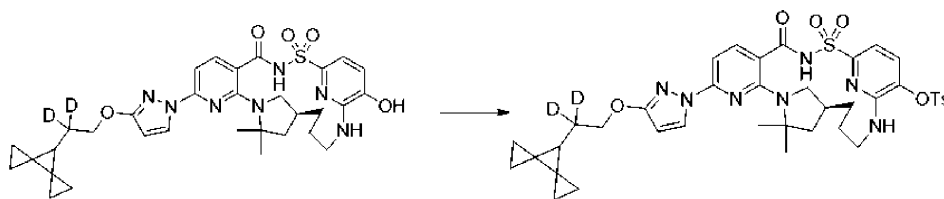
Стадия 3: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}(2,2-дидейтеро)этокси)-1H-пиразол-1-ил]-20-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион



К перемешиваемому раствору (14S)-20-(бензилокси)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}(2,2-дидейтеро)этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (500 мг, 0,6888 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли 10% палладий на угле (влажный, Degussa, 155 мг, 0,1456 ммоль) в атмосфере азота. Гетерогенную смесь перемешивали в баллоне с водородом в течение 2 ч при температуре окружающей среды и черную гетерогенную реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}(2,2-дидейтеро)этокси)-1H-пиразол-1-ил]-20-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (156 мг, 36%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.31 (с, 1H), 10.84 (с, 1H), 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.76 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.07 (д, J=7.7 Гц, 1H), 6.91 (дд, J=9.6, 7.9 Гц, 2H), 6.17 (с, 1H), 6.07 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.20 (д, J=1.5 Гц, 2H), 3.92 (с, 1H), 3.18 (с, 1H), 2.99 (д, J=13.1 Гц, 1H), 2.68 (с, 1H), 2.11 (д, J=6.6 Гц, 1H), 1.97-1.81 (м, 2H), 1.66-1.48 (м, 9H), 1.45 (с, 1H), 1.24 (к, J=11.7 Гц, 1H), 0.87-0.79 (м, 4H), 0.69-0.59 (м, 2H), 0.56-0.43 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 635.2859, обнаружено 636.39 (M+1)⁺; Время удержания: 0,54 мин (способ ЖХ L).

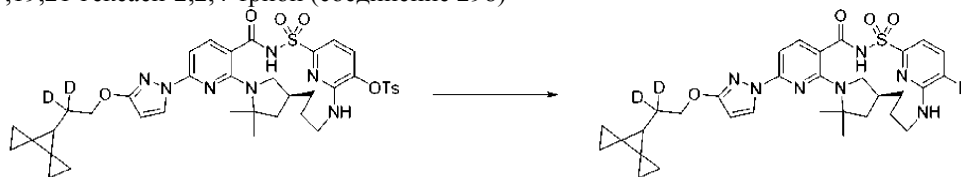
Стадия 4: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}(2,2-дидейтеро)этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-20-ил 4-метилбензол-1-сульфонат



К перемешиваемому раствору (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}(2,2-дидейтеро)этокси)-1H-пиразол-1-ил]-20-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1 (23), 5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (50 мг, 0,07864 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (17,8 мг, 0,09337 ммоль), триэтиламин (30 мкл, 0,2152 ммоль) и каталитическое количество N,N-диметилпиридин-4-амин (2,7 мг, 0,02210 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя мелкий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}(2,2-дидейтеро)этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-20-ил 4-метилбензол-1-сульфонат (36 мг, 58%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.56 (с, 1H), 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.92 (д, J=8.4 Гц, 2H), 7.80 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.65 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.47 (д, J=8.2 Гц, 2H), 7.12 (д, J=8.1 Гц, 1H), 6.91 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.76 (с, 1H), 6.08 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.20 (д, J=1.1 Гц, 2H), 3.77 (д, J=13.2 Гц, 1H), 3.34 (м, 1H), 3.03 (с, 1H), 2.79 (д, J=13.2 Гц, 1H), 2.50 (р, J=1.8 Гц, 1H), 2.42 (с, 3H), 2.03 (с, 1H), 1.83 (дд, J=11.8, 5.3 Гц, 2H), 1.58 (с, 3H), 1.51 (с, 3H), 1.48-1.32 (м, 4H), 0.88-0.76 (м, 4H), 0.68-0.59 (м, 2H), 0.54-0.40 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 789,29474, обнаружено 690,18 (M+1)⁺; Время удержания: 0,67 мин (способ ЖХ L).

Стадия 5: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-2,2-дидейтеро-этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил(20-дейтеро)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 298)

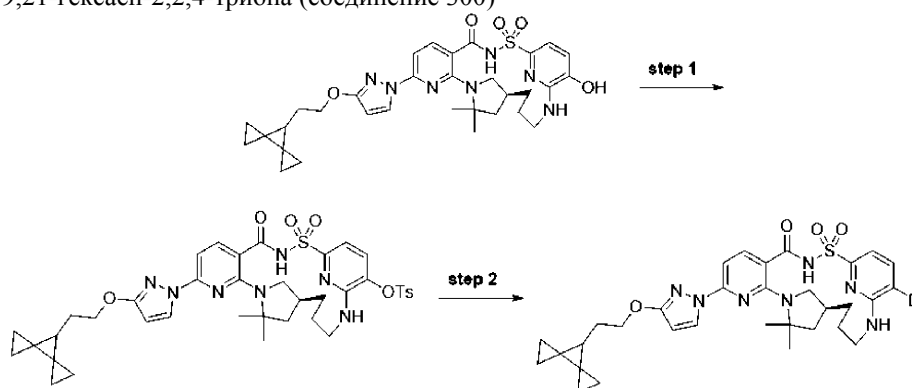


Раствор (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}(2,2-дидейтеро)этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-20-ил-4-метилбензол-1-сульфонат (70 мг, 0,088 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (2 мл) продували азотом в течение 5 мин с использованием баллона. Затем добавляли дихлороникель, трифенилфосфан (15 мг, 0,023 ммоль) и трициклогексилфосфан (18 мг, 0,064 ммоль). Полученный зеленый раствор перемешивали в течение 5 мин в атмосфере азота и одной порцией добавляли тетрадейтероборануид (натриевая соль) (50 мг, 1,195 ммоль). Полученную темно-красновато-коричневую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Дополнительно добавляли дихлороникель, трифенилфосфан (15 мг, 0,023 ммоль), трициклогексилфосфан (18 мг, 0,064 ммоль) и тетрадейтероборануид (натриевая соль) (50 мг, 1,195 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали с помощью ВЭЖХ-МС с обращенной фазой с использованием двойного градиента от 50% до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}(2,2-дидейтеро-этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил(20-дейтеро)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 298) (22,8 мг, 41%) в виде белого твердого вещества.

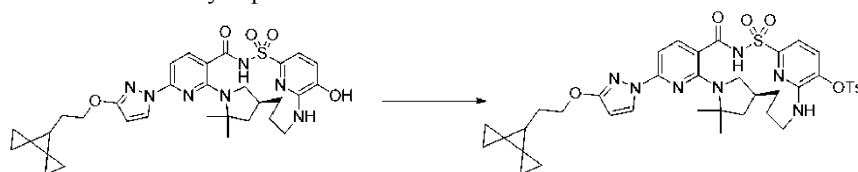
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.51 (с, 1H), 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.57 (д, J=7.3 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.2 Гц, 1H), 7.00 (с, 1H), 6.91 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.08 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.20 (д, J=1.4 Гц, 2H), 3.92 (д, J=12.4 Гц, 1H), 3.16 (с, 1H), 2.95 (д, J=13.2 Гц, 1H), 2.71 (т, J=10.8 Гц, 1H), 2.13 (с, 1H), 1.86 (дд, J=11.8, 5.3 Гц, 1H), 1.77 (с, 1H), 1.60 (с, 5H), 1.51 (с, 3H), 1.46 (с, 1H), 1.31 (к, J=12.6, 12.2 Гц, 1H), 0.90-0.78 (м, 5H), 0.68-0.62 (м, 2H), 0.53-0.46 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 620,29, обнаружено 621,24 (M+1)⁺; время удержания: 1,3 мин (способ ЖХ J).

Пример 104: получение (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-

диметил(20-дейтеро)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 300)

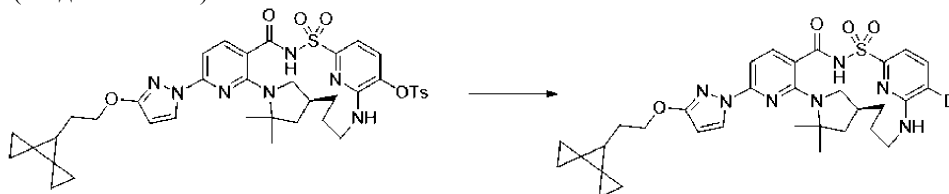


Стадия 1: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-20-ил 4-метилбензол-1-сульфонат



К перемешиваемому раствору (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-20-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (150 мг, 0,2367 ммоль) в безводном дихлорметане (3.000 мл) добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (58 мг, 0,3042 ммоль), триэтиламин (80 мкл, 0,5740 ммоль) и каталитическое количество N,N-диметилпиридин-4-амина (10 мг, 0,08185 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя мелкий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-20-ил-4-метилбензол-1-сульфоната (120 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 787,28217, обнаружено 788,42 (M+1)⁺; время удержания: 1,39 мин (способ ЖХ J).

Стадия 2: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил(20-дейтеро)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 300)

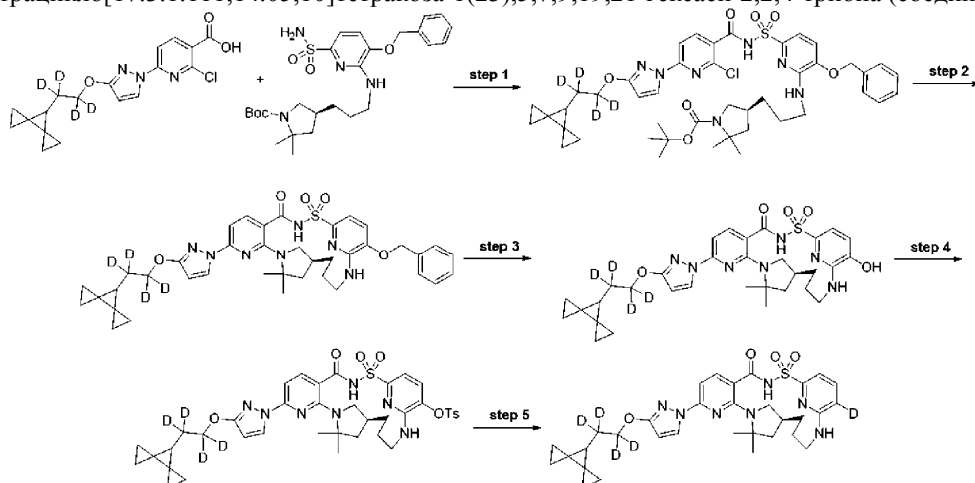


Раствор (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-20-ил 4-метилбензол-1-сульфонат (120 мг, 0,1523 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) продували азотом в течение 5 мин с использованием баллона. Затем добавляли дихлороникель, трифенилфосфан (30 мг, 0,04586 ммоль) и трициклогексилфосфан (34 мг, 0,1212 ммоль). Полученный зеленый раствор перемешивали в течение 5 мин в атмосфере азота и одной порцией добавляли тетрадейтероборануид (натриевая соль) (87 мг, 2,079 ммоль). Полученную темно-красновато-коричневую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Дополнительно добавляли дихлорникель, трифенилфосфан (30 мг, 0,04586 ммоль), трициклогексилфосфан (34 мг, 0,1212 ммоль) и тетрадейтероборануид (натриевая соль) (87 мг, 2,079 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Полученный остаток растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали с помощью ВЭЖХ-МС с обращенной фазой с использованием двойного градиента от 50% до 99% под-

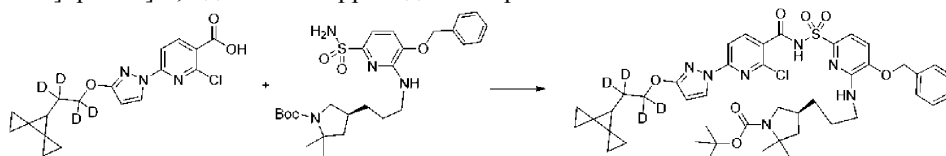
вижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил(20-дейтеро)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 300) (35 мг, 37%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.52 (с, 1H), 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.56 (д, J=7.1 Гц, 1H), 7.04 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.98 (с, 1H), 6.90 (д, J=8.1 Гц, 1H), 6.08 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.25-4.17 (м, 2H), 3.92 (д, J=12.5 Гц, 1H), 3.17 (с, 1H), 2.94 (д, J=13.2 Гц, 1H), 2.72 (с, 1H), 2.20-2.06 (м, 1H), 1.81 (к, J=6.6 Гц, 4H), 1.60 (с, 3H), 1.56 (д, J=13.5 Гц, 2H), 1.51 (с, 3H), 1.46 (д, J=6.5 Гц, 1H), 1.36-1.26 (м, 1H), 1.23 (с, 1H), 0.87-0.76 (м, 4H), 0.70-0.59 (м, 2H), 0.50 (дд, J=8.0, 4.3 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 618,2847, обнаружено 619,25 (M+1)⁺; время удержания: 1,28 мин (способ ЖХ J).

Пример 105: получение (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-1,1,2,2-тетрадейтеро-этокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил(20-дейтеро)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 301)

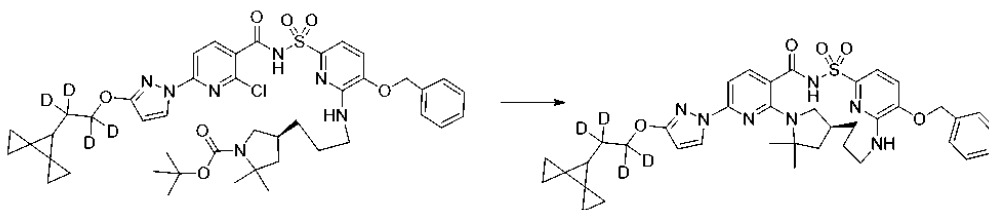


Стадия 1: трет-бутил (4S)-4-[3-[[3-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-(1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



К раствору 2-хлор-6-[3-(1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3- карбоновой кислоты (500 мг, 1,374 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (5 мл) добавляли карбонилдиимидазол (207 мг, 1,277 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил (4S)-4-[3-[[3-бензилокси-6-сульфамоил-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (410 мг, 0,7905 ммоль), а затем 1,8-диазабикло[5.4.0]ундец-7-ен (600 мкл, 4,012 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (сульфатом магния), фильтровали и концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя мелкий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением трет-бутил (4S)-4-[3-[[3-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-(1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (436 мг, 37%) в виде грязно-белого пенистого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 863,3745, обнаружено 864,47 (M+1)⁺; время удержания: 1,74 мин (способ ЖХ L).

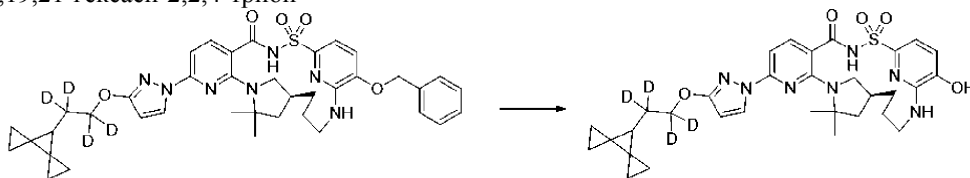
Стадия 2: (14S)-20-(бензилокси)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-1,1,2,2-тетрадейтеро-этокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



Раствор трет-бутил (4S)-4-[3-[[3-бензилокси-6-[[2-хлор-6-[3-(1,1,2,2-тетрадейтеро-2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамонил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (436 мг, 0,5043 ммоль) в трифторуксусной кислоте (400 мкл, 5,192 ммоль) и дихлорметане (1,6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворители выпаривали, и полученный остаток растворяли в этилацетате и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 мл), органический слой собирали и растворитель удаляли. Полученный остаток растворяли в диметилсульфоксиде (5 мл) и добавляли высушенный в печи 4 Å MS, и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли карбонат калия (231 мг, 1,671 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puredisc 25 TF), и фильтрат очищали с помощью ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя двойной градиент от 50% до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением (14S)-20-(бензилокси)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-1,1,2,2-тетрадейтероэтокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14,05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (184 мг, 44%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.96 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.06 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.55 (д, J=8.0 Гц, 1H), 7.46-7.36 (м, 5H), 7.27 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.00 (д, J=8.1 Гц, 1H), 5.90 (д, J=2.8 Гц, 1H), 5.32 (д, J=6.3 Гц, 1H), 5.11 (с, 2H), 3.91 (с, 1H), 3.42-3.31 (м, 1H), 3.19 (д, J=14.1 Гц, 1H), 3.05 (т, J=9.7 Гц, 1H), 2.67 (с, 1H), 2.10 (дд, J=12.2, 8.2 Гц, 1H), 1.62 (с, 3H), 1.61 (с, 3H), 1.58 (ушир. с, 4H), 1.25 (с, 1H), 0.85 (к, J=2.5 Гц, 4H), 0.69-0.61 (м, 2H), 0.54-0.46 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 727,3454, обнаружено 728,47 (M+1)⁺; время удержания: 1,43 мин (способ ЖХ J).

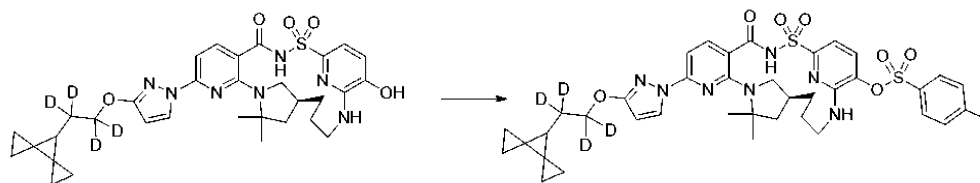
Стадия 3: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-1,1,2,2-тетрадейтеро-этокси)-1Н-пиразол-1-ил]-20-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14,05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион



К перемешиваемому раствору (14S)-20-(бензилокси)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-1,1,2,2-тетрадейтероэтокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14,05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (184 мг, 0,2528 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 10% палладий на угле (влажный, Degussa, 27 мг, 0,02537 ммоль) в атмосфере азота. Гетерогенную смесь перемешивали в атмосфере водорода (из баллона) в течение приблизительно 2 ч при температуре окружающей среды и черную гетерогенную реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-1,1,2,2-тетрадейтероэтокси)-1Н-пиразол-1-ил]-20-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14,05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (160 мг, 83%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.42 (с, 1H), 11.02 (с, 1H), 8.30 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.86 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.17 (д, J=7.7 Гц, 1H), 7.06 (д, J=7.8 Гц, 1H), 7.00 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.27 (с, 1H), 6.18 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.01 (с, 1H), 3.28 (с, 1H), 3.09 (д, J=12.9 Гц, 1H), 2.86-2.69 (м, 1H), 2.22 (с, 1H), 2.01 (с, 1H), 1.99-1.90 (м, 1H), 1.65 (д, J=34.6 Гц, 9H), 1.55 (с, 1H), 1.40-1.28 (м, 1H), 0.97-0.89 (м, 4H), 0.77-0.70 (м, 2H), 0.62-0.53 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 637,29846, обнаружено 638,33 (M+1)⁺; время удержания: 0,91 мин (способ ЖХ J).

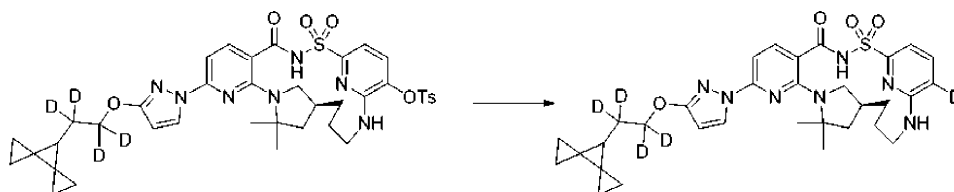
Стадия 4: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-1,1,2,2-тетрадейтеро-этокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14,05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-20-ил 4-метилбензол-1-сульфонат



К перемешиваемому раствору (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-1,1,2,2-тетрадейтероэтоксиде)-1H-пиразол-1-ил]-20-гидрокси-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹.14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (160 мг, 0,2107 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (45 мг, 0,2360 ммоль), триэтиламин (60 мкл, 0,4305 ммоль) и каталитическое количество N,N-диметилпиридин-4-амина (6 мг, 0,04911 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-1,1,2,2-тетрадейтероэтоксиде)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹.14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-20-ил 4-метилбензол-1-сульфонат (147 мг, 88%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.51 (с, 1H), 8.14 (с, 1H), 7.85 (д, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.73 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.59 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.41 (д, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.05 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.84 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.70 (с, 1H), 6.02 (д, $J=2.7$ Гц, 1H), 3.76-3.64 (м, 1H), 3.24 (д, $J=7.0$ Гц, 1H), 2.96 (tt, $J=11.8, 5.3$ Гц, 1H), 2.73 (д, $J=13.2$ Гц, 1H), 2.35 (с, 3H), 2.02-1.92 (м, 1H), 1.79 (т, $J=11.9$ Гц, 2H), 1.52 (с, 4H), 1.45 (с, 3H), 1.39 (с, 1H), 1.34 (д, $J=12.1$ Гц, 2H), 1.19 (д, $J=12.7$ Гц, 1H), 0.76 (т, $J=3.5$ Гц, 4H), 0.57 (дд, $J=8.1, 4.4$ Гц, 2H), 0.43 (д, $J=9.2$ Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 791,3073, обнаружено 792,17 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,65 мин (способ ЖХ L).

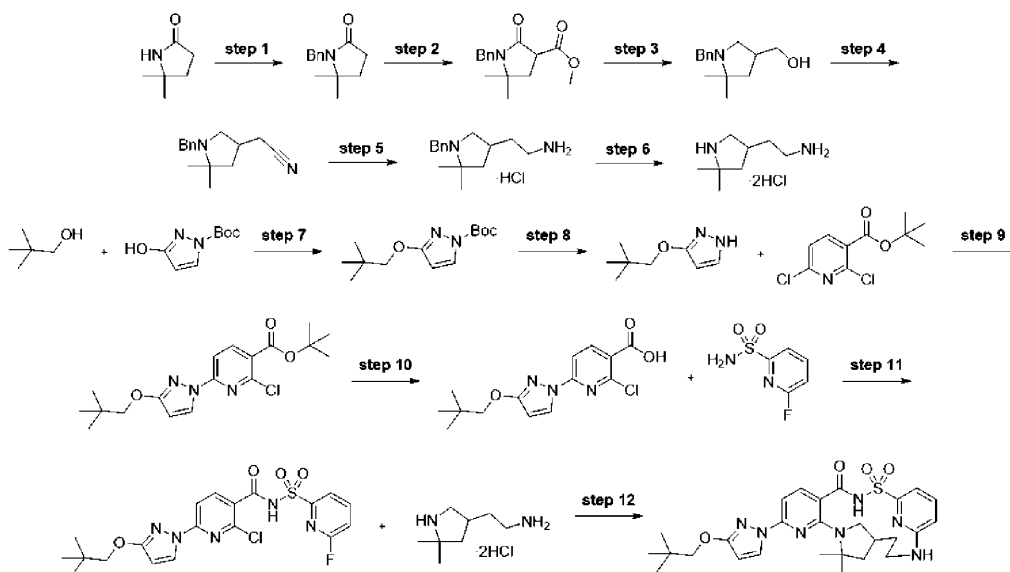
Стадия 5: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-1,1,2,2-тетрадейтеро-этоксиде)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил(20-дейтеро)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹.14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 301)



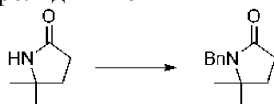
Раствор (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-1,1,2,2-тетрадейтероэтоксиде)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹.14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-20-ил-4-метилбензол-1-сульфонат (145 мг, 0,1831 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (2 мл) продували азотом в течение 5 мин с использованием баллона. Затем добавляли дихлороникель, трифенилфосфан (42 мг, 0,06420 ммоль) и трициклогексилфосфан (46 мг, 0,1640 ммоль). Полученный зеленый раствор перемешивали в течение 5 мин в атмосфере азота и одной порцией добавляли тетрадейтероборануид (натриевая соль) (108 мг, 2,580 ммоль). Полученную темно-красновато-коричневую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Дополнительно добавляли дихлороникель, трифенилфосфан (42 мг, 0,06420 ммоль), трициклогексилфосфан (46 мг, 0,1640 ммоль) и тетрадейтероборануид (натриевая соль) (108 мг, 2,580 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток растворяли в диметилсульфоксиде и фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали с помощью ВЭЖХ-МС с обращенной фазой с использованием двойного градиента от 50% до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-1,1,2,2-тетрадейтероэтоксиде)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил(20-дейтеро)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹.14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 301) (26,9 мг, 24%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.60 (с, 1H), 8.30 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 7.91 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.70-7.66 (м, 1H), 7.15 (д, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.08 (д, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.01 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.18 (д, $J=2.7$ Гц, 1H), 4.02 (д, $J=12.1$ Гц, 1H), 3.26 (д, $J=6.9$ Гц, 1H), 3.05 (д, $J=13.2$ Гц, 1H), 2.83-2.76 (м, 1H), 2.20 (д, $J=19.9$ Гц, 1H), 1.99-1.93 (м, 1H), 1.87 (с, 1H), 1.70 (с, 6H), 1.61 (с, 3H), 1.55 (с, 1H), 1.46-1.37 (м, 1H), 0.97-0.90 (м, 4H), 0.76-0.72 (м, 2H), 0.63-0.57 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 622,3098, обнаружено 623,26 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,3 мин (способ ЖХ J).

Пример 106: получение 11-[3-(2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-7,7-диметил-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-триона (соединение 1)



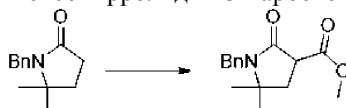
Стадия 1: 1-бензил-5,5-диметилпирролидин-2-он



5,5-Диметилпирролидин-2-он (19,6 г, 0,174 моль) растворяли в N,N-диметилформамиде (100 мл) и охлаждали до 0°C с последующим медленным добавлением NaH (10,4 г, 0,261 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего добавляли бензилхлорид (22 мл, 0,19 моль). Реакционной смеси давали нагреться до 21°C в течение 16 ч. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного NH₄Cl с последующим добавлением этилацетата. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали быстрой фильтрацией через слой диоксида кремния (20% этилацетат в гептанах), получая чистый 1-бензил-5,5-диметилпирролидин-2-он (30 г, 85%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.3 (m, 5H); 4.4 (с, 2H); 2.42 (t, 2H); 1.9 (t, 2H); 1.1 (s, 6H).

Стадия 2: 1-бензил-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-карбоксилат



Диизопропиламин (27,6 мл, 197 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (200 мл) в атмосфере азота и охлаждали до -78°C. По каплям добавляли n-BuLi (79 мл, 197 ммоль, 2,5 М раствор в гексане) и перемешивание продолжали еще 90 мин, давая возможность нагреться до -20°C. Реакционную смесь снова охлаждали до -78°C и добавляли 1-бензил-5,5-диметилпирролидин-2-он (20 г, 98,4 ммоль), растворенный в тетрагидрофуране (20 мл), поддерживая температуру ниже -78°C. Перемешивание продолжали еще 1 час, после чего температуру откорректировали до -80°C и добавили диметилкарбонат (17,4 мл, 206,6 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до -20°C. Медленно добавляли воду (20 мл) с последующим добавлением 4 н. водной хлористоводородной кислоты (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Чистый метил-1-бензил-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-карбоксилат (7,8 г, 30%) получали в виде желтого масла после хроматографической очистки на силикагеле (40% этилацетат в гептанах).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.3 (m, 5H); 4.4 (dd, 2H); 3.8 (с, 3H); 3.6 (t, 1H); 2.2 (m, 2H); 1.2 (с, 3H); 1.1 (с, 3H).

Стадия 3: 2-(1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-ил)ацетонитрил

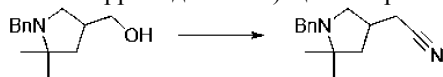


Литийалюминийгидрид (4,2 г, 110,4 ммоль) суспендировали в тетрагидрофуране (100 мл) и охлаж-

дали до 0°C с последующим добавлением по каплям метил-1-бензил-5,5-диметил-2-окспирролидин-3-карбоксилата (7,8 г, 29,8 ммоль), растворенного в тетрагидрофуране (20 мл). Реакционной смеси давали нагреться до 20°C в течение 16 ч, гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный (1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-ил) метанол (6,6 г, колич.) использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): d 7.3 (m, 5H); 3.8 (d, 1H); 3.5 (m, 2H); 3.2 (d, 1H); 2.8 (bs, 1H); 2.6 (m, 2H); 2.2 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.6 (m, 1H); 1.3 (c, 3H); 1.03 (c, 3H).

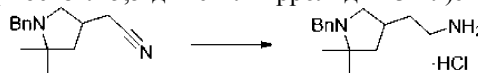
Стадия 4: 2-(1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-ил)ацетонитрил



(1-Бензил-5,5-диметилпирролидин-3-ил) метанол (5 г, 22,8 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (60 мл) и охлаждали до -23°C с последующим добавлением Et₃N (4,74 мл, 34,2 ммоль) и MsCl (2,1 мл, 27,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 15 мин, затем охлаждающую баню удаляли и перемешивание продолжали еще 30 мин. Добавляли воду, а затем этилацетат. Слои разделяли и водный слой промывали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал дополнительно растворяли в диметилсульфоксиде (40 мл) и добавляли цианид натрия (1,7 г, 34,2 ммоль). Остаток перемешивали при 60°C в течение 5 ч, после чего добавляли другое количество цианида натрия (770 мг) и перемешивание продолжали еще 5 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, а затем этилацетат. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Чистый 2-(1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-ил) ацетонитрил (3 г, 58%) получали в виде желтого масла после очистки хроматографией на силикагеле (30% этилацетат в гептанах).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): d 7.3 (m, 5H); 3.7 (d, 1H); 3.4 (d, 1H); 2.78 (t, 1H); 2.4 (m, 2H); 2.0 (m, 1H); 1.6 (m, 2H); 1.2 (c, 3H); 1.05 (c, 3H).

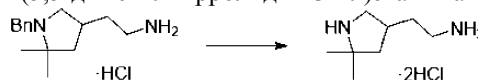
Стадия 5: гидрохлорид 2-(1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-ил)этан-1-амина



Литийалюминийгидрид (1,25 г, 32,8 ммоль) суспендировали в тетрагидрофуране (30 мл) и охлаждали до 0°C с последующим медленным добавлением 2-(1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-ил) ацетонитрила (3 г, 13,1 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (5 мл). Реакционной смеси давали нагреться до 20°C в течение 15 ч. Реакцию гасили водой (20 мл) и 15% водным гидроксидом натрия (10 мл). Полученный осадок фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре промывали этилацетатом и слои разделяли. Органический слой, содержащий неочищенный амин, концентрировали и остаток обрабатывали 4 н. хлористоводородной кислотой в диоксане, затем выпаривали, получая чистый гидрохлорид 2-(1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-ил) этан-1-амина (3,8 г, 98%) в виде желтоватого твердого вещества.

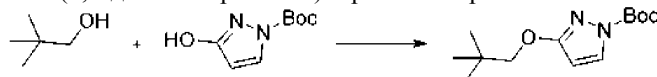
¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): d 7.4 (m, 5H); 4.4 (m, 1H); 3.9 (m, 1H); 3.6 (m, 1H); 3.4 и 3.0 (m, 1H); 2.8 (m, 2H); 2.6 (m, 1H); 2.2 (m, 1H); 1.6 (m, 1H); 1.42 (c, 3H); 1.3 (c, 3H).

Стадия 6: дигидрохлорид 2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этан-1-амина



К раствору гидрохлорида 2-(1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-ил) этан-1-амина (1 г, 3,720 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли гидроксид палладия (653,0 мг, 0,9300 ммоль) и хлористоводородной кислоты (155,0 мкл 6 М, 0,9300 ммоль). Из реакционной колбы откачивали воздух и промывали H₂, используя баллон с трехходовым адаптером, и повторяли 3 раза. Перемешивали в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали слой метанолом. Фильтрат упаривали, получая дигидрохлорид 2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил) этанамина (557 мг, 70%). МС-ИЭР m/z расч. 142,147, обнаружено 143,2 (M+1)⁺; Время удержания: 0,09 мин (способ ЖХ А).

Стадия 7: трет-бутил 3-(2,2-диметилпропокси)пиперазол-1-карбоксилат



К трет-бутил-3-гидрокси-пиперазол-1-карбоксилату (40 г, 217,2 ммоль) в тетрагидрофуране (480,0 мл) в атмосфере азота добавляли 2,2-диметилпропан-1-ол (21,06 г, 238,9 ммоль) и трифенилфосфин (62,66 г, 55,35 ммоль). К смеси по каплям добавляли DIAD (48,31 г, 47,04 ммоль), позволяя смеси постепенно нагреваться до 45°C. После добавления смесь нагревали при 50°C в течение 5 ч. Смеси давали остыть до температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли 200 мл этилацетата, и органическую фазу промывали 500 мл 1 н. гидроксида натрия, 500 мл солевого раствора, сушили над

сульфатом магния, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме до объема приблизительно 300 мл. Началась кристаллизация оксида трифенилфосфина, и светло-красную суспензию оставляли на ночь. Суспензию фильтровали с использованием средней фритты и трижды промывали 100 мл смеси 50% этилацетат/гексаны. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенное розовое масло разбавляли дихлорметаном и хроматографировали на колонке с силикагелем 750 г, элюируя градиентом 0-25% этилацетат/гексаны. Собранные нечистые фракции повторно хроматографировали на колонке с силикагелем 330 г, элюируя смесью 0-25% этилацетат/гексаны. Чистые фракции из обеих колонок объединяли и концентрировали, получая трет-бутил-3-(2,2-диметилпропокси)пиразол-1-карбоксилат (45,8 г, 83%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.83 (д, $J=3.2$ Гц, 1H), 5.88 (д, $J=3.2$ Гц, 1H), 3.95 (с, 2H), 1.62 (д, $J=2.2$ Гц, 9H), 1.01 (д, $J=2.7$ Гц, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 254.16304, найдено 199.1 ($M+1-t\text{Bu}$) $^+$; Время удержания: 1.89 мин (способ ЖХ В).

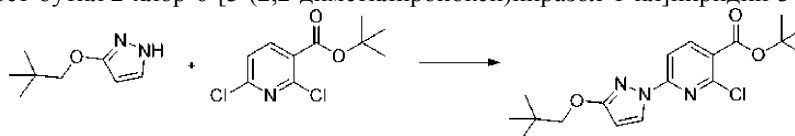
Стадия 8: 3-(2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол



К трет-бутил-3-(2,2-диметилпропокси)пиразол-1-карбоксилату (111 г, 436,4 ммоль) в дихлорметане (450 мл) и метаноле (450 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (330 мл 4 М в диоксане, 1,320 моль) (постепенный экзотермический эффект до $\sim 35^\circ\text{C}$) и смесь перемешивали при 45°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*, а остаток разбавляли МТВЕ (900 мл) и промывали гидроксидом натрия (650 мл 2 М, 1,300 моль). Водную фазу экстрагировали 500 мл МТВЕ, и объединенные органические фазы промывали 800 мл солевого раствора, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая в виде грязно-белого твердого вещества 3-(2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол (65 г, 97%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.81 (с, 1H), 7.48 (д, $J=2.5$ Гц, 1H), 5.65 (т, $J=1.9$ Гц, 1H), 3.70 (с, 2H), 0.96 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 154,11061, обнаружено 155,1 ($M+1$) $^+$; время удержания: 1,48 мин (способ ЖХ D).

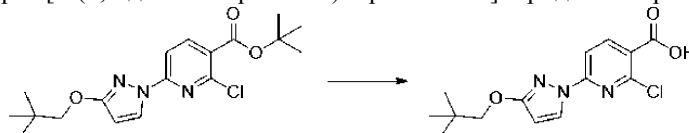
Стадия 9: трет-бутил 2-хлор-6-[3-(2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



К трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилату (12,75 г, 51,39 ммоль) и 3-(2,2-диметилпропокси)-1H-пиразолу (7,925 г, 51,39 ммоль) в N,N -диметилформамиде (95,10 мл) добавляли в атмосфере азота карбонат калия (9,232 г, 66,80 ммоль) и 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан (864,6 мг, 7,708 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Тонкодисперсную суспензию разбавляли водой (95,10 мл), что приводило к осаждению смолоподобного вещества, которое начинало затвердевать. Смеси давали отстояться и прозрачный раствор декантировали с твердого смолоподобного вещества. Твердое вещество разбавляли 200 мл воды и 25 мл изопропилового спирта. Смесь нагревали до гомогенного состояния раствора. Смеси давали остыть, а затем помещали на ледяную баню, получая полутвердое вещество кремового цвета. Твердое вещество собирали, используя среднюю фритту, и промывали трижды 10 мл воды. Твердое вещество сушили на воздухе в течение 18 ч, получая трет-бутил-2-хлор-6-[3-(2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (18 г, 95%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.41 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 8.30 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.73 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.22 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 3.92 (с, 2H), 1.57 (с, 9H), 1.01 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 365,1506, обнаружено 366,2 ($M+1$) $^+$; время удержания: 3,53 мин (способ ЖХ D).

Стадия 10: 2-хлор-6-[3-(2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота

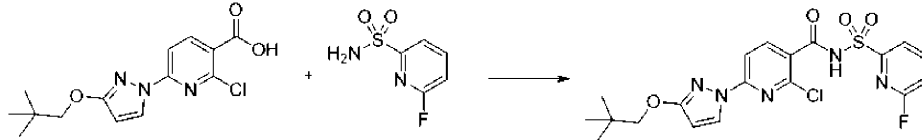


К трет-бутил 2-хлор-6-[3-(2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилату (18 г, 49,20 ммоль) в изопропиловом спирте (90,00 мл) добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (41,00 мл 6 М, 246,0 ммоль), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 90 мин (температура масляной бани $=100^\circ\text{C}$). Смеси давали остыть до температуры окружающей среды, а затем разбавляли водой (90,00 мл). Суспензию слегка охлаждадали на бане с ледяной водой и осадок собирали с помощью фритты среднего размера. Осадок промывали 3 раза 10 мл воды и сушили в вакууме при 45°C в течение 2 дней, получая 2-хлор-6-[3-(2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (12,72 г, 83%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.62 (с, 1H), 8.42 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 8.38 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.74 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.22 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 3.93 (с, 2H), 1.01 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 309,088, обнаружено

310,2 (M+1)⁺; время удержания: 2,61 мин (способ ЖХ D).

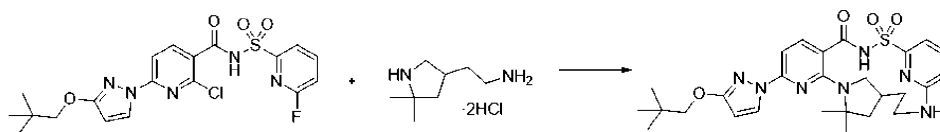
Стадия 11: 2-хлор-6-[3-(2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонил]пиридин-3-карбоксамид



В ампулу на 40 мл загружали в атмосфере азота 2-хлор-6-[3-(2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (1,0 г, 3,228 ммоль) и карбонилдиимидазол (785,1 мг, 4,842 ммоль). Добавляли N, N-диметилформамид (9,615 мл), и смесь перемешивали при 45°C в атмосфере азота в течение 1 ч. В отдельном флаконе на 40 мл раствор 6-фтор-2-пиридинсульфонамида (682,5 мг, 3,874 ммоль) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (9,615 мл) в атмосфере азота. Порциями добавляли гидрид натрия (154,9 мг, 3,874 ммоль) (60% масляная суспензия) и смесь перемешивали в атмосфере азота до прекращения выделения газа. Сосуд закрывали крышкой и перемешивали при 45°C в течение 45 мин. Две смеси объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду и лед. По каплям добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту до появления белого осадка, затем промывали этилацетатом (2X), объединяли органические слои, сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до желтого остатка. Остаток растворяли в этилацетате и промывали 1:1 насыщенным водным бикарбонатом натрия/1 н. гидроксидом натрия (3x), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Материал дополнительно очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, чтобы выделить в виде бледно-желтой пены 2-хлор-6-[3-(2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (1,01 г, 67%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.36 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.21-8.10 (м, 2H), 7.89 (д, J=5.7 Гц, 1H), 7.65 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.30 (д, J=7.1 Гц, 1H), 6.15 (д, J=2.8 Гц, 1H), 3.92 (с, 2H), 1.00 (с, 9H) МС-ИЭР m/z расч. 467.08304, найдено 468.2 (M+1)⁺; Время удержания: 1.92 мин (способ ЖХ E).

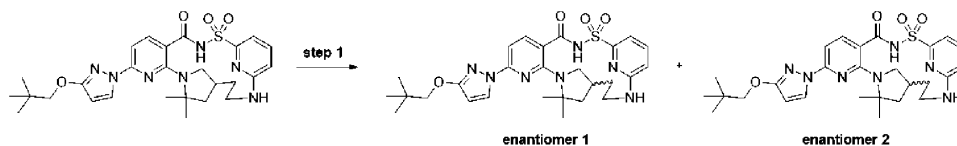
Стадия 12: 11-[3-(2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-7,7-диметил-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.09,14]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (соединение 1)



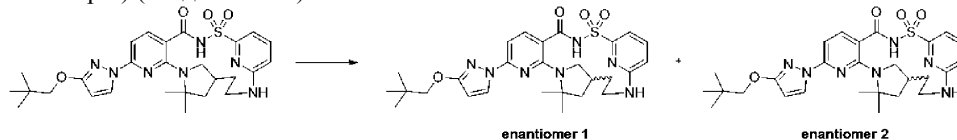
Во флаконе объемом 5 мл объединяли 2-хлор-6-[3-(2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (330 мг, 0,6065 ммоль) в диметилсульфоксиде (2,980 мл), карбонате калия (419,2 мг, 3,033 ммоль) и дигидрохлориде 2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил) этанамина (108,4 мг, 0,504 ммоль). Сосуд закрывали крышкой и нагревали до 120°C на горячей плите в течение 20 ч. Добавляли дополнительно дигидрохлорид 2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил) этанамина (108,4 мг, 0,504 ммоль) и нагревали до 125°C на горячей плите в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали, а затем очищали непосредственно с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ (10-99 ацетонитрил-вода+5 mM хлористоводородная кислота) с получением грязно-белого твердого вещества, к которому добавляли избыток карбоната калия (419,2 мг, 3,033 ммоль) и диметилсульфоксид (2,980 мл), и смесь нагревали в течение 18 ч при 155°C. Реакционную смесь фильтровали, а затем очищали непосредственно с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ (10-99 ацетонитрил-вода+5 mM хлористоводородная кислота) с получением в качестве более полярного региоизомера 11-[3-(2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-7,7-диметил-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.09,14]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (соединение 1) (34,5 мг, 10%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.45 (с, 1H), 8.27-8.16 (м, 1H), 7.74 (д, J=30.7 Гц, 2H), 7.17 (д, J=6.1 Гц, 1H), 6.96-6.88 (м, 1H), 6.88-6.74 (м, 1H), 6.17-6.10 (м, 1H), 3.89 (с, 2H), 3.61 (дд, J=15.1, 8.4 Гц, 1H), 3.35 (с, 1H), 2.48-2.29 (м, 1H), 2.25 (с, 1H), 1.91 (дд, J=10.8, 5.3 Гц, 2H), 1.56 (с, 6H), 1.50 (с, 1H), 1.43-1.28 (м, 1H), 1.19 (дд, J=30.9, 7.8 Гц, 1H), 1.00 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 553.24713, обнаружено 554.2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,14 мин (способ ЖХ E).

Пример 107: получение 11-[3-(2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-7,7-диметил-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.09,14]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-триона (энантиомер 1) (соединение 2) и 11-[3-(2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-7,7-диметил-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.09,14]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-триона (энантиомер 2) (соединение 3)

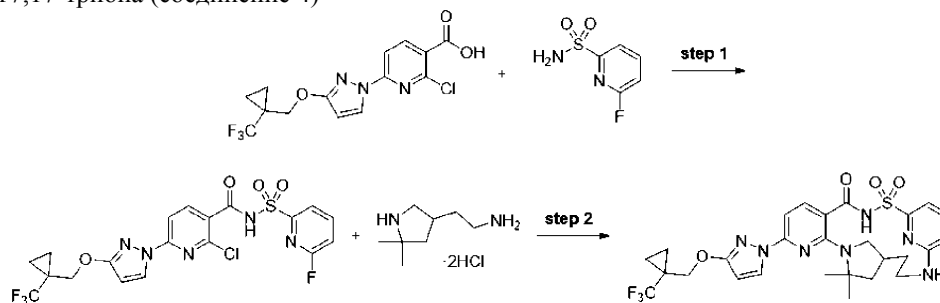


Стадия 1: 11-[3-(2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-7,7-диметил-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 1) (соединение 2) и 11-[3-(2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-7,7-диметил-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 2) (соединение 3)

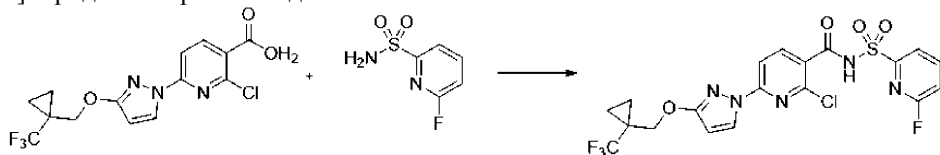


Рацемический 11-[3-(2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-7,7-диметил-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (28,4 мг) подвергали хиральной очистке СКЖХ с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 28% метанола/72% диоксида углерода при 10 мл/мин, с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 11-[3-(2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-7,7-диметил-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-триона (энантиомер 1) (соединение 2) (4,4 мг, 32%), МС-ИЭР m/z расч. 553,24713, обнаружено 554,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,14 мин (метод ЖХ Е); и в качестве второго элюируемого энантиомера 11-[3-(2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-7,7-диметил-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 2) (соединение 3) (5,6 мг, 41%), МС-ИЭР m/z расч. 553,24713, обнаружено 554,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,15 мин (метод ЖХ Е).

Пример 108: получение 7,7-диметил-11-(3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-триона (соединение 4)



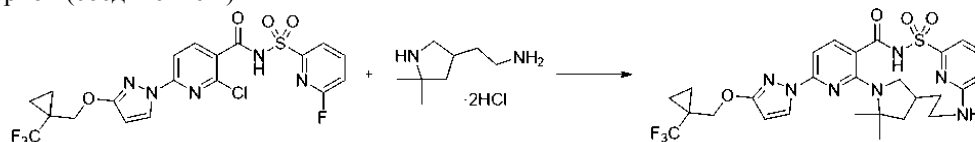
Стадия 1: 2-хлор-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонил]-6-[3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}]-пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



Раствор 2-хлор-6-[3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (3,5 г, 9,386 ммоль) и карбонилидиимдазола (2,283 г, 14,08 ммоль) в диметилформамиде (32,64 мл) перемешивали при 60°C в течение 60 мин и отдельный раствор 6-фтор-2-пиридинсульфонамида (1,984 г, 11,26 ммоль) и гидроксида натрия (450,4 мг, 11,26 ммоль) в диметилформамиде (32,64 мл) перемешивали при 45°C в течение 45 мин. Два раствора объединяли и перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Остужали до комнатной температуры и выливали в воду. По каплям добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту, пока не оставался белый осадок, затем промывали этилацетатом (2X), объединяли органические слои, сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до белого твердого вещества. Растворяли в этилацетате и промывали 1:1 насыщенным водным бикарбонатом натрия/1 н. гидроксидом натрия (3×), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до грязно-белой пены. Размешивали в эфире и удаляли эфир при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве теплого дихлорметана, оставляли на 5 мин, затем охлаждали до 4°C в течение ночи. Массу белого твердого вещества фильтровали и промывали дихлорметаном. Фильтрат превращали в твердое вещество желтого цвета, растворяли в минимальном количестве теплого дихлорметана и мед-

ленно охлаждали до 4°C в течение ночи. Образовавшуюся массу белого твердого вещества отфильтровывали и промывали дихлорметаном, получая 2-хлор-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонил]-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (3,339 г, 62%). МС-ИЭР m/z расч. 519,86, обнаружено 520,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,75 мин (способ ЖХ В).

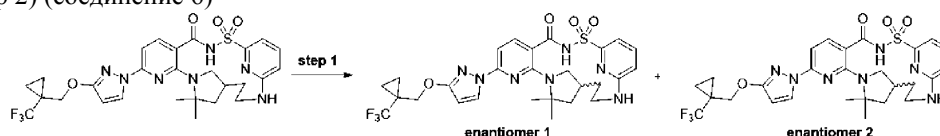
Стадия 2: 7,7-диметил-11-(3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (соединение 4)



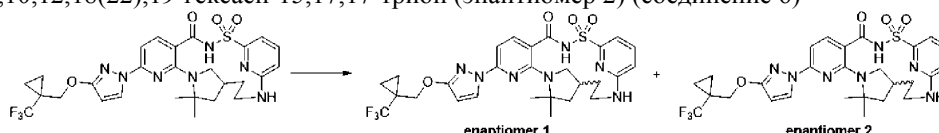
Во флаконе объемом 5 мл объединяли 2-хлор-N-[(6-фтор-2-пиридил)сульфонил]-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (400 мг, 0,7310 ммоль) в диметилсульфоксиде (3,040 мл), затем карбонат калия (505,1 мг, 3,655 ммоль) и дигидрохлорид 2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этанамин (137,2 мг, 0,64 ммоль). Флакон закрывали крышкой и нагревали до 75°C на горячей плите в течение 92 ч, затем в течение 20 часов при 125°C. Реакционную смесь фильтровали и затем очищали непосредственно с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ (10-99 ацетонитрил-вода+5 мМ хлористоводородная кислота) с получением продукта, выделенного в виде твердого вещества желто-коричневого цвета, 7,7-диметил-11-(3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-триона (соединение 4) (35,2 мг, 9%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.43 (с, 1H), 8.43-8.41 (м, 1H), 8.21 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.74 (д, J=33.4 Гц, 2H), 7.17 (д, J=7.0 Гц, 1H), 6.91 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.82 (с, 1H), 6.15 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.37 (к, J=11.9 Гц, 2H), 3.61 (д, J=9.1 Гц, 1H), 3.41 (д, J=3.9 Гц, 1H), 3.19 (д, J=26.6 Гц, 2H), 2.26 (д, J=5.9 Гц, 1H), 1.91 (д, J=3.5 Гц, 1H), 1.55 (с, 6H), 1.48 (д, J=11.0 Гц, 1H), 1.34 (д, J=12.7 Гц, 1H), 1.18 (д, J=11.8 Гц, 1H), 1.11-1.06 (м, 4H). МС-ИЭР m/z расч. 605,2032, обнаружено 606,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,02 мин (способ ЖХ Е).

Пример 109: получение 7,7-диметил-11-(3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-триона (энантиомер 1) (соединение 5) и 7,7-диметил-11-(3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-триона (энантиомер 2) (соединение 6)



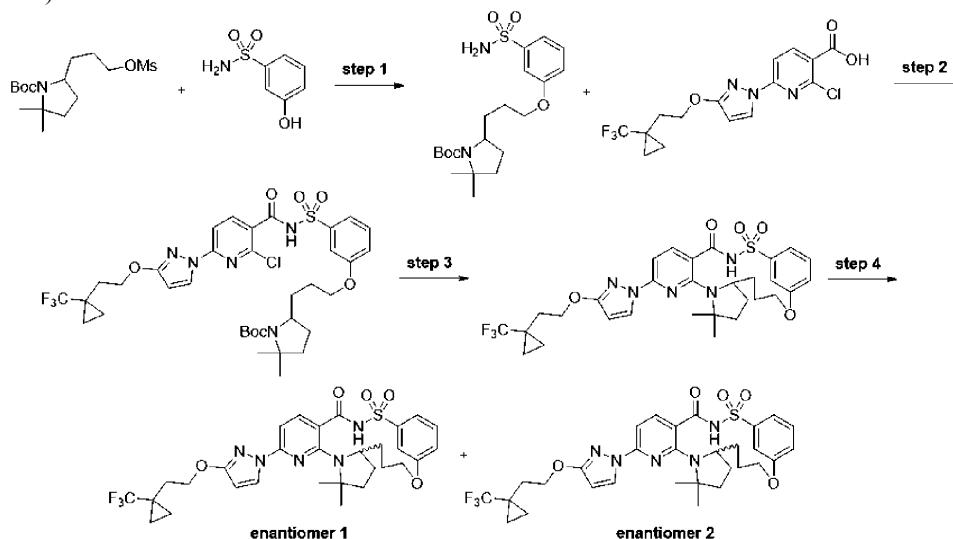
Стадия 1: 7,7-диметил-11-(3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 1) (соединение 5) и 7,7-диметил-11-(3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 2) (соединение 6)



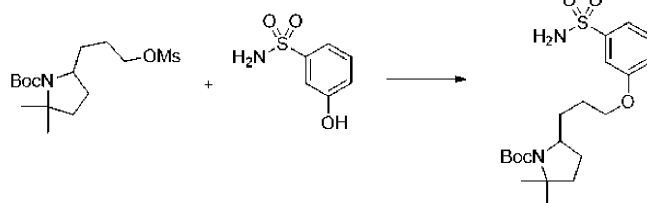
Рацемический 7,7-диметил-11-(3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (31 мг, 0,05119 ммоль) подвергали хиральной очистке СКЖХ с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 20% метанола/80% диоксида углерода при 10 мл/мин, получая в качестве первого элюируемого энантиомера 7,7-диметил-11-(3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 1) (соединение 5) (11,5 мг, 74%); МС-ИЭР m/z расч. 605,2032, обнаружено 606,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,02 мин (метод ЖХ Е), и в качестве второго элюируемого энантиомера 7,7-диметил-11-(3-{[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион

(энантиомер 2) (соединение 6) (11,4 мг, 72%); МС-ИЭР m/z расч. 605,2032, обнаружено 606,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,02 мин (метод ЖХ Е).

Пример 110: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[18.3.1.0⁵,10.0¹¹,15]тетракоза-1(24),5(10),6,8,20,22-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 7) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[18.3.1.0⁵,10.0¹¹,15]тетракоза-1(24),5(10),6,8,20,22-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 8)



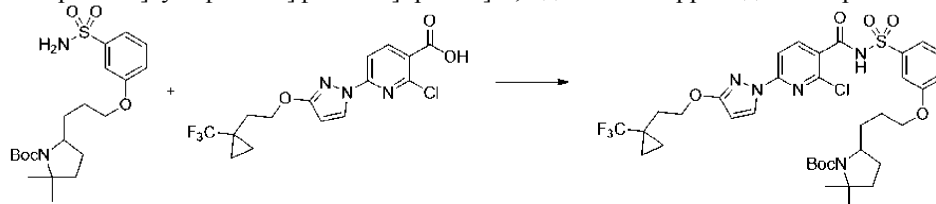
Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-5-[3-(3-сульфамойлфенокси)пропил]пирролидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу на 50 мл добавляли 3-гидроксibenзолсульфонамид (510 мг, 2,945 ммоль) и N,N-диметилформамид (10,20 мл). К смеси добавляли карбонат калия (1,425 г, 10,31 ммоль) и трет-бутил-2,2-диметил-5-[3-(метилсульфонилокси)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (1,017 г, 3,033 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем нагревали до 50°C в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), объединяли органические слои, промывали водой (2×100 мл), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Коричневый остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением в виде светло-оранжевого масла трет-бутил-2,2-диметил-5-[3-(3-сульфамойлфенокси)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (770 мг, 63%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.46 (т, J=8.0 Гц, 1H), 7.39-7.33 (м, 2H), 7.31 (с, 2H), 7.13 (д, J=7.8 Гц, 1H), 4.02 (т, J=6.0 Гц, 2H), 3.85-3.67 (м, 1H), 1.88 (дд, J=11.8, 6.6 Гц, 2H), 1.79-1.61 (м, 4H), 1.51 (дд, J=37.7, 5.8 Гц, 2H), 1.38 (с, 12H), 1.24 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 412,2032, обнаружено 413,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,81 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 2: трет-бутил 5-[3-[3-[2-хлор-6-[3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]фенокси]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат

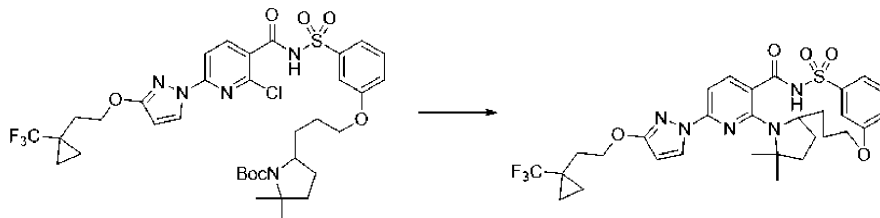


В колбу на 100 мл загружали в атмосфере азота 2-хлор-6-[3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (650 мг, 1,730 ммоль) и карбонилдиимидазол (345 мг, 2,128 ммоль). Добавляли N,N-диметилформамид (5,850 мл), и смесь перемешивали при 40°C в атмосфере азота в течение 1 ч. В отдельной колбе на 100 мл растворяли трет-

бутил-2,2-диметил-5-[3-(3-сульфамойлфеноксипропил)пирролидин-1-карбоксилат (750 мг, 1,818 ммоль) в атмосфере азота в безводном N,N-диметилформамиде (5,850 мл). Порциями добавляли NaN (77,0 мг, 1,925 ммоль) (60% масляная суспензия) и смесь перемешивали в атмосфере азота до прекращения выделения газа. Сосуд закрывали крышкой и перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Две смеси объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Нагревали до 55°C еще 4 часа. Добавляли воду и лед, а затем по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту, пока не оставался белый осадок. Затем смесь промывали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соевым раствором, затем промывали 1:1 насыщенным водным бикарбонатом натрия/1 н. гидроксидом натрия (3X), сушили над сульфатом натрия, фильтровали в вакууме и концентрировали. Затем остаток растворяли в 10 мл дихлорметана и очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 65% этилацетата в гексанах, с получением в виде белого твердого вещества трет-бутил 5-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]феноксипропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (450 мг, 34%).

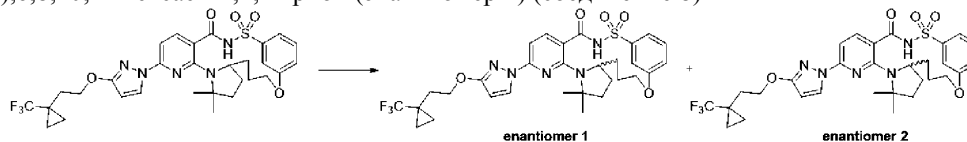
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.39 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 8.11 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.68 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.62-7.51 (м, 2H), 7.46 (д, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.30 (д, $J=6.9$ Гц, 1H), 6.18 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 4.48-4.25 (м, 2H), 4.06 (с, 2H), 3.74 (с, 1H), 2.08 (дд, $J=9.0$, 5.1 Гц, 2H), 1.88 (с, 2H), 1.71 (дд, $J=25.9$, 15.0 Гц, 4H), 1.55 (д, $J=5.7$ Гц, 2H), 1.36 (с, 12H), 1.23 (с, 3H), 0.96 (дд, $J=7.7$, 3.8 Гц, 2H), 0.88 (с, 2H). MS-ИЭР m/z расч. 769,2524, обнаружено 770,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,11 мин (способ ЖХ G).

Стадия 3: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-19-окса-2 λ^6 -тиа-3,9,11-триазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(24),5(10),6,8,20,22-гексаен-2,2,4-трион



В круглодонной колбе на 50 мл объединяли трет-бутил 5-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]феноксипропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (445 мг, 0,5777 ммоль), растворенный в дихлорметане (2,225 мл), с последующим добавлением хлористоводородной кислоты (4M в диоксане) (1,589 мл 4 M, 6,355 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем материал концентрировали при пониженном давлении досуха с получением материала, который растворяли в диметилсульфоксиде (9 мл) с последующим добавлением избытка карбоната калия (1,0 г, 7,236 ммоль). Сосуд закрывали крышкой и нагревали до 150°C на горячей плите в течение 20 ч. Добавляли фторид цезия (131,6 мг, 31,98 мкл, 0,8666 ммоль), и реакцию смесь нагревали до 170°C в течение дополнительных 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и затем очищали препаративной хроматографией с обращенной фазой, используя колонку C_{18} (40-70 ацетонитрил-вода+5 mM трифторуксусная кислота) с получением в виде грязно-белого твердого вещества 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-19-окса-2 λ^6 -тиа-3,9,11-триазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(24),5(10),6,8,20,22-гексаен-2,2,4-триона (15,3 мг, 4%). MS-ИЭР m/z расч. 633,22327, обнаружено 634,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,83 мин (способ ЖХ E).

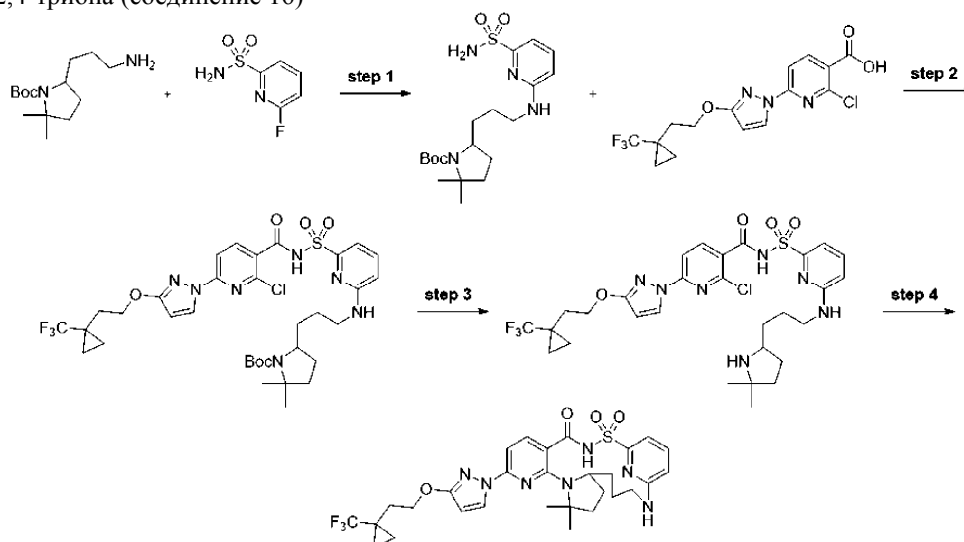
Стадия 4: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-19-окса-2 λ^6 -тиа-3,9,11-триазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(24),5(10),6,8,20,22-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 7) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-19-окса-2 λ^6 -тиа-3,9,11-триазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(24),5(10),6,8,20,22-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 8)



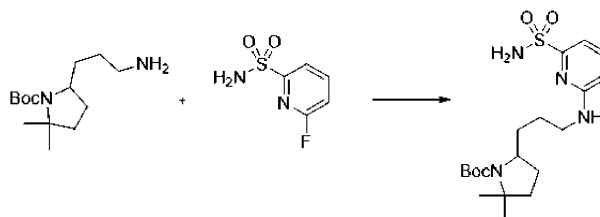
Рацемический 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-19-окса-2 λ^6 -тиа-3,9,11-триазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(24),5(10),6,8,20,22-гексаен-2,2,4-трион (15,3 мг, 0,02414 ммоль) подвергли хиральной очистке СКЖХ с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 18% метанола/82% диоксида углерода при скорости 10 мл/мин с получением в качестве первого энантиомера, элюируемого в виде грязно-белого твердого вещества, 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-19-окса-2 λ^6 -тиа-3,9,11-триазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(24),5(10),6,8,20,22-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 7) (3,4 мг, 44%), MS-ИЭР m/z расч. 633,22327, обнаружено 634,2

(M+1)⁺; Время удержания: 1,84 мин (метод ЖХ Е), и в качестве второго элюируемого энантиомера в виде грязно-белого твердого вещества 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[18.3.1.0⁵,10.0¹¹,15]тетракоза-1(24),5(10),6,8,20,22-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 8) (3,4 мг, 44%), МС-ИЭР m/z расч. 633,22327, обнаружено 634,2 (M+1)⁺; Время удержания: 1,84 мин (метод ЖХ Е).

Пример 111: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.0⁵,10.0¹¹,15]тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 16)

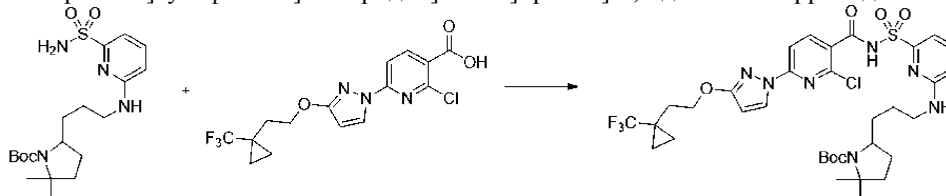


Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-5-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



Во флакон добавляли карбонат калия (495 мг, 3,582 ммоль), трет-бутил 5-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (304 мг, 1,19 ммоль), 6-фторпиридин-2-сульфонамид (208,9 мг, 1,186 ммоль) и диметилсульфоксид (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакцию фильтровали и очищали посредством ВЭЖХ (градиент 1%-99% ацетонитрила/воды, модификатор 0,1% хлористоводородная кислота) дает трет-бутил-2,2-диметил-5-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (224,7 мг, 46%) в виде белой пены. МС-ИЭР m/z расч. 412,21442, обнаружено 413,8 (M+1)⁺; время удержания: 0,94 мин (способ ЖХ В).

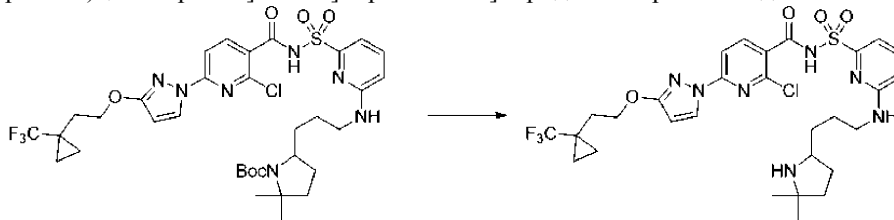
Стадия 2: трет-бутил 5-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу добавляли 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (204 мг, 0,5429 ммоль), карбонилдиимидазол (93 мг, 0,5735 ммоль) и тетрагидрофуран (3 мл). Реакционную смесь продували азотом и помещали в предварительно нагретую до 45°C масляную баню на 90 мин. Добавляли трет-бутил-2,2-диметил-5-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (224 мг, 0,5430 ммоль), а затем 1,8-дизабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (250 мкл, 1,672 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (градиент 30-99% ацетонитрила/воды с 0,1% модификатором хлористоводородной кислотой), получая трет-бутил 5-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (196,5 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 769,2636, обнаружено 770,5 (M+1)⁺;

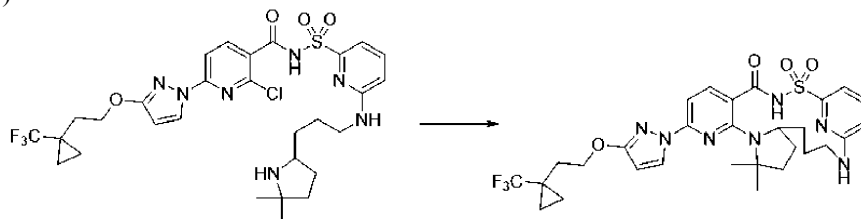
время удержания: 1,98 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



В круглодонную колбу добавляли трет-бутил-5-[3-[[6-[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамонил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (195 мг, 0,2532 ммоль) и дихлорметан (5 мл). По каплям добавляли хлористоводородную кислоту (1,3 мл 4М в диоксане, 5,200 ммоль) и реакционной смеси давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию выпаривали до сухости. Реакционную смесь разбавляли 3 М карбонатом калия до pH 10 и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (169 мг, 100%). МС-ИЭР m/z расч. 669,2112, обнаружено 670,5 (M+)⁺; время удержания: 0,78 мин (способ ЖХ В).

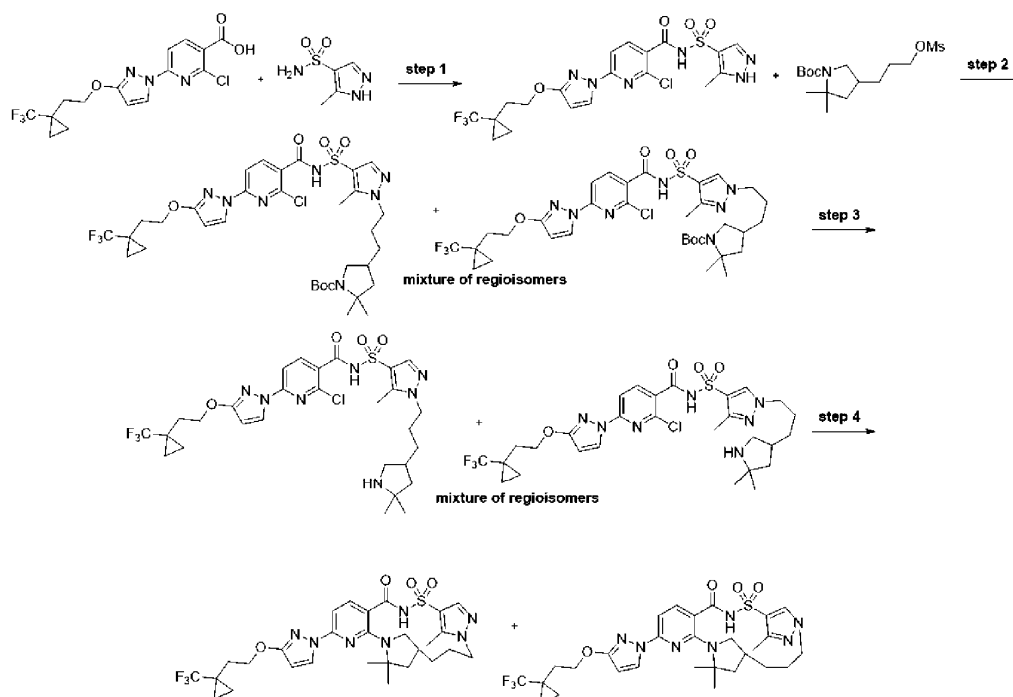
Стадия 4: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 16)



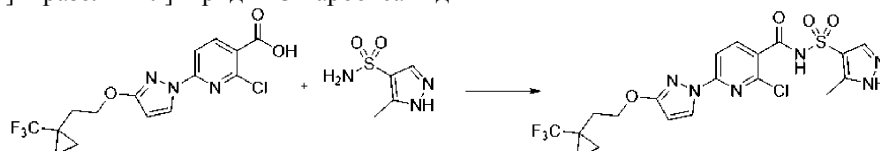
В ампулу добавляли карбонат калия (175 мг, 1,266 ммоль), фторид цезия (58 мг, 0,3818 ммоль) и раствор 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (169 мг, 0,2522 ммоль) в диметилсульфоксид (3,0 мл). Реакционную смесь нагревали в запаянной пробирке в течение ночи при 150°C. Реакционную смесь гасили соевым раствором и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетата в градиенте дихлорметана), получая 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 16) (93 мг, 58%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.75 (с, 1H), 8.23 (д, J=2.7 Гц, 1H), 8.01 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.58 (т, J=7.8 Гц, 1H), 7.29 (с, 1H), 7.03 (д, J=7.2 Гц, 2H), 6.63 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.13 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.32 (т, J=7.1 Гц, 2H), 3.72 (с, 2H), 3.10 (с, 1H), 2.08 (т, J=7.0 Гц, 2H), 1.86 (с, 2H), 1.73 (с, 2H), 1.51 (с, 4H), 1.35 (с, 3H), 1.24 (с, 2H), 1.02-0.93 (m, 3H), 0.90-0.85 (m, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 633,2345, обнаружено 634,2 (M+)⁺; время удержания: 1,85 мин (способ ЖХ В).

Пример 112: получение 20,20,22-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 18) и 12,20,20-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 19)

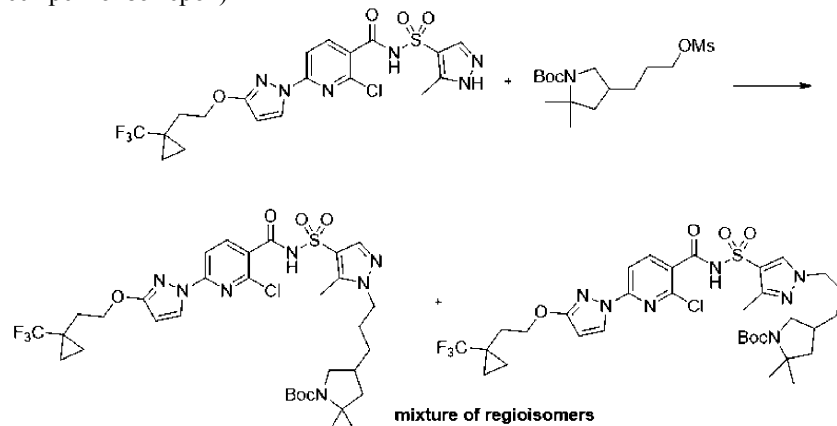


Стадия 1: 2-хлор-N-[(5-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



Во флакон добавляли 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,2661 ммоль), карбонилдиимидазол (48 мг, 0,30 ммоль) и тетрагидрофуран (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 1 ч. Добавляли 5-метил-1Н-пиразол-4-сульфонамид (43 мг, 0,2668 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (125 мкл, 0,836 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться, в течение ночи при 45°C. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (градиент 10-99% ацетонитрила/воды с модификатором 0,1% хлористоводородной кислотой, получая 2-хлор-N-[(5-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (80,0 мг, 58%). МС-ИЭР m/z расч. 518,0751, обнаружено 519,1 ($M+1$)⁺, Время удержания: 1,7 мин (способ ЖХ В).

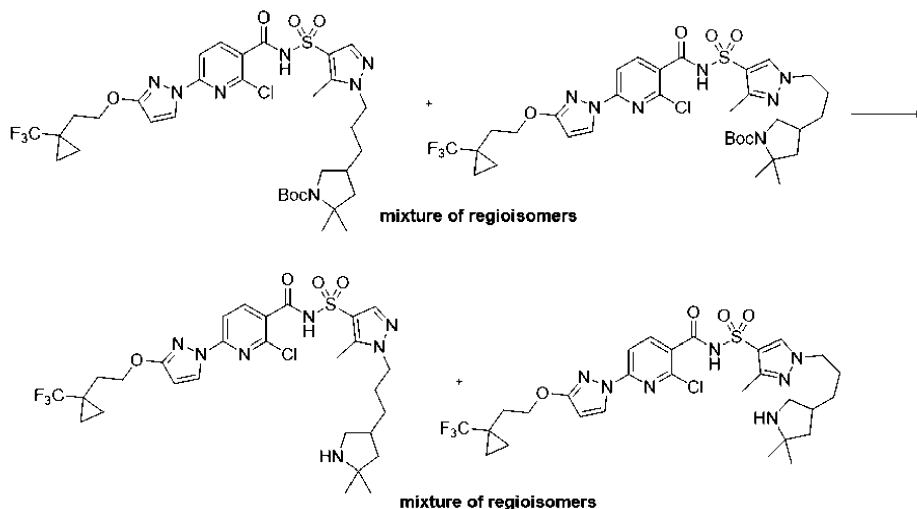
Стадия 2: трет-бутил 4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-3-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил 4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-5-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (смесь региоизомеров)



В круглодонную колбу, содержащую 2-хлор-N-[(5-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (80 мг, 0,1542 ммоль) добавляли N,N-диметилформамид (2 мл), карбонат калия (65 мг, 0,47 ммоль) и трет-бутил-2,2-диметил-4-(3-

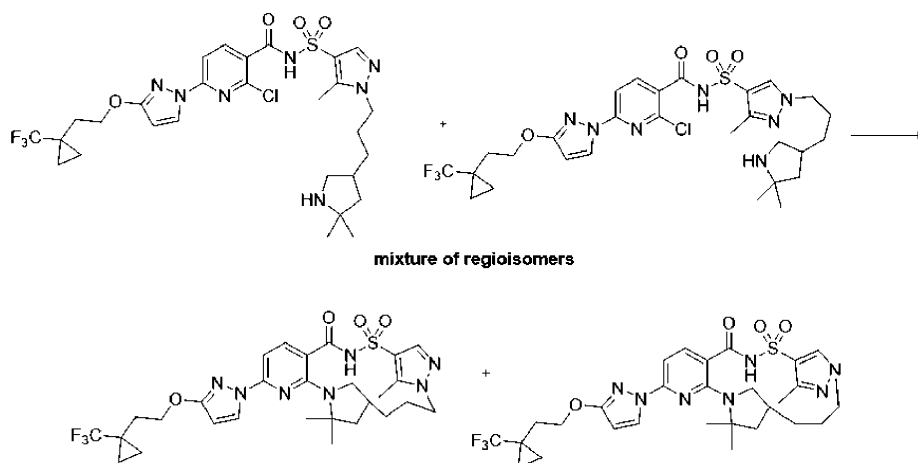
метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилат (68 мг, 0,20 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C и перемешивали в течение 4 дней. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (градиент 30-99% ацетонитрила/воды с 0,1% модификатором хлористоводородной кислотой), получая трет-бутил 4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-3-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил 4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-5-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (смесь региоизомеров) (49,9 мг, 43%) в виде белой пены. МС-ИЭР m/z расч. 757,2636, обнаружено 758,4 (M+1)⁺; время удержания: 1,82 мин (способ ЖХ Г).

Стадия 3: 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]-3-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксаимид и 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]-5-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксаимид (смесь региоизомеров)



В круглодонную колбу добавляли трет-бутил-4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-3-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил-4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-5-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (смесь региоизомеров) (49,9 мг, 0,0658 ммоль), диоксан (1 мл) и хлористоводородная кислота (165 мкл 4М в диоксане, 0,660 ммоль). Реакцию нагревали при 35°C в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]-3-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксаимид и 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]-5-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксаимид (смесь региоизомеров) (42 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 657,2112, обнаружено 658,4 (M+1)⁺; время удержания: 0,74 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: 20,20,22-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.1¹¹,14.0²,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 18) и 12,20,20-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.1¹¹,14.0²,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 19)



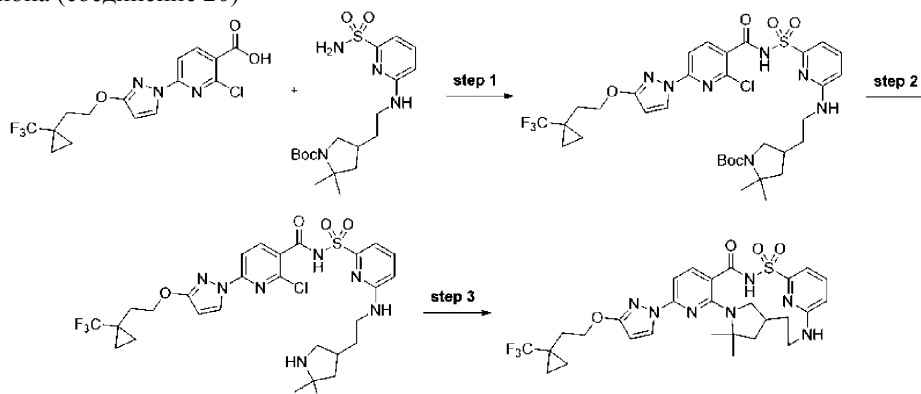
В круглодонную колбу, содержащую 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]-3-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид и 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]-5-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (смесь региоизомеров) (42 мг, 0,06382 ммоль) добавляли карбонат калия (44 мг, 0,32 ммоль), фторид цезия (50 мг, 0,33 ммоль), диметилсульфоксид (2 мл) и четыре молекулярных сита 3 Å. Реакцию нагревали при 150°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (градиент 10-99% ацетонитрила/воды с модификатором 0,1% хлористоводородной кислотой), получая в качестве первого элюируемого изомера 20,20,22-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 18) (2,8 мг, 7%) в виде оранжевого твердого вещества;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.39 (с, 1H), 8.18 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.86 (с, 1H), 7.77 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.90 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.09 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.43-4.34 (м, 1H), 4.30 (т, J=7.0 Гц, 2H), 4.08-3.96 (м, 1H), 2.06 (к, J=7.4 Гц, 6H), 1.95-1.69 (м, 4H), 1.55 (с, 3H), 1.47 (с, 3H), 1.40-1.08 (м, 4H), 0.96 (td, J=4.9, 4.4, 3.1 Гц, 2H), 0.90-0.85 (м, 2H), МС-ИЭР m/z расч. 621.2345, найдено 622.6 (M+1)⁺; Время удерживания: 1,48 мин (способ ЖХ В),

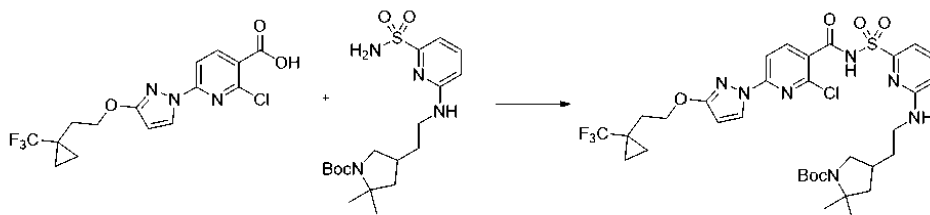
в качестве второго элюируемого изомера, 12,20,20-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторфенил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 19) (3,7 мг, 9%) в виде оранжевого твердого вещества;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.18 (с, 1H), 8.41 (с, 1H), 8.18 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.75 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.89 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 4.22 (дт, J=13.6, 3.8 Гц, 1H), 3.97 (т, J=12.4 Гц, 1H), 2.40 (с, 3H), 2.20 (с, 1H), 2.07 (т, J=7.1 Гц, 4H), 2.02-1.68 (м, 4H), 1.51 (д, J=13.0 Гц, 6H), 1.38 (т, J=12.3 Гц, 1H), 1.03 (с, 1H), 0.96 (td, J=5.0, 4.5, 3.2 Гц, 2H), 0.93-0.84 (м, 2H), МС-ИЭР m/z расч. 621.2345, найдено 622.4 (M+1)⁺; Время удерживания: 1,54 мин (способ ЖХ В).

Пример 113: получение 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(21),9,11,13,18(22),19-гексаен-15,17,17-триона (соединение 20)

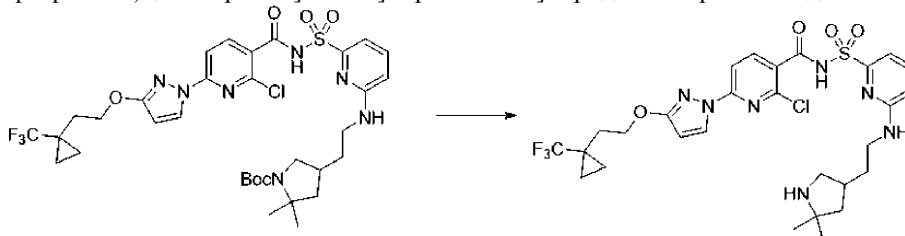


Стадия 1: трет-бутил 4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамидил]-2-пиридил]амино]этил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



Во флакон добавляли 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (615 мг, 1,64 ммоль), карбонилдиимидазол (279 мг, 1,72 ммоль) и тетрагидрофуран (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч. Добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилат (654 мг, 1,641 ммоль), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (750 мкл, 5,02 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 45°C в течение ночи. Реакцию гасили 1 н. лимонной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Сырую реакционную смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10%-100% этилацетат в гексане градиент) дает трет-бутил-4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]этил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (830 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 755,248, обнаружено 756,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,8 мин (способ ЖХ Г).

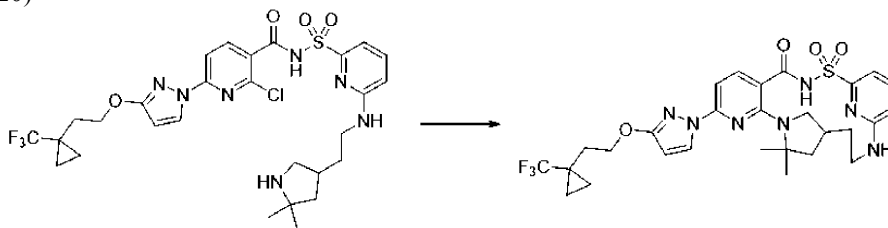
Стадия 2: 2-хлор-N-[[6-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



В круглодонную колбу, содержащую трет-бутил-4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]этил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (830 мг, 1,098 ммоль) добавляли дихлорметан (2 мл) и хлористоводородную кислоту (2,75 мл 4М в диоксане, 11,00 ммоль). Через 40 мин реакцию гасили насыщенным бикарбонатом натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая 2-хлор-N-[[6-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (715 мг, 99%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.35 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.11 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.62 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.44 (дд, J=8.3, 7.3 Гц, 1H), 6.98 (дд, J=7.2, 0.8 Гц, 1H), 6.84 (т, J=5.8 Гц, 1H), 6.47 (дд, J=8.3, 0.8 Гц, 1H), 6.12 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.33 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.81-3.69 (м, 1H), 3.17 (дк, J=12.3, 5.8 Гц, 1H), 3.09-2.97 (м, 1H), 2.39 (р, J=8.0 Гц, 1H), 2.08 (т, J=7.1 Гц, 2H), 1.95 (дд, J=12.8, 7.7 Гц, 1H), 1.62 (дп, J=19.9, 6.4 Гц, 2H), 1.35 (дд, J=12.8, 10.2 Гц, 1H), 1.26 (д, J=32.0 Гц, 6H), 1.01-0.84 (м, 4H). МС-ИЭР m/z расч. 655,19556, обнаружено 656,6 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,78 мин (способ ЖХ В).

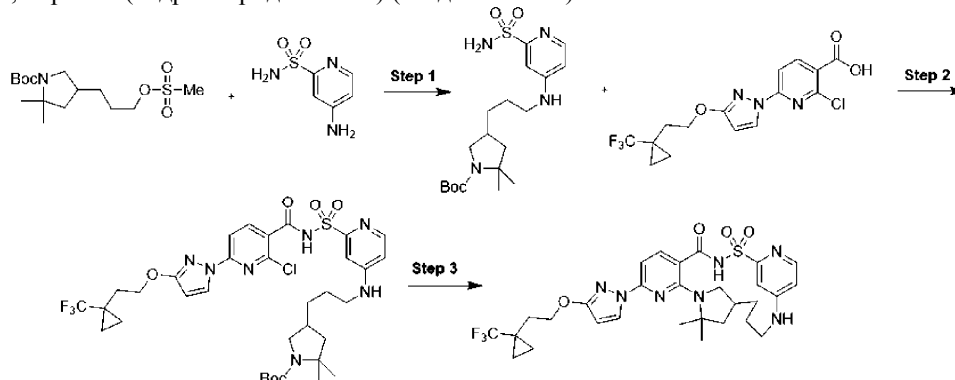
Стадия 3: 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.09,14]трикоза-1(21),9,11,13,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (соединение 20)



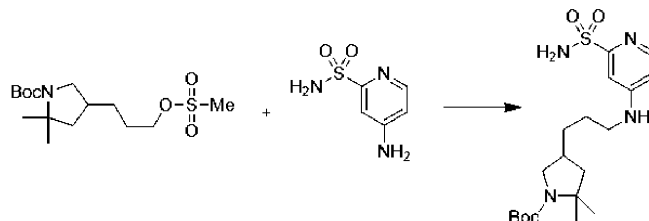
Во флакон был добавлен карбонат калия (263 мг, 1,90 ммоль), фторид цезия (133 мг, 0,876 ммоль), четыре молекулярных сита 3 Å, 2-хлор-N-[[6-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (250 мг, 0,381 ммоль) и диметилсульфоксид (7 мл). Реакционную смесь закрывали и помещали в предварительно нагретую до 155°C масляную баню на ночь. Реакцию разбавляли этилацетатом и гасили 1 н. лимонной кислотой, а после - соевым раствором. Реакционную смесь дважды экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырую реакционную смесь

очищают с помощью хроматографии на силикагеле (0%-100% этилацетат в гексане градиент), чтобы обеспечить 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.0_{9,14}]трикоза-1(21),9,11,13,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (соединение 20) (101 мг, 43%). МС-ИЭР m/z расч. 619,2189, обнаружено 620,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,07 мин (способ ЖХ В).

Пример 114: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[17.3.1.11.14.0_{5,10}]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (соединение 23)



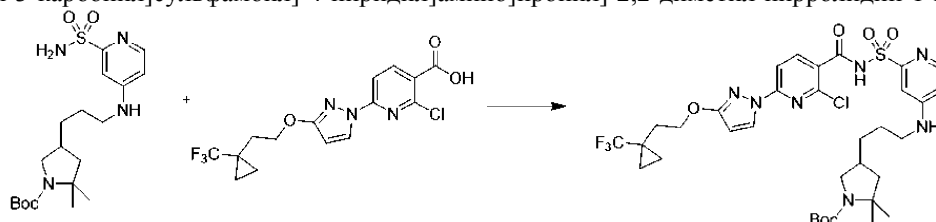
Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-[(2-сульфамойл-4-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,894 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли 4-аминопиридин-2-сульфонамид (310 мг, 1,79 ммоль) и карбонат цезия (900 мг, 2,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали, получая трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-[(2-сульфамойл-4-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат, который использовали непосредственно на следующей стадии (369 мг, колич.).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.32 (brs, 2H), 8.12 (дд, J=6.6, 1.6 Гц, 1H), 7.24 (дд, J=6.3, 2.4 Гц, 1H), 6.87 (дт, J=6.7, 2.0 Гц, 1H), 3.50 (к, J=9.0 Гц, 2H), 3.40-3.28 (м, 1H), 2.96 (р, J=7.0, 6.4 Гц, 2H), 2.83-2.68 (м, 1H), 2.07-1.96 (м, 1H), 1.89-1.74 (м, 2H), 1.45-1.26 (м, 14H), 1.23 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 412,21442, обнаружено 413,5 (M+1)⁺; время удержания: 0,52 мин (способ ЖХ А).

Стадия 2: трет-бутил 4-[3-[[2-[[2-хлор-6-[3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-4-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат

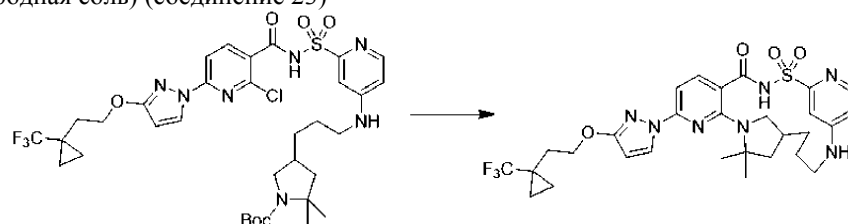


Раствор 2-хлор-6-[3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 0,798 ммоль) и карбонилдиимидазола (130 мг, 0,802 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали в течение 45 мин. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(2-сульфамойл-4-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (330 мг, 0,800 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (150 мкл, 1,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая маслянистый материал, который очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС с использованием колонки Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм). продается Phenomenex (арт.: 00C-4252-U0-AX), и двойного градиента от 1% до 99% подвижной фазы В в

течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, Скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением желаемого продукта трет-бутил 4-[3-[[2-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-4-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (23 мг, 4%) в виде грязно-белого липкого материала.

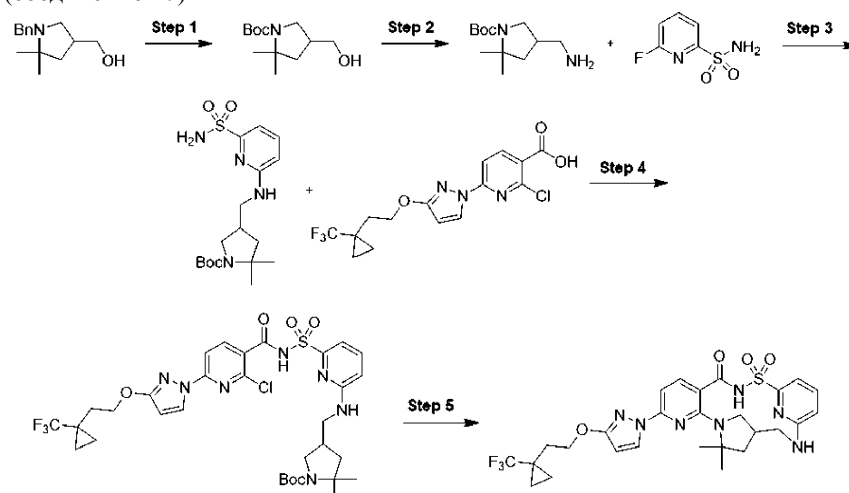
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.40 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 8.15 (д, $J=5.6$ Гц, 1H), 7.96 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.66 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.00 (д, $J=2.2$ Гц, 1H), 6.80 (с, 2H), 6.69 (дд, $J=5.7, 2.2$ Гц, 1H), 6.18 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 4.34 (т, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.81-3.71 (м, 1H), 3.54 (к, $J=8.3$ Гц, 1H), 2.77 (к, $J=10.0$ Гц, 1H), 2.18-2.02 (м, 4H), 1.90-1.77 (м, 1H), 1.74-1.65 (м, 1H), 1.43-1.32 (м, 14H), 1.22 (с, 3H), 1.01-0.94 (м, 2H), 0.91-0.87 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 769,2636, обнаружено 770,7 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0,87 мин (метод ЖХ А).

Стадия 3: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (хлористоводородная соль) (соединение 23)

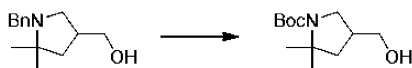


трет-Бутил 4-[3-[[2-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-4-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (20 мг, 0,026 ммоль) растворяли в диоксане (1,0 мл) и к смеси добавляли хлористоводородную кислоту (4М в диоксане) (250 мкл 4 М, 1,0 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, повторно растворяли в этилацетате, затем добавляли водный 2 М карбонат натрия (5 мл), pH ~ 10. Органический слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), промывали солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении, получая материал, который объединяли с карбонатом калия (20 мг, 0,14 ммоль), фторидом цезия (10 мг, 0,066 ммоль) и диметилсульфоксидом (2,0 мл) во флаконе. Флакон продували азотом, закрывали, нагревали до 150°C и перемешивали в течение 16 ч. Охлаждали до комнатной температуры, и реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой с использованием колонки Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемый Phenomenex (арт.: 00C-4252-U0-AX), и двойной градиент от 50% до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил. Скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,22-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (соединение 23) (1,6 мг, 9%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 633,2345, обнаружено 634,6 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 2,15 мин (способ ЖХ В).

Пример 115: получение 6,6-диметил-10-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-16 λ^6 -тиа-2,7,9,15,21-пентаазатетрацикло[15.3.1.14,7.08,13]докоза-1(20),8,10,12,17(21),18-гексаен-14,16,16-триона (соединение 17)



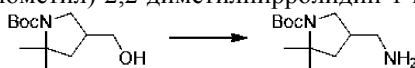
Стадия 1: трет-бутил-4-(гидроксиметил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



(1-Бензил-5,5-диметилпирролидин-3-ил)метанол (1 г, 4,56 ммоль) растворяли в EtOH (40 мл), добавляли 20% Pd(OH)₂ на угле (400 мг) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 20°C в течение 24 ч. Катализатор отфильтровывали через целит. Осадок на фильтре промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали. Неочищенный промежуточный продукт растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (50 мл/50 мл) и добавляли карбонат калия (3,1 г, 22,8 ммоль), а затем Вос₂O (1,22 г, 4,56 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до 20°C в течение 16 ч, затем выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали досуха. Чистый трет-бутил-4-(гидроксиметил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,04 г, колич.) получали в виде бесцветного масла после очистки на силикагеле (элюировали 30% этилацетата в гептанах).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 3.6 (м, 4H); 3.1 (м, 1H); 2.4 (м, 1H); 1.9 (м, 1H); 1.4 (м, 15H).

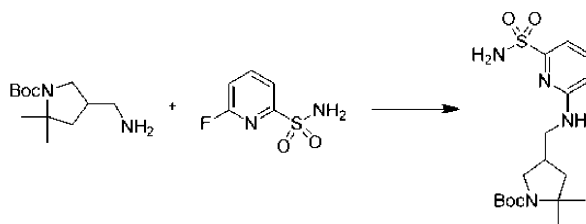
Стадия 2: трет-бутил-4-(аминометил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



MsCl (0,57 мл, 7,3 ммоль) медленно добавляли к раствору трет-бутил-4-(гидроксиметил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,4 г, 6,1 ммоль) и DIPEA (1,6 мл, 9,15 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, добавляли воду, слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали досуха. Неочищенный мезилат растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл), добавляли NaN₃ (600 мг, 9,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в закрытом сосуде при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный азид растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (18/2 мл), добавляли PPh₃ (2,4 г, 9,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, осторожно подкисляли до pH 3 с помощью 4 н. водной хлористоводородной кислоты и быстро промывали этилацетатом (2×20 мл). Водный слой подщелачивали до pH 10 и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-4-(аминометил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (600 мг, 43%) в виде желтого масла после очистки на силикагеле (элюировали 5% метанола в дихлорметане).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 3.7 (м, 1H); 3.0 (м, 1H); 2.7 (м, 2H); 2.2 (м, 1H); 1.9 (м, 1H); 1.4 (м, 15H).

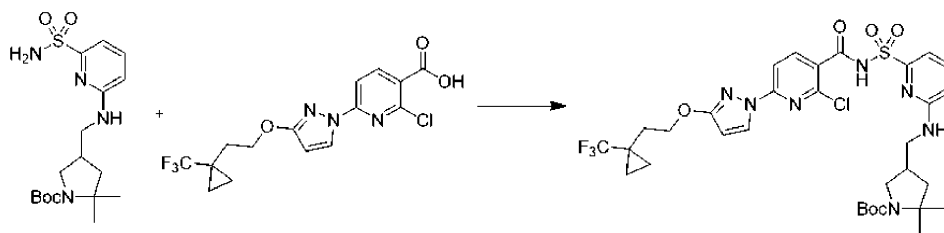
Стадия 3: трет-бутил 2,2-диметил-4-[[[6-сульфамоил-2-пиридил)амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат



Во флаконе объемом 20 мл объединяли 6-фторпиридин-2-сульфонамид (340 мг, 1,9 ммоль) в диметилсульфоксиде (4,0 мл), затем карбонат калия (1,3 г, 9,4 ммоль) и трет-бутил-4-(аминометил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (460 мг, 2,0 ммоль). Сосуд закрывали крышкой и нагревали до 100°C на горячей плите в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали, разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, а затем солевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-[[[6-сульфамоил-2-пиридил)амино]метил]пирролидин-1-карбоксилата (222 мг, 30%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.53 (дд, J=8.4, 7.3 Гц, 1H), 7.10 (с, 2H), 7.06 (д, J=5.5 Гц, 1H), 6.97 (д, J=6.9 Гц, 1H), 6.64 (д, J=8.1 Гц, 1H), 3.65-3.54 (м, 1H), 3.17 (д, J=5.2 Гц, 2H), 2.95 (т, J=10.1 Гц, 1H), 2.47-2.35 (м, 1H), 2.00-1.86 (м, 1H), 1.55 (дт, J=32.7, 12.1 Гц, 1H), 1.42-1.36 (м, 12H), 1.25 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 384,18314, обнаружено 385,2 (M+1)⁺; время удержания: 1,46 мин (способ ЖХ Е).

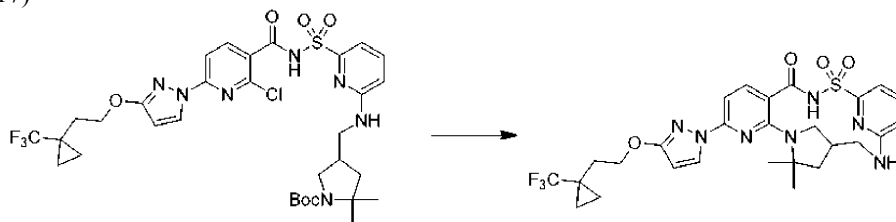
Стадия 4: трет-бутил 4-[[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил)амино]метил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (202 мг, 0,538 ммоль) и карбонил диимидазол (87,5 мг, 0,540 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (3,0 мл) и перемешивали в течение 2 ч при 45°C. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат (207 мг, 0,538 ммоль), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (175 мкл, 1,17 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, а после - соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексанах с получением трет-бутил-4-[[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]метил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (234 мг, 59%) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.79 (с, 1H), 8.40 (м, 1H), 8.09 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.70 (т, J=7.0 Гц, 1H), 7.63 (м, 1H), 7.28 (с, 1H), 7.19 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.77 (д, J=8.6 Гц, 1H), 6.19 (дд, J=4.4, 2.9 Гц, 1H), 4.34 (т, J=7.1 Гц, 2H), 3.55 (м, 1H), 3.26 (м, 2H), 2.91 (т, J=10.4 Гц, 1H), 2.41 (м, 1H), 2.09 (т, J=7.1 Гц, 3H), 1.86 (м, 1H), 1.50 (м, 1H), 1.35 (т, J=13.2 Гц, 12H), 1.18 (с, 3H), 0.95 (м, 2H), 0.89 (с, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 741,2323, обнаружено 742,2 (M+1)⁺; время удержания: 2,25 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 5: 6,6-диметил-10-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-16λ⁶-тиа-2,7,9,15,21-пентаазатетрацикло[15.3.1.14,7.08,13]докоза-1(20),8,10,12,17 (21),18-гексаен-14,16,16-трион (соединение 17)

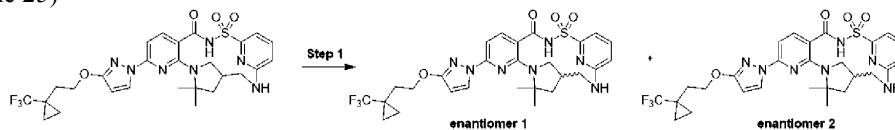


трет-Бутил 4-[[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]метил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (234 мг, 0,315 ммоль) растворяли в дихлорметане (5,0 мл) и к смеси добавляли хлористоводородную кислоту (3,0 мл 4 М в диоксане, 12,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, повторно растворяли в этилацетате, затем добавляли водный 2М карбонат натрия (2 мл), pH ~ 10. Экстрагировали органический слой этилацетатом (2×5 мл), промывали соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении. Объединяли этот материал и карбонат калия (220 мг, 1,59 ммоль), фторид цезия (72,0 мг, 0,474 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (7,0 мл) во флаконе, продутым азотом, закрытом крышкой, нагретым до 155°C. и перемешивали в течение 16 ч. Охлаждали до комнатной температуры, и реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, а затем соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах с получением 6,6-диметил-10-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-16λ⁶-тиа-2,7,9,15,21-пентаазатетрацикло[15.3.1.14,7.08,13]докоза-1(20),8,10,12,17(21),18-гексаен-14,16,16-трион (соединение 17) (111 мг, 57%) в виде белого твердого вещества.

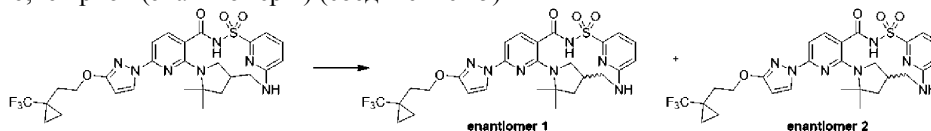
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.52 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.67-7.50 (м, 2H), 7.47 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.16 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.82 (д, J=8.1 Гц, 1H), 6.73 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.09 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.52 (т, J=9.8 Гц, 1H), 4.30 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.54-3.42 (м, 1H), 3.27-3.16 (м, 1H), 3.02 (т, J=8.7 Гц, 1H), 2.32 (дт, J=12.3, 5.7 Гц, 1H), 2.07 (дд, J=8.7, 5.4 Гц, 2H), 1.97 (дд, J=11.4, 5.8 Гц, 1H), 1.68 (с, 3H), 1.64 (д, J=12.2 Гц, 1H), 1.45 (с, 3H), 0.95 (т, J=5.8 Гц, 2H), 0.87 (с, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 605,2032, обнаружено 606,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,02 мин (способ ЖХ Е).

Пример 116: получение 6,6-диметил-10-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-16λ⁶-тиа-2,7,9,15,21-пентаазатетрацикло[15.3.1.14,7.08,13]докоза-1(20),8,10,12,17(21),18-гексаен-14,16,16-триона (энантиомер 1) (соединение 24) и 6,6-диметил-10-(3-{2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-16 λ^6 -тиа-2,7,9,15,21-пентаазатетрацикло[15.3.1.14,7.08,13]докоза-1(20),8,10,12,17(21),18-гексаен-14,16,16-триона (энантиомер 2) (соединение 25)



Стадия 1: 6,6-диметил-10-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-16 λ^6 -тиа-2,7,9,15,21-пентаазатетрацикло[15.3.1.14,7.08,13]докоза-1(20),8,10,12,17(21),18-гексаен-14,16,16-трион (энантиомер 1) (соединение 24) и 6,6-диметил-10-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-16 λ^6 -тиа-2,7,9,15,21-пентаазатетрацикло[15.3.1.14,7.08,13]докоза-1(20),8,10,12,17(21),18-гексаен-14,16,16-трион (энантиомер 2) (соединение 25)



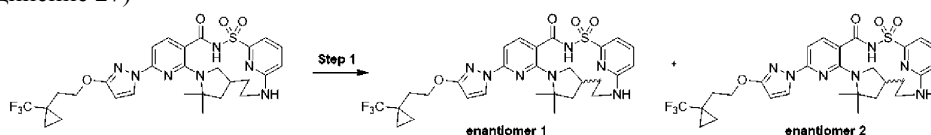
Рацемический 6,6-диметил-10-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-16 λ^6 -тиа-2,7,9,15,21-пентаазатетрацикло[15.3.1.14,7.08,13]докоза-1(20),8,10,12,17(21),18-гексаен-14,16,16-трион (131 мг) подвергали хиральной СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 15% ацетонитрила:метанол (90:10) / 85% диоксида углерода при 10 мл/мин, что дает в качестве первого элюируемого энантиомера 6,6-диметил-10-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-16 λ^6 -тиа-2,7,9,15,21-пентаазатетрацикло[15.3.1.14,7.08,13]докоза-1(20),8,10,12,17(21),18-гексаен-14,16,16-трион (энантиомер 1) (соединение 24) (29,04 мг, 69%) в виде не совсем белого твердого вещества;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.52 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.61 (дд, J=10.5, 5.2 Гц, 2H), 7.47 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.16 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.82 (д, J=8.1 Гц, 1H), 6.73 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.09 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.51 (т, J=10.0 Гц, 1H), 4.30 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.58-3.38 (м, 1H), 3.22 (д, J=5.6 Гц, 1H), 3.09-2.95 (м, 1H), 2.40-2.20 (м, 1H), 2.07 (т, J=7.0 Гц, 2H), 1.97 (дд, J=12.2, 6.2 Гц, 1H), 1.74-1.60 (м, 4H), 1.45 (с, 3H), 0.95 (т, J=5.7 Гц, 2H), 0.89 (д, J=11.5 Гц, 2H), МС-ИЭР m/z расч. 605.2032, найдено 606.2 (M+1) $^+$; Время удерживания: 2,03 мин (метод E), и

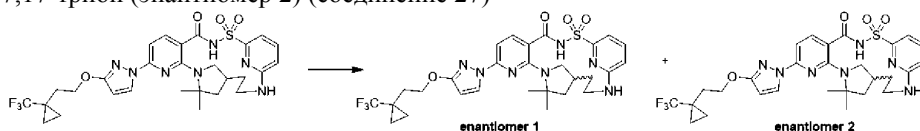
в качестве второго элюируемого энантиомера 6,6-диметил-10-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-16 λ^6 -тиа-2,7,9,15,21-пентаазатетрацикло[15.3.1.14,7.08,13]докоза-1(20),8,10,12,17(21),18-гексаен-14,16,16-трион (энантиомер 2) (соединение 25) (28,84 мг, 68%) в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 12.52 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.61 (дд, J=10.3, 5.4 Гц, 2H), 7.47 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.16 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.82 (д, J=8.1 Гц, 1H), 6.73 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.09 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.51 (т, J=9.9 Гц, 1H), 4.30 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.58-3.41 (м, 1H), 3.22 (дд, J=12.0, 5.7 Гц, 1H), 3.02 (т, J=8.6 Гц, 1H), 2.31 (дд, J=15.2, 6.3 Гц, 1H), 2.07 (т, J=7.0 Гц, 2H), 1.97 (дд, J=12.1, 6.3 Гц, 1H), 1.71-1.59 (м, 4H), 1.45 (с, 3H), 0.95 (т, J=5.7 Гц, 2H), 0.89 (д, J=11.5 Гц, 2H), МС-ИЭР m/z расч. 605.2032, найдено 606.2 (M+1) $^+$; Время удерживания: 2.03 мин (способ ЖХ E).

Пример 117: получение 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(21),9,11,13,18(22),19-гексаен-15,17,17-триона (энантиомер 1) (соединение 26) и 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(21),9,11,13,18(22),19-гексаен-15,17,17-триона (энантиомер 2) (соединение 27)

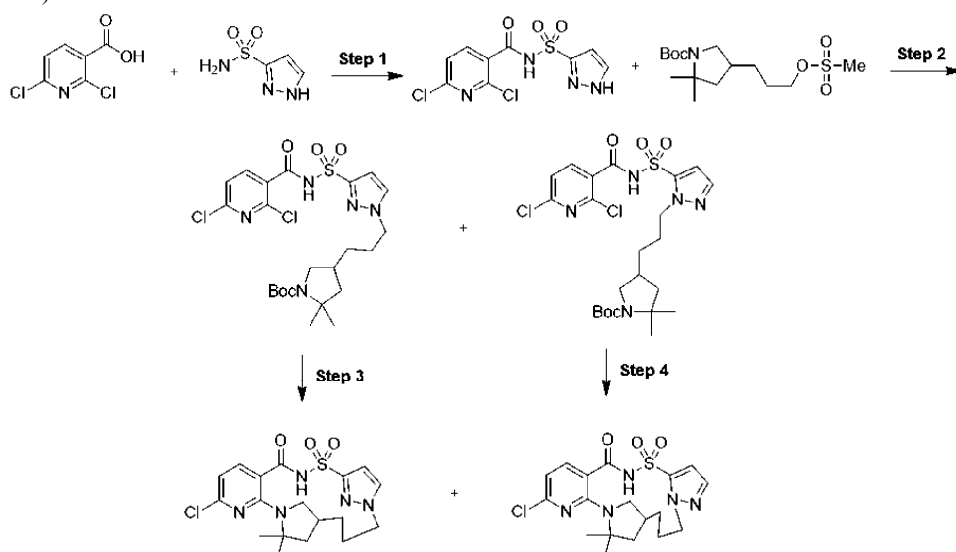


Стадия 1: 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(21),9,11,13,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 1) (соединение 26) и 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(21),9,11,13,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 2) (соединение 27)

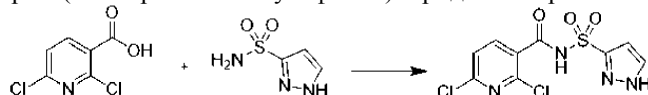


Рацемический 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.09,14]трикоза-1(21),9,11,13,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (85 мг, 0,1372 ммоль) подвергали воздействию хиральной СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 20% метанола (без модификатора))/80% диоксида углерода при 10 мл/мин с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.09,14]трикоза-1(21),9,11,13,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 1) (соединение 26) (24,1 мг, 28%); МС-ИЭР m/z расч. 619,2189, обнаружено 620,2 ($M+1$)⁺; Время удерживания: 2,07 мин (метод ЖХ В) и в качестве второго элюируемого энантиомера 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.09,14]трикоза-1(21),9,11,13,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 2) (соединение 27) (26 мг, 31%); МС-ИЭР m/z расч. 619,2189, обнаружено 620,2 ($M+1$)⁺; Время удерживания: 2,06 мин (метод ЖХ В).

Пример 118: получение 4-хлор-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение А) и 4-хлор-21,21-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,15-пентаазатетрацикло[17.2.1.02,7.011,15]докоза-2,4,6,11,13-пентаен-8,10,10-триона (соединение В)

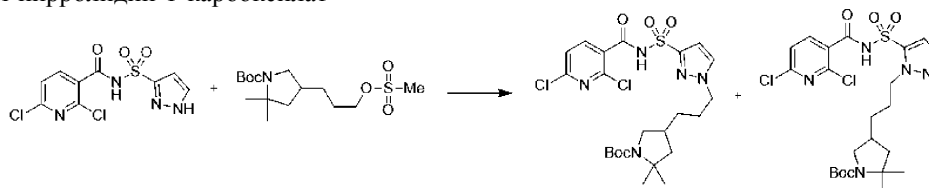


Стадия 1: 2,6-дихлор-N-(1Н-пиразол-3-илсульфонил)пиридин-3-карбоксамид



2,6-Дихлорпиридин-3-карбоновую кислоту (1 г, 5,208 ммоль) и карбонилдиимидазол (1,690 г, 10,42 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10,00 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Суспензию гидроксида натрия (312,5 мг, 7,812 ммоль) в N,N-диметилформамиде добавляли к раствору 1Н-пиразол-5-сульфонилхлорида (194,5 мг, 1,16 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде и перемешивали 30 мин при комнатной температуре в отдельной колбе. Две смеси объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали на лед и подкисляли до pH 2 путем добавления водной 4 М хлористоводородной кислоты. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и летучие вещества удаляли роторным испарением. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением 2,6-дихлор-N-(1Н-пиразол-3-илсульфонил)пиридин-3-карбоксамид (1,341 г, 68%). МС-ИЭР m/z расч. 319,95377, обнаружено 321,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,34 мин (способ ЖХ А).

Стадия 2: трет-бутил 4-[3-[3-((2,6-дихлорпиридин-3-карбонил)сульфоил)пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,894 ммоль) в N, N-диметилформамиде (6,00 мл) добавляли 2,6-дихлор-N-(1Н-пиразол-3-

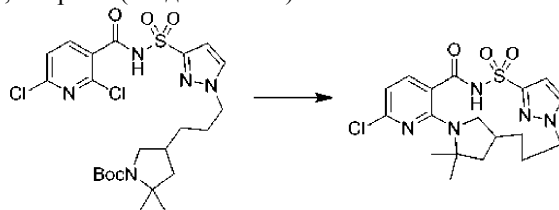
илсульфонил)пиридин-3-карбоксамид (300 мг, 0,934 ммоль), затем карбонат цезия (875 мг, 2,69 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединяли органические слои, промывали водой (2×100 мл), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением в качестве первого элюируемого региоизомера трет-бутил-4-[3-[3-[(2,6-дихлорпиридин-3-карбонил)сульфамоил]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (327 мг, 65%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.92 (д, J=8.0 Гц, 1H), 7.70 (д, J=2.2 Гц, 1H), 7.51-7.46 (м, 1H), 6.48 (д, J=2.3 Гц, 1H), 4.14-4.05 (м, 2H), 3.53 (дт, J=14.7, 10.3 Гц, 1H), 2.78-2.67 (м, 1H), 2.08 (дк, J=11.7, 5.9, 5.3 Гц, 1H), 1.39 (с, 4H), 1.34 (к, J=11.5, 8.4 Гц, 12H), 1.22 (с, 3H), МС-ИЭР m/z расч. 559.1423, найдено 560.5 (M+1)⁺; Время удержания: 0.71 мин (способ ЖХ А), и

в качестве второго элюируемого региоизомера трет-бутил 4-[3-[5-[(2,6-дихлорпиридин-3-карбонил)сульфамоил]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (126 мг, 25%) в виде вязкого бесцветного масла;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.01 (дд, J=8.0, 5.0 Гц, 1H), 7.95 (с, 1H), 7.50 (дд, J=7.9, 1.5 Гц, 1H), 7.37 (д, J=1.9 Гц, 1H), 6.50 (д, J=1.9 Гц, 1H), 4.34 (т, J=7.3 Гц, 2H), 3.46 (дт, J=14.4, 9.9 Гц, 1H), 2.66 (тд, J=10.4, 4.7 Гц, 1H), 1.99 (с, 0H), 1.76 (дт, J=17.9, 8.3 Гц, 3H), 1.38 (д, J=12.7 Гц, 9H), 1.30 (д, J=10.5 Гц, 3H), 1.17 (д, J=2.3 Гц, 3H), МС-ИЭР m/z расч. 559.1423, найдено 560.5 (M+1)⁺; Время удержания: 0.74 мин (способ ЖХ А).

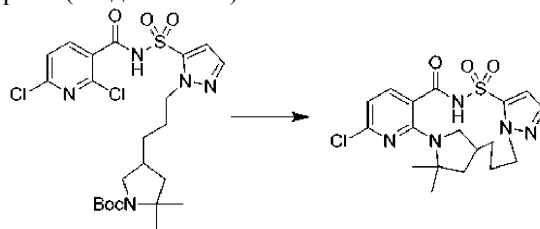
Стадия 3: 4-хлор-20,20-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение А)



Раствор трет-бутил-4-[3-[5-[(2,6-дихлорпиридин-3-карбонил)сульфамоил]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,1784 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (150 мкл, 1,960 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворители удаляли выпариванием и добавляли 2 М NH₃ в метаноле (10 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем концентрировали и сушили в вакууме. Вышеуказанный остаток растворяли в диметилсульфоксиде (2 мл) и добавляли молекулярные сита 3 Å, и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (85 мг, 0,5596 ммоль) и карбонат калия (78 мг, 0,5644 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 140°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали обращенно-фазовой HPLC-MS (колонка Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX) и двойной градиент от 50% до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин, подвижная фаза А=вода (5 mM хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил. Скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением 4-хлор-20,20-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11 (22),12-пентаен-8,10,10-трион (28 мг, 12%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.77 (с, 1H), 7.54-7.44 (м, 2H), 7.07 (д, J=2.3 Гц, 1H), 6.48 (д, J=7.9 Гц, 1H), 4.36-4.24 (м, 1H), 4.06-3.85 (м, 1H), 2.67 (т, J=8.3 Гц, 1H), 2.14 (ddt, J=17.7, 12.1, 6.2 Гц, 2H), 2.07-2.01 (м, 1H), 1.98-1.84 (м, 2H), 1.73 (ддд, J=12.1, 5.5, 1.5 Гц, 1H), 1.55 (с, 3H), 1.50 (с, 3H), 1.44 (т, J=12.3 Гц, 1H), 0.86-0.69 (м, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 423.1132, найдено 424.4 (M+1)⁺; Время удержания: 1.76 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: 4-хлор-21,21-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,15-пентаазатетрацикло[17.2.1.02,7.011,15]докоза-2,4,6,11,13-пентаен-8,10,10-трион (соединение В)

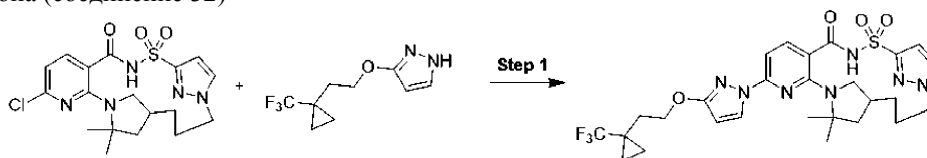


Раствор трет-бутил-4-[3-[3-[(2,6-дихлорпиридин-3-карбонил)сульфамоил]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,1784 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и трифторуксусной

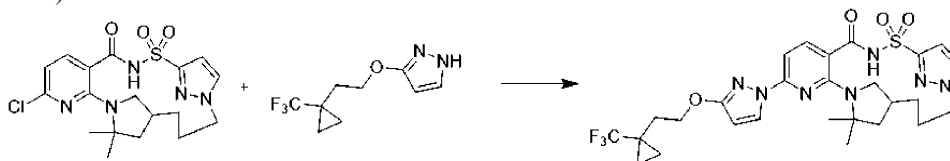
кислоте (150 мкл, 1,960 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции растворители удаляли выпариванием и добавляли 2 М NH_3 в метаноле (10 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, концентрировали, затем сушили под вакуумом. Остаток растворяли в диметилсульфоксиде (2 мл), добавляли молекулярные сита 3 Å и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (85 мг, 0,5596 ммоль) и карбонат калия (78 мг, 0,5644 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 140°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали обращенно-фазовой HPLC-MS (колонок Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (пр.: 00C-4252-U0-AX) и двойной градиент от 50% до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин, подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил. Скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением 4-хлор-21,21-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,15-пентаазатетрацикло[17.2.1.02,7.011,15]докоза-2,4,6,11,13-пентаен-8,10,10-трион (10,2 мг, 4%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.16 (с, 1H), 7.76 (д, J=8.0 Гц, 1H), 7.57 (д, J=2.1 Гц, 1H), 7.35 (д, J=2.1 Гц, 1H), 6.82 (д, J=8.0 Гц, 1H), 4.78 (дт, J=13.8, 4.0 Гц, 1H), 4.41-4.29 (м, 1H), 3.20 (т, J=9.7 Гц, 1H), 2.62-2.56 (м, 1H), 2.52 (с, 1H), 2.21-2.06 (м, 1H), 1.91 (с, 1H), 1.81-1.69 (м, 3H), 1.63 (с, 4H), 1.45 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 423.1132, найдено 424.4 (M+1)⁺; Время удержания: 1.9 мин (способ ЖХ В).

Пример 119: получение 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 32)



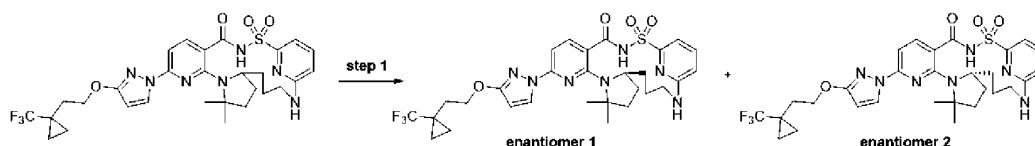
Стадия 1: 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 32)



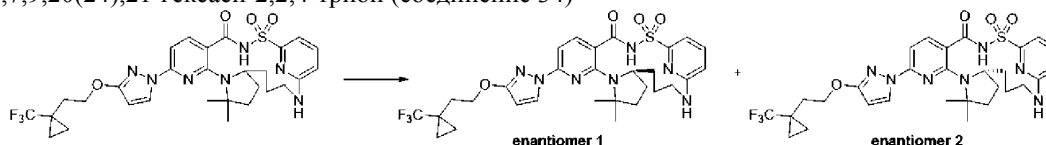
Раствор 4-хлор-20,20-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (20 мг, 0,04718 ммоль), трифлат скандия, 3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол (31,16 мг, 0,1415 ммоль) и NaN (9,435 мг 60% масс, 0,2359 ммоль) в диметилсульфоксиде (2,0 мл) перемешивали при 140°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили несколькими каплями воды и фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали с использованием метода ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя колонку Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, 5 мкм размер частиц), продаваемый Phenomenex (арт.: 00C-4252-U0-AX), двойной градиентный прогон от 1-99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил. Скорость потока=50 мл/мин, температура колонки=25°C) с получением 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 32) (2,4 мг, 8%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.49 (с, 1H), 8.17 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.69 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.49 (с, 1H), 7.08 (д, J=2.1 Гц, 1H), 7.01 (д, J=8.2 Гц, 1H), 5.87 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.39 (т, J=7.1 Гц, 2H), 4.35 (с, 1H), 3.94 (т, J=12.9 Гц, 1H), 2.78-2.72 (м, 1H), 2.20-2.13 (м, 2H), 2.10 (д, J=7.0 Гц, 2H), 1.99 (т, J=10.3 Гц, 3H), 1.79-1.74 (м, 1H), 1.59 (с, 3H), 1.55 (с, 3H), 1.47 (т, J=12.0 Гц, 2H), 1.04-1.00 (м, 2H), 0.77-0.73 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 607.2189, найдено 608.6 (M+1)⁺; Время удержания: 2.18 мин (способ ЖХ Е).

Пример 120: получение (15S)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 33) и (15R)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 34)



Стадия 1: (1S)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 33) и (1R)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 34)



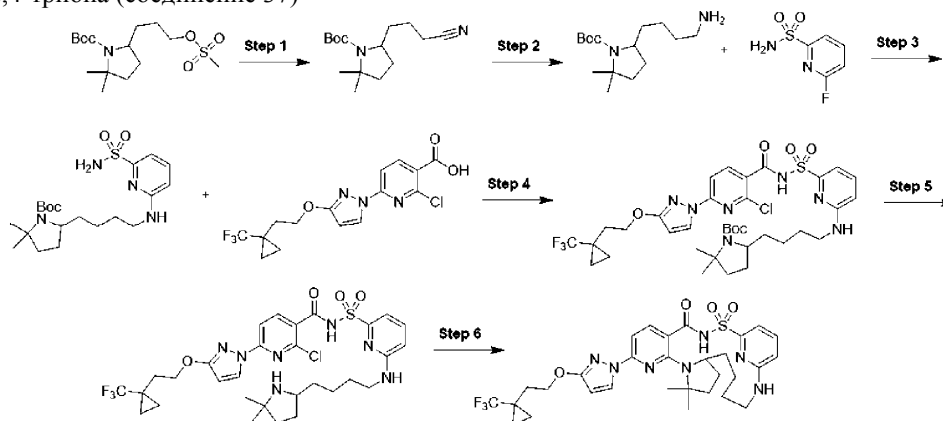
Рацемический 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (90 мг, 0,1420 ммоль) подвергали хиральной СКЖ хроматография с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×10 мм, размер частиц 5 мкм) с 18% ацетонитрил: метанол (90:10; без модификатора)/82% подвижная фаза диоксида углерода при 10 мл/мин с получением в качестве первого энантиомера для элюирования, (1S)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 33) (28,6 мг, 64%);

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.73 (с, 1H), 8.23 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.01 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.58 (т, J=7.8 Гц, 1H), 7.29 (т, J=6.2 Гц, 1H), 7.03 (д, J=7.2 Гц, 2H), 6.63 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.13 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.32 (т, J=6.9 Гц, 2H), 3.72 (с, 2H), 3.10 (с, 1H), 2.11-2.05 (м, 2H), 1.85 (с, 2H), 1.74 (д, J=8.9 Гц, 2H), 1.43 (д, J=65.6 Гц, 9H), 1.01-0.85 (м, 5H), ИЭР-МС m/z рассч. 633.2345, найдено 634.2 (M+1)⁺; Время удерживания: 1.85 мин (способ ЖХ В), и

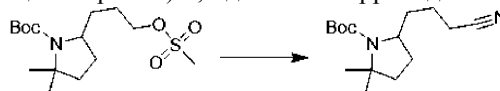
в качестве первого энантиомера для элюирования, (1R)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 34) (29,1 мг, 65%);

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.73 (с, 1H), 8.23 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.01 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.58 (дд, J=8.4, 7.2 Гц, 1H), 7.29 (д, J=6.9 Гц, 1H), 7.03 (д, J=7.2 Гц, 2H), 6.63 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.13 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.38-4.28 (м, 2H), 3.72 (с, 2H), 3.10 (с, 1H), 2.08 (т, J=7.0 Гц, 2H), 1.96-1.68 (м, 4H), 1.51 (с, 5H), 1.35 (с, 4H), 0.99-0.85 (м, 5H), ИЭР-МС m/z рассч. 633.2345, найдено 634.2 (M+1)⁺; Время удерживания: 1,85 мин (способ ЖХ В).

Пример 121: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,20,25-пентаазатетрацикло[19.3.1.05,10.011,15]пентакоза-1(24),5,7,9,21(25),22-гексаен-2,2,4-триона (соединение 37)



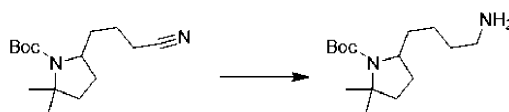
Стадия 1: трет-бутил 5-(3-цианопропил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу добавляли трет-бутил-2,2-диметил-5-(3-метилсульфонилокси)пропил-пирролидин-1-карбоксилат (650 мг, 1,938 ммоль), диметилсульфоксид (2 мл) и цианид натрия (100 мг,

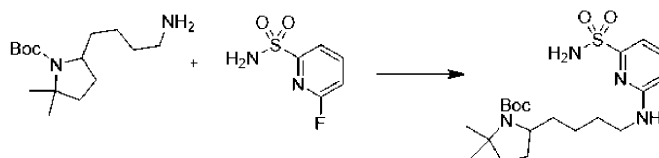
2,041 ммоль). Реакцию нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (1-99% ацетонитрил в воде с модификатором 0,1% хлористоводородной кислоты), получая трет-бутил 5-(3-цианопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (272 мг, 53%). МС-ИЭР m/z расч. 266,19943, обнаружено 211,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,67 мин (способ ЖХ В).

Стадия 2: трет-бутил 5-(4-аминобутил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



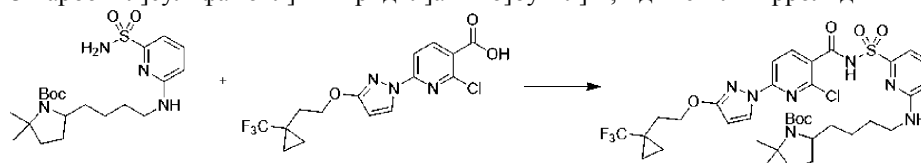
В круглодонную колбу добавляли трет-бутил-5-(3-цианопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (271 мг, 1,017 ммоль), метанол (1,50 мл), никель Ренея (100 мг 50% мас./об.) и аммиак (2,80 мл 7 М, 19,60 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, присоединяли баллон с водородом (2,050 мг, 1,017 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Дополнительно добавляли никель Ренея (100 мг, 50% мас./об.) и аммиак (2,80 мл 7 М, 19,60 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали дополнительным количеством метанола и дихлорметана. Раствор фильтрата упаривали досуха, получая трет-бутил-5-(4-аминобутил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (270 мг, 98%) в виде прозрачного бесцветного масла. МС-ИЭР m/z расч. 270,23074, обнаружено 271,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,1 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: трет-бутил 2,2-диметил-5-[4-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилат



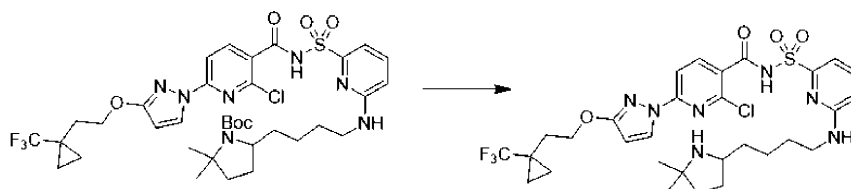
Во флакон был добавлен карбонат калия (415 мг, 3,003 ммоль), 6-фторпиридин-2-сульфонамид (170 мг, 0,9650 ммоль) и раствор трет-бутил-5-(4-аминобутил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (270 мг, 0,9985 ммоль) в диметилсульфоксиде (3 мл). Реакционную смесь помещали на предварительно нагретую до 80°C масляную баню и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (1-99% ацетонитрила в воде с 0,1% модификатором хлористоводородной кислоты) с получением трет-бутил-2,2-диметил-5-[4-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]бутил]-пирролидин-1-карбоксилат (155,2 мг, 38%). МС-ИЭР m/z расч. 426,23007, обнаружено 427,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,71 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: трет-бутил 5-[4-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



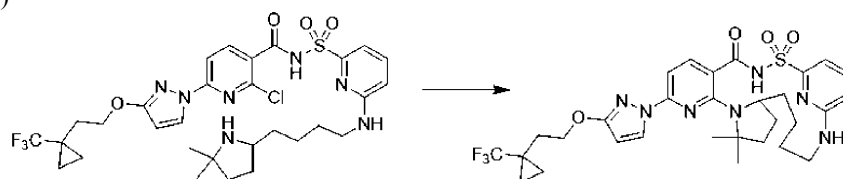
В круглодонную колбу добавляли 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (166,0 мг, 0,4418 ммоль), карбонилдиимидазол (71 мг, 0,4379 ммоль) и тетрагидрофуран (2,0 мл). Реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 2 ч, затем добавляли раствор трет-бутил-2,2-диметил-5-[4-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилата (155,2 мг, 0,3638 ммоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл), затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (165 мкл, 1,103 ммоль) и реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (30-99% ацетонитрила в воде с 0,1% модификатором хлористоводородной кислоты), получая трет-бутил-5-[4-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (126 мг, 44%) выделен в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 783,27924, обнаружено 784,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,9 мин (способ ЖХ G).

Стадия 5: 2-хлор-N-[[6-[4-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)бутиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



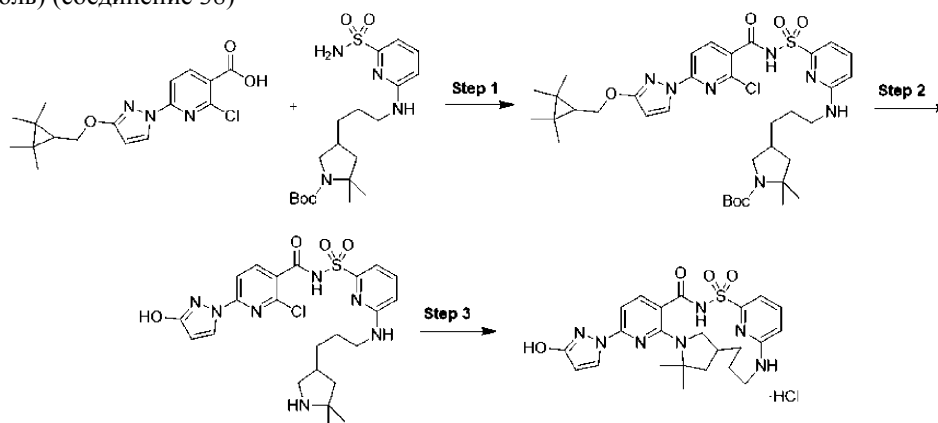
В круглодонную колбу добавляли трет-бутил 5-[4-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (126 мг, 0,1607 ммоль), дихлорметан (2 мл) и хлористоводородная кислота (400 мкл 4М в диоксане, 1,600 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая 2-хлор-N-[[6-[4-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)бутиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (105 мг, 96%). МС-ИЭР m/z расч. 683,2268, обнаружено 684,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,79 мин (способ ЖХ В).

Стадия 6: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,20,25-пентаазатетрацикло[19.3.1.05,10.011,15]пентакоза-1(24),5,7,9,21(25),22-гексаен-2,2,4-трион (соединение 37)

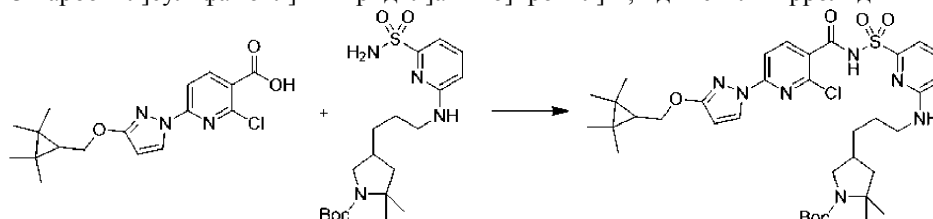


В ампулу добавляли карбонат калия (107 мг, 0,7742 ммоль), фторид цезия (35 мг, 0,2304 ммоль) и раствор 2-хлор-N-[[6-[4-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)бутиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (105 мг, 0,1535 ммоль) в диметил сульфоксид (1,8 мл). Реакционную смесь нагревали в запаянной пробирке в течение ночи при 150°C. Реакционную смесь гасили соевым раствором и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (30-99% ацетонитрила в воде с 0,1% модификатором хлористоводородной кислоты), получая 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,20,25-пентаазатетрацикло[19.3.1.05,10.011,15]пентакоза-1(24),5,7,9,21(25),22-гексаен-2,2,4-трион (соединение 37) (27 мг, 25%). МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,97 мин (способ ЖХ В).

Пример 122: получение 8-(3-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (хлористоводородная соль) (соединение 38)

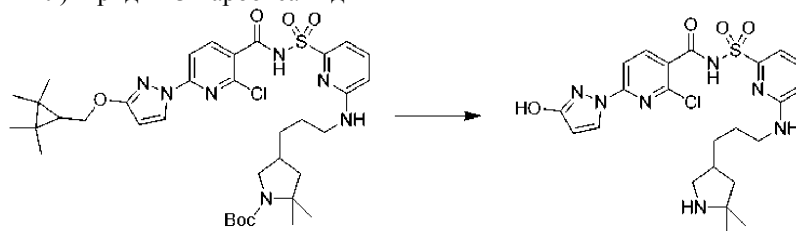


Стадия 1: трет-бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (200 мг, 0,5431 ммоль) и карбонилдиимидазол (88,06 мг, 0,5431 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (2 мл) и перемешивали в течение 90 мин при 50°C. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (179,3 мг, 0,4345 ммоль), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (124,0 мг, 121,8 мкл, 0,8147 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 18 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором хлорида аммония, с последующим промыванием соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексане, с получением в виде белого твердого вещества трет-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (206 мг, 51%). МС-ИЭР m/z расч. 743,3232, обнаружено 744,7 (M+)⁺; время удержания: 0,95 мин (способ ЖХ А).

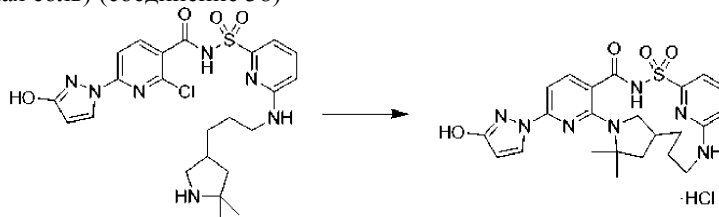
Стадия 2: 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-(3-гидроксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксаимид



К раствору трет-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (25 мг, 0,03359 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (19,16 мг, 12,95 мкл, 0,1680 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин (реакционная смесь 1). Отдельно к раствору трет-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридина-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (25 мг, 0,03359 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (42,00 мкл 4 М, 0,1680 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 30 мин (реакционная смесь 2). Отдельно раствор трет-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (25 мг, 0,03359 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (1,680 г, 1,224 мл, 16,79 ммоль), содержащего 1% трифторуксусную кислоту, перемешивали 30 мин (реакционная смесь 3). Отдельно к раствору трет-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридина-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (25 мг, 0,03359 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли силикагель (100 мг) и смесь нагревали при 90°C в течение 24 ч (реакционная смесь 4). Объединяли все четыре реакционные смеси и очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС с использованием колонки Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX) и двойной градиент от 20% до 80% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-(3-гидроксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксаимид (42 мг, 47%).

¹H ЯМР (400 МГц, Methanol-d₄) δ 8.31 (д, J=2.9 Гц, 1H), 8.00 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.72-7.63 (м, 2H), 7.30 (дд, J=7.2, 0.8 Гц, 1H), 6.84 (дд, J=8.6, 0.8 Гц, 1H), 5.97 (д, J=2.8 Гц, 1H), 3.50 (дд, J=1.8, 8.4 Гц, 2H), 3.41 (дп, J=20.3, 6.7 Гц, 2H), 2.93 (дд, J=11.8, 9.1 Гц, 1H), 2.54 (дт, J=16.6, 8.3 Гц, 1H), 2.09 (дд, J=13.1, 7.5 Гц, 1H), 1.70-1.59 (м, 2H), 1.59-1.48 (м, 2H), 1.45 (с, 3H), 1.37 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 533,1612, обнаружено 534,5 (M+)⁺; время удержания: 0,45 мин (способ ЖХ А).

Стадия 3. 8-(3-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.11.1,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион(гидрохлоридная соль) (соединение 38)

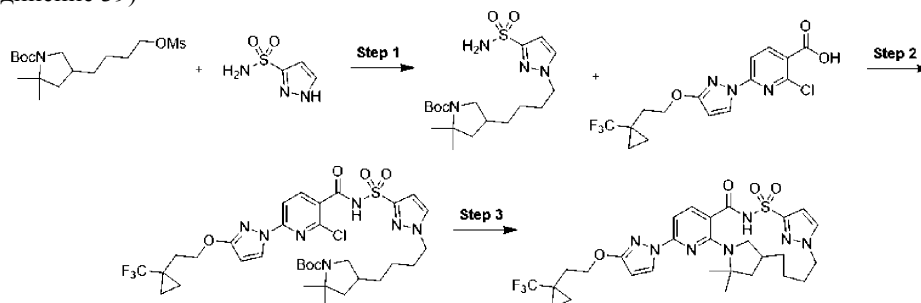


К раствору 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-(3-гидроксипиразол-1-ил)пиридина-3-карбоксаимид (42 мг, 0,07865 ммоль) в диметилсульфоксиде (2,0

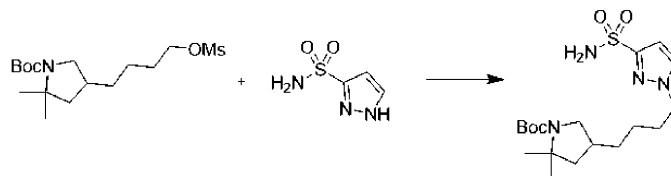
мл) добавляли через молекулярные сита 3 Å и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли фторид цезия (11,95 мг, 0,07865 ммоль) и карбонат калия (10,87 мг, 0,07865 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 140°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя колонку Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемую компанией Phenomenex (рп: 00C-4252-U0-AX) и двойной градиент от 30% до 80% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 mM хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением 8-(3-гидрокси-1Н-пиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (соединение 38) (2,5 мг, 17%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Methanol-d₄) δ 8.21 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.84 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.57-7.51 (м, 1H), 7.16 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.92 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.67 (д, J=8.5 Гц, 1H), 5.87 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.10-4.00 (м, 1H), 3.66-3.49 (м, 1H), 3.09-3.00 (м, 1H), 2.90-2.82 (м, 1H), 2.66 (д, J=11.1 Гц, 1H), 2.24-2.12 (м, 1H), 1.92-1.82 (м, 1H), 1.66 (с, 3H), 1.59 (с, 3H), 1.49-1.39 (м, 2H), 0.95-0.83 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 497,1845, обнаружено 498,5 (M+1)⁺; время удержания: 1,48 мин (способ ЖХ Е).

Пример 123: получение 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 39)



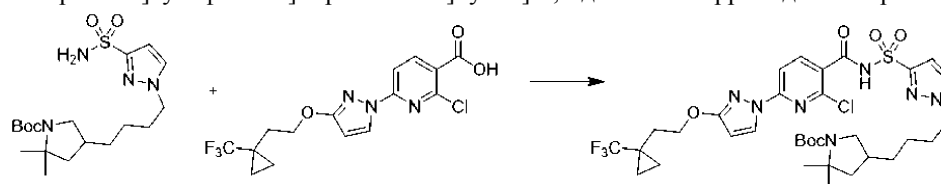
Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[4-(3-сульфоилпиразол-1-ил)бутил]пирролидин-1-карбоксилат



трет-Бутил-2,2-диметил-4-(4-метилсульфонилоксибутил)пирролидин-1-карбоксилат (848 мг, 2,426 ммоль) и 1Н-пиразол-3-сульфонамид (361,5 мг, 2,457 ммоль), а затем карбонат калия (1,2 г, 8,683 ммоль) растворяли в N, N-диметилформамиде (9,0 мл) и перемешивали при 60°C в запечатанном 20-миллилитровом флаконе в течение 20 часов (UPLC указывает на превращение в предполагаемый продукт плюс второстепенный менее полярный второй пик с той же массой, что и побочный продукт второстепенного региоизомера). Охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), объединяли органические слои, промывали водой (2×100 мл), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Коричневый остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением в виде бесцветного масла, которое превращалось в белое твердое вещество под вакуумом, трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-(3-сульфоилпиразол-1-ил)бутил]пирролидин-1-карбоксилат (427 мг, 44%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.87 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.37 (с, 2H), 6.56 (д, J=2.3 Гц, 1H), 4.15 (т, J=7.1 Гц, 2H), 3.53 (дд, J=11.2, 5.4 Гц, 1H), 2.76 (дд, J=22.3, 10.8 Гц, 1H), 2.05 (с, 1H), 1.94-1.83 (м, 1H), 1.82-1.73 (м, 2H), 1.40-1.35 (м, 12H), 1.33 (с, 3H), 1.30 (д, J=2.5 Гц, 1H), 1.23 (с, 4H). МС-ИЭР m/z расч. 400,21442, обнаружено 401,2 (M+1)⁺; Время удержания: 1,64 мин (способ ЖХ Е).

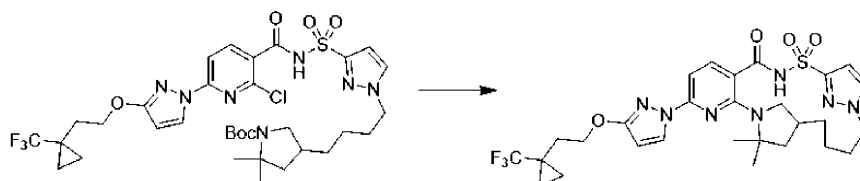
Стадия 2: трет-бутил 4-[4-[3-[[2-хлор-6-[3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфоил]пиразол-1-ил]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота

(500 мг, 1,331 ммоль) и карбонилдиимидазол (215 мг, 1,326 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (8,0 мл) и перемешивали в течение 120 мин при 50°C. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)бутил]пирролидин-1-карбоксилат (423 мг, 1,056 ммоль), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]унде-7-ен (350 мкл, 2,340 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1М раствором лимонной кислоты, а после - соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 90% этилацетата в гексане, с получением в виде белого твердого вещества трет-бутил-4-[4-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (587 мг, 73%). МС-ИЭР m/z расч. 757,2636, обнаружено 758,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,37 мин (способ ЖХ Е).

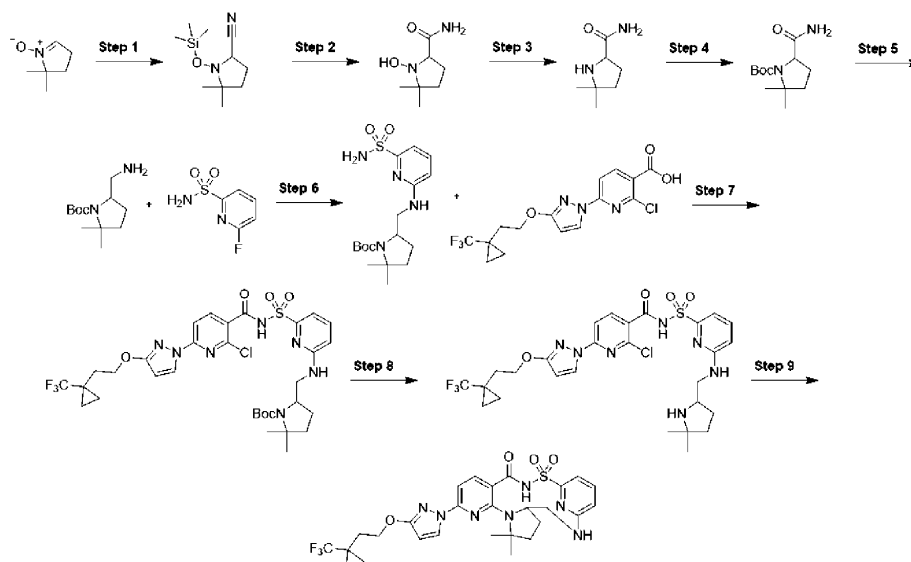
Стадия 3. 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 39)



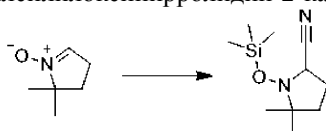
трет-Бутил 4-[4-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (580 мг, 0,7649 ммоль) растворяли в дихлорметане (12 мл) и к смеси добавляли хлористоводородную кислоту (6,0 мл 4М в диоксане, 24,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, повторно растворяли в этилацетате и затем добавляли водный 2М карбонат натрия (5 мл), получая pH ~ 10. Удаляли органический слой и дополнительно промывали водный слой этилацетатом (2×10 мл), объединяли органические слои, промывали соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении. Объединили этот материал и карбонат калия (550 мг, 3,980 ммоль), фторид цезия (185 мг, 1,218 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (12 мл) во флаконе, продутом азотом, закрытом крышкой, нагретым до 150°C. и перемешивали 18 ч. Охлаждали до комнатной температуры, и реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1М раствором лимонной кислоты, а затем соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексане, с получением в виде белого твердого вещества 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 39) (176,9 мг, 37%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.59 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.99 (д, J=2.1 Гц, 1H), 7.77 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.97-6.81 (м, 2H), 6.12 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.30 (дд, J=15.9, 9.0 Гц, 4H), 2.73 (дт, J=22.6, 11.0 Гц, 2H), 2.31-2.18 (м, 1H), 2.18-2.03 (м, 3H), 2.02-1.92 (м, 1H), 1.89 (дд, J=11.9, 5.5 Гц, 1H), 1.67 (с, 1H), 1.61 (с, 3H), 1.60-1.54 (м, 1H), 1.52 (с, 3H), 1.48 (д, J=12.4 Гц, 1H), 1.16-1.03 (м, 1H), 0.99-0.93 (м, 2H), 0.90 (д, J=10.9 Гц, 2H), 0.77 (с, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 621,2345, обнаружено 622,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,2 мин (способ ЖХ Е).

Пример 124: получение 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.04,8.09,14]докоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-триона (соединение 41)

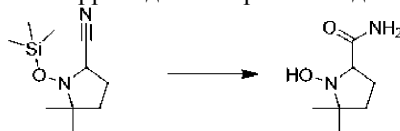


Стадия 1: 5,5-диметил-1-триметилсилокси-пирролидин-2-карбонитрил



Триметилсилилформонитрил (30,93 г, 39 мл, 311,8 ммоль) добавляли к 2,2-диметил-1-оксидо-3,4-дигидропиррол-1-ию (23,31 г, 206,0 ммоль) в дихлорметане (920 мл) и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении в безопасных условиях с получением желаемого продукта 5,5-диметил-1-триметилсилокси-пирролидин-2-карбонитрила (44,04 г, 101%) в виде сырого янтарного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС-ИЭР m/z расч. 212,13, обнаружено 213,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,325 мин (способ ЖХ I).

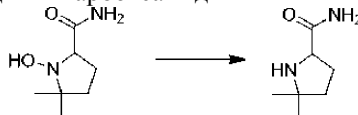
Стадия 2: 1-гидрокси-5,5-диметилпирролидин-2-карбоксамид



5,5-Диметил-1-триметилсилокси-пирролидин-2-карбонитрил (13 г, 61,22 ммоль) медленно добавляли к серной кислоте (160,1 г, 87 мл, 1,632 моль), охлаждали на ледяной бане и оставляли перемешиваться при комнатной температуре 3 ч. Реакционную смесь разбавляли льдом (400 мл), и полученную смесь медленно нейтрализовали твердым гидроксидом натрия (125 г, 3,125 моль), разделенным на 3 порции (последние две порции растворяли в воде (75 мл)), и pH согласно проверке составлял от слабого основного до нейтрального. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении, затем сушили в вакууме с получением желаемого продукта, 1-гидрокси-5,5-диметилпирролидин-2-карбоксамида (8,51 г, 88%) в виде бледно-желтого порошка.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) ppm 0.92 (с, 3H), 1.07 (с, 3H), 1.38-1.59 (m, 3H), 1.91-2.09 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 6.92 (br. s., 1H), 7.08 (br. s., 1H), 7.62 (с, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 158,198, обнаружено 159,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,561 мин (способ ЖХ I).

Стадия 3: 5,5-диметилпирролидин-2-карбоксамид

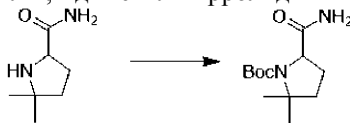


1-Гидрокси-5,5-диметилпирролидин-2-карбоксамид (8,51 г, 53,79 ммоль), растворенный в метаноле (200 мл), перемешивали в течение ночи с никелем Ренея (8,7 г, 148,2 ммоль) и газообразным водородом из надутого баллона, имеющего емкость 8 л газа. Через 5 ч добавляли еще никель Ренея (8 г, 136,3 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. В смесь добавляли дополнительный никель Ренея (9,69 г, 165,1 ммоль) и смесь дополнительно перемешивали в течение 3 дней. К реакционной смеси добавляли еще никель Ренея (9,5 г, 161,9 ммоль) и смесь перемешивали 4 часа. Реакционную смесь декантировали, твердый никель промывали метанолом (3×250 мл), к объединенной фракции метанола добавляли некоторое количество целита, затем фильтровали через целит и осадок промывали метанолом. Объединенный

фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта, 5,5-диметилпирролидин-2-карбоксиамида (7,29 г, 95%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) ppm 1.16 (с, 3H), 1.19 (с, 3H), 1.45-1.72 (м, 2H), 1.81 (br. s., 1H), 1.92-2.09 (м, 1H), 2.18-2.40 (м, 1H), 3.78 (дд, $J=9.4, 6.2$ Гц, 1H), 5.70 (br. s., 1H), 7.45 (br. s., 1H). МС-ИЭР m/z расч. 142,1106, обнаружено 143,2 ($M+1$) $^+$; время удержания: 0,31 мин (способ ЖХ I).

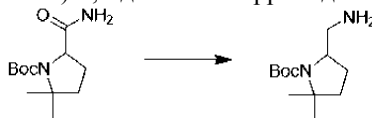
Стадия 4: трет-бутил 5-карбамоил-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



Ди-трет-бутилдикarbonат (21 г, 96,22 ммоль) добавляли к 5,5-диметилпирролидин-2-карбоксиамиду (7,25 г, 50,98 ммоль), растворенному в диоксане (140 мл), и к смеси добавляли воду (50 мл), затем смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли гидроксид натрия (1,84 г, 46,00 ммоль), растворенный в воде (100 мл), и смесь оставляли перемешиваться на 2 мин, затем добавляли этилацетат (200 мл) и водную фазу отбрасывали. Органическую фракцию сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло частично затвердевает при выдерживании в вакууме. Твердое вещество растирали в гептане (50 мл), фильтровали и промывали дополнительным количеством гептана (3×100 мл), затем сушили в вакууме, получая трет-бутил-5-карбамоил-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (10,95 г, 89%) в виде белого порошка.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) ppm 1.33 (br. s., 3H), 1.48 (br. s., 12H), 1.70-2.34 (м, 4H), 4.16-4.48 (м, 1H), 5.30-5.58 (м, 1H), 5.71-7.03 (м, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 242,163, обнаружено 143,2 ($M+1$) $^+$; время удержания: 1,67 мин (способ ЖХ I).

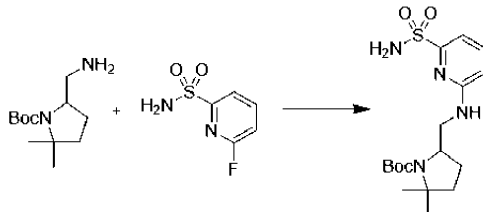
Стадия 5: трет-бутил 5-(аминометил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



трет-Бутил-5-карбамоил-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (5,3 г, 21,87 ммоль) добавляли к боран-тетрагидрофурану (102 мл 1 М в тетрагидрофуране, 102,0 ммоль) и после прекращения выделения водорода реакционную смесь нагревали до 70°C в течение ночи. Реакционную смесь медленно гасили концентрированным хлоридом аммония (1 мл). Затем эту смесь переносили в круглодонную колбу на 1 л, содержащую деионизированную воду (110 мл). При сильном перемешивании добавляли йод (100 мг, 0,020 мл, 0,394 ммоль) и оставляли смесь перемешиваться на воздухе в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали на силикагеле, используя градиент от 10% до 100% метанола в дихлорметане. Дополнительный материал извлекали путем нанесения гидроксида аммония (2 мл) на верх колонки с последующим элюированием чистым метанолом (проведено 3 раза). Это давало трет-бутил-5-(аминометил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,19 г, 24%) в виде янтарного масла.

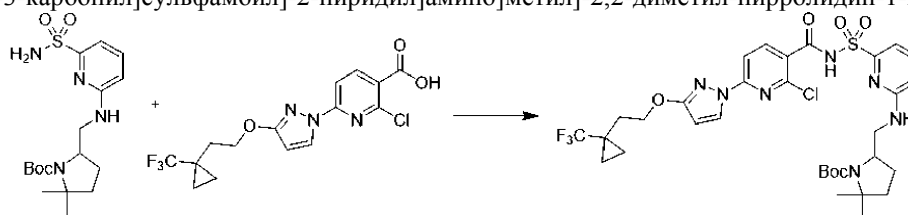
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) ppm 1.27 (br. s., 3H), 1.33-1.51 (м, 14H), 1.62-1.76 (м, 2H), 1.78-2.03 (м, 2H), 2.53 (дд, $J=12.6, 8.2$ Гц, 1H), 2.73-3.00 (м, 1H), 3.61-3.99 (м, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 228,331, обнаружено 229,3 ($M+1$) $^+$; время удержания: 1,33 мин (способ ЖХ I).

Стадия 6: трет-бутил 2,2-диметил-5-[[6-сульфамоил-2-пиридил)амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат



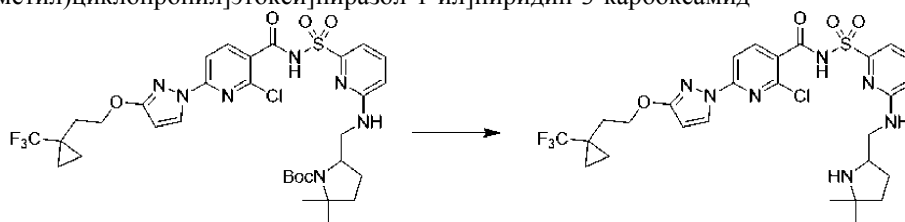
К трет-бутил-5-(аминометил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилату (140 мг, 0,6131 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамиду (108,0 мг, 0,6131 ммоль) в диметилсульфоксиде (1,179 мл) добавляли карбонат калия (86,43 мг, 0,6254 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 20 ч, затем позволяли остыть до комнатной температуры. Разбавляли этилацетатом и выливали в 1 М лимонную кислоту. Слои разделяли, затем промывали органический слой насыщенным водным солевым раствором, сушили (сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали до желтой пены, которую очищали хроматографией на силикагеле, используя мелкий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, получая трет-бутил 2,2-диметил-5-[[6-сульфамоил-2-пиридил)амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат (115,6 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 384,18314, обнаружено 385,4 ($M+1$) $^+$; время удержания: 0,62 мин (способ ЖХ А).

Стадия 7: трет-бутил 5-[[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]метил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



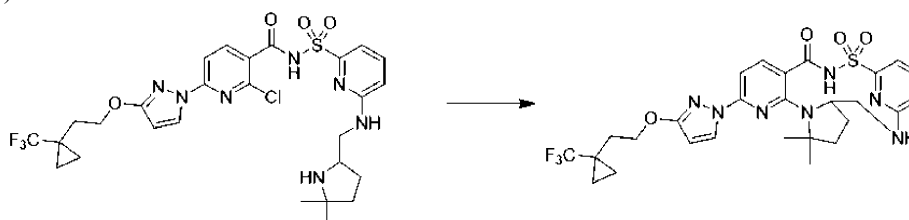
Во флаконе на 20 мл 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонная кислота (113,0 мг, 0,3007 ммоль) и карбонилдиимидазол. (53,44 мг, 0,3296 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (1,659 мл) и перемешивали в течение 120 мин при 50°C без крышки. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-5-[[[6-сульфамойл]-2-пиридил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат (115,6 мг, 0,3007 ммоль) в тетрагидрофуране (2,213 мл) с последующим добавлением 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (94,25 мг, 92,58 мкл, 0,6191 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным хлоридом аммония, а после - соевым раствором. Органические вещества отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали, используя метод ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя колонку Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемую Phenomenex (pn: 00C -4252-U0-AX) и двойной градиент от 30% до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением трет-бутил 5-[[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]метил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (119,2 мг, 53%). МС-ИЭР m/z расч. 741,2323, обнаружено 742,2 (M+1)⁺; время удержания: 0,88 мин (способ ЖХ А).

Стадия 8: 2-хлор-N-[[[6-[(5,5-диметилпирролидин-2-ил)метиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



трет-Бутил 5-[[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]метил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (119,2 мг, 0,1606 ммоль) растворяли в дихлорметане (520,2 мкл) и к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (840,1 мг, 567,6 мкл, 7,368 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 60 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, повторно растворяли в дихлорметане и гексане (1:1), а затем материал упаривали досуха при пониженном давлении и помещали под вакуум на ночь, чтобы получить 2-хлор-N-[[[6-[(5,5-диметилпирролидин-2-ил)метиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (92,9 мг, 90%). МС-ИЭР m/z расч. 641,1799, обнаружено 642,2 (M+1)⁺; Время удержания: 0,63 мин (способ ЖХ А).

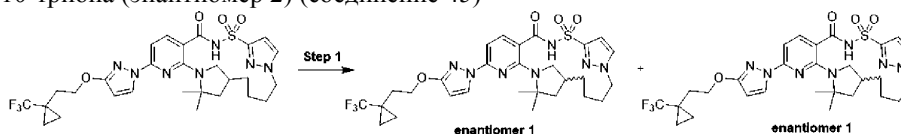
Стадия 9: 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.04,8.09,14]докоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (соединение 41)



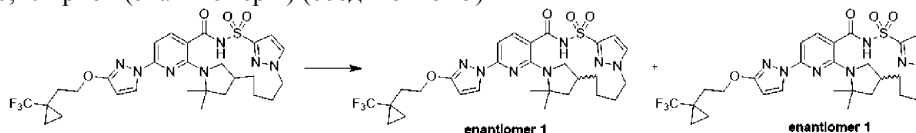
К раствору 2-хлор-N-[[[6-[(5,5-диметилпирролидин-2-ил)метиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (92,9 мг, 0,1447 ммоль) в диметилсульфоксиде (3,716 мл), добавляли карбонат калия (99,99 мг, 0,7235 ммоль), CsF (26,37 мг, 0,1736 ммоль) и небольшое количество молекулярных сит 3 Å. Полученную смесь закрывали, нагревали до 150°C и перемешивали в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали с использованием метода ВЭЖХ-МС с обращенной фазой с использованием колонки Luna C₁₈ (2)

(75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX) и двойной градиент от 30% до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C). Объединенные фракции, содержащие продукт, удаляли ацетонитрил на ротационном испарителе, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1X), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до получения 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.04,8.09,14]докоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (соединение 41) (27,6 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 605,2032, обнаружено 606,0 (M+1)⁺; время удержания: 1,89 мин (способ ЖХ В).

Пример 125: получение 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) (соединение 44) и 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 2) (соединение 45)



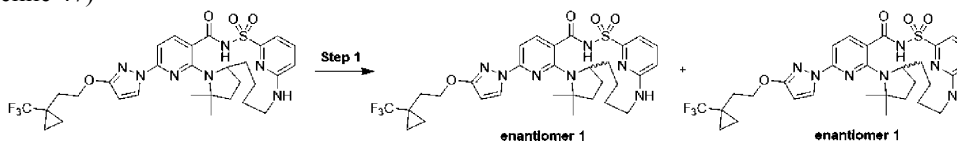
Стадия 1: 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 44) и 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 45)



Рацемический 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (160 мг, 0,2548 ммоль) подвергали хиральной СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS -H (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 25% ацетонитрила:метанола (90:10)/75% диоксида углерода при 70 мл/мин, с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) (соединение 44) (65,8 мг, 82%) в виде белого твердого вещества; МС-ИЭР m/z расч. 621,2345, обнаружено 622,4 (M+1)⁺; Время удержания: 2,2 мин (метод ЖХ Е) и в качестве второго элюируемого энантиомера 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 2) (соединение 45) (70,8 мг, 89%) в виде белого твердого вещества;

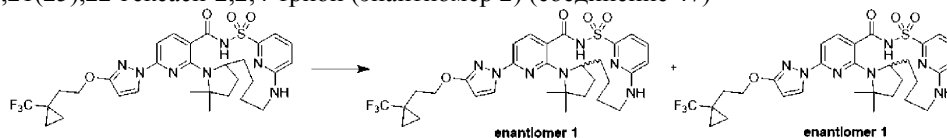
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.59 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.99 (с, 1H), 7.77 (д, J=7.2 Гц, 1H), 7.02-6.80 (м, 2H), 6.12 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.44-4.19 (м, 4H), 2.70 (д, J=21.3 Гц, 2H), 2.20 (с, 1H), 2.08 (т, J=7.1 Гц, 2H), 2.00 (д, J=6.6 Гц, 1H), 1.89 (дд, J=11.9, 5.6 Гц, 1H), 1.67 (д, J=5.7 Гц, 1H), 1.61 (с, 3H), 1.61-1.53 (м, 2H), 1.52 (с, 3H), 1.48 (д, J=12.2 Гц, 1H), 1.18-1.04 (м, 1H), 1.00-0.93 (м, 2H), 0.89 (с, 2H), 0.77 (с, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 621,2345, обнаружено 622,4 (M+1)⁺; Время удержания: 2,2 мин (метод ЖХ Е).

Пример 126: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,20,25-пентаазатетрацикло[19.3.1.05,10.011,15]пентакоза-1(24),5,7,9,21(25),22-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 46) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,20,25-пентаазатетрацикло[19.3.1.05,10.011,15]пентакоза-1(24),5,7,9,21(25),22-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 47)



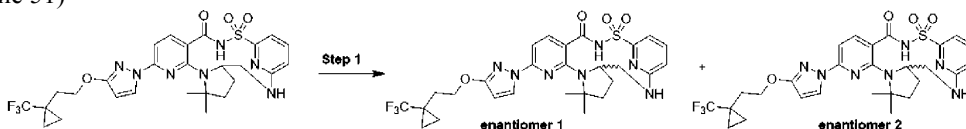
Стадия 1: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,20,25-пентаазатетрацикло[19.3.1.05,10.011,15]пентакоза-1(24),5,7,9,21(25),22-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 46) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,20,25-пентаазатетрацикло[19.3.1.05,10.011,15]пентакоза-

1(24),5,7,9,21(25),22-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 47)

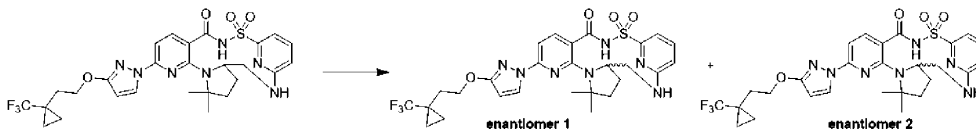


12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2- λ^6 -тиа-3,9,11,20,25-пентаазатетрацикло[19.3.1.05,10.011,15]пентакоза-1(24),5,7,9,21(25),22-гексаен-2,2,4-трион (23 мг, 0,03320 ммоль) подвергали хиральной СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 18% ацетонитрила:метанола (90:10; без модификатора))/82% диоксида углерода при 10 мл/мин, что дает в качестве первого элюируемого энантиомера, 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,20,25-пентаазатетрацикло[19.3.1.05,10.011,15]пентакоза-1(24),5,7,9,21(25),22-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 46) (6,9 мг, 64%); МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,3 (M+1)⁺; Время удержания: 1,97 мин (метод ЖХ В) и в качестве второго элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,20,25-пентаазатетрацикло[19.3.1.05,10.011,15]пентакоза-1(24),5,7,9,21(25),22-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 47) (6,8 мг, 63%); МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,3 (M+1)⁺; Время удержания: 1,97 мин (метод ЖХ В).

Пример 127: получение 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.04,8.09,14]докоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-триона (энантиомер 1) (соединение 50) и 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.04,8.09,14]докоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-триона (энантиомер 2) (соединение 51)

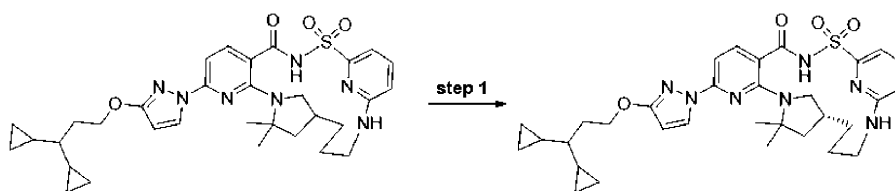


Стадия 1: 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.04,8.09,14]докоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 1) (соединение 50) и 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.04,8.09,14]докоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 2) (соединение 51)

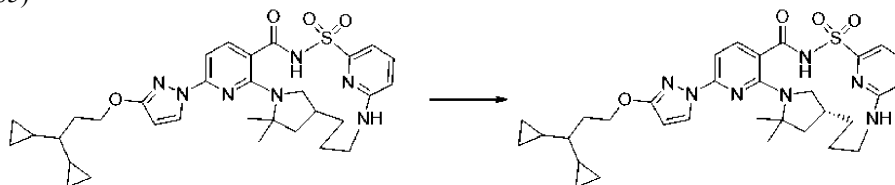


Рацемический 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.04,8.09,14]докоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (26 мг, 0,04246 ммоль) поддавали хиральному разделению с помощью СКЖ хроматография с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250 x 10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 32% ацетонитрила:метанола (90:10; без модификатора)/68% диоксида углерода при 10 мл/мин (объем впрыска=70 мкл 24 мг/мл раствора в ацетонитриле/метаноле (90:10)) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.04,8.09,14]докоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 1) (соединение 50) (11,8 мг, 92%) в виде белого твердого вещества; МС-ИЭР m/z расч. 605,2032, обнаружено 606,3 (M+1)⁺; Время удерживания: 1,93 мин (метод ЖХ В) и в качестве второго элюируемого энантиомера 7,7-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.04,8.09,14]докоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 2) (соединение 51) (12,8 мг, 100%) в виде белого твердого вещества; МС-ИЭР m/z расч. 605,2032, обнаружено 606,3 (M+1)⁺; Время удерживания: 1,93 мин (метод ЖХ В).

Пример 128: получение (14R)-8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 65)



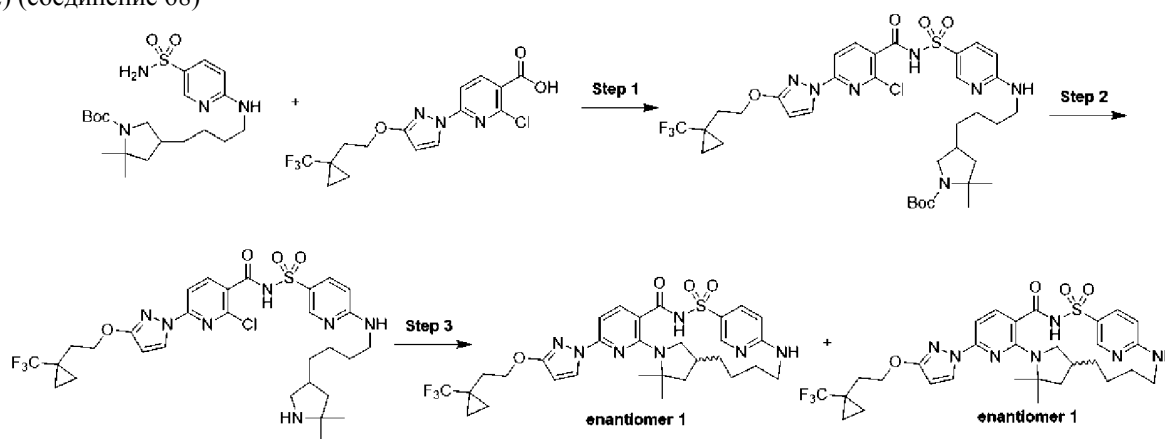
Стадия 1: (14R)-8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 65)



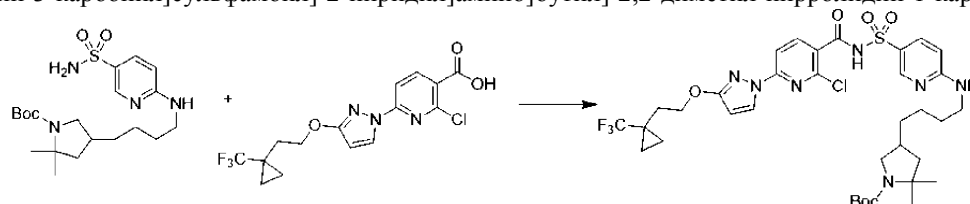
Подвергли рацемический 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион хирального разделения с помощью СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (250×21,2 мм колонка, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 38% ацетонитрила: метанола (90:10)/62% диоксида углерода при 70 мл/мин, с получением в качестве первого элюируемого энантиомера (14R)-8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 65) (51,2 мг, 36%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10.10 (с, 1H), 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.06 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.55 (с, 1H), 7.50 (д, J=6.8 Гц, 1H), 7.28 (с, 1H), 6.57 (с, 1H), 5.91 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.69 (с, 1H), 4.43 (т, J=6.8 Гц, 2H), 3.92 (с, 1H), 3.34 (т, J=8.4 Гц, 1H), 3.17 (с, 1H), 3.06 (с, 1H), 2.07 (дд, J=12.1, 7.5 Гц, 1H), 1.97 (к, J=6.8 Гц, 2H), 1.62 (д, J=4.7 Гц, 10H), 0.67 (ддт, J=13.3, 8.5, 4.2 Гц, 2H), 0.44 (тдд, J=8.1, 5.0, 3.7 Гц, 4H), 0.37-0.29 (м, 1H), 0.20 (дк, J=6.5, 4.2, 3.6 Гц, 2H), 0.11 (дф, J=9.7, 4.7 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 619,29407, обнаружено 620,23 (M+1)⁺; время удержания: 1.94 мин (способ ЖХ G).

Пример 129: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,21-пентаазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 67) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,21-пентаазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 68)



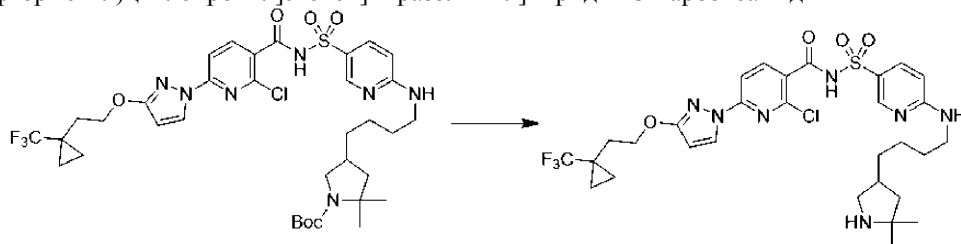
Стадия 1: трет-бутил 4-[4-[[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамид]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



Во флаконе на 20 мл 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (353,0 мг, 0,9396 ммоль) и карбонилдиимидазол (152,4 мг, 0,9396 ммоль) объеди-

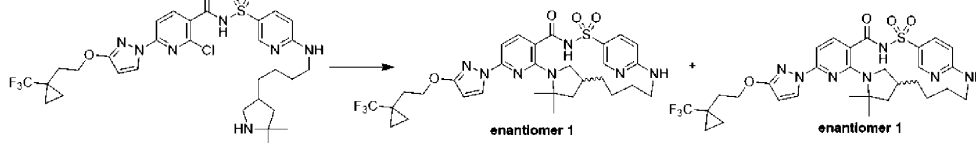
няли в тетрагидрофуране (3,834 мл) и перемешивали в течение 120 мин при 50°C без крышки. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-[(5-сульфамойл-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилат (267,2 мг, 0,6264 ммоль) в тетрагидрофуране (5,114 мл) с последующим добавлением 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (187,4 мкл, 1,253 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным хлоридом аммония, а после - соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, получая трет-бутил 4-[4-[[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (422,4 мг, 86%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 783,27924, обнаружено 784,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,86 мин (способ ЖХ А).

Стадия 2: 2-хлор-N-[[6-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутиламино]-3-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



трет-Бутил-4-[4-[[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (422,4 мг, 0,5386 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,843 мл) и к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (1,904 мл, 24,71 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, обрабатывали насыщенным водным бикарбонатом натрия и этилацетатом и разделяли слои. (внимание, растворимость продукта в этилацетате в этих условиях низкая, помогает добавление некоторого количества метанола, необходимого для испарения органического слоя без использования твердого осушающего агента). Органический слой концентрировали на роторном испарителе с последующей сушкой в вакууме, получая 2-хлор-N-[[6-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутиламино]-3-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (323,6 мг, 88%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 683,2268, обнаружено 684,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,58 мин (способ ЖХ А).

Стадия 3: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,21-пентаазатетрацикло[18.2.2.1¹¹,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 67) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,21-пентаазатетрацикло[18.2.2.1¹¹,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 68)



К раствору 2-хлор-N-[[6-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропокси]-3-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (323,6 мг, 0,4730 ммоль) в диметилсульфоксиде (12,94 мл) добавляли карбонат калия (392,2 мг, 2,838 ммоль), фторид цезия (86,22 мг, 0,5676 ммоль) и небольшое количество молекулярных сит 3 Å. Полученную смесь закрывали и нагревали до 165°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным NH₄Cl и соевым раствором. Органическую фазу сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до 422 мг желто-коричневого аморфного твердого вещества, которое подвергали хиральной СКЖ-хроматографии с использованием колонки ChiralPak OD-3, элюируя изократическим 30% метанолом (20 mM модификатор NH₃)/70% подвижной фазы диоксида углерода в течение 2 мин с получением единственного энантиомера ожидаемого продукта (первое элюирование, пик 1), который все еще содержал некоторые примеси, и другого единственного энантиомера ожидаемого продукта (второе элюирование, пик 2), который все еще содержал некоторое количество примесей, примеси в виде белых твердых частиц.

Первый пик элюирования 1 от хиральной разделения СКЖХ (50,2 мг) был отфильтрован и очищен с использованием метода ВЭЖХ-МС с обратной фазой с использованием колонки Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (pn : 00C-4252-U0-AX) и двойной градиент от 1% до

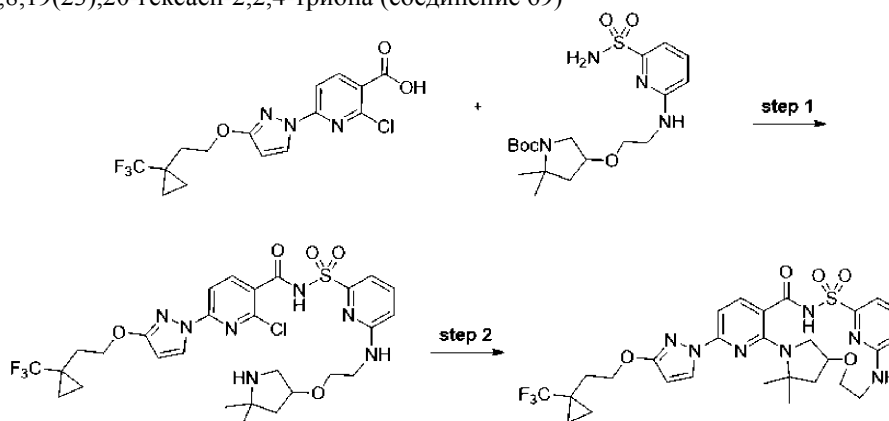
99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C), что дает 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,21-пентаазатетрацикло[18.2.2.1.1.1,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 67) (27,7 мг, 18%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.15 (с, 1H), 8.47 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.30 (с, 1H), 6.89 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.56 (д, J=8.9 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 2.45 (с, 1H), 2.07 (т, J=7.1 Гц, 3H), 1.99 (с, 1H), 1.72 (с, 1H), 1.54 (с, 10H), 1.25 (д, J=9.7 Гц, 2H), 1.05 (с, 2H), 0.99-0.92 (м, 2H), 0.92-0.84 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,2 (M+1)⁺; время удержания: 2,12 мин (способ ЖХ В).

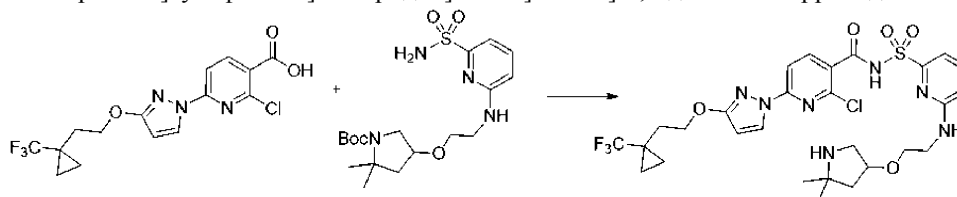
Второй пик элюирования 2 от хирального разделения СКЖХ (46,5 мг) фильтровали и очищали с использованием метода ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя колонку Luna C₁₈ (2) (75×0 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемую Phenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX) и двойной градиент от 1% до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл. / мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C), что дает 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,21-пентаазатетрацикло[18.2.2.1.1.1,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 68) (29,4 мг, 19%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.15 (с, 1H), 8.46 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.80 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.28 (с, 1H), 6.88 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.55 (д, J=8.9 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 2.07 (т, J=7.1 Гц, 3H), 1.99 (с, 1H), 1.72 (д, J=10.9 Гц, 1H), 1.54 (д, J=1.3 Гц, 10H), 1.29-1.14 (м, 2H), 1.04 (с, 2H), 0.97-0.94 (м, 2H), 0.91-0.86 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,2 (M+1)⁺; время удержания: 2,11 мин (способ ЖХ В).

Пример 130: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1.1.1,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 69)

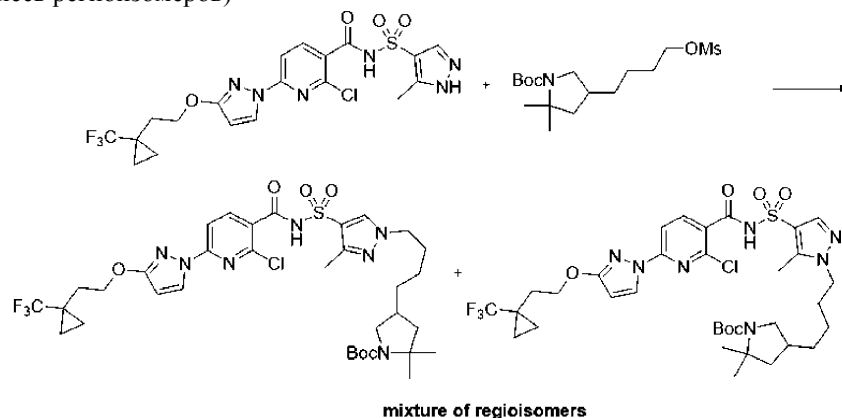


Стадия 1: трет-бутил 4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этоксипирролидин-1-карбоксилат



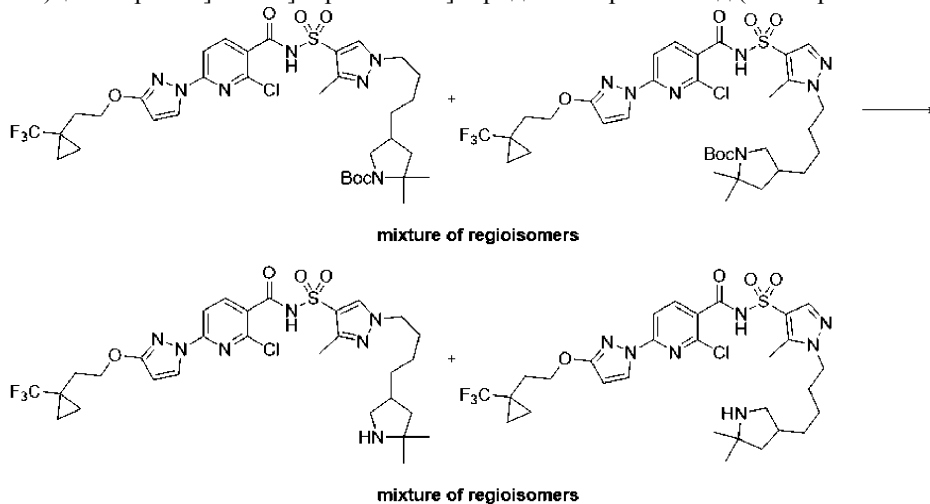
2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (154 мг, 0,4099 ммоль) и карбонилдимидазол (66 мг, 0,4070 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (2,0 мл) и перемешивали в течение 90 мин при 50°C. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[2-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]этоксипирролидин-1-карбоксилат (94 мг, 0,2268 ммоль), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (85,0 мкл, 0,5684 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 36 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, а после - соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали препаративной хроматографией с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ (30-99% ацетонитрил в воде (5 мМ хлористоводородная кислота) с получением в виде белого твердого вещества трет-бутил 4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]2-пиридил]амино]этоксипирролидин-1-карбоксилат (77 мг, 44%). МС-ИЭР m/z расч. 771,24286, обнаружено 772,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,28 мин (способ ЖХ Е).

карбоксилат и трет-бутил 4-[4-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-5-метилпиразол-1-ил]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (смесь региоизомеров)



В ампулу добавляли 2-хлор-N-[1-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутил]-3-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (454 мг, 0,8749 ммоль), N,N-диметилформамид (4 мл) и карбонат калия (424 мг, 3,068 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре, а затем трет-бутил-2,2-диметил-4-(4-метилсульфонилоксибутил)пирролидин-1-карбоксилат (410 мг, 1,173 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл), добавляли по каплям. Реакционную смесь помещали на масляную баню при 80°C на ночь. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (градиент 10-99% ацетонитрила/воды с модификатором 0,1% хлористоводородной кислотой, получая трет-бутил 4-[4-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-3-метилпиразол-1-ил]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил 4-[4-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-5-метилпиразол-1-ил]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (смесь региоизомеров) (184,3 мг, 27%). МС-ИЭР m/z расч. 771,27924, обнаружено 772,7 (M+1)⁺; время удержания: 1,85 мин (способ ЖХ G).

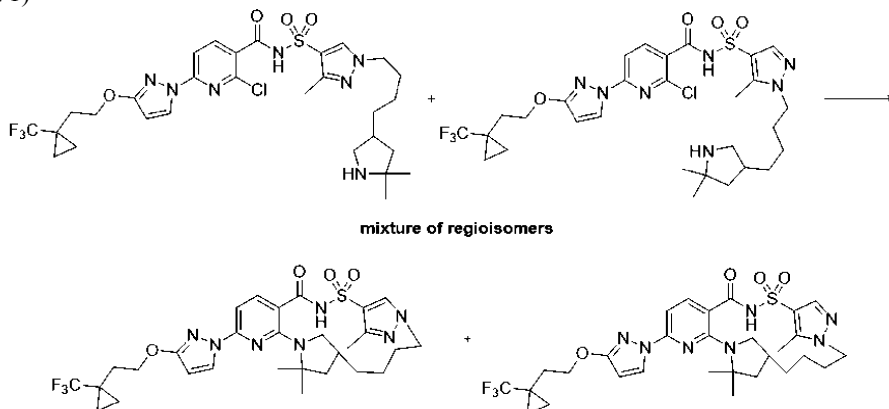
Стадия 2: 2-хлор-N-[1-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутил]-3-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид и 2-хлор-N-[1-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутил]-5-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (смесь региоизомеров)



В колбу добавляли трет-бутил 4-[4-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-3-метилпиразол-1-ил]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил 4-[4-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-5-метилпиразол-1-ил]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (смесь региоизомеров) (81 мг, 0,1049 ммоль), дихлорметан (3 мл) и трифторуксусная кислота (450 мкл, 5,841 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Реакционную смесь упаривали. Остаток промывали 2 М карбонатом калия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, чтобы получить 2-хлор-N-[1-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутил]-3-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид и 2-хлор-N-[1-[4-(5,5-

диметилпирролидин-3-ил)бутил]-5-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (смесь региоизомеров) (70 мг, 99%). МС-ИЭР m/z расч. 671,2268, обнаружено 672,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,64 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: 21,21,23-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-10 λ^6 -тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 76) и 12,21,21-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-10 λ^6 -тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 71)

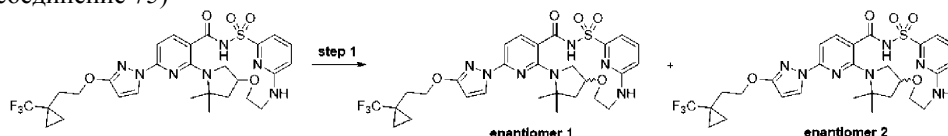


К 2-хлор-N-[1-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутил]-3-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид и 2-хлор-N-[1-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутил]-5-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамиду (смесь региоизомеров) (70 мг, 0,1041 ммоль) добавляли карбонат калия (72 мг, 0,5210 ммоль), фторид цезия (36 мг, 0,2370 ммоль) и диметилсульфоксид (800 мкл). Реакцию нагревали при 150°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (20-80% ацетонитрила в воде с модификатором 0,1% хлористоводородной кислотой), получая в качестве первого элюируемого пика 12,21,21-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-10 λ^6 -тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 71) (16,6 мг, 50%);

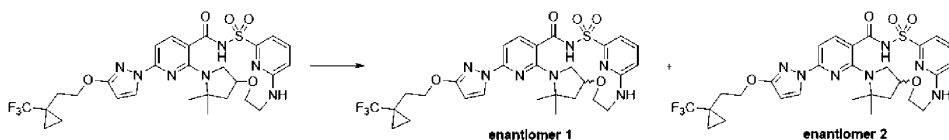
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.25 (с, 1H), 8.63 (с, 1H), 8.21 (дд, J=4.5, 2.8 Гц, 1H), 7.85-7.74 (м, 1H), 6.92 (дд, J=8.3, 4.4 Гц, 1H), 6.11 (дд, J=2.7, 1.5 Гц, 1H), 4.31 (к, J=6.4, 5.9 Гц, 3H), 4.10 (дд, J=11.9, 6.8 Гц, 1H), 2.85 (т, J=10.1 Гц, 1H), 2.67 (bs, 1H), 2.39 (с, 3H), 2.15-2.02 (м, 4H), 1.83 (дд, J=11.8, 5.6 Гц, 1H), 1.58 (д, J=6.7 Гц, 4H), 1.51 (д, J=5.9 Гц, 5H), 1.19 (д, J=8.8 Гц, 2H), 1.02-0.93 (м, 2H), 0.93-0.85 (м, 2H), 0.13 (с, 1H), ИЭР-МС m/z расч. 635.2502, найдено 636.4 ($M+1$)⁺; Время удерживания: 2,14 мин (способ ЖХ В), и

в качестве второго элюируемого пика, 21,21,23-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-10 λ^6 -тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 76) (4,2 мг, 13%); МС-ИЭР m/z расч. 635,2502, обнаружено 636,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,08 мин (метод ЖХ В).

Пример 132: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-15-окса-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 74) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-15-окса-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 75)

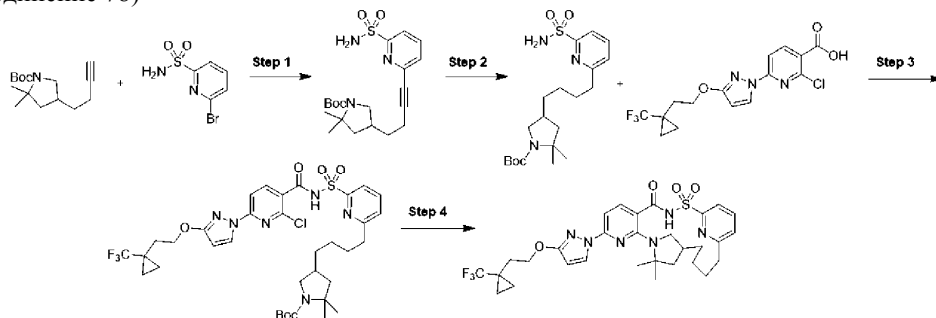


Стадия 1: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-15-окса-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 74) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-15-окса-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 75)

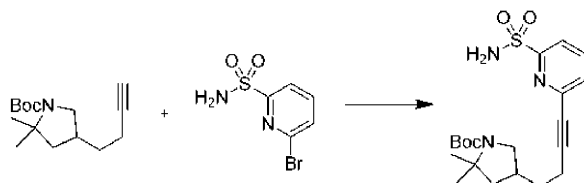


Подвергали рацемический 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (36 мг, 0,05607 ммоль) хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с градиентом подвижной фазы от 5% до 60% метанола (20 мМ NH₃) в диоксиде углерода при 50 мл/мин с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 74) (9,76 мг, 54%) в виде грязно-белого твердого вещества; МС-ИЭР m/z расч. 635,21375, обнаружено 636,2 (M+1); Время удерживания: 2,0 мин (способ ЖХ Е) и в качестве второго элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 75) (11,29 мг, 63%) в виде грязно-белого твердого вещества; МС-ИЭР m/z расч. 635,21375, обнаружено 636,2 (M+1)⁺; Время удерживания: 2,0 мин (метод ЖХ Е).

Пример 133: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 78)



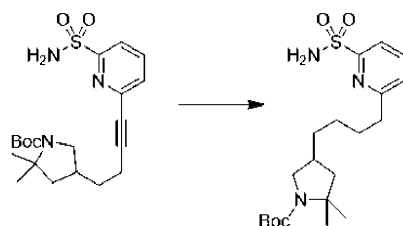
Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[4-(6-сульфамойл-2-пиридил)бут-3-инил]пирролидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу последовательно добавляли 6-бромпиридин-2-сульфонамид (840 мг, 3,543 ммоль), транс-дихлорбис (трифенилфосфин) палладий (II) (125 мг, 0,1781 ммоль) и иодид меди (34 мг, 0,1785 ммоль). Затем в сосуд добавляли безводный N,N-диметилформамид (11 мл), герметично закрывали резиновой перегородкой в атмосфере азота с последующим добавлением диизопропиламина (1000 мкл, 7,135 ммоль). Затем добавляли трет-бутил-4-бут-3-инил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,15 г, 4,575 ммоль) в 3 мл N,N-диметилформамида и реакционную смесь нагревали до 100°C на масляной бане в атмосфере азота в течение 2 ч. Остаток разбавляли этилацетатом и промывали водой (2×50 мл), затем соевым раствором (50 мл). Органические слои объединяли, сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до оранжевого остатка, который очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 90% этилацетата в гексанах, с получением в виде светло-желтой пены трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-(6-сульфамойл-2-пиридил)бут-3-инил]пирролидин-1-карбоксилата (1,4 г, 97%).

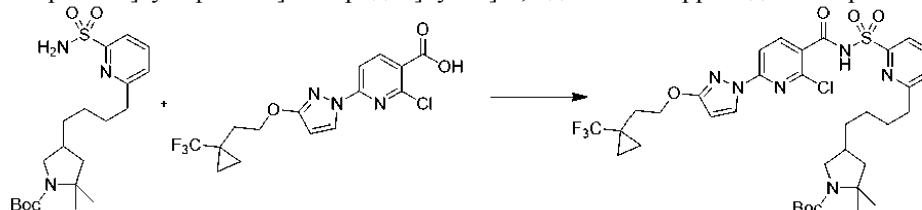
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.04 (т, J=7.8 Гц, 1H), 7.85 (дд, J=7.9, 0.8 Гц, 1H), 7.67 (дд, J=7.7, 3.5 Гц, 1H), 7.53 (с, 2H), 3.63 (дд, J=18.0, 9.0 Гц, 1H), 2.88 (к, J=10.5 Гц, 1H), 2.58-2.52 (м, 1H), 2.24 (с, 1H), 1.94 (дд, J=20.1, 6.4 Гц, 1H), 1.64 (дд, J=14.1, 7.0 Гц, 2H), 1.50 (дд, J=22.0, 9.7 Гц, 1H), 1.39 (дд, J=18.3, 9.6 Гц, 13H), 1.26 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 407,18787, обнаружено 408,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,77 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 2: трет-бутил 2,2-диметил-4-[4-(6-сульфамойл-2-пиридил)бутил]пирролидин-1-карбоксилат



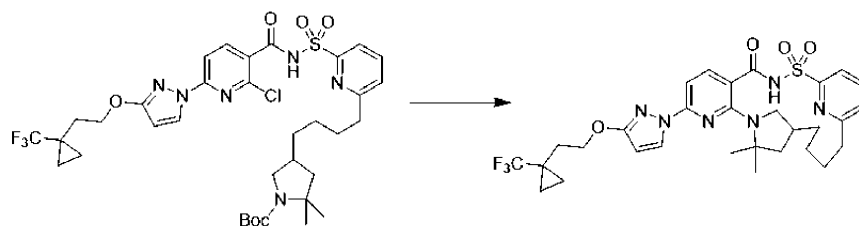
К трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-(6-сульфамойл-2-пиридил)бут-3-инил]пирролидин-1-карбоксилату (1,1 г, 2,699 ммоль) добавляли оксид платины (61,29 мг, 0,2699 ммоль) затем метанол (11,00 мл) и смесь продували азотом, затем водородом, затем закрывали водородным баллоном и перемешивали в течение 4 ч. Добавляли дополнительно оксид платины (61,29 мг, 0,2699 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали избытком метанола, а затем фильтрат концентрировали. Затем остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением в виде желтой пены трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-(6-сульфамойл-2-пиридил)бутил]пирролидин-1-карбоксилата (1,10 г, 99%), который был загрязнен небольшим количеством промежуточного олефина и использовался непосредственно на следующей стадии. МС-ИЭР m/z расч. 411,21918, обнаружено 412,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,85 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 3: трет-бутил 4-[4-[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (685 мг, 1,823 ммоль) и карбонилдимидазол (296 мг, 1,825 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (11 мл) и перемешивали в течение 90 мин при 50°C. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-(6-сульфамойл-2-пиридил)бутил]пирролидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,215 ммоль), а затем 1,8-дизабацикло[5.4.0]ундец-7-ен (455 мкл, 3,043 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 18 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, а после - соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 75% этилацетата в гексанах с получением в виде грязно-белого твердого вещества, трет-бутил 4-[4-[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (165 мг, 35%). МС-ИЭР m/z расч. 768,2684, обнаружено 769,2 ($M+1$)⁺, время удержания: 2,13 мин (способ ЖХ G).

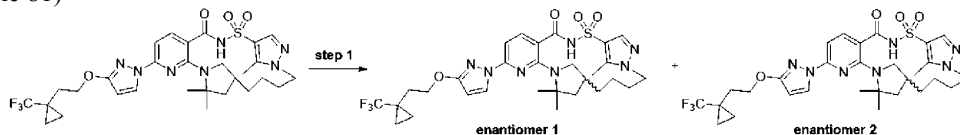
Стадия 4: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 78)



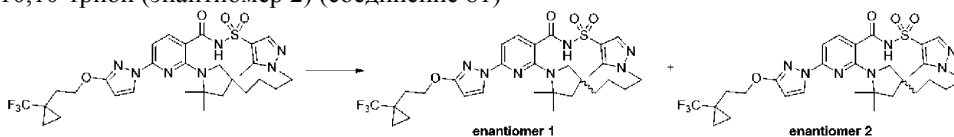
трет-Бутил 4-[4-[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (125 мг, 0,1625 ммоль) растворяли в дихлорметане (2,5 мл) и к смеси добавляли хлористоводородную кислоту (1,5 мл 4 М в дioxане, 6,000 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и объединяли с карбонатом калия (135 мг, 0,9768 ммоль), фторидом цезия (40 мг, 0,2633 ммоль), молекулярными ситами 3 Å и диметилсульфоксидом (2,5 мл) во флаконе, продутом азотом, флакон закрывали, нагревали до 150°C и перемешивали в течение 20 ч. Охлаждали до комнатной температуры, и смесь фильтровали, а затем очищали обращенно-фазовой препаративной хроматографией с использованием колонки C₁₈ (30-99% ацетонитрила в воде (5 mM хлористоводородной кислоты) с получением в виде белого твердого вещества 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 78)

(37,67 мг, 37%). МС-ИЭР m/z расч. 632,23926, обнаружено 633,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,92 мин (способ ЖХ G).

Пример 134: получение 21,21,23-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) (соединение 80) и 21,21,23-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 2) (соединение 81)

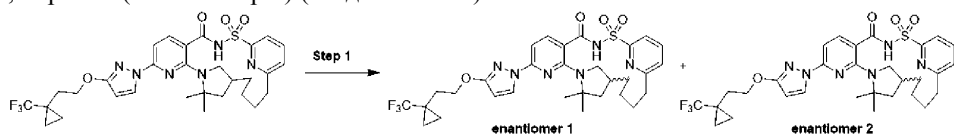


Стадия 1: 21,21,23-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 80) и 21,21,23-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 81)

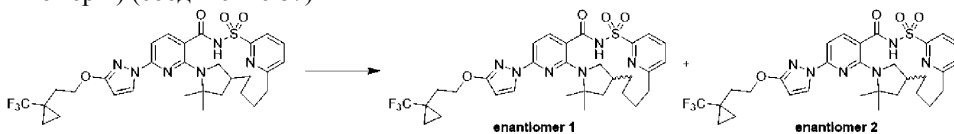


21,21,23-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (12 мг, 0,01888 ммоль) поддавали хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×21 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 20-25% метанола (20 mM NH₃) в диоксиде углерода при 50 мл/мин (объем впрыска=950 мкл 4 мг/мл раствор в 50% метаноле в диметилсульфоксиде) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 21,21,23-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) (соединение 80) (3,3 мг, 55%); МС-ИЭР m/z расч. 635,2502, обнаружено 636,3 ($M+1$)⁺; Время удерживания: 2,95 мин (способ ЖХ D) и в качестве второго элюируемого энантиомера 21,21,23-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 2) (соединение 81) (3,8 мг, 63%); МС-ИЭР m/z расч. 635,2502, обнаружено 636,3 ($M+1$)⁺; Время удерживания: 2,95 мин (способ ЖХ D).

Пример 135: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 86) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 87)



Стадия 1: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 86) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 87)



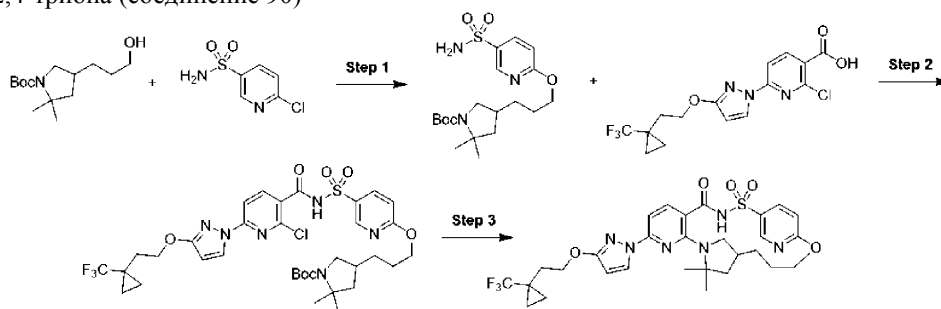
Подвергли рацемический 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (34,9 мг, 0,05516 ммоль) хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием Chiral Pak AS-H (250×10 мм колонка, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 25% ацетонитрила:метанола (90:10; без модификатора), 75% диоксида углерода при 10 мл/мин (объем впры-

ска=70 мкл ~ 24 мг/мл в смеси ацетонитрил: метанол (90:10)) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 86) (13,11 мг, 74%) в виде белого твердого вещества;

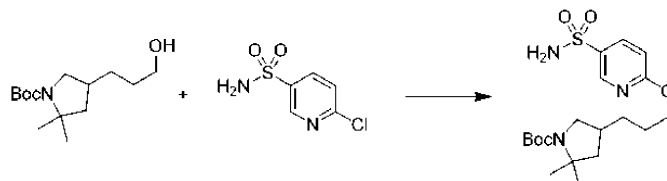
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.74 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.7 Гц, 1H), 8.08 (т, J=7.7 Гц, 1H), 8.01 (д, J=7.6 Гц, 1H), 7.78 (д, J=7.6 Гц, 1H), 7.64 (д, J=7.6 Гц, 1H), 6.92 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.12 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.32 (т, J=7.0 Гц, 2H), 2.87 (с, 2H), 2.84-2.77 (м, 1H), 2.67 (т, J=12.6 Гц, 1H), 2.16 (дд, J=11.5, 5.3 Гц, 1H), 2.08 (т, J=7.0 Гц, 2H), 1.98-1.85 (м, 2H), 1.61 (с, 1H), 1.53 (т, J=24.3 Гц, 8H), 1.45 (с, 1H), 1.03 (дд, J=12.9, 7.3 Гц, 1H), 0.96 (т, J=5.7 Гц, 2H), 0.92 (д, J=8.6 Гц, 1H), 0.89 (с, 2H), МС-ИЭР m/z расч. 632.23926, найдено 633.2 (M+1)⁺; Время удержания: 1.88 мин (способ ЖХ G), и

в качестве второго элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 87) (12.96 мг, 74%) в виде белого твердого вещества; МС-ИЭР m/z расч. 632.23926, найдено 633.2 (M+1)⁺; Время удержания: 1.92 мин (способ ЖХ G).

Пример 136: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,20-тетраазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5(10),6,8,19,22-гексаен-2,2,4-триона (соединение 90)

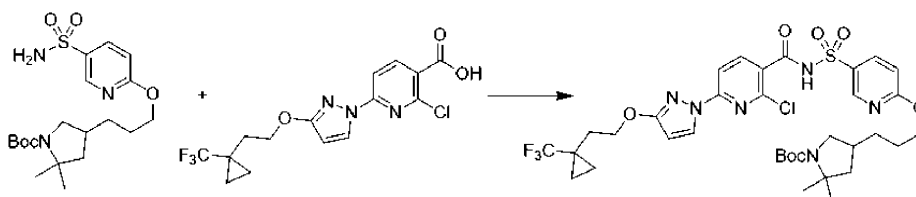


Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-[(5-сульфамойл-2-пиридил)окси]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



К трет-бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилату (400 мг, 1,554 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота в N,N-диметилформамиде (4,0 мл) порциями добавляли NaH (125 мг, 3,125 ммоль) (внимание: выделение газа) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем добавляли 6-хлорпиридин-3-сульфонамид (296 мг, 1,537 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 140 мин, затем добавляли NaH (62 мг, 1,550 ммоль) (внимание: выделение газа) и полученную смесь нагревали до 100°C после установки обратного холодильника в течение 20 ч. Добавляли еще 6-хлорпиридин-3-сульфонамида (145 мг, 0,750 ммоль, NaH (62 мг, 1,55 ммоль) и нагревали до 105°C в течение 20 ч. Затем смесь выливали в 1 н. лимонную кислоту и экстрагировали этилацетатом (2X). Объединенные органические фракции сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до желтого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 65% этилацетата в гексанах, чтобы получить трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(5-сульфамойл-2-пиридил)окси]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (50,36 мг, 8%). МС-ИЭР m/z расч. 413,19846, обнаружено 414,2 (M+1)⁺; Время удержания: 1,81 мин (способ ЖХ E).

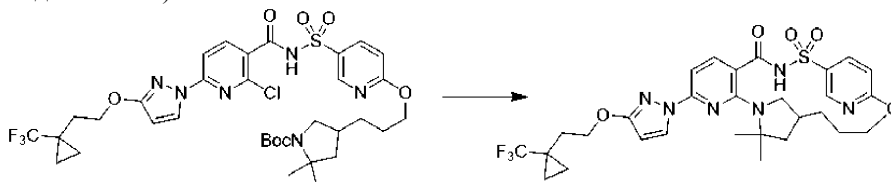
Стадия 2: трет-бутил 4-[3-[[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]окси]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (69 мг, 0,1836 ммоль) и карбонилдиимидазол (30 мг, 0,1850 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (1,108 мл) и перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил-

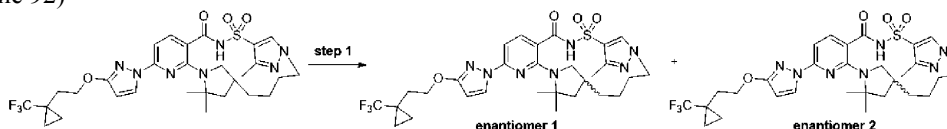
2,2-диметил-4-[3-[(5-сульфамойл-2-пиридил)окси]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (50,36 мг, 0,1218 ммоль), а затем 1,8-дизабикло[5.4.0]ундец-7-ен (50 мкл, 0,3343 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 18 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, а после - солевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 75% этилацетата в гексане, с получением в виде грязно-белого твердого вещества трет-бутил-4-[3-[[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]окси]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (71 мг, 76%). МС-ИЭР m/z расч. 770,2476, обнаружено 771,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,11 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 3: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,20-тетраазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5(10),6,8,19,22-гексаен-2,2,4-трион (соединение 90)



трет-Бутил 4-[3-[[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]окси]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (71 мг, 0,09206 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,5 мл) и к смеси добавляли хлористоводородную кислоту (4М в диоксане) (800 мкл 4 М, 3.200 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, повторно растворяли в этилацетате и затем добавляли водный 2 М карбонат натрия (5 мл), получая pH ~ 10. Органический слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), промывали солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении. Объединяли полученный материал и карбонат калия (69 мг, 0,4993 ммоль), фторид цезия (23 мг, 0,1514 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (1,5 мл) во флаконе, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 155°C и перемешивали в течение 24 ч. Охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и затем очищали препаративной хроматографией с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ (30-99% ацетонитрила в воде (5 мМ хлористоводородная кислота) с получением в виде грязно-белого твердого вещества 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,20-тетраазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(21),5(10),6,8,19,22-гексаен-2,2,4-трион (соединение 90) (3,95 мг, 7%). МС-ИЭР m/z расч. 634,2185, обнаружено 635,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2,27 мин (способ ЖХ Е).

Пример 137: получение 12,21,21-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) (соединение 91) и 12,21,21-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 2) (соединение 92)

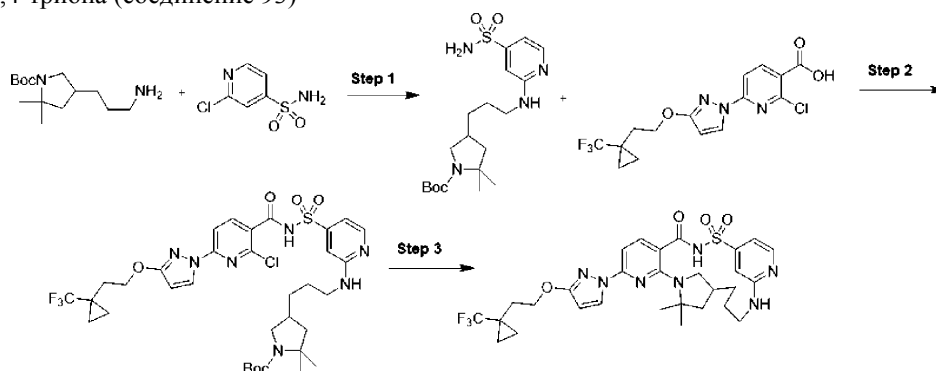


Стадия 1: 12,21,21-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 91) и 12,21,21-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 92)

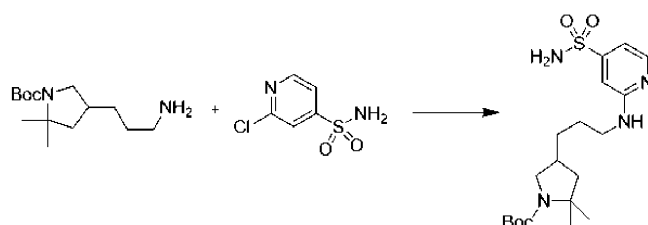
Рацемический 12,21,21-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (35 мг, 0,05506 ммоль) подвергали хиральному разделению СКЖ-хроматографией с использованием колонки Chiral Pak AS-H (250×10 мм), размер частиц 5 мкм с 20-30% метанолом (20 мМ NH₃) в подвижной фазе диоксида углерода, давая в качестве первого элюируемого энантиомера, 12,21,21-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 91) (12,1 мг, 69%); МС-ИЭР m/z расч. 635,2502, обнаружено 636,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 3,04 мин (способ ЖХ G) и в качестве второго элюируемого энантиомера 12,21,21-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-

пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 92) (8,9 мг, 51%); МС-ИЭР m/z расч. 635,2502, обнаружено 636,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 3,03 мин (метод ЖХ G).

Пример 138: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,20-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 93)

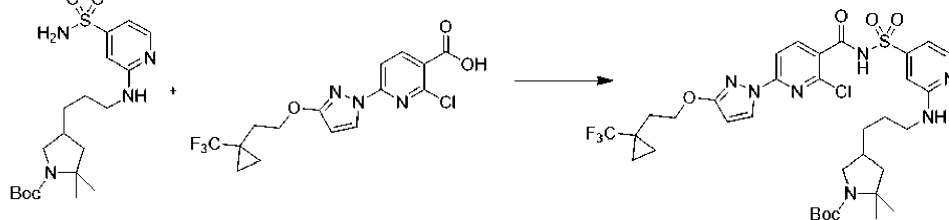


Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-[(4-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



Раствор 2-хлорпиридин-4-сульфонамида (300 мг, 1,557 ммоль), трет-бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (399,2 мг, 1,557 ммоль), трет-бутоксид натрия (224,4 мг, 2,335 ммоль) и хлор(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил]-палладия (II) (202,8 мг, 0,3114 ммоль) в диоксане (5,000 мл) дегазировали продувкой азотом, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя градиент от 100% дихлорметана до 20% метанола в дихлорметане, с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(4-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (175 мг, 27%, смесь 1:1 с трет-бутил-4-[3-[[бис(4-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилатом) в виде светло-коричневого липкого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС-ИЭР m/z расч. 412,21442, обнаружено 413,6 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,5 мин (способ ЖХ А).

Стадия 2: трет-бутил 4-[3-[[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат

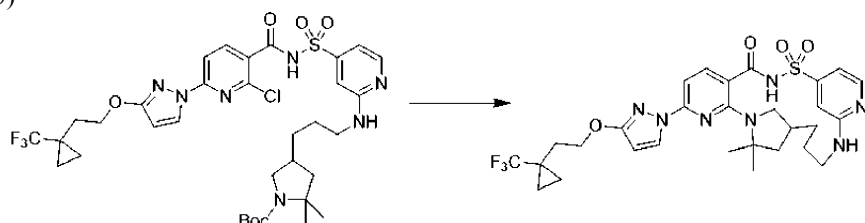


2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (154,8 мг, 0,4120 ммоль) и карбонилдиимидазол (66,81 мг, 0,4120 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (2,0 мл) и перемешивали в течение 90 мин при 50°C. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(4-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (85 мг, 0,2060 ммоль), а затем 1,8-дизабацикло[5.4.0]ундец-7-ен (47,04 мг, 46,21 мкл, 0,3090 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 18 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором хлорида аммония, с последующим промыванием соевым раствором. Органические фазы разделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный коричневый остаток очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя двойной градиент от 20% до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C) с

получением трет-бутил-4-[3-[[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (45,6 мг, 29%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.33-8.28 (м, 1H), 8.28-8.12 (м, 2H), 7.70 (дд, $J=8.2, 4.3$ Гц, 1H), 7.28 (д, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.21 (д, $J=16.4$ Гц, 1H), 5.95 (т, $J=2.7$ Гц, 1H), 4.39 (т, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.77-3.68 (м, 1H), 3.68-3.52 (м, 1H), 3.38 (с, 2H), 2.85 (т, $J=11.7$ Гц, 1H), 2.23-2.11 (м, 1H), 2.09 (т, $J=7.2$ Гц, 2H), 1.94-1.79 (м, 1H), 1.75-1.56 (м, 2H), 1.43 (с, 12H), 1.35 (с, 2H), 1.26 (с, 3H), 1.07-0.97 (м, 2H), 0.73 (с, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 769.2636, найдено 770.4 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0.77 мин (способ ЖХ А).

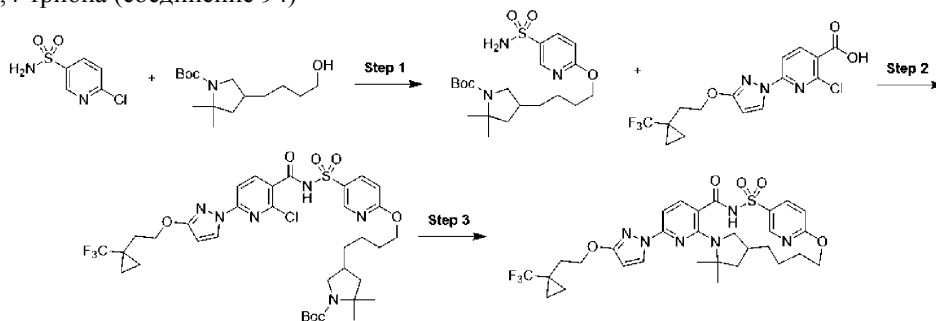
Стадия 3: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,20-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 93)



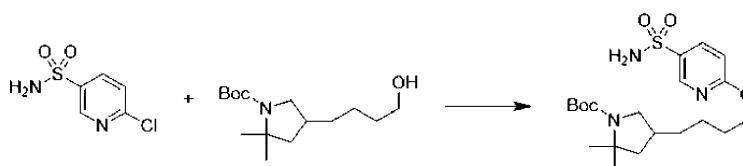
Раствор трет-бутил-4-[3-[[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,06491 ммоль) в дихлорметане (416,7 мкл) и трифторуксусную кислоту (74,01 мг, 49,67 мкл, 0,6491 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворители удаляли и остаток растворяли в этилацетате. Промывали 2 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, органический слой собирали, удаляли растворитель, затем сушили в вакууме. Полученный остаток растворяли в диметилсульфоксиде (2,500 мл), добавляли молекулярные сита 3 Å и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (29,58 мг, 0,1947 ммоль) и карбонат калия (26,91 мг, 0,1947 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 130°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали методом ВЭЖХ-МС с обратной фазой с использованием двойного градиента от 20% до 80% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (0,05% хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,20-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 93) (12,3 мг, 30%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.39-8.22 (м, 1H), 8.16 (с, 1H), 7.94 (с, 2H), 7.61 (с, 1H), 7.20 (с, 1H), 6.98 (с, 1H), 5.91 (с, 1H), 4.37 (с, 2H), 3.47 (д, $J=13.7$ Гц, 2H), 3.01 (д, $J=43.7$ Гц, 2H), 2.20 (с, 1H), 2.08 (т, $J=7.1$ Гц, 3H), 1.86 (с, 2H), 1.71 (с, 2H), 1.65 (с, 3H), 1.61 (с, 3H), 1.30 (д, $J=39.7$ Гц, 2H), 1.05-0.98 (м, 2H), 0.74 (с, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 633.2345, найдено 634.4 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 1.75 мин (способ ЖХ В).

Пример 139: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-19-окса-2 λ^6 -тиа-3,9,11,21-тетраазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 94)



Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[4-[(5-сульфамойл-2-пиридил)окси]бутил]пирролидин-1-карбоксилат

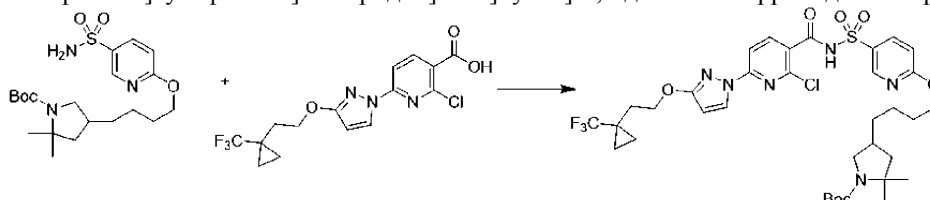


К трет-бутил-4-(4-гидроксибутил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилату (800 мг, 2,948 ммоль)

при перемешивании в атмосфере азота в N,N-диметилформамиде (8 мл) порциями добавляли NaN (240 мг, 6,001 ммоль) (внимание: выделение газа) во флаконе объемом 20 мл, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем добавляли 6-хлорпиридин-3-сульфонамид (570 мг, 2,959 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли NaN (120 мг, 3,000 ммоль) (внимание: выделение газа), флакон закрывали и полученную смесь нагревали до 100°C в течение 20 ч. Добавляли дополнительно 6-хлорпиридин-3-сульфонамид (145 мг, 0,750 ммоль) и NaN (62 мг, 1,55 ммоль) и нагревали до 105°C в течение 48 ч. Затем смесь выливали в 1 н. лимонную кислоту и экстрагировали этилацетатом (2X). Объединенные органические фракции сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до желтого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 65% этилацетата в гексанах с последующей второй очисткой на силикагеле с использованием градиента от 100% дихлорметана до 15% метанола в дихлорметане с получением в виде прозрачного вязкого масла трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-[(5-сульфамойл-2-пиридил)окси]бутил]пирролидин-1-карбоксилата (335 мг, 27%).

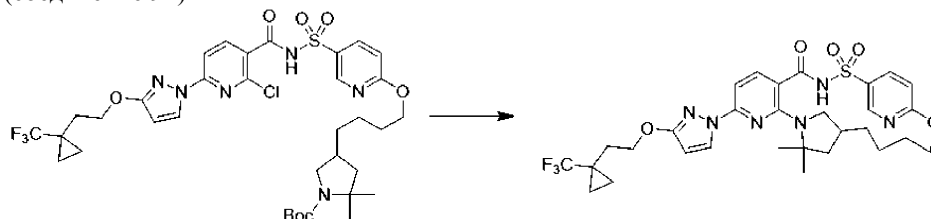
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.54 (д, J=2.1 Гц, 1H), 8.10-7.95 (м, 1H), 7.44 (д, J=6.2 Гц, 2H), 6.98 (д, J=8.8 Гц, 1H), 4.32 (т, J=6.6 Гц, 2H), 3.55 (дд, J=17.1, 6.9 Гц, 1H), 2.78 (к, J=10.5 Гц, 1H), 2.19-2.01 (м, 1H), 1.95-1.80 (м, 1H), 1.76-1.68 (м, 2H), 1.44 (д, J=12.1 Гц, 2H), 1.40-1.36 (м, 12H), 1.32 (д, J=17.3 Гц, 3H), 1.24 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 427,21408, обнаружено 428,2 (M+1)⁺; время удержания: 1,87 мин (способ ЖХ E).

Стадия 2: трет-бутил 4-[4-[[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]окси]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (437,0 мг, 1,163 ммоль) и карбонилдиимидазол (190,0 мг, 1,172 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (7,260 мл) и перемешивали в течение 90 мин при 50°C. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-[(5-сульфамойл-2-пиридил)окси]бутил]пирролидин-1-карбоксилат (330 мг, 0,7718 ммоль), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (322,6 мг, 316,9 мкл, 2,119 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 55% этилацетата в гексанах с последующей второй очисткой на силикагеле с использованием градиента от 100% дихлорметана до 15% метанола в дихлорметане с получением светло-желтого твердого вещества, трет-бутил 4-[4-[[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]окси]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (350 мг, 58%). МС-ИЭР m/z расч. 784,2633, обнаружено 785,2 (M+1)⁺; время удержания: 2,19 мин (способ ЖХ G).

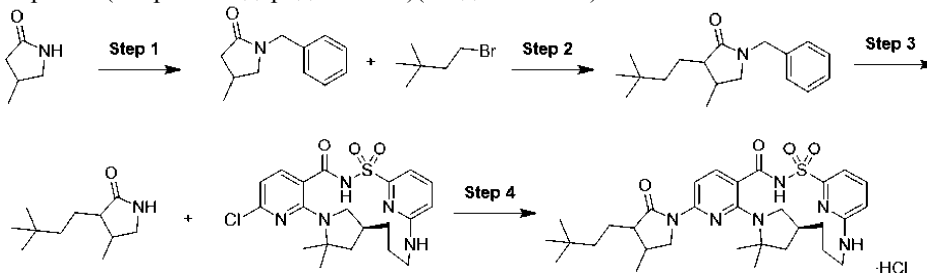
Стадия 3: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-1H-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,21-тетраазатетрацикло[18.2.2.11.1,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 94)



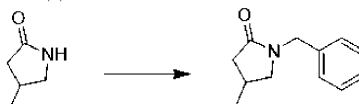
трет-Бутил 4-[4-[[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]окси]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (350 мг, 0,4457 ммоль) растворяли в дихлорметане (7,5 мл) и к смеси добавляли хлористоводородную кислоту (4,0 мл 4 М в диоксан, 16,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, повторно растворяли в этилацетате и затем добавляли водный 2 М карбонат натрия (5 мл), получая pH ~ 10. Экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), объединяли органические слои, промывали соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении. Объединяли полученный материал и карбонат калия (310 мг, 2,243 ммоль), фторид цезия (105 мг, 0,6912 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (7,5 мл) во флаконе, продутом азотом, закрывали крышкой, нагревали до 150°C и перемешивали в течение 20

ч. Охлаждали до комнатной температуры и смесь фильтровали, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия а после - соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 55% этилацетата в гексанах с получением в виде грязно-белого твердого вещества 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,21-тетраазатетрацикло[18.2.2.1¹¹,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 94) (76,3 мг, 26%). МС-ИЭР m/z расч. 648,2342, обнаружено 649,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,41 мин (способ ЖХ Е).

Пример 140: получение (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутил)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (хлористоводородная соль)(соединение 97)



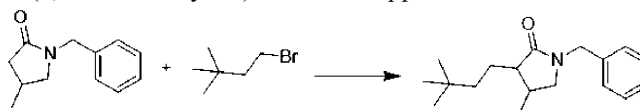
Стадия 1: 1-бензил-4-метилпирролидин-2-он



В колбу на 100 мл загружали в атмосфере азота 4-метилпирролидин-2-он (1,52 г, 15,33 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (30 мл). Смесь охлаждали на ледяной бане и небольшими порциями добавляли NaH (811,9 мг 60% масс, 20,30 ммоль). Было замечено значительное пенообразование и реакция превратилась в трудно перемешиваемую суспензию. Перемешивание облегчали добавлением дополнительного количества тетрагидрофурана (10 мл). Смесь перемешивали на охлаждающей бане 1,5 часа. Бензилбромид (2,2 мл, 18,50 ммоль) добавляли по каплям через шприц. Смесь перемешивали на охлаждающей бане, которой давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Через 29 ч реакционную смесь выливали в лед/воду. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×75 мл), органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворители выпаривали. Остаток растворяли в дихлорметане и очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента этилацетата (от 0% до 100%) в гексане, получая 1-бензил-4-метилпирролидин-2-он (2,52 г, 87%) в виде слегка коричневого масла.

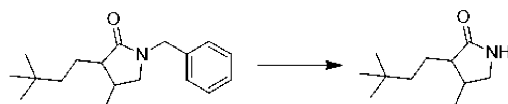
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.37-7.17 (m, 5H), 4.44 (с, 2H), 3.36 (дд, J=9.6, 7.7 Гц, 1H), 2.82 (дд, J=9.6, 6.0 Гц, 1H), 2.61 (дд, J=16.6, 8.6 Гц, 1H), 2.40 (ddtd, J=8.6, 7.8, 6.9, 6.0 Гц, 1H), 2.08 (дд, J=16.6, 6.9 Гц, 1H), 1.07 (д, J=6.8 Гц, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 189.11537, найдено 190.1 (M+1)⁺; Время удержания: 1.16 мин (способ ЖХ В).

Стадия 2: 1-бензил-3-(3,3-диметилбутил)-4-метил-пирролидин-2-он



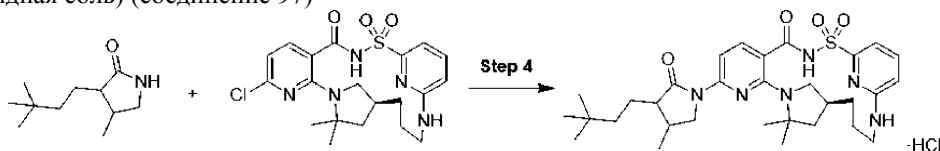
Круглодонную колбу на 100 мл сушили с помощью теплового пистолета в вакууме и заполняли азотом. В колбу загружали 1-бензил-4-метилпирролидин-2-он (542 мг, 2,864 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (8 мл). После охлаждения до -78°C по каплям добавляли раствор n-бутиллития (1,3 мл, 2,5 М в гексане, 3,250 ммоль), вызывая образование красного раствора. После перемешивания при -78°C в течение 30 мин по каплям добавляли 1-бром-3,3-диметилбутан (450 мкл, 3,195 ммоль). Смесь перемешивали на охлаждающей бане, которой затем давали медленно нагреться до комнатной температуры. Через 22 ч смесь гасили добавлением насыщенного водного хлорида аммония (50 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Колоночная хроматография на силикагеле с использованием градиента от 0% до 40% этилацетата в гексанах дала 1-бензил-3-(3,3-диметилбутил)-4-метилпирролидин-2-он (342 мг, 44%) в виде бесцветного масла. МС-ИЭР m/z расч. 273,20926, обнаружено 274,2 (M+1)⁺; время удержания: 2,03 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: 3-(3,3-диметилбутил)-4-метил-пирролидин-2-он



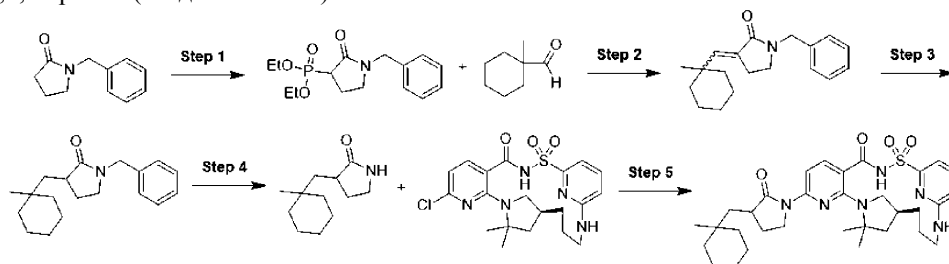
В продуваемую азотом колбу на 50 мл, загруженную 1-бензил-3-(3,3-диметилбутил)-4-метилпирролидин-2-оном (342 мг, 1,251 ммоль), добавляли пропан-1-амин (6 мл) и этан-1,2-диамин (500 мкл, 7,479 ммоль). Раствор охлаждали до -30°C и добавляли полоску литевой проволоки (6 см, разрезанную на 6 более мелких кусочков и промытую гексаном для удаления излишка масла). Колбу снова снабжали перегородкой, и реакционную смесь энергично перемешивали при небольшом нагревании до -20°C . В конечном итоге вокруг литевой проволоки образовалась синяя окраска, которая на короткое время перешла в раствор, и реакционной смеси давали возможность перемешиваться до тех пор, пока раствор не окрасился окончательно в темно-синий цвет (~ 20 мин). Добавляли воду (~ 15 мл), крупные куски лития удаляли, смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 мин. Неочищенную смесь экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного 3-(3,3-диметилбутил)-4-метилпирролидин-2-она (388 мг, 169%) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 183,16231, обнаружено 184,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,43 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутил)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (соединение 97)

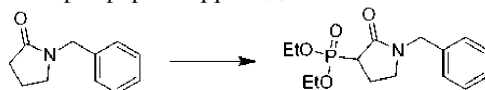


Во флакон, заполненный неочищенным 3-(3,3-диметилбутил)-4-метилпирролидин-2-оном (22 мг, 0,1200 ммоль), добавляли (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (25 мг, 0,05373 ммоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)дифенилфосфан (8 мг, 0,01383 ммоль), (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он; палладий (13 мг, 0,01420 ммоль), Cs_2CO_3 (23 мг, 0,07059 ммоль) и диоксан (1 мл). Свободное пространство над продуктом продували азотом, пробирку закрывали и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры неочищенную смесь разбавляли этилацетатом (~ 30 мл) и промывали 1,0 М водной лимонной кислотой (5 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток растворяли в минимальном количестве диметилсульфоксида (0,4-1 мл) и подвергали очистке с помощью ВЭЖХ (C_{18} обращенно-фазовая, от 1% до 99% ацетонитрила в воде с модификатором хлористоводородной кислотой). Затем чистые фракции концентрировали *in vacuo* и остаток дополнительно очищали хроматографией на силикагеле (от 0% до 70% этилацетата в гексанах), получая (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутил)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (соединение 97) (2 мг, 6%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 596,31445, обнаружено 597,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,32 мин (способ ЖХ В).

Пример 141: получение (14S)-12,12-диметил-8-{3-[(1-метилциклогексил)метил]-2-оксопирролидин-1-ил}-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 101)



Стадия 1: 1-бензил-3-диэтоксифосфорилпирролидин-2-он

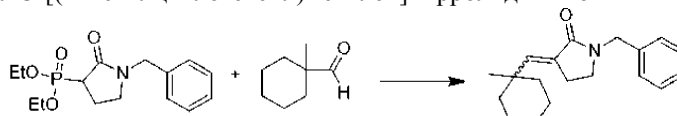


В колбе на 250 мл к перемешиваемому раствору LDA (30 мл 2,0 М, 60,00 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (140 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли раствор 1-бензилпирролидин-2-она (5,000 г, 28,53 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (5 мл) по каплям в течение 5 мин. Оранжевый раствор переме-

шивали в течение 1 ч и по каплям в течение 5 мин добавляли раствор 1-[хлор(этокси)фосфорил]оксиэтана (5,170 г, 29,96 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (5 мл). Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч. Реакцию гасили холодной водой со льдом (50 мл) и подкисляли примерно до pH 2,0 добавлением водной 1,0 М хлористоводородной кислоты. Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (8,74 г). Очистка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (сначала была предпринята попытка с использованием от 10% до 100% этилацетата в гексане в течение 40 мин, но материал не вышел, а затем для элюирования продукта использовали метанол от 0 до 10% в CH₂Cl₂) дала желаемый 1-бензил-3-диэтоксифосфорилпирролидин-2-он (3,31 г, 37%) в виде оранжевого вязкого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.38-7.31 (м, 2H), 7.31-7.25 (м, 1H), 7.25-7.21 (м, 2H), 4.49 (дд, J=15.1, 1.4 Гц, 1H), 4.30 (д, J=15.1 Гц, 1H), 4.15-3.98 (м, 4H), 3.31-3.14 (м, 3H), 2.34-2.19 (м, 1H), 2.19-2.04 (м, 1H), 1.22 (two sets of t, J=7.2 Гц, 6H). MS-ИЭР m/z расч. 311,12863, обнаружено 312,2 (M+1)⁺; время удержания: 0,93 мин (способ ЖХ В).

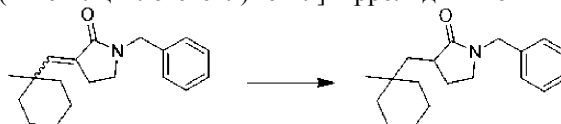
Стадия 2: 1-бензил-3-[(1-метилциклогексил)метил]пирролидин-2-он



В колбе на 50 мл к перемешиваемому раствору 1-бензил-3-диэтоксифосфорилпирролидин-2-она (300 мг, 0,9637 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) добавляли гидрид натрия (42,40 мг, 47,11 мкл, 1,060 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) тремя порциями (для уменьшения выделения газа) при 5°C (баня с ледяной водой) в атмосфере азота. После перемешивания в течение 10 мин, по каплям в течение 3 мин добавляли раствор 1-метилциклогексанкарбальдегида (182,5 мг, 1,446 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (2 мл). Затем перемешивали при этой температуре в течение 3 ч и гасили насыщенным раствором NH₄Cl (15 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали водой (15 мл) и солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного олефинового продукта. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 5-60% этилацетатом в гексане.

Изомеры E и Z элюировались вместе. Удаление летучих компонентов дает 1-бензил-3-[(1-метилциклогексил)метил]пирролидин-2-он (265 мг, 97%) в виде желтого вязкого масла и смеси изомеров E и Z. MS-ИЭР m/z расч. 283,1936, обнаружено 284,2 (M+1)⁺; время удержания: 1,98 мин (способ ЖХ В).

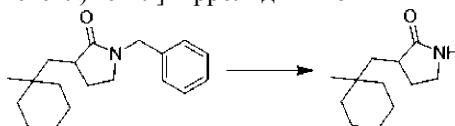
Стадия 3: 1-бензил-3-[(1-метилциклогексил)метил]пирролидин-2-он



В трехгорлую колбу на 50 мл в атмосфере азота загружали 1-бензил-3-[(1-метилциклогексил)метил]пирролидин-2-он (260 мг, 0,9174 ммоль) в виде смеси изомеров E и Z и безводного метанола (15 мл). Колбу продували азотом, затем добавляли палладий (100 мг, 0,09397 ммоль, 10% на активированном угле) в атмосфере азота и перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при 50°C в течение 2 дней. Реакционной смеси давали остыть до температуры окружающей среды, и колбу продували водородом, затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного 1-бензил-3-[(1-метилциклогексил) метил]пирролидин-2-она (138 мг, 53%) в виде коричневой смолы, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS-ИЭР m/z расч. 285,20926, обнаружено 286,3 (M+1)⁺; время удержания: 1,98 мин (способ ЖХ В).

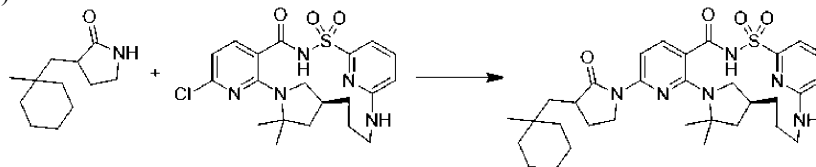
Стадия 4: 3-[(1-метилциклогексил)метил]пирролидин-2-он



В колбу на 50 мл загружали в атмосфере азота 1-бензил-3-[(1-метилциклогексил) метил]пирролидин-2-он (164 мг, 0,5746 ммоль), пропан-1-амин (5 мл) и этан-1,2-диамин (250 мкл, 3,740 ммоль) в указанном порядке при температуре окружающей среды. Раствор охлаждали до -35°C (баня сухой лед-ацетон, куда периодически добавляли 1 или 2 поддона с сухим льдом для поддержания постоянной температуры) и сразу добавляли литий (40 мг, 5,763 ммоль, проволока, кратковременно промытая гексаном, затем свежесрезанная на мелкие кусочки). Синий цвет начал развиваться вокруг маленьких кусочков лития, а окончательное окрашивание в темно-синий цвет произошло через 1 час. Реакцию гаси-

ли насыщенным хлоридом аммония (5 мл) при -35°C , и реакционной смеси давали возможность нагреться до температуры окружающей среды. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и водный остаток экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. После сушки в вакууме неочищенный 3-[(1-метилциклогексил)метил]пирролидин-2-он (78 мг, 70%) получали в виде белого полутвердого вещества и использовали без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 195,16231, обнаружено 196,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,47 мин (способ ЖХ В).

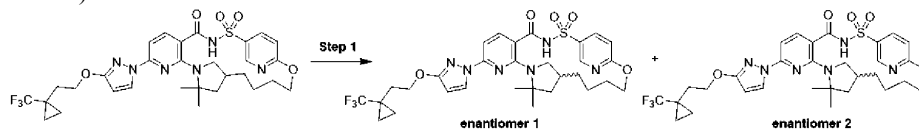
Стадия 5: (14S)-12,12-диметил-8-{3-[(1-метилциклогексил)метил]-2-оксопирролидин-1-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 101)



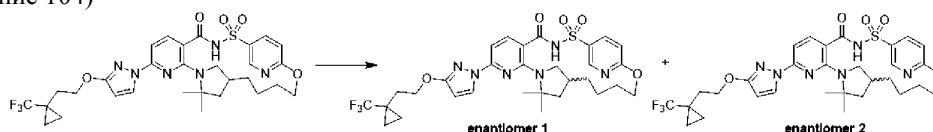
В ампулу объемом 4 мл загружали (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (25 мг, 0,05373 ммоль), 3-[(1-метилциклогексил)метил]пирролидин-2-он (10 мг, 0,05120 ммоль), Pd₂(dba)₃ (8 мг, 0,008736 ммоль), ксантофос (5 мг, 0,008641 ммоль), карбонат цезия (87,52 мг, 0,2686 ммоль) и безводный диоксан (0,4 мл). Смесь продували азотом в течение 1-2 мин, закрывали крышкой и перемешивали при 120^oC в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли диметилсульфоксидом (1000 мкл), микрофильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1% до 99% за 15 мин) и хлористоводородной кислоты в качестве модификатора. Чистые фракции собирали и объединяли, добавляли немного солевого раствора и упаривали органические растворители. Продукт экстрагировали дихлорметаном, и органическую фазу сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали. Выпаривание фильтрата давало 10 мг твердого вещества. Продукт дополнительно очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент метанола (от 0% до 5% за 30 мин) в дихлорметане, получая (14S)-12,12-диметил-8-{3-[(1-метилциклогексил)метил]-2-оксопирролидин-1-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 101) (6,4 мг, 19%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.41 (с, 1H), 7.68 (дд, J=8.5, 1.4 Гц, 1H), 7.61-7.47 (м, 2H), 7.04 (д, J=7.1 Гц, 1H), 6.97 (уширенный д, J=9.0 Гц, 1H), 6.70 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.11-3.65 (м, 3H), 3.10 (ушир. с, 1H), 2.94 (д, J=13.3 Гц, 1H), 2.75-2.57 (м, 2H), 2.43-2.28 (м, 1H), 2.10 (ушир. с, 1H), 2.02-1.93 (м, 1H), 1.89-1.64 (м, 3H), 1.64-1.37 (м, 13H), 1.35-1.10 (м, 8H), 0.89 (д, J=1.7 Гц, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 608,31445, обнаружено 609,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,34 мин (способ ЖХ В).

Пример 142: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,21-тетраазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 103) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,21-тетраазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 104)



Стадия 1: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,21-тетраазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 103) и 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,21-тетраазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 104)

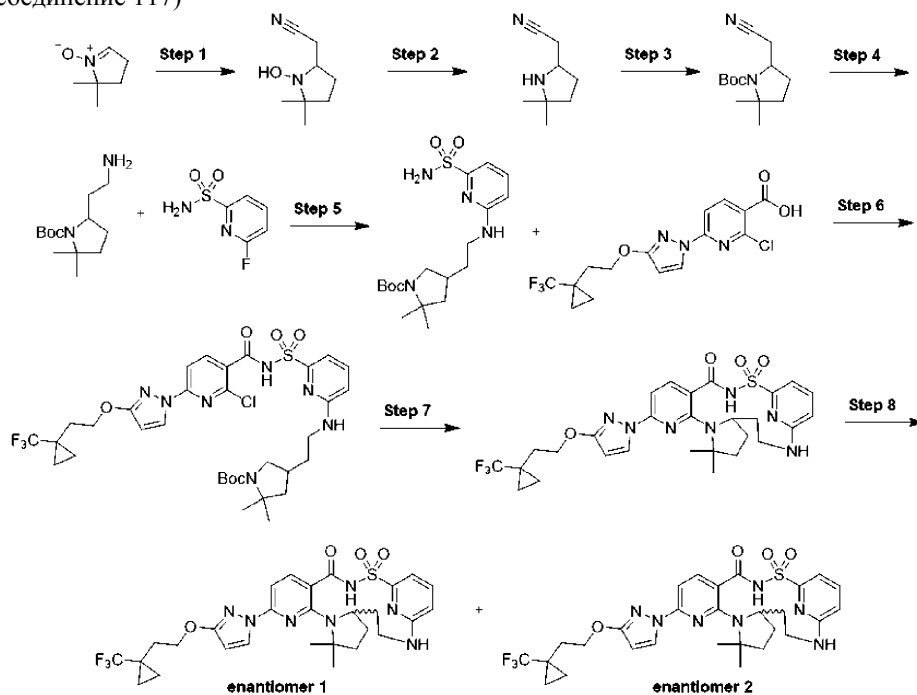


Рацемический 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,21-тетраазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (71 мг, 0,1095 ммоль) подвергали воздействию хирального разделения с помощью СКЖ-

хроматографии с использованием ChiralCel OD-H (колонка 250×10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 42% ацетонитрила/метанола (90:10)/58% диоксида углерода при 10 мл/мин в течение 8,0 мин (объем ввода=70 мкл раствора 24 мг/мл в ацетонитриле/метаноле (90:10) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,21-тетраазатетрацикло[18.2.2.1¹¹,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 103) (19,77 мг, 56%) в виде белого твердого вещества; МС-ИЭР m/z расч. 648,2342, обнаружено 649,2 (M+1)⁺; Время удерживания: 2,38 мин (способ ЖХ Е) и в качестве второго элюируемого энантиомера 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]токсид}-1H-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,21-тетраазатетрацикло[18.2.2.1¹¹,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 104) (20,25 мг, 57%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.46 (с, 1H), 8.77 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.8 Гц, 2H), 7.88 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.03 (д, J=8.7 Гц, 1H), 6.92 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.11 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 2.41 (дд, J=8.3, 5.3 Гц, 1H), 2.07 (т, J=7.0 Гц, 3H), 2.04-1.98 (м, 1H), 1.73 (д, J=6.4 Гц, 2H), 1.67 (дд, J=7.9, 4.9 Гц, 1H), 1.64-1.55 (м, 1H), 1.51 (д, J=11.5 Гц, 9H), 1.16 (дд, J=9.6, 1.7 Гц, 1H), 1.06-0.97 (м, 1H), 0.95 (д, J=4.3 Гц, 2H), 0.88 (с, 2H), 0.86-0.77 (м, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 648,2342, обнаружено 649,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,38 мин (способ ЖХ Е).

Пример 143: получение 8,8-диметил-12-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-18λ⁶-тиа-2,9,11,17,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.05,9.010,15]трикоза-1(23),10(15),11,13,19,21-гексаен-16,18,18-триона (соединение 108), 8,8-диметил-12-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-18λ⁶-тиа-2,9,11,17,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.05,9.010,15]трикоза-1(23),10(15),11,13,19,21-гексаен-16,18,18-триона (энантиомер 1) (соединение 116) и 8,8-диметил-12-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-18λ⁶-тиа-2,9,11,17,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.05,9.010,15]трикоза-1(23),10(15),11,13,19,21-гексаен-16,18,18-триона (энантиомер 2) (соединение 117)



Стадия 1: 2-(1-гидрокси-5,5-диметил-пирролидин-2-ил)ацетонитрил

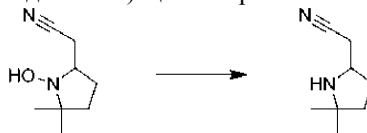


Н-бутиллитий (127 мл 2,5 М, 317,5 ммоль) добавляли по каплям к сухому тетрагидрофурану (270 мл), охлажденному до -78°C. Во время добавления внутренняя температура поддерживалась ниже -65°C. Затем медленно добавляли ацетонитрил (13,13 г, 16,7 мл, 319,8 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C. Белый осадок литированного ацетонитрила наблюдался после добавления половины ацетонитрила. Через 30 мин при -78°C добавляли раствор 2,2-диметил-1-оксидо-3,4-дигидропиррол-1-ия (11,20 г, 99 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (15 мл) с такой скоростью, что внутренняя температура не поднималась выше -70°C. Желтую суспензию перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония (150 мл). После нагревания до комнатной температуры два

слоя разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого 2-(1-гидрокси-5,5-диметилпирролидин-2-ил)ацетонитрила (17 г, ~ 80%). % чистоты по ^1H ЯМР, выход 89%) в качестве коричневого масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

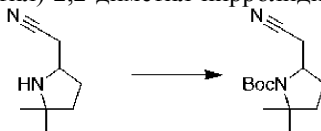
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1.04 (с, 3H), 1.18 (с, 3H), 1.48-1.67 (m, 3H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.59 (д, $J=5.2$ Гц, 2H), 3.17-3.26 (m, 1H), 4.59 (br. s., 1H).

Стадия 2: 2-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)ацетонитрил



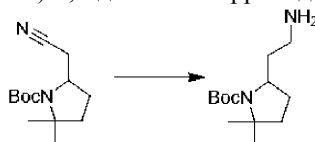
Цинк (4,9 г, 0,6869 ммоль, 74,935 ммоль) добавляли несколькими порциями к раствору 2-(1-гидрокси-5,5-диметилпирролидин-2-ил)ацетонитрила (1,8 г, 8,1707 ммоль) в уксусной кислоте (21 мл) на бане со льдом и водой и оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры, энергично перемешивали и нагревали до 30°C в течение 6 ч. Неочищенную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт, который нейтрализовали 5% бикарбонатом натрия (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 2-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)ацетонитрила (0,9 г, 70%) в виде бледно-желтого полутвердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 138,1157, обнаружено 139,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,312 мин (способ ЖХ I).

Стадия 3: трет-бутил 5-(цианометил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



Ди-трет-бутилдикарбонат (17,4 г, 18,32 ммоль, 79,73 ммоль) добавляли к раствору 2-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)ацетонитрила (12 г, чистота 51%, 44,28 ммоль) и триэтиламина (8,712 г, 12 ммоль, 86,10 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0% до 20% этилацетата в гептанах, с получением трет-бутил-5-(цианометил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (9,5 г, 63%) в виде светло-желтого масла. МС-ИЭР m/z расч. 238,326, обнаружено 261,2 ($M+Na$)⁺; время удержания: 2,12 мин (способ ЖХ I).

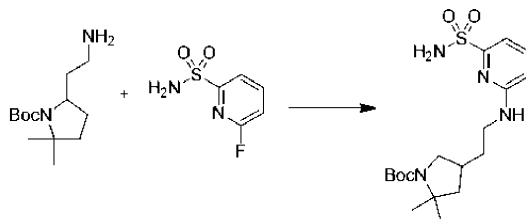
Стадия 4: трет-бутил 5-(2-аминоэтил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу на 250 мл загружали трет-бутил-5-(цианометил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (9,1 г, 38,2 ммоль), аммиак (10 мл 7 М раствора в метаноле, 70 ммоль), метанол (70 мл) и никель Ренея (суспензия в воде, примерно 4 г, взято шпателем без точного взвешивания). Смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре до 1 атмосферы H_2 (баллон) в течение трех дней. Дополнительно добавляли никель Ренея (суспензия в воде, примерно 6 г, взятая шпателем без точного взвешивания) и аммиак (10 мл 7 М раствора в метаноле, 70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита, промывая этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла, которое представляло собой трет-бутил-5-(2-аминоэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (8,16 г, выход 83%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) ppm 1.16-1.34 (m, 3H), 1.34-1.59 (m, 16H), 1.63-2.00 (m, 4H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.73-3.90 (m, 0.3H), 3.90-4.05 (m, 0.6H). Наблюдались два ротамера. МС-ИЭР m/z расч. 242,358, обнаружено 243,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,74 мин (способ ЖХ H).

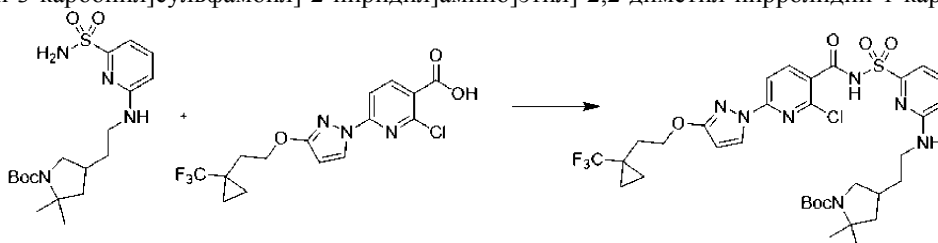
Стадия 5: трет-бутил 2,2-диметил-5-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-5-(2-аминоэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (500,0 мг, 2,063 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли 6-фторпиридин-2-сульфонамид (302,8 мг, 1,719 ммоль), а затем карбонат калия (712,9 мг, 5,158 ммоль). Колбу закрывали перегородками и нагревали при 90°C в атмосфере азота на масляной бане в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением трет-бутил-2,2-диметил-5-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилата (428 мг, 62%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.48 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.18 (дд, J=7.2, 3.3 Гц, 1H), 6.53 (д, J=8.4 Гц, 1H), 5.68 (д, J=5.8 Гц, 1H), 5.50 (с, 2H), 4.00 (к, J=6.6 Гц, 1H), 3.48 (дк, J=13.0, 6.9 Гц, 1H), 3.20-3.06 (м, 1H), 2.03-1.86 (м, 1H), 1.77 (т, J=5.3 Гц, 1H), 1.59 (дк, J=14.4, 7.1 Гц, 1H), 1.46 (с, 9H), 1.39 (с, 3H), 1.28 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 398.19876, найдено 399.24 (M+1)⁺; Время удержания: 0.63 мин (способ ЖХ А).

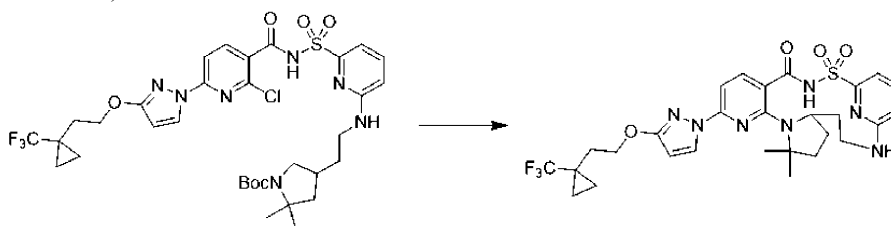
Стадия 6: трет-бутил 5-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (237,6 мг, 0,6323 ммоль) и карбонилдиимидазол (102,5 мг, 0,6323 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (3,0 мл) и перемешивали в течение 90 мин при 50°C. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-5-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилат (210 мг, 0,5269 ммоль), а затем 1,8-диазабициклоид [5.4.0]ундец-7-ен (120,3 мг, 118,2 мкл, 0,7904 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором хлорида аммония, а затем солевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% дихлорметана до 20% метанола в дихлорметане с получением трет-бутил 5-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (321 мг, 81%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.22 (с, 1H), 8.14 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.54 (д, J=14.9 Гц, 2H), 7.39 (д, J=19.1 Гц, 1H), 6.54 (с, 1H), 6.06 (с, 1H), 5.89 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.36 (т, J=7.2 Гц, 2H), 3.90 (с, 1H), 3.29 (с, 1H), 3.09 (с, 1H), 2.08 (т, J=7.3 Гц, 2H), 1.86 (с, 4H), 1.69 (с, 1H), 1.52 (с, 1H), 1.37 (д, J=37.2 Гц, 12H), 1.22 (с, 3H), 1.06-0.99 (м, 2H), 0.78-0.70 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 755,248, обнаружено 756,2 (M+1)⁺; Время удержания: 0,87 мин (метод ЖХ А).

Стадия 7: 8,8-диметил-12-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-18λ⁶-тиа-2,9,11,17,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.05,9.010,15]трикоза-1(23),10(15),11,13,19,21-гексаен-16,18,18-трион (соединение 108)

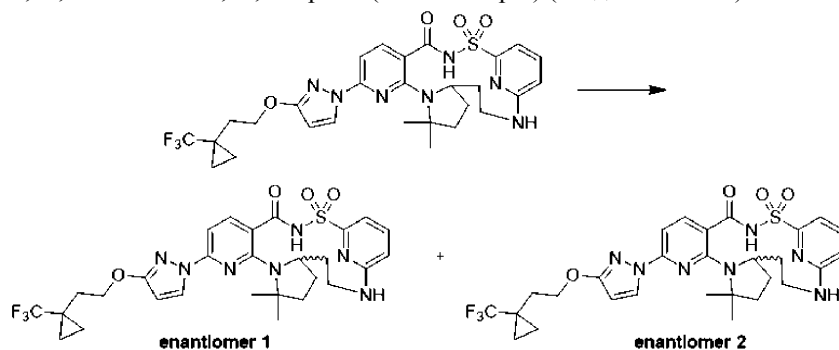


Раствор трет-бутил-5-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (320 мг, 0,4231 ммоль) в дихлорметане (2,667 мл) и трифторуксусной кислоте (482,4 мг, 323,8 мкл, 4,231

ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворители удаляли и остаток растворяли в этилацетате. Промывали 2 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, органический слой собирали, растворитель удаляли, а остаток сушили в вакууме. Вышеуказанный остаток растворяли в диметилсульфоксиде (5 мл), добавляли молекулярные сита 3 Å и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (192,8 мг, 1,269 ммоль) и карбонат калия (175,4 мг, 1,269 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и слой целита промывали этилацетатом. Фильтрат снова промывали солевым раствором и растворитель удаляли. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением 8,8-диметил-12-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-18λ⁶-тиа-2,9,11,17,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.05,9.010,15]трикоза-1(23),10(15),11,13,19,21-гексаен-16,18,18-триона (соединение 108) (145 мг, 55%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 13.95 (с, 1H), 8.50 (с, 1H), 8.24 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.63 (с, 1H), 7.52 (дд, J=8.3, 7.3 Гц, 1H), 7.28 (д, J=7.3 Гц, 1H), 6.49 (д, J=8.3 Гц, 1H), 5.96 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.85 (с, 1H), 4.42 (т, J=7.1 Гц, 2H), 4.24 (с, 1H), 3.01 (с, 2H), 2.59 (д, J=19.1 Гц, 1H), 2.32 (с, 1H), 2.10 (т, J=7.1 Гц, 2H), 1.91 (с, 2H), 1.60 (с, 3H), 1.13 (с, 3H), 1.06-1.00 (м, 2H), 0.77-0.70 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 619.2189, найдено 620.06 (M+1)⁺; Время удержания: 1.87 мин (способ ЖХ В).

Стадия 8: 8,8-диметил-12-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-18λ⁶-тиа-2,9,11,17,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.05,9.010,15]трикоза-1(23),10(15),11,13,19,21-гексаен-16,18,18-трион (энантиомер 1) (соединение 116) и 8,8-диметил-12-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-18λ⁶-тиа-2,9,11,17,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.05,9.010,15]трикоза-1(23),10(15),11,13,19,21-гексаен-16,18,18-трион (энантиомер 2) (соединение 117)



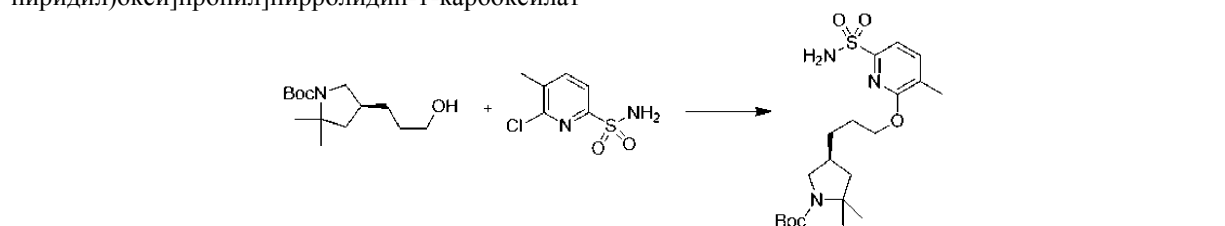
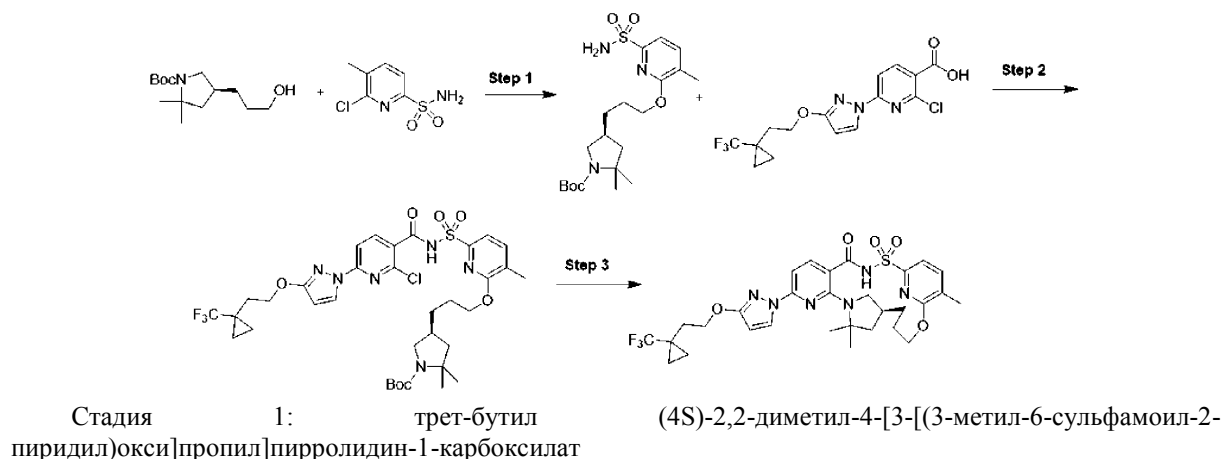
Рацемический 8,8-диметил-12-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-18λ⁶-тиа-2,9,11,17,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.05,9.010,15]трикоза-1(23),10(15),11,13,19,21-гексаен-16,18,18-трион (соединение 108) (145 мг) подвергали хиральному разделению методом СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 25% ацетонитрила/метанола (90:10)/75% диоксида углерода при 70 мл/мин (объем впрыска=500 мкл раствора 32 мг/мл в ацетонитриле/метаноле (90:10)) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 8,8-диметил-12-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-18λ⁶-тиа-2,9,11,17,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.05,9.010,15]трикоза-1(23),10(15),11,13,19,21-гексаен-16,18,18-трион (энантиомер 1) (соединение 116) (46,5 мг, 34%);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 13.88 (с, 1H), 8.50 (с, 1H), 8.24 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.64 (с, 1H), 7.52 (дд, J=8.4, 7.3 Гц, 1H), 7.28 (с, 1H), 6.50 (д, J=8.3 Гц, 1H), 5.96 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.89 (с, 1H), 4.48-4.38 (м, 2H), 4.24 (с, 1H), 3.01 (с, 2H), 2.59 (д, J=23.4 Гц, 1H), 2.32 (с, 1H), 2.11 (т, J=7.1 Гц, 2H), 1.92 (brs, 2H), 1.61 (д, J=6.7 Гц, 6H), 1.14 (brs, 2H), 1.07-1.00 (м, 2H), 0.79-0.71 (м, 2H), МС-ИЭР m/z расч. 619.2189, найдено 620.1 (M+1)⁺; Время удерживания: 1,86 мин (метод ЖХ В), и

в качестве второго элюируемого энантиомера 8,8-диметил-12-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-18λ⁶-тиа-2,9,11,17,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.05,9.010,15]трикоза-1(23),10(15),11,13,19,21-гексаен-16,18,18-трион (энантиомер 2) (соединение 117) (66,1 мг, 50%);

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 13.87 (с, 1H), 8.50 (с, 1H), 8.25 (с, 1H), 7.63 (с, 1H), 7.54 (с, 1H), 7.28 (с, 1H), 6.52 (с, 1H), 5.96 (с, 1H), 4.81 (с, 1H), 4.42 (с, 2H), 4.25 (с, 1H), 3.04 (с, 2H), 2.58 (с, 1H), 2.33 (с, 1H), 2.11 (т, J=5.0 Гц, 2H), 1.92 (с, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.14 (с, 2H), 1.03 (д, J=5.6 Гц, 2H), 0.75 (с, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 619.2189, найдено 620.1 (M+1)⁺; Время удержания: 1.86 мин (способ ЖХ В).

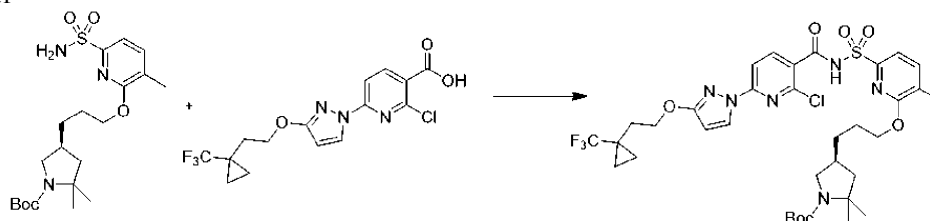
Пример 144: получение (14S)-12,12,20-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 109)



К трет-бутил (4S)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилату (496 мг, 1,927 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота в N,N-диметилформамиде (6 мл) порциями добавляли NaH (154,1 мг, 171,2 мкл, 3,854 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли 6-хлор-5-метилпиридин-2-сульфонамид (398,2 мг, 1,927 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 80 мин. К перемешиваемому раствору при комнатной температуре добавляли дополнительное количество NaH (77,07 мг, 85,63 мкл, 1,927 ммоль) и реакционную пробирку закрывали. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч. Охлажденную реакционную смесь выливали в 1 н. лимонную кислоту и экстрагировали этилацетатом (2X). Объединяли органические фракции, сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали в вакууме до прозрачного масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент подвижной фазы от 100% гексанов до 100% этилацетата, получая трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[(3-метил-6-сульфамойл-2-пиридил)окси]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (336 мг, 41%).

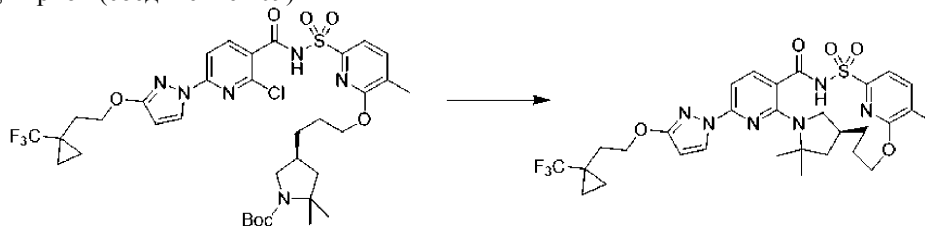
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.74 (дд, J=7.4, 1.0 Гц, 1H), 7.39 (д, J=7.4 Гц, 1H), 7.29 (с, 2H), 4.36 (с, 2H), 3.58 (к, J=8.4, 7.9 Гц, 1H), 2.81 (к, J=10.1 Гц, 1H), 2.20 (т, J=1.8 Гц, 4H), 1.96 (д, J=26.1 Гц, 1H), 1.75 (дт, J=14.2, 6.9 Гц, 2H), 1.46 (к, J=7.6, 7.1 Гц, 2H), 1.37 (т, J=10.7 Гц, 13H), 1.25 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 427,21408, обнаружено 428,21 (M+1)⁺; время удержания: 0,72 мин (способ ЖХ А).

Стадия 2: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-3-метил-2-пиридил]окси]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (175,8 мг, 0,4678 ммоль) и карбонил диимидазол (75,85 мг, 0,4678 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (4,678 мл) и перемешивали в течение 60 мин при 50°C. Затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[(3-метил-6-сульфамойл-2-пиридил)окси]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,4678 ммоль), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (71,22 мг, 69,96 мкл, 0,4678 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 15 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, а после - соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 75% этилацетата в гексанах с получением в виде грязно-белого твердого вещества, трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-3-метил-2-пиридил]окси]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (296 мг, 81%). МС-ИЭР m/z расч. 784,2633, обнаружено 785,1 (M+1)⁺; Время удержания: 0,84 мин (способ ЖХ А).

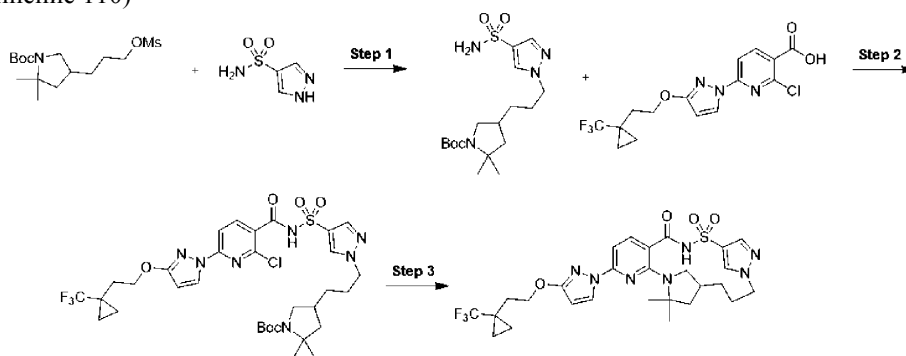
Стадия 3: (14S)-12,12,20-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 109)



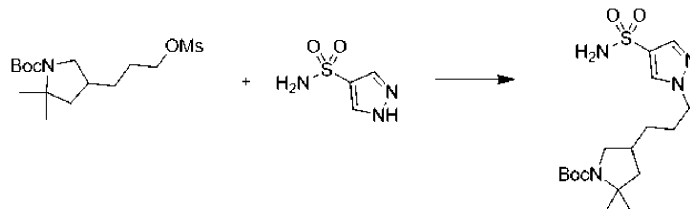
трет-Бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-3-метил-2-пиридил]окси]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (296 мг, 0,3769 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и к смеси добавляли хлористоводородную кислоту (3,5 мл 4М в диоксане, 14,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционный раствор концентрировали в вакууме досуха. Объединяли полученный материал с карбонатом калия (313 мг, 2,265 ммоль), фторидом цезия (93 мг, 0,6122 ммоль), молекулярными ситами 3 Å и диметилсульфоксидом (6 мл) во флаконе, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 140°C и перемешивали в течение 16 ч. Охлаждали до комнатной температуры, и реакционную смесь фильтровали, а затем очищали препаративной хроматографией с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ (20-99% ацетонитрил-вода+5 мМ хлористоводородной кислоты) с получением в виде белого твердого вещества (14S)-12,12,20-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил)-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 109) (78 мг, 32%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.73 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.86 (дд, J=8.3, 7.0 Гц, 2H), 7.58 (д, J=7.4 Гц, 1H), 6.94 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.12 (д, J=2.7 Гц, 1H), 5.18 (т, J=12.2 Гц, 1H), 4.32 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.96 (д, J=11.1 Гц, 1H), 3.14 (т, J=8.4 Гц, 1H), 2.56 (д, J=10.8 Гц, 1H), 2.18 (с, 3H), 2.11-2.01 (м, 3H), 1.85 (дд, J=11.9, 5.3 Гц, 1H), 1.70 (т, J=12.9 Гц, 2H), 1.55 (д, J=39.3 Гц, 8H), 1.22 (к, J=12.6, 12.2 Гц, 1H), 1.03-0.92 (м, 2H), 0.92-0.84 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 648,2342, обнаружено 649,41 (M+1)⁺; время удержания: 2,38 мин (способ ЖХ В).

Пример 145: получение 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.1¹¹,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 110)



Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-(4-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат



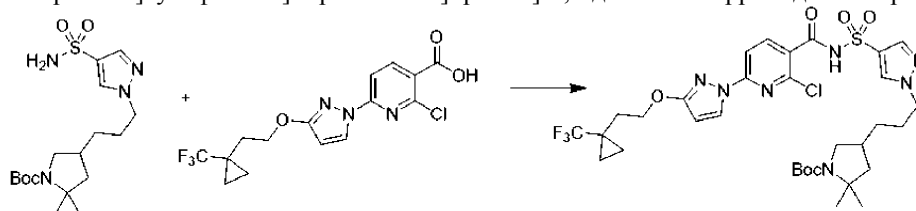
трет-Бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилат (490 мг, 1,461 ммоль) и 1Н-пиразол-4-сульфонамид (215 мг, 1,461 ммоль), а затем карбонат калия (710 мг, 5,137 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (15 мл) и перемешивали при 50°C в герметичном сосуде объемом 150 мл в течение 48 ч.

Охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), объединяли органические слои, промывали водой (2×100 мл), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Оранжевый остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением в виде бесцветного масла, ко-

торое превращалось в белое твердое вещество после вакуумной сушки, трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(4-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (400 мг, 71%).

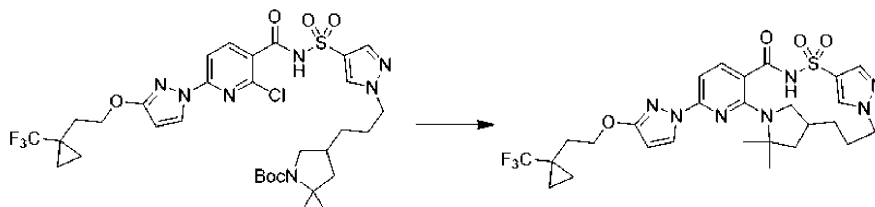
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.20 (с, 1H), 7.71 (с, 1H), 7.23 (с, 2H), 4.14 (т, $J=6.7$ Гц, 2H), 3.54 (дд, $J=18.0, 10.3$ Гц, 1H), 2.74 (к, $J=10.2$ Гц, 1H), 2.10 (дт, $J=10.1, 6.4$ Гц, 1H), 1.87 (тд, $J=13.0, 6.1$ Гц, 1H), 1.81-1.69 (м, 2H), 1.38 (д, $J=10.5$ Гц, 10H), 1.34 (д, $J=10.7$ Гц, 3H), 1.24 (с, 5H). МС-ИЭР m/z расч. 386,19876, обнаружено 387,2 ($M+1$) $^+$; время удержания: 1,49 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 2: трет-бутил 4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(тетраметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (335 мг, 0,8916 ммоль) и карбонил диимидазол (143 мг, 0,8819 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (4,5 мл) и перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(4-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,5175 ммоль), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (225 мкл, 1,505 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением в виде грязно-белого твердого вещества, трет-бутил 4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (201 мг, 52%). МС-ИЭР m/z расч. 743,248, обнаружено 744,2 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 1,84 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 3: 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10 λ^6 -тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 110)

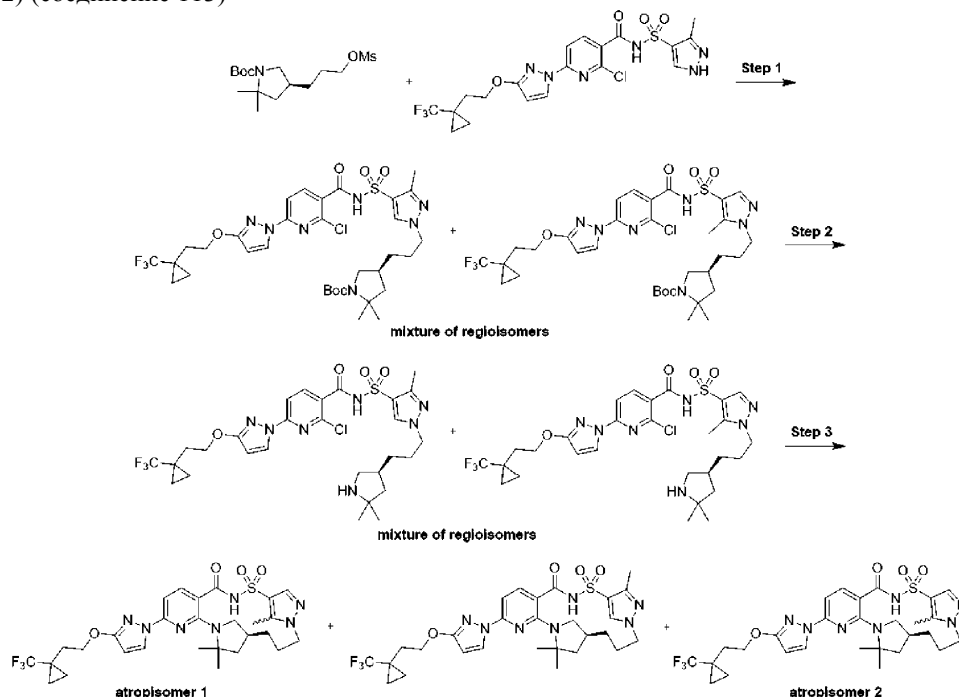


трет-Бутил 4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,2687 ммоль) растворяли в дихлорметане (5,0 мл) и к смеси добавляли хлористоводородную кислоту (2,5 мл 4М в диоксане, 10,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, повторно растворяли в этилацетате и затем добавляли водный 2 М карбонат натрия (5 мл), получая pH ~ 10. Раствор экстрагировали этилацетатом (2x10 мл), промывали соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении. Объединяли полученный материал и карбонат калия (190 мг, 1,375 ммоль), фторид цезия (65 мг, 0,4279 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (6 мл) во флаконе, продутым азотом, закрытом крышкой, нагретым до 155°C и перемешивали в течение 20 ч. Охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах с последующей второй колонкой с градиентом от 100% дихлорметана до 10% метанола в дихлорметане с получением в виде белого твердого вещества

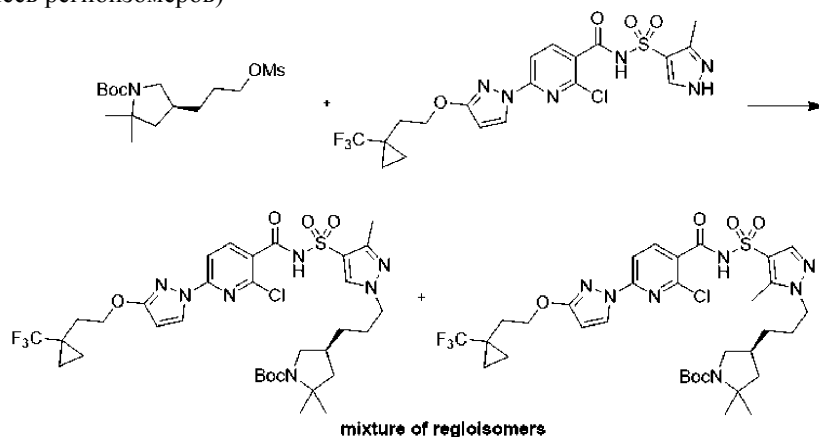
20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10 λ^6 -тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 110) (59,6 мг, 36%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.24 (с, 1H), 8.55 (с, 1H), 8.18 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 7.88 (с, 1H), 7.74 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.89 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.10 (д, $J=2.7$ Гц, 1H), 4.31 (т, $J=7.0$ Гц, 3H), 4.07 (т, $J=11.5$ Гц, 1H), 2.17 (дд, $J=7.3, 5.2$ Гц, 1H), 2.07 (т, $J=7.1$ Гц, 4H), 1.93 (т, $J=9.3$ Гц, 1H), 1.87-1.69 (м, 2H), 1.60 (д, $J=12.4$ Гц, 1H), 1.49 (с, 6H), 1.37 (т, $J=12.1$ Гц, 1H), 1.09-0.99 (м, 1H), 0.98-0.93 (м, 2H), 0.89 (д, $J=11.2$ Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 607,2189, обнаружено 608,2 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 2,07 мин (способ ЖХ Е).

Пример 146. Получение (18S)-20,20,22-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10 λ^6 -тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (атропоизомер 1) (соединение 111), (18S)-12,20,20-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10 λ^6 -тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 112) и (18S)-20,20,22-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10 λ^6 -тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (атропоизомер 2) (соединение 113)



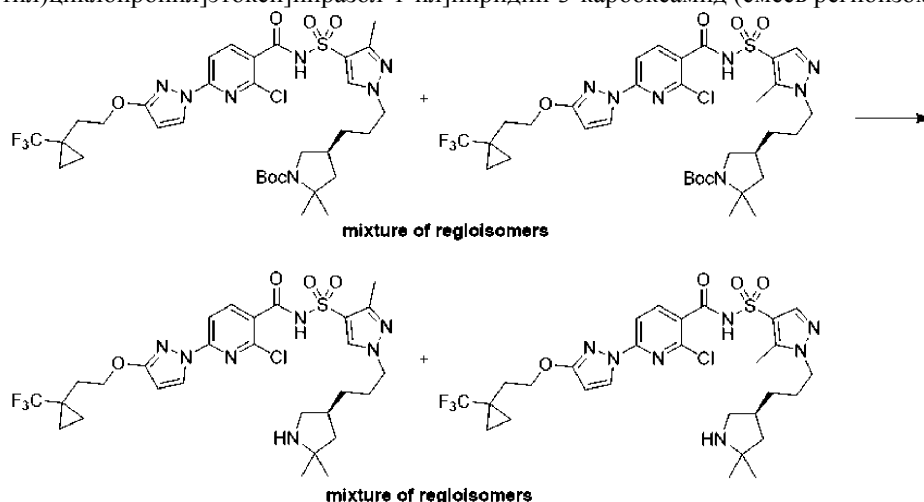
Стадия 1: трет-бутил-(4S)-4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-3-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил(4S)-4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-5-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (смесь региоизомеров)



В колбу, содержащую 2-хлор-N-[(5-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (900 мг, 1,734 ммоль), карбонат калия (720 мг, 5,210 ммоль) и диметилсульфоксид (14 мл) добавляли раствор трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилата (699 мг, 2,084 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл), и реакционной смеси давали перемешиваться при 95°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали, посредством ВЭЖХ (30-99% ацетонитрил/вода с 0,1% модификатором хлористоводородной кислотой для получения трет-бутил (4S)-4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-3-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил (4S)-4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-5-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (смесь

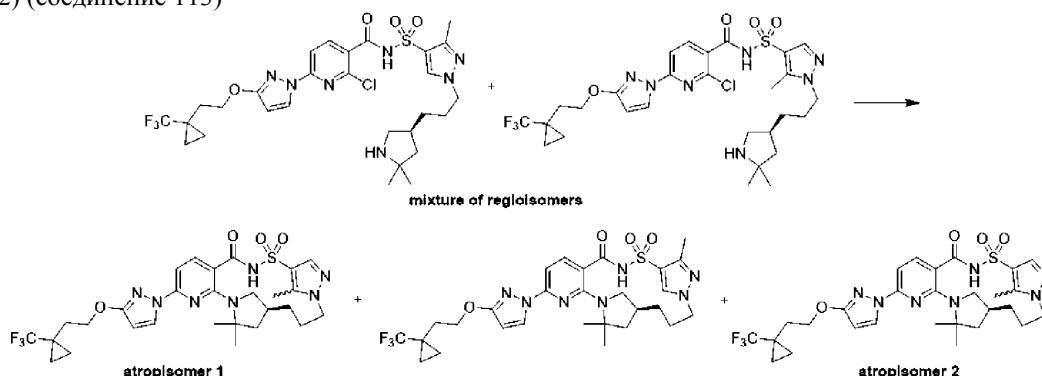
региоизомеров) (524,1 мг, 40%). МС-ИЭР m/z расч. 757,2636, обнаружено 758,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,93 мин (способ ЖХ G).

Стадия 2: 2-хлор-N-[1-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]-3-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид и 2-хлор-N-[1-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]-5-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (смесь региоизомеров)



В колбу вносили трет-бутил (4S)-4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-3-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил (4S)-4-[3-[4-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-5-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (смесь региоизомеров) (524 мг, 0,6911 ммоль) добавляли дихлорметан (10 мл) и трифторуксусную кислоту (2,7 мл, 35,05 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Затем реакционную смесь упаривали досуха и гасили насыщенным бикарбонатом натрия. Реакционную смесь экстрагировали 3 раза раствором дихлорметан: метанол (9:1), сушили над сульфатом натрия и упаривали, получая 2-хлор-метиленхлорид. N-[1-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]-3-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид и 2-хлор-N-[1-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]-5-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (смесь региоизомеров) (435 мг, 96%). МС-ИЭР m/z расч. 657,2112, обнаружено 658,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,61 мин (способ ЖХ E).

Стадия 3: (18S)-20,20,22-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.1¹¹.14.0².7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (атропиоизмер 1) (соединение 111), (18S)-12,20,20-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.1¹¹.14.0².7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 112) и (18S)-20,20,22-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.1¹¹.14.0².7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (атропиоизмер 2) (соединение 113)



В мензурку объемом 20 мл добавляли карбонат калия (458 мг, 3,314 ммоль), фторид цезия (302 мг, 1,988 ммоль) и раствор 2-хлор-N-[1-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]-3-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида и 2-хлор-N-[1-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]-5-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (смесь региоизомеров) (435

мг, 0,6610 ммоль) в диметилсульфоксиде (17,50 мл). Реакцию нагревали при 160°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (30-80% ацетонитрила в воде с модификатором хлористоводородной кислотой) с получением в качестве первого элюируемого продукта (18S)-20,20,22-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (атропоизомер 1) (соединение 111) (32,5 мг, 16%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.39 (с, 1H), 8.18 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.86 (с, 1H), 7.77 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.90 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.38 (дт, J=14.1, 3.1 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 4.01 (дт, J=14.0, 2.8 Гц, 1H), 2.06 (к, J=8.0, 7.6 Гц, 5H), 1.90-1.71 (м, 3H), 1.55 (с, 3H), 1.47 (с, 3H), 1.45-1.30 (м, 2H), 1.10 (с, 1H), 0.99-0.93 (м, 2H), 0.93-0.85 (м, 2H). Остаточный растворитель закрывает три протона. МС-ИЭР m/z расч. 621,2345, обнаружено 622,3 (M+1)⁺; время удержания: 2,96 мин (способ ЖХ D).

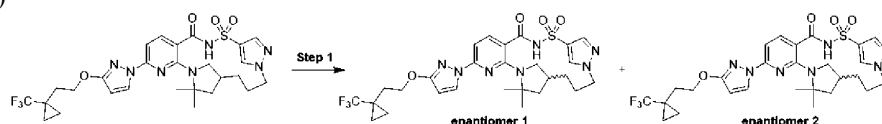
Вторым элюируемым продуктом был (18S)-12,20,20-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 112) (53,9 мг, 26%).

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12.18 (с, 1H), 8.41 (с, 1H), 8.18 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.75 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.89 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 4.22 (дт, J=13.6, 3.8 Гц, 1H), 4.03-3.92 (м, 1H), 2.40 (с, 3H), 2.22 (д, J=11.8 Гц, 1H), 2.11-1.91 (м, 5H), 1.83 (дт, J=15.7, 7.4 Гц, 1H), 1.75 (дд, J=11.9, 5.0 Гц, 1H), 1.51 (д, J=13.0 Гц, 7H), 1.38 (т, J=12.2 Гц, 1H), 1.03 (с, 1H), 0.99-0.84 (м, 4H). МС-ИЭР m/z расч. 621,2345, обнаружено 622,3 (M+1)⁺; время удержания: 3,01 мин (метод ЖХ D).

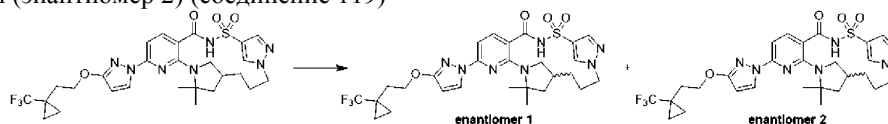
Третьим элюируемым продуктом был (18S)-20,20,22-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (атропоизомер 2) (соединение 113) (12,4 мг, 6%).

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12.10 (с, 1H), 8.18 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.81-7.70 (м, 2H), 6.88 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.40-4.26 (м, 3H), 4.00 (дд, J=13.5, 10.2, 2.7 Гц, 1H), 2.68 (с, 3H), 2.43-2.32 (м, 1H), 2.07 (т, J=7.1 Гц, 3H), 1.96-1.57 (м, 5H), 1.57-1.41 (м, 8H), 1.00-0.84 (м, 4H). (2 перекрыты остаточным растворителем). МС-ИЭР m/z расч. 621,2345, обнаружено 622,4 (M+1)⁺; время удержания: 3,08 мин (способ ЖХ D).

Пример 147: получение 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) (соединение 118) и 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 2) (соединение 119)



Стадия 1: 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 118) и 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 119)



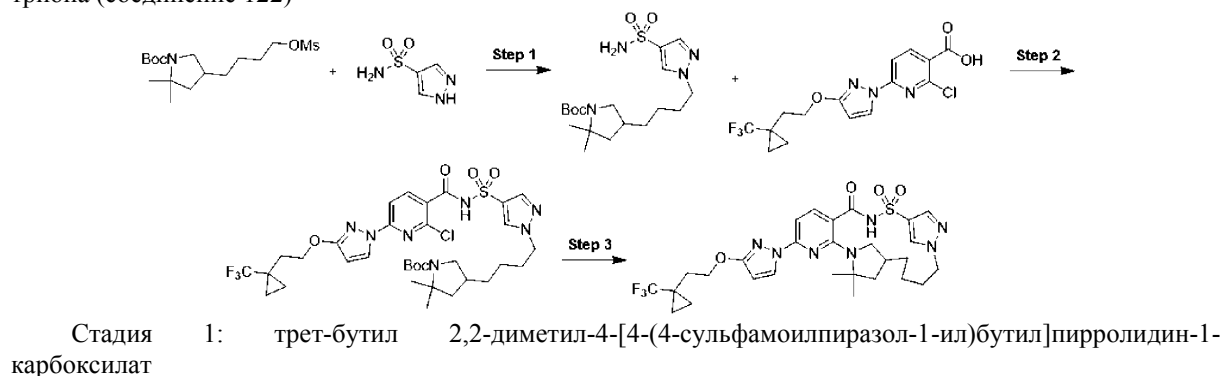
Рацемический 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (57 мг, 0,09287 ммоль) подвергли хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (250×10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 26% ацетонитрила:метанола (90:10; без модификатора)/74% диоксида углерода со скоростью 10 мл/мин в течение 8,0 мин (объем впрыска=70 мкл 24 мг/мл раствора в метаноле/диметилсульфоксиде (90:10)) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) (соединение 118) (20,76 мг, 74%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.24 (с, 1H), 8.53 (с, 1H), 8.18 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.87 (с, 1H), 7.73 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.88 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.09 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.30 (т, J=7.1 Гц, 3H), 4.06 (т, J=11.7 Гц, 1H),

2.25-2.10 (м, 1H), 2.05 (дт, J=9.6, 5.0 Гц, 4H), 1.93 (дд, J=16.2, 7.1 Гц, 1H), 1.82 (д, J=12.4 Гц, 1H), 1.76-1.68 (м, 1H), 1.54 (с, 1H), 1.51 (д, J=15.5 Гц, 6H), 1.37 (т, J=12.0 Гц, 1H), 1.08-0.99 (м, 1H), 0.98-0.92 (м, 2H), 0.91-0.84 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 607,2189, обнаружено 608,2 (M+1)⁺; время удержания: 2,07 мин (способ ЖХ Е).

Вторым элюируемым энантиомером был 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 119) (17,84 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 607,2189, обнаружено 608,3 (M+1)⁺; Время удержания: 2,07 мин (способ ЖХ Е).

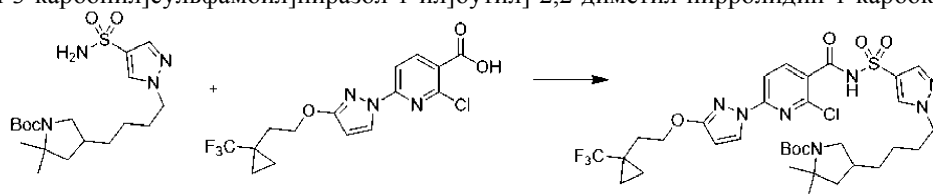
Пример 148: получение 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 122)



трет-Бутил-2,2-диметил-4-(4-метилсульфонилоксибутил)пирролидин-1-карбоксилат (600 мг, 1,717 ммоль), 3-пиразол-4-сульфонамид (256 мг, 1,740 ммоль) и карбонат калия (850 мг, 6,150 ммоль) объединяли в N,N-диметилформамиде (15 мл) и перемешивали при 50°C в герметичном сосуде объемом 150 мл в течение 22 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), объединяли органические слои, промывали водой (2×100 мл), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Оранжевый остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% дихлорметана до 15% метанола в дихлорметане, с получением в виде бесцветного масла трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-(4-сульфамойлпиразол-1-ил)бутил]пирролидин-1-карбоксилата (499 мг, 73%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.19 (с, 1H), 7.71 (с, 1H), 7.23 (с, 2H), 4.13 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.52 (дд, J=13.9, 8.6 Гц, 1H), 2.06 (д, J=12.0 Гц, 1H), 1.85 (дд, J=16.8, 10.1 Гц, 1H), 1.80-1.71 (м, 2H), 1.42-1.34 (м, 13H), 1.32 (д, J=7.2 Гц, 3H), 1.29 (д, J=5.6 Гц, 1H), 1.23 (с, 4H). МС-ИЭР m/z расч. 400,21442, обнаружено 401,2 (M+1)⁺; время удержания: 1,61 мин (способ ЖХ Е).

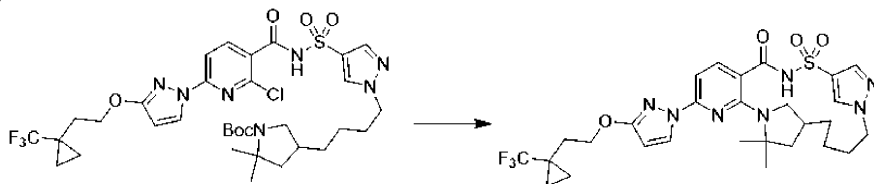
Стадия 2: трет-бутил 4-[4-[4-[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (410 мг, 1,091 ммоль) и карбонилдиимидазол (177 мг, 1,092 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (6,0 мл) и перемешивали в течение 90 мин при 50°C. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-(4-сульфамойлпиразол-1-ил)бутил]пирролидин-1-карбоксилат (257 мг, 0,6416 ммоль), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (240 мкл, 1,605 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% дихлорметана до 10% метанола в дихлорметане, с получением в виде грязно-белого твердого вещества трет-бутил 4-[4-[4-[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-

ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (345 мг, 71%). МС-ИЭР m/z расч. 757,2636, обнаружено 758,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,93 мин (способ ЖХ E).

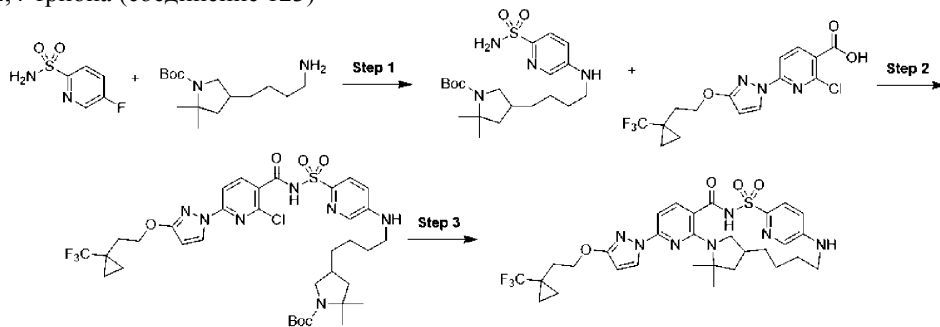
Стадия 3: 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 122)



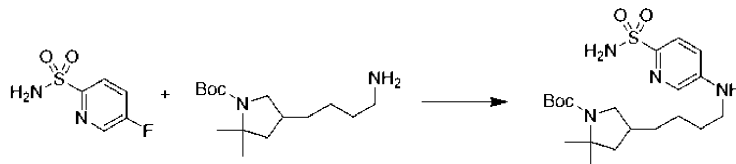
трет-Бутил 4-[4-[4-[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (315 мг, 0,4154 ммоль) растворяли в дихлорметане (8,5 мл) и к смеси добавляли хлористоводородную кислоту (3,25 мл 4 М в диоксане, 13,00 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Концентрировали смесь досуха при пониженном давлении, повторно растворяли в этилацетате и затем добавляли водный 2 М карбонат натрия (5 мл), получая pH ~ 10. Раствор экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), промывали соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении. Объединяли полученный материал с карбонатом калия (290 мг, 2,098 ммоль), фторидом цезия (95 мг, 0,6254 ммоль), молекулярными ситами 3 Å и диметилсульфоксидом (10,0 мл) во флаконе, продували азотом, закрывали, нагревали до 155°C и перемешивали в течение 20 ч. Охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% дихлорметана до 10% метанола в дихлорметане, а затем на второй колонке с градиентом от 100% гексана до 80% этилацетата в гексанах с получением в виде белого твердого вещества 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 122) (131 мг, 50%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.34 (с, 1H), 8.83 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.7 Гц, 1H), 7.94 (с, 1H), 7.81 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.91 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.12 (д, J=2.6 Гц, 1H), 4.44 (td, J=11.3, 3.3 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 4.19 (дд, J=19.3, 5.9 Гц, 1H), 2.97 (т, J=9.5 Гц, 1H), 2.33 (дд, J=12.1, 8.3 Гц, 1H), 2.08 (т, J=6.9 Гц, 4H), 1.85 (дд, J=11.6, 5.2 Гц, 1H), 1.59 (с, 4H), 1.54 (д, J=9.8 Гц, 4H), 1.48 (д, J=9.2 Гц, 1H), 1.27 (дд, J=21.2, 8.7 Гц, 2H), 0.95 (к, J=7.1 Гц, 2H), 0.90 (д, J=10.6 Гц, 2H), 0.02 - -0.08 (м, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 621,2345, обнаружено 622,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,16 мин (способ ЖХ E).

Пример 149: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,22-пентаазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(22),5(10),6,8,20,23-гексаен-2,2,4-триона (соединение 123)



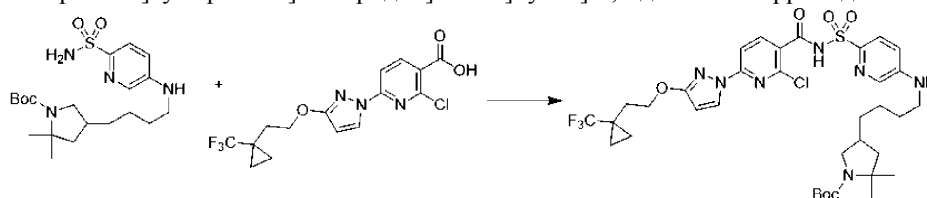
Стадия 1: трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-[(6-сульфамойл-3-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилат



В запечатанном флаконе объемом 5 мл раствор трет-бутил-4-(4-аминобутил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (507 мг, 1,875 ммоль), 5-фторпиридин-2-сульфонамида (300 мг, 1,703 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,5 мл, 8,612 ммоль) в n-BuOH (3 мл) перемешивали при 160°C в течение

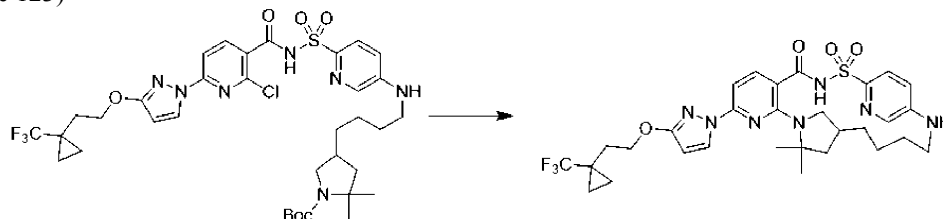
ние 16 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*, остаток растворяли в дихлорметане и промывали водой. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали, упаривали и очищали хроматографией на силикагеле (от 0% до 40% этилацетата в гексанах) с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-[(6-сульфамойл-3-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилата (210 мг, 29%). МС-ИЭР m/z расч. 426,23007, обнаружено 427,26 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,73 мин (способ ЖХ в).

Стадия 2: трет-бутил 4-[4-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-3-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



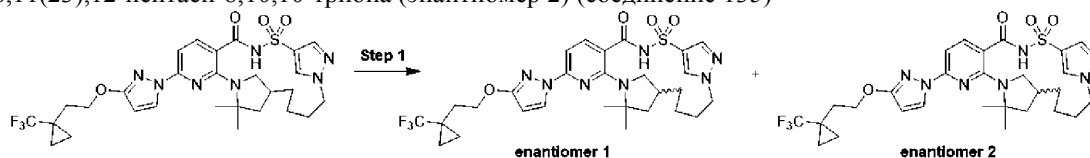
2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (278 мг, 0,7399 ммоль) и карбонилдиимидазол (120 мг, 0,7401 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (6 мл) и перемешивали в течение 90 мин при 50°C. Затем добавляли раствор трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-[(6-сульфамойл-3-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилата (210 мг, 0,4923 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (190 мг, 1,248 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл). Реакцию нагревали при 50°C в течение ночи. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C₁₈, от 1% до 99% ацетонитрила в воде с модификатором хлористоводородной кислотой для получения трет-бутил 4-[4-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-3-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (264,4 мг, 68%). МС-ИЭР m/z расч. 783,27924, обнаружено 784,39 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,91 мин (способ ЖХ А).

Стадия 3: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,22-пентаазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(22),5(10),6,8,20,23-гексаен-2,2,4-трион (соединение 123)



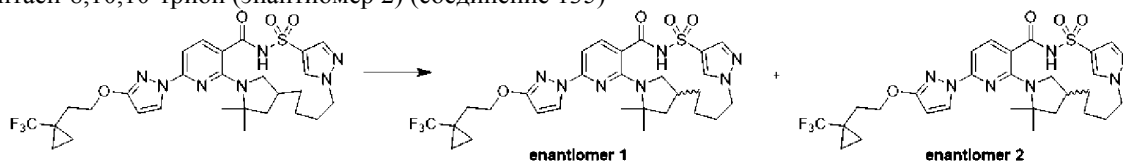
трет-Бутил 4-[4-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]3-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (260 мг, 0,3315 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), и к раствору добавляли хлористоводородную кислоту (2,5 мл 4 M в диоксане, 10,00 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и полученный промежуточный продукт объединяли с карбонатом калия (230 мг, 1,664 ммоль), фторидом цезия (80 мг, 0,5266 ммоль), молекулярными ситами 3 Å (300 мг) и диметилсульфоксидом (3 мл) во флаконе объемом 5 мл, который продували азотом и перемешивали при 150°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C₁₈, от 1% до 99% ацетонитрила в воде с модификатором хлористоводородной кислотой с получением 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,19,22-пентаазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(22),5(10),6,8,20,23-гексаен-2,2,4-триона (соединение 123) (8,7 мг, 4%). МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,34 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,2 мин (способ ЖХ В).

Пример 150: получение 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) (соединение 134) и 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 2) (соединение 135)



Стадия 1: 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-

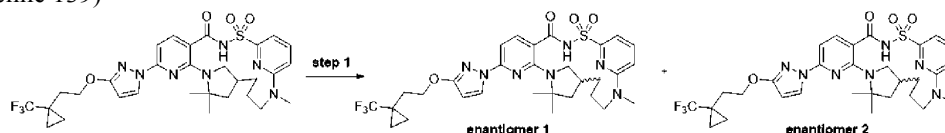
тия-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 134) и 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тия-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 135)



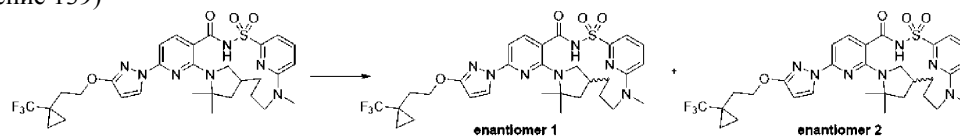
Рацемический 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тия-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (100 мг, 0,1592 ммоль) подвергали хиральной СКЖ-хроматографии (ChiralPak AS-H (250×10 мм), колонка 5 мкм; подвижная фаза=34% ацетонитрила/метанола (90:10, без модификатора), 66% диоксида углерода, 10 мл/мин; концентрация 24 мг/мл в ацетонитриле/метаноле/диметилсульфоксиде (80:10:10; без модификатора); объем инъекции 70 мкл, 100 бар). Первым элюируемым энантиомером был 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тия-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 134) (24,1 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 621,2345, обнаружено 622,3 (M+1)⁺; Время удержания: 2,16 мин (способ ЖХ Е).

Вторым элюируемым энантиомером был 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тия-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 135) (25,4 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 621,2345, обнаружено 622,3 (M+1)⁺; Время удержания: 2,16 мин (способ ЖХ Е).

Пример 151: получение 12,12,18-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 138) и 12,12,18-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 139)



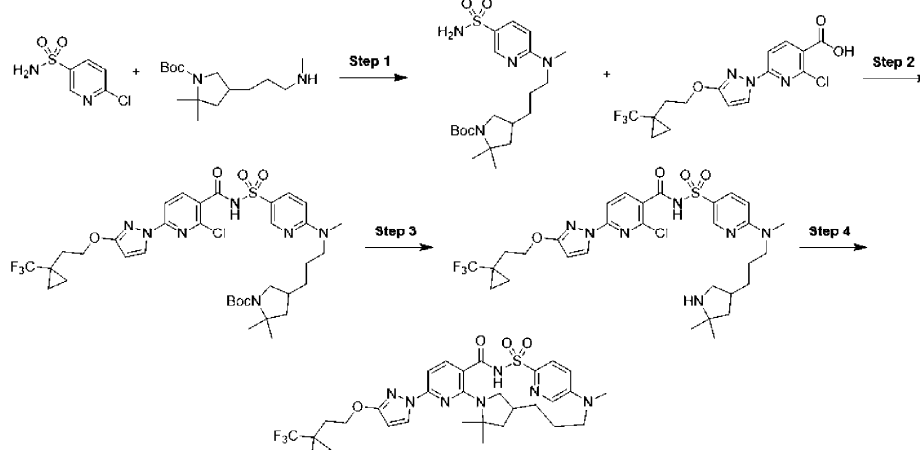
Стадия 1: 12,12,18-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 138) и 12,12,18-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 139)



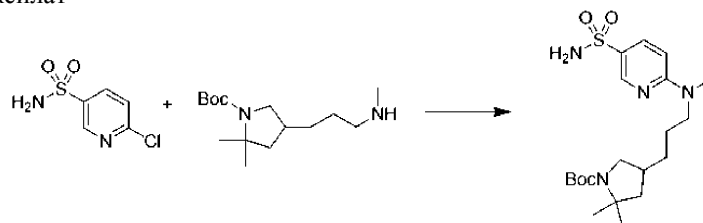
Рацемический 12,12,18-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (29 мг) подвергали воздействию хирального разделения с помощью СКЖ-хроматографии с использованием колонки Phenomenex LUX-4 (250×10 мм), размер частиц 5 мкм с подвижной фазой 22% метанола (0,1% трифторуксусной кислоты), 78% диоксида углерода при 10 мл/мин в течение 6,0 мин (объем впрыска=70 мкл ~ 24 мг/мл в смеси метанол:диметилсульфоксид (85:15)) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 12,12,18-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 138) (7,1 мг, 49%); МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,34 (M+1)⁺; Время удерживания: 2,38 мин (метод ЖХ В) и в качестве второго элюируемого энантиомера 12,12,18-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 139) (9,4 мг, 55%); МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,42 (M+1)⁺; Время удерживания: 2,38 мин (метод ЖХ В).

Пример 152: получение 12,12,18-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-

пирозол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,20-пентаазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 140)

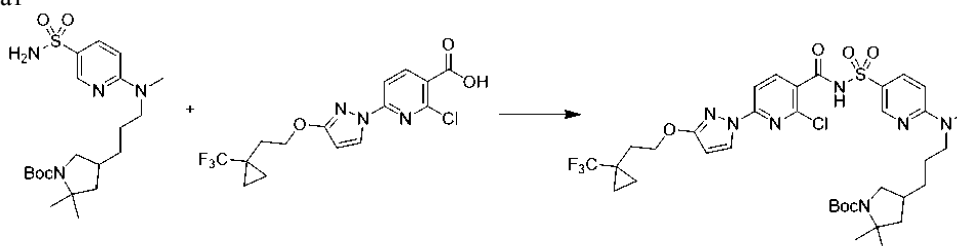


Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-[метил-(5-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-пирролидин-1-карбоксилат



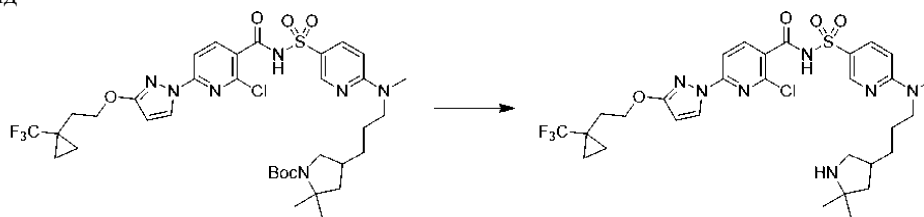
Во флакон 20 мл, заполненный трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(метиламино)пропил]пирролидин-1-карбоксилатом (350 мг, 1,294 ммоль) добавляли 6-хлорпиридин-3-сульфонамид (261 мг, 1,355 ммоль), карбонат калия (256 мг, 1,852 ммоль) и диметилсульфоксид (4 мл). Свободное пространство над продуктом продували азотом, пробирку закрывали и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (~40 мл) и сырую смесь промывали водой (10 мл), соевым раствором (5 мл) и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Колоночная хроматография (диоксид кремния, неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата) дала трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[метил-(5-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (109 мг, 20%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР *m/z* расч. 426,23007, обнаружено 427,2 (M+1)⁺; время удержания: 1,49 мин (способ ЖХ В).

Стадия 2: трет-бутил 4-[3-[[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]-метил-амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



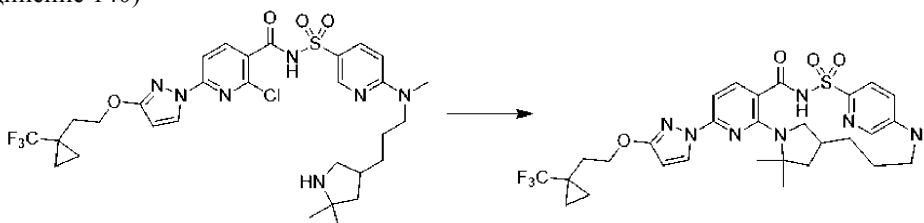
Во флакон объемом 20 мл, заполненный 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислотой (106 мг, 0,2821 ммоль) добавляли карбонилдиимидазол (47 мг, 0,2899 ммоль) и тетрагидрофуран (2 мл). Сосуд закрывали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В этот момент добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[метил-(5-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (109 мг, 0,2555 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл), а затем 1,8-дизабацикло[5.4.0]ундец-7-ен (60 мкл, 0,4012 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и гасили водой (~4 мл). Добавляли водную лимонную кислоту (~4 мл, 1 М) и неочищенную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Колоночная хроматография (диоксид кремния, градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата) дала трет-бутил 4-[3-[[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]метиламино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (87 мг, 43%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР *m/z* расч. 783,27924, обнаружено 784,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,42 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил-метил-амино]-3-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



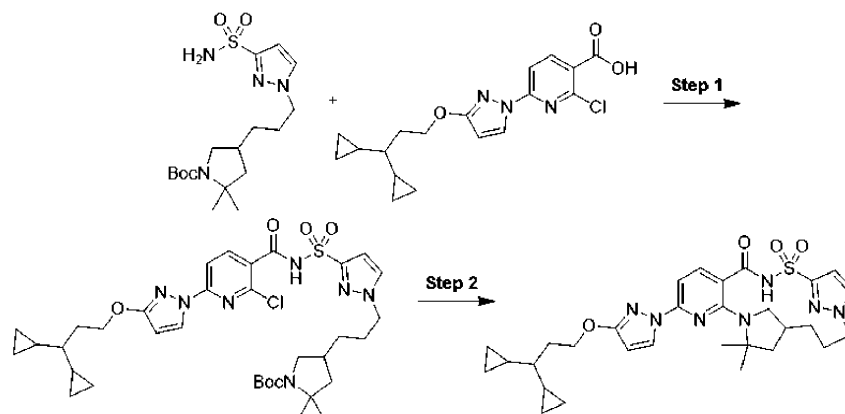
Во флакон с трет-бутил 4-[3-[[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]-метиламино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилатом (87 мг, 0,1109 ммоль) добавляли дихлорметан (5 мл), а затем хлористоводородную кислоту (1 мл 4 М, 4,000 ммоль) в диоксане. Сосуд герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель был удален в вакууме с получением неочищенного 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропилметиламино]-3-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (75 мг, 99%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 683,2268, обнаружено 684,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,61 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: 12,12,18-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,20-пентаазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 140)

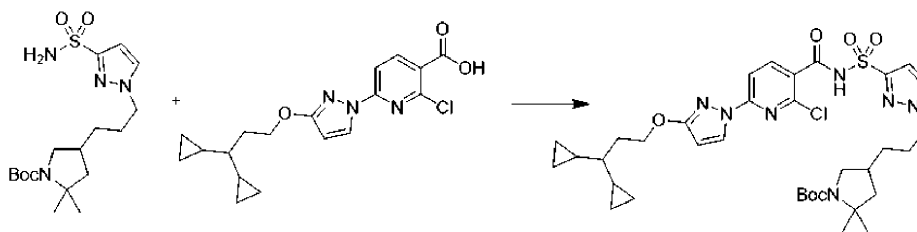


Во флакон с мешалкой загружали карбонат калия (140 мг, 1,013 ммоль) и CsF (131 мг, 0,8624 ммоль). Добавляли раствор 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропилметиламино]-3-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (70 мг, 0,1023 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл), сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 200°C в течение 1,5 ч в микроволновом реакторе. После охлаждения до комнатной температуры твердые вещества отфильтровывали этилацетатным элюентом. Фильтрат разбавляли этилацетатом (~60 мл), промывали 1,0 М водной лимонной кислотой (10 мл) и соевым раствором (5 мл), и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Колоночная хроматография (диоксид кремния, от 0% до 5% метанола в градиенте дихлорметана) дала 12,12,18-триметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,20-пентаазатетрацикло[17.2.2.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 140) (9 мг, 12%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,21 мин (способ ЖХ В).

Пример 153: получение 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 141)



Стадия 1: трет-бутил 4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат

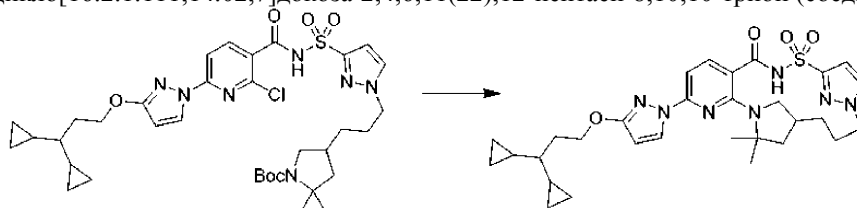


2-Хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (107,6 мг, 0,2975 ммоль) и карбонилдиимидазол (57,89 мг, 0,3570 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (2 мл) и перемешивали 90 мин при 50°C. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (115 мг, 0,2975 ммоль), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (67,94 мг, 66,74 мкл, 0,4463 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором хлорида аммония, с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением трет-бутил-4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (145 мг, 67%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.75 (с, 1H), 8.30 (д, J=2.9 Гц, 1H), 8.27-8.20 (м, 1H), 7.75 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.48 (т, J=3.1 Гц, 1H), 7.05 (д, J=2.5 Гц, 1H), 5.97 (д, J=2.9 Гц, 1H), 4.43 (т, J=6.8 Гц, 2H), 4.20 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.64 (дт, J=42.1, 9.1 Гц, 1H), 2.91-2.75 (м, 1H), 2.07 (с, 1H), 1.97 (к, J=6.8 Гц, 2H), 1.91 (т, J=7.7 Гц, 1H), 1.84 (дд, J=12.1, 5.9 Гц, 1H), 1.69-1.54 (м, 4H), 1.43 (д, J=4.6 Гц, 1H), 1.37-1.22 (м, 6H), 0.67 (qt, J=8.4, 5.1 Гц, 2H), 0.50-0.38 (м, 4H), 0.32 (tt, J=9.0, 6.8 Гц, 1H), 0.20 (dtd, J=9.5, 4.9, 3.6 Гц, 2H), 0.14-0.06 (м, 2H).

МС-ИЭР m/z расч. 729,30756, обнаружено 730,37 (M+1)⁺; Время удержания: 0,91 мин (способ ЖХ А).

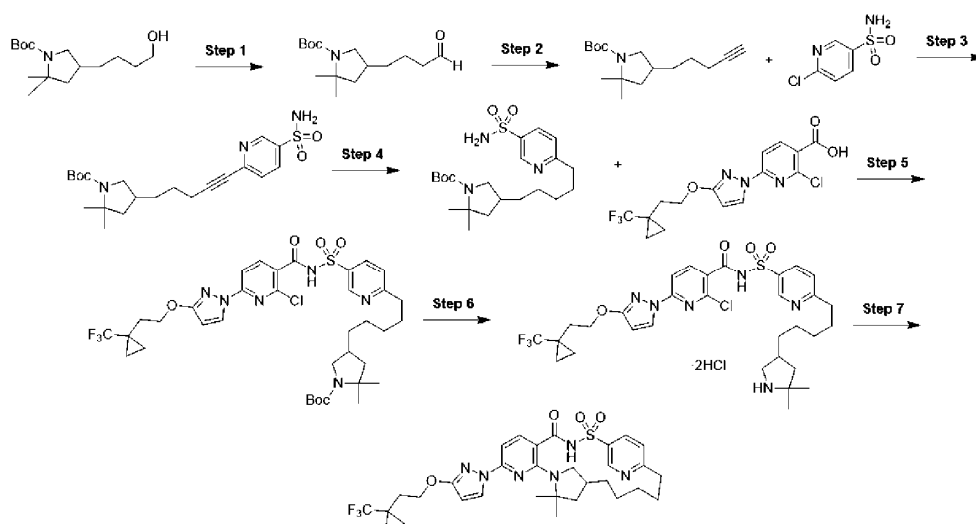
Стадия 2: 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10λ⁶-тия-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 141)



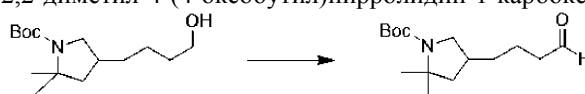
Раствор трет-бутил-4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (145 мг, 0,1985 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и трифторуксусной кислоте (150 мкл, 1,960 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворители удаляли и остаток растворяли в этилацетате. Промывали 2 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, органический слой собирали и удаляли растворитель с последующей сушкой остатка в вакууме. Вышеуказанный остаток растворяли в диметилсульфоксиде (3 мл), добавляли молекулярные сита 3 Å и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (94 мг, 0,6188 ммоль) и карбонат калия (86 мг, 0,6223 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 150°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (purdisc 25 TF), и фильтрат очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой с использованием двойного градиента от 50% до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (0,05% хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10λ⁶-тия-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 141) (26 мг, 22%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.62 (с, 1H), 8.17 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.67 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.48 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.07 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.02 (д, J=8.3 Гц, 1H), 5.87 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.41 (т, J=6.8 Гц, 2H), 4.35 (дт, J=13.3, 3.4 Гц, 1H), 4.00-3.87 (м, 1H), 2.75 (т, J=8.2 Гц, 1H), 2.25-1.87 (м, 3H), 1.80-1.71 (м, 1H), 1.62 (с, 4H), 1.59 (с, 3H), 1.55 (с, 3H), 1.47 (т, J=12.3 Гц, 1H), 0.80 (дд, J=12.5, 6.7 Гц, 1H), 0.73-0.60 (м, 2H), 0.52-0.38 (м, 4H), 0.38-0.28 (м, 1H), 0.24-0.15 (м, 2H), 0.11 (dddd, J=8.6, 7.2, 3.9, 2.6 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 593,27844, обнаружено 594,2 (M+1)⁺; время удержания: 1,82 мин (способ ЖХ G).

Пример 154: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,21-тетраазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 142)



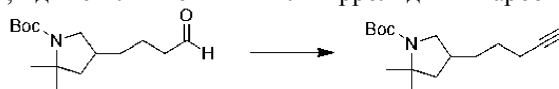
Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-(4-оксобутил)пирролидин-1-карбоксилат



Периодинан Десс-Мартина (9,59 г, 22,61 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-гидроксибутил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (5,2 г, 19,16 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (35 мл) при 0°C (баня со льдом) в атмосфере азота. Через 15 мин реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивание продолжали еще 3 часа. Реакционную смесь разбавляли эфиром (200 мл) и медленно добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (100 мл) (для уменьшения выделения газообразного диоксида углерода). Затем добавляли 10% тиосульфат натрия (50 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Слои не были четко разделены, поэтому смесь фильтровали через фильтровальную воронку с фриттой. Слои отделяли от фильтрата, и водный слой экстрагировали эфиром (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (градиент 5-40% этилацетата в гексанах) с получением желаемого трет-бутил-2,2-диметил-4-(4-оксобутил)пирролидин-1-карбоксилата (4,39 г, 85%) в виде прозрачного вязкого материала.

^1H ЯМР (400 МГц, Methanol-d_4) δ 4.48 (т, $J=5.5$ Гц, 1H), 3.64 (h, $J=4.8$ Гц, 1H), 2.86 (td, $J=10.6, 5.2$ Гц, 1H), 2.30 (т, $J=7.3$ Гц, 1H), 2.22-2.06 (м, 1H), 1.95 (ddt, $J=17.2, 11.6, 5.8$ Гц, 1H), 1.67-1.53 (м, 2H), 1.53-1.48 (м, 2H), 1.47 (s, 4H), 1.43 (s, 5H), 1.40 (с, 3H), 1.39-1.34 (м, 2H), 1.31 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 269.1991, обнаружено 270,2 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 1,7 мин (метод ЖХ В).

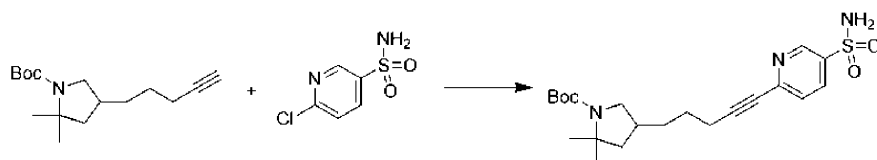
Стадия 2: трет-бутил 2,2-диметил-4-пент-4-инил-пирролидин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2,2-диметил-4-(4-оксобутил)пирролидин-1-карбоксилата (3,0 г, 11,14 ммоль) в безводном метаноле (40 мл) при 0°C (баня со льдом) добавляли карбонат калия (3,39 г, 24,53 ммоль) с последующим добавлением по каплям 1-диазо-1-диметоксифосфорилпропан-2-она (2,1 мл, 13,99 ммоль). По завершении добавления смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч (реакция завершалась в течение 4 ч). Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и промывали соевым раствором (20 мл). Водный слой снова экстрагировали (2×20 мл) этилацетатом, и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (20 мл), сушили (над безводным сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали до прозрачного масла, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент 0-20% этилацетата в гексанах) дает желаемый трет-бутил-2,2-диметил-4-пент-4-инилпирролидин-1-карбоксилат (2,29 г, 77%) в виде прозрачного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, Methanol-d_4) δ 3.72-3.57 (м, 1H), 2.86 (т, $J=10.7$ Гц, 1H), 2.27-2.07 (м, 4H), 1.95 (ддд, $J=16.7, 12.2, 6.1$ Гц, 1H), 1.58-1.48 (м, 4H), 1.47 (s, 5H), 1.43 (s, 5H), 1.41 (с, 2H), 1.31 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 265,2042, обнаружено 266,2 ($M+1$) $^+$; время удержания: 1,77 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: трет-бутил 2,2-диметил-4-[5-(5-сульфамойл-2-пиридил)пент-4-инил]пирролидин-1-карбоксилат

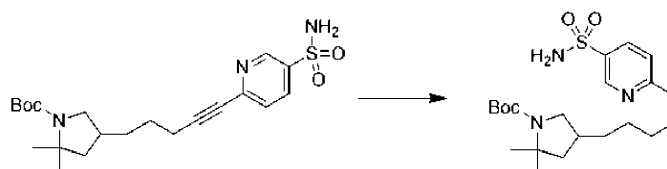


В сухой 20 мл флакон загружали трет-бутил-2,2-диметил-4-пент-4-инилпирролидин-1-карбоксилат (700 мг, 2,638 ммоль), 6-хлорпиридин-3-сульфонамид (900 мг, 4,672 ммоль), иодид меди (51 мг, 0,2678 ммоль), бис(трифенилфосфин)хлорид палладия (112 мг, 0,1596 ммоль) и безводный N,N-диметилформамид (6 мл) в указанном порядке. Затем через перемешиваемую темную смесь барботировали азот в течение 3 минут, добавляли диизопропиламин (700 мкл, 4,995 ммоль), и сосуд закрывали под азотом. Реакционную смесь перемешивали при 52°C в течение 11 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали водой (2×50 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили (над безводным сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до оранжевого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 15-50% этилацетата в гексанах для получения желаемого трет-бутил-2,2-диметил-4-[5-(5-сульфамойл-2-пиридил)пент-4-инил]пирролидин-1-карбоксилата (699 мг, 63%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Methanol-d₄) δ 8.91 (дд, J=2.4, 0.9 Гц, 1H), 8.20 (дд, J=8.3, 2.4 Гц, 1H), 7.60 (дд, J=8.2, 0.9 Гц, 1H), 3.71-3.63 (м, 1H), 2.90 (т, J=10.7 Гц, 1H), 2.53 (т, J=6.8 Гц, 2H), 2.28-2.14 (м, 1H), 2.03-1.92 (м, 1H), 1.74-1.62 (м, 2H), 1.62-1.50 (м, 3H), 1.47 (s, 5H), 1.43 (s, 5H), 1.42

(с, 2H), 1.32 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 421,20352, обнаружено 422,3 (M+1)⁺; время удержания: 1,74 мин (способ ЖХ В).

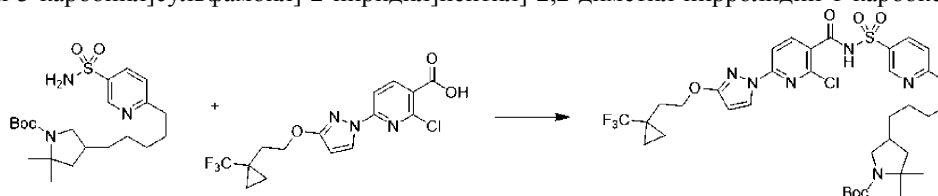
Стадия 4: трет-бутил 2,2-диметил-4-[5-(5-сульфамойл-2-пиридил)пентил]пирролидин-1-карбоксилат



Азот барботировали через перемешиваемый раствор трет-бутил-2,2-диметил-4-[5-(5-сульфамойл-2-пиридил)пент-4-инил]пирролидин-1-карбоксилата (698 мг, 1,656 ммоль) в этаноле (20 мл). Затем оксид платины (76 мг, 0,3347 ммоль) добавляли в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при температуре окружающей среды. Через 2 часа добавляли еще оксид платины (110 мг, 0,4844 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще 3 часа. Затем реакционную смесь продували азотом, добавляли 5 г целита и перемешивали в течение 20 мин. Гетерогенную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали хроматографией на силикагеле (градиент 5-50% этилацетата в гексанах) с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-[5-(5-сульфамойл-2-пиридил)пентил]пирролидин-1-карбоксилата (655 мг, 93%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Methanol-d₄) δ 8.90 (дд, J=2.4, 0.8 Гц, 1H), 8.17 (дд, J=8.2, 2.4 Гц, 1H), 7.47 (дд, J=8.2, 0.8 Гц, 1H), 3.66-3.58 (м, 1H), 2.91-2.80 (м, 3H), 2.19-2.05 (м, 1H), 1.98-1.86 (м, 1H), 1.75 (p, J=7.4 Гц, 2H), 1.47 (s, 5H), 1.43 (s, 4H), 1.42 (с, 2H), 1.40 (с, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.30 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 425,23483, обнаружено 426,3 (M+1)⁺; время удержания: 1,73 мин (способ ЖХ В).

Стадия 5: трет-бутил 4-[5-[5-[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат

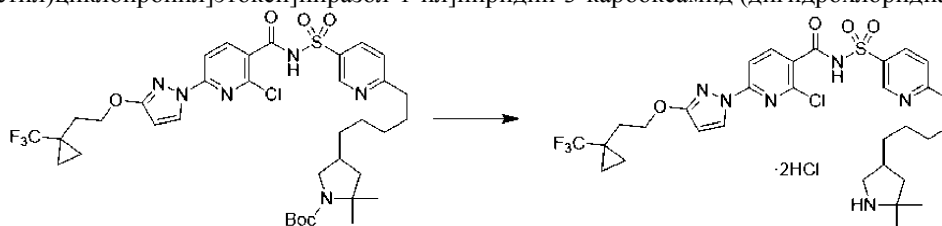


К раствору 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (440 мг, 1,171 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (6 мл) добавляли карбонилдиимидазол (195 мг, 1,203 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 3 ч с образованием активированной кислоты. К раствору активированной кислоты добавляли раствор трет-бутил-2,2-диметил-4-[5-(5-сульфамойл-2-пиридил)пентил]пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,175 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (4 мл), затем 1,8-дизабидицикло[5.4.0]ундец-7-ен (400 мкл, 2,675 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и густой остаток распределяли между водой (15 мл) и этилацетатом (30 мл). Смесь подкисляли водной 4 М хлористоводо-

родной кислотой до pH ~ 3-4 и слои разделяли. Органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл) и объединенные водные слои повторно экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенный продукт хроматографировали (колонка с силикагелем, элюирование градиентом 0-80% этилацетата в гексанах) с получением трет-бутил-4-[5-[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамид]-2-пиридил]пентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (750 мг, 82%) как белая пена.

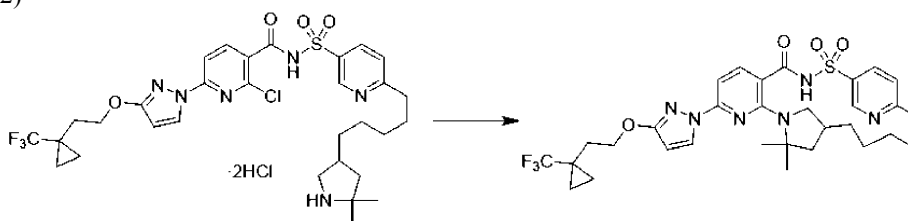
¹H ЯМР (400 МГц, Methanol-d₄) δ 9.02 (дд, J=2.3, 0.8 Гц, 1H), 8.69 (с, 1H), 8.32 (д, J=1.0 Гц, 1H), 8.32-8.29 (м, 1H), 7.98 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.65 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.49 (д, J=1.3 Гц, 1H), 7.45 (дд, J=8.2, 0.8 Гц, 1H), 5.97 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.43-4.33 (м, 2H), 3.67-3.56 (м, 1H), 2.86 (т, J=7.7 Гц, 2H), 2.83 (д, J=11.1 Гц, 1H), 2.10 (т, J=7.0 Гц, 2H), 1.92 (td, J=13.9, 13.4, 6.0 Гц, 1H), 1.80-1.69 (м, 2H), 1.46 (с, 5H), 1.42 (с, 4H), 1.41 (с, 2H), 1.39 (с, 3H), 1.36 (с, 6H), 1.29 (с, 3H), 1.03-0.96 (м, 2H), 0.82 (tt, J=5.4, 2.9 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 782,284, обнаружено 783,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,42 мин (способ ЖХ В).

Стадия 6: 2-хлор-N-[[6-[5-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пентил]-3-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль)



К раствору трет-бутил 4-[5-[5-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамид]-2-пиридил]пентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (750 мг, 0,9575 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (15 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (6,0 мл, 4,0 М в диоксане, 24,00 ммоль) при 0°C (баня со льдом) в атмосфере азота. Через 5 мин банку убрали и перемешивание продолжали при комнатной температуре еще 20 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток помещали в этилацетат (30 мл) и доводили pH до ~ 5, добавляя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Слои разделяли, и водную часть повторно экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха, получая 2-хлор-N-[[6-[5-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пентил]-3-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (720 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 682,23157, обнаружено 683,4 (M+1)⁺; время удержания: 1,65 мин (способ ЖХ В).

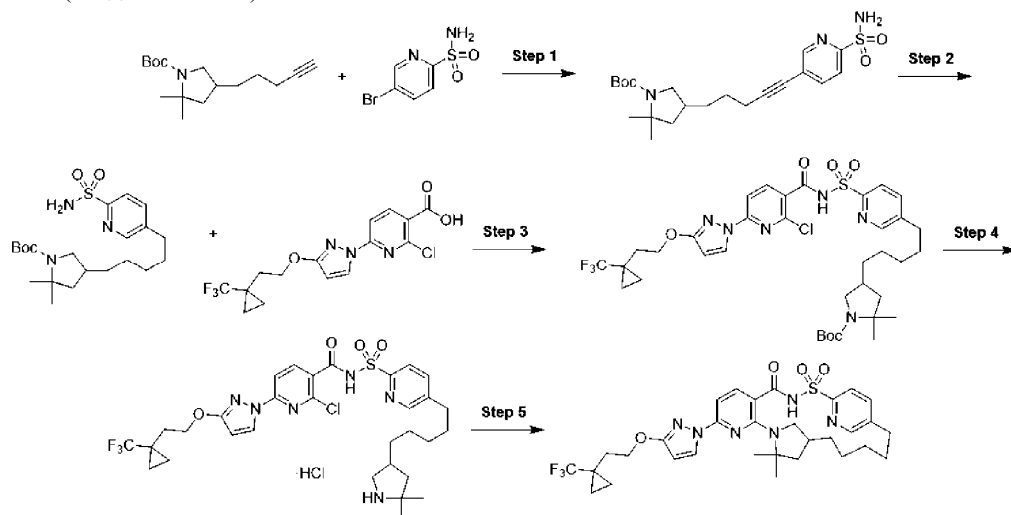
Стадия 7: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,21-тетраазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 142)



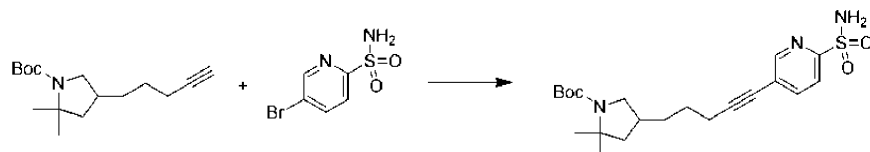
В 20 мл флакон загружали 2-хлор-N-[[6-[5-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пентил]-3-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (715 мг, 0,9456 ммоль), карбонат калия (650 мг, 4,703 ммоль), фторид цезия (215 мг, 1,415 ммоль) и безводный диметилсульфоксид (15 мл). Сосуд продували азотом в течение 2 мин, закрывали крышкой и перемешивали при 165°C в течение 24 ч. Реакционной смеси давали остыть до температуры окружающей среды и затем разбавляли этилацетатом (50 мл) и ледяной водой (50 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Водные слои экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (градиент 0%-55% этилацетата в гексанах) с последующей второй колонкой с силикагелем (0%-10% метанола в дихлорметане), получая 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,21-тетраазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 142) (221 мг, 36%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.56 (с, 1H), 9.02 (с, 1H), 8.31 (с, 1H), 8.20 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 7.93 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.63 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.95 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.12 (д, $J=2.7$ Гц, 1H), 4.32 (т, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.08-2.93 (м, 1H), 2.91-2.78 (м, 1H), 2.49-2.41 (м, 1H), 2.08 (т, $J=7.0$ Гц, 2H), 2.02-1.87 (м, 3H), 1.85-1.66 (м, 2H), 1.55 (с, 4H), 1.49 (с, 3H), 1.43 (т, $J=11.9$ Гц, 1H), 1.33-1.22 (м, 2H), 0.96 (к, $J=4.8, 4.2$ Гц, 2H), 0.92-0.87 (м, 2H), 0.85 (с, 1H), 0.62 (с, 1H), -0.31 (с, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 646,2549, обнаружено 647,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,94 мин (способ ЖХ В).

Пример 155: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,22-тетраазатетрацикло[18.2.2.11.1,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 143)

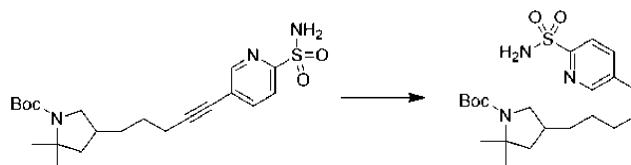


Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[5-(6-сульфамойл-3-пиридил)пент-4-инил]пирролидин-1-карбоксилат



В сухой 20 мл флакон загружали трет-бутил-2,2-диметил-4-пент-4-инилпирролидин-1-карбоксилат (600 мг, 2,261 ммоль), 5-бромпиридин-2-сульфонамид (640 мг, 2,700 ммоль), йодид меди (I) (44 мг, 0,2310 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид (96 мг, 0,1368 ммоль) и безводный N,N-диметилформамид (6 мл) в указанном порядке. Затем через перемешиваемую темную смесь барботировали азот в течение 3 мин, добавляли диизопропиламин (450 мкл, 3,211 ммоль) и закрывали сосуд под азотом. Реакционную смесь перемешивали при 52°C в течение 12 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды, выливали в воду (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали водой (2×50 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили (над безводным сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до оранжевого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 15%-50% этилацетата в гексанах для получения желаемого трет-бутил-2,2-диметил-4-[5-(6-сульфамойл-3-пиридил)пент-4-инил]пирролидин-1-карбоксилата (889 мг, 93%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 421,20352, обнаружено 422,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,72 мин (способ ЖХ А).

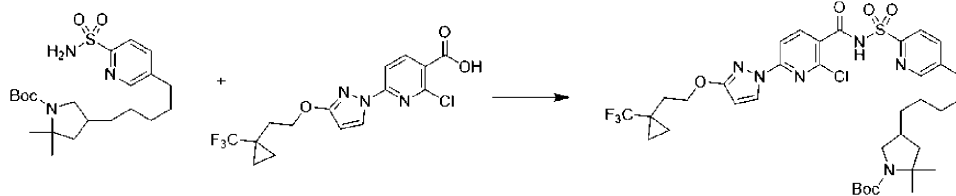
Стадия 2: трет-бутил 2,2-диметил-4-[5-(6-сульфамойл-3-пиридил)пентил]пирролидин-1-карбоксилат



Газообразный азот барботировали через перемешиваемый раствор трет-бутил-2,2-диметил-4-[5-(6-сульфамойл-3-пиридил)пент-4-инил]пирролидин-1-карбоксилата (883 мг, 2,095 ммоль) в этаноле (20 мл). Затем оксид платины (IV) (240 мг, 1,057 ммоль) добавляли в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 2,5 ч реакционную смесь продували азотом, добавляли 5 г целита и перемешивали в течение 20 мин. Гетерогенную смесь фильтровали через слой целита. Темный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в хлористом метиле и снова фильтровали через слой силикагеля.

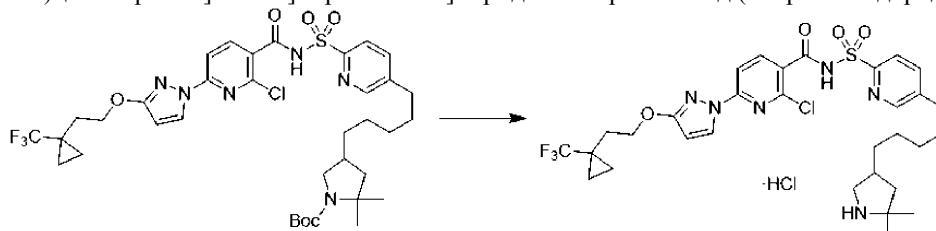
для удаления остаточного материала платиновой черни. После концентрирования при пониженном давлении неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (5-50% этилацетата в гексанах) для получения желаемого трет-бутил-2,2-диметил-4-[5-(6-сульфамойл-3-пиридил)пентил]пирролидин-1-карбоксилата (882 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 425,23483, обнаружено 426,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,67 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: трет-бутил 4-[5-[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиазол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-3-пиридил]пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



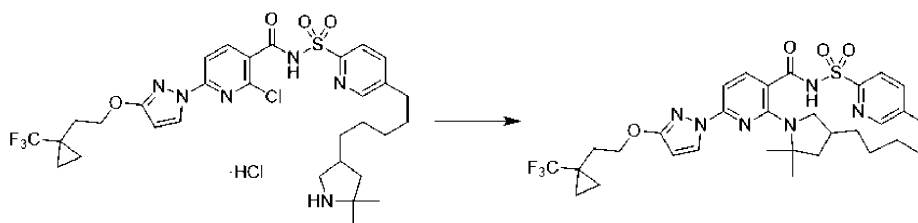
К раствору 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиазол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (773 мг, 2,057 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (8 мл) добавляли карбонил-диимидазол (340 мг, 2,097 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 45°C в течение 3 ч с образованием активированной кислоты. К раствору активированной кислоты добавляли раствор трет-бутил-2,2-диметил-4-[5-(6-сульфамойл-3-пиридил) пентил]пирролидин-1-карбоксилата (875 мг, 2,056 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (3 мл), затем 1,8-дизабидицикло[5.4.0]ундец-7-ен (650 мкл, 4,347 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и густой остаток распределяли между водой (15 мл) и этилацетатом (30 мл). Смесь подкисляли водной 4 М хлористоводородной кислотой до pH ~ 3-4 и слои разделяли. Фазу органического слоя промывали солевым раствором (20 мл) и объединенные водные слои повторно экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенный продукт хроматографировали (колонок с силикагелем, элюируя градиентом 0-80% этилацетата в гексанах) для получения трет-бутил 4-[5-[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиазол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-3-пиридил]пентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (854 мг, 53%) в виде белой пены. МС-ИЭР m/z расч. 782,284, обнаружено 783,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,2 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: 2-хлор-N-[[5-[5-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пентил]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиазол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (хлористоводородная соль)



К перемешанному раствору трет-бутил 4-[5-[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиазол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-3-пиридил]пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (850 мг, 1,085 ммоль) в безводном метиленхлориде (10 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (6,8 мл, 4,0 М, 27,20 ммоль) при 0°C (баня со льдом) в атмосфере азота. Через 10 мин баню убрали и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (20 мл). Водный слой повторно экстрагировали этилацетатом (25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного 2-хлороформа-N-[[5-[5-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пентил]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиазол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (гидрохлоридная соль) (781 мг, 100%) в виде бледно-желтой пены. МС-ИЭР m/z расч. 682,23157, обнаружено 683,4 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,71 мин (способ ЖХ В).

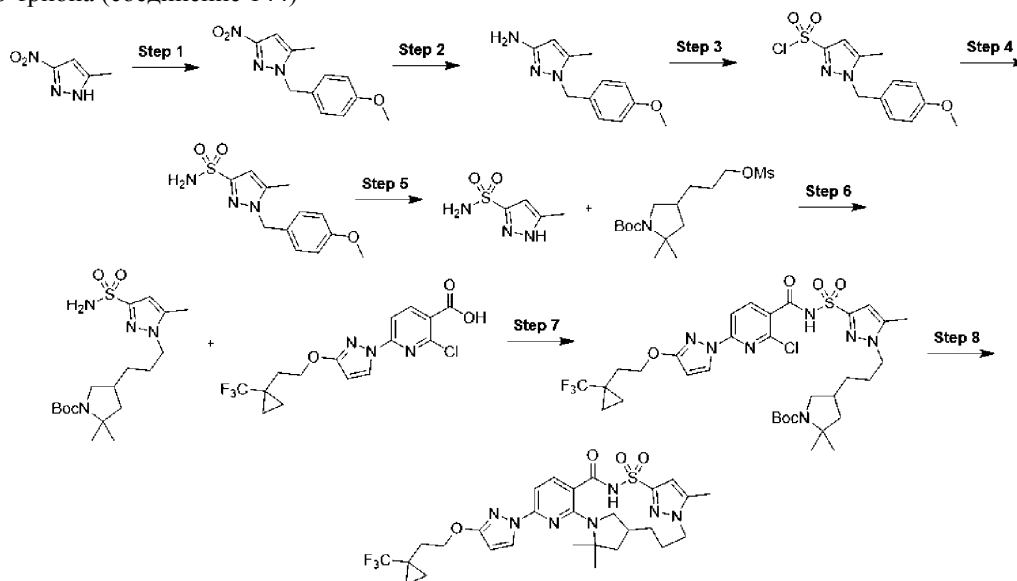
Стадия 5: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиазол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,22-тетраазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 143)



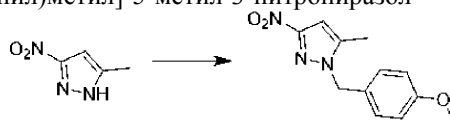
В 20 мл флакон загружали 2-хлор-N-[[5-[5-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пентил]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (гидрохлоридная соль) (0,812 г, 1,128 ммоль), карбонат калия (1,11 г, 8,032 ммоль), фторид цезия (0,258 г, 1,698 ммоль) и безводный диметилсульфоксид (25 мл). Сосуд продували потоком азота в течение 2 мин, закрывали крышкой и перемешивали при 165°C в течение 17 ч. Реакционной смеси давали остыть до температуры окружающей среды, смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем солевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Затем хроматография на силикагеле (градиент 0-55% этилацетата в гексанах) с последующей другой колонкой с силикагелем (0%-10% метанол в дихлорметане) дала 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,22-тетраазатетрацикло[18.2.2.111,14.05,10]пентакоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 143) (80 мг, 11%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.59 (с, 1H), 8.69 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.14 (д, J=7.9 Гц, 1H), 7.98 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.91 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.91 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.32 (т, J=7.0 Гц, 2H), 3.01-2.87 (м, 1H), 2.74-2.62 (м, 1H), 2.47-2.36 (м, 1H), 2.08 (т, J=7.0 Гц, 2H), 2.03-1.82 (м, 3H), 1.80-1.64 (м, 2H), 1.53 (с, 3H), 1.50 (с, 3H), 1.40 (т, J=12.2 Гц, 1H), 1.33-1.27 (м, 1H), 1.23 (с, 2H), 0.98-0.92 (м, 2H), 0.92-0.86 (м, 2H), 0.82 (д, J=12.6 Гц, 1H), 0.73-0.59 (м, 1H), 0.08 - -0.03 (м, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 646,2549, обнаружено 647,5 (M+1)⁺; время удержания: 1,96 мин (способ ЖХ В).

Пример 156. Получение 13,20,20-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 144)



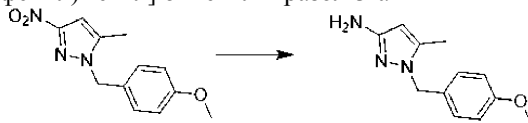
Стадия 1: 1-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-3-нитропиразол



В круглодонную колбу на 100 мл, присоединенную к обратному холодильнику, загружали 1-(бромметил)-4-метоксибензол (2,7 г, 13,43 ммоль), ацетонитрил (20 мл), 5-метил-3-нитро-1H-пиразол (1,55 г, 12,20 ммоль) и карбонат калия (2,53 г, 18,31 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч, затем при комнатной температуре в течение 3 дней перед концентрированием при пониженном давлении. Остаток суспендировали в дихлорметане (80 мл). После перемешивания в течение 10 мин смесь фильтровали и фильтрат смешивали с силикагелем перед концентрированием. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0% до 30% этилацетата в гептанах, с получением 1-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-3-нитропиразола (2,4 г, 80%), в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2.25 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 5.28 (с, 2H), 6.67 (с, 1H), 6.87 (д, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.14 (д, $J=8.7$ Гц, 2H). МС-ИЭР m/z 270,1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; Время удерживания: 1,88 мин (метод ЖХ I).

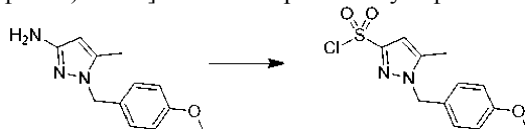
Стадия 2: 1-[(4-метоксифенил)метил]-5-метилпиразол-3-амин



Смесь 1-[(4-метоксифенил) метил]-5-метил-3-нитропиразола (2,4 г, 9,707 ммоль), NH_4Cl (5 г, 3,268 мл, 93,47 ммоль), железа (5 г, 89,53 ммоль), EtOH (20 мл) и воду (4 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывая метанолом. Фильтрат концентрировали, остаток суспендировали в воде (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл). Органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[(4-метоксифенил) метил]-5-метилпиразол-3-амин в виде красного масла (2 г, чистота 91% по данным ЖХМС, выход 86%).

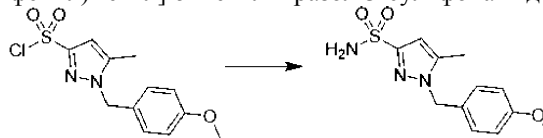
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2.13 (с, 3H), 3.78 (с, 3H), 5.01 (с, 2H), 5.44 (с, 1H), 6.83 (д, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.04 (д, $J=8.7$ Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 217,1215, обнаружено 218,2 ($\text{M}+1$) $^+$; Время удержания: 1,21 мин (способ ЖХ I).

Стадия 3: 1-[(4-метоксифенил)метил]-5-метилпиразол-3-сульфонилхлорид



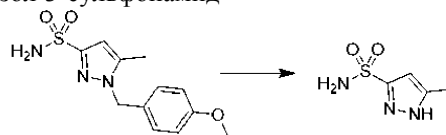
1-[(4-Метоксифенил)метил]-5-метилпиразол-3-амин (20 г, 92 ммоль) растворяли в AcOH (60 мл) и муравьиной кислоте (20 мл). Смесь охлаждали на бане лед-метанол. Затем добавляли хлористоводородную кислоту (15,2 мл 12 М, 182 ммоль). После того как внутренняя температура достигла около -8°C , медленно добавляли раствор нитрита натрия (6,6 г, 96 ммоль) в воде (10 мл), поддерживая внутреннюю температуру от -5°C до -10°C . Смесь перемешивали при той же температуре в течение 5 мин, затем добавляли эту смесь пипеткой по частям к смеси CuCl (2,74 г, 28 ммоль), SO_2 (44 г, 343 ммоль) и AcOH (60 мл) при комнатной температуре (SO_2 раствор в AcOH получали пропусканием газа через AcOH при 0°C). Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток смешивали с диэтиловым эфиром (200 мл) и ледяной водой (50 мл). Было много черного масла, которое не растворялось ни в одной из фаз. После того как смесь интенсивно перемешивали в течение 20 мин, два слоя разделяли. Органический слой промывали водой (2×50 мл), соевым раствором (30 мл) и концентрировали при пониженном давлении и, наконец, упаривали совместно с толуолом (60 мл), получая 1-[(4-метоксифенил) метил]-5-метилпиразол-3-сульфонилхлорид (9 г, 33%) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС-ИЭР m/z расч. 300,0335, обнаружено 323,0 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; время удержания: 2,05 мин (способ ЖХ I).

Стадия 4: 1-[(4-метоксифенил)метил]-5-метилпиразол-3-сульфонамид



Раствор 1-[(4-метоксифенил) метил]-5-метилпиразол-3-сульфонилхлорида (586 мг, 1,9484 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли к раствору аммиака (15 мл 0,5 М в 1,4-диоксане, 7,5000 ммоль), охлажденному ледяной водой (частично замороженному). Через 30 мин охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч перед концентрированием при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя 0%-70% этилацетата в гептанах, с получением 1-[(4-метоксифенил)метил]-5-метилпиразол-3-сульфонамида (200 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 281,0834, обнаружено 282,1 ($\text{M}+1$) $^+$; время удержания: 1,49 мин (способ ЖХ I).

Стадия 5: 5-метил-1H-пиразол-3-сульфонамид

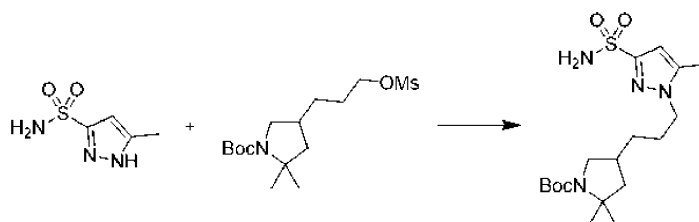


Раствор 1-[(4-метоксифенил)метил]-5-метилпиразол-3-сульфонамида (16,3 г, 57,9 ммоль) в трифторуксусной кислоте (80 мл) перемешивали при 80°C (масляная баня) в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя 0-100% этилацетата в гептанах. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали. Остаток растирали с дихлормета-

ном (30 мл), получая 5-метил-1Н-пиразол-3-сульфонамид в виде светло-желтого твердого вещества (6741 мг, выход 69%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) ppm 2.25 (с, 3Н), 6.32 (с, 1Н), 7.28 (с, 2Н), 13.11 (br. s., 1Н).

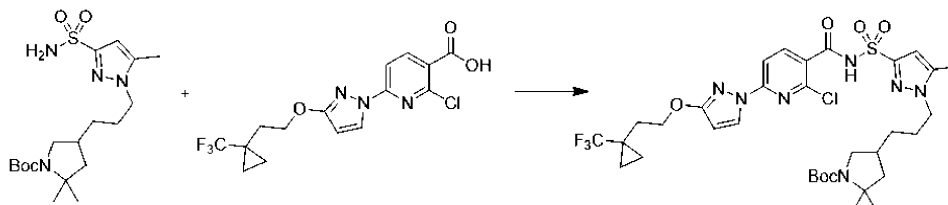
Стадия 6: трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-(5-метил-3-сульфамоил-пиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат



трет-Бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилат (1,35 г, 4,024 ммоль) и 5-метил-1Н-пиразол-3-сульфонамид (638 мг, 3,958 ммоль), а затем карбонат калия (1,95 г, 14,11 ммоль) растворяли в N, N-диметилформамиде (41,32 мл) и перемешивали при 80°C в герметичном сосуде объемом 150 мл в течение 20 ч. Охлаждали, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), объединяли органические слои, промывали водой (2×100 мл), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Оранжевый остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением в виде бесцветного масла, которое превращалось в белое твердое вещество при сушке в вакууме, трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-(5-метил-3-сульфамоилпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (419 мг, 52%).

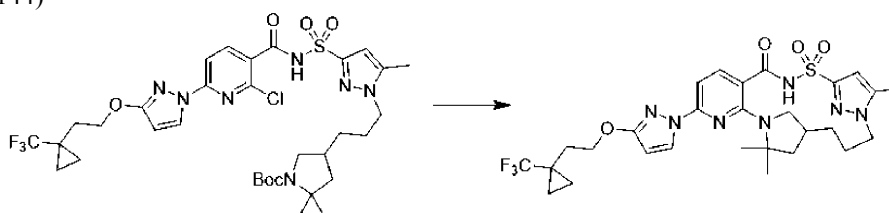
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.31 (с, 2Н), 6.36 (с, 1Н), 4.05 (т, J=6.4 Гц, 2Н), 3.54 (дд, J=18.2, 8.1 Гц, 1Н), 2.77 (к, J=10.2 Гц, 1Н), 2.31 (д, J=15.4 Гц, 3Н), 2.12 (д, J=19.6 Гц, 1Н), 1.87 (td, J=14.0, 6.4 Гц, 1Н), 1.78-1.65 (м, 2Н), 1.41-1.28 (м, 15Н), 1.24 (с, 3Н). МС-ИЭР m/z расч. 400,21442, обнаружено 401,2 (M+1)⁺; время удержания: 1,54 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 7: трет-бутил 4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-5-метил-пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (485 мг, 1,291 ммоль) и карбонилдимидазол (210 мг, 1,295 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (8,0 мл) и перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(5-метил-3-сульфамоилпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (342 мг, 0,8539 ммоль) с последующим добавлением 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (325 мкл, 2,173 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением в виде грязно-белого твердого вещества, трет-бутил 4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-5-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (451 мг, 70%). МС-ИЭР m/z расч. 757,2636, обнаружено 758,2 (M+1)⁺; Время удержания: 2,32 мин (способ ЖХЕ).

Стадия 8: 13,20,20-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.1¹¹,14.0²,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 144)

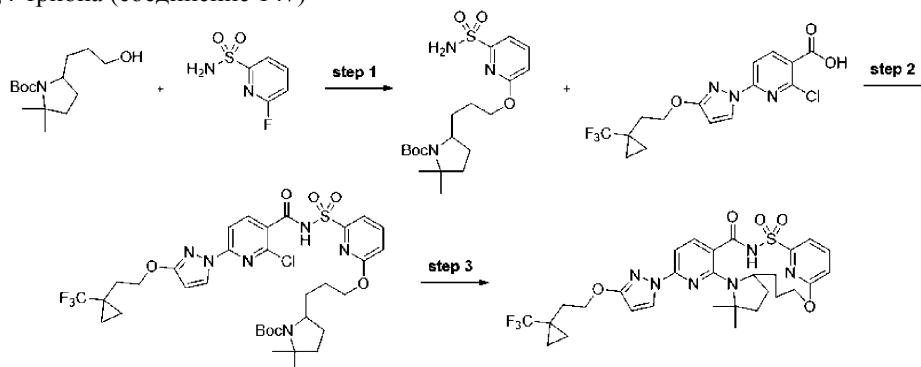


трет-Бутил 4-[3-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-5-метилпиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (451 мг, 0,5948 ммоль) растворяли в дихлорметане (11 мл) и к смеси добавляли хлористоводородную кислоту (4,5

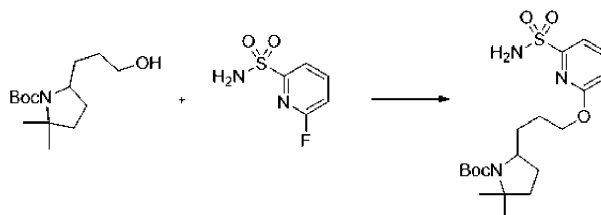
мл 4 М в диоксане, 18,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Концентрировали смесь досуха при пониженном давлении повторно растворяли в этилацетате и затем добавляли водный 2 М карбонат натрия (5 мл), получая pH ~ 10. Раствор экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), промывали солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении. Объединяли полученный материал и карбонат калия (411 мг, 2,974 ммоль), фторид цезия (136 мг, 0,8953 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (13,5 мл) во флаконе, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 155°C и перемешивали в течение 20 ч. Охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем солевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах с получением в виде белого твердого вещества 13,20,20-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 144) (141 мг, 38%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.68 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.88 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.69 (с, 1H), 6.09 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.30 (т, J=7.0 Гц, 2H), 4.10-3.94 (м, 2H), 2.82-2.71 (м, 1H), 2.34 (д, J=8.9 Гц, 3H), 2.13 (дд, J=8.7, 4.0 Гц, 1H), 2.09-2.02 (м, 3H), 1.96-1.80 (м, 3H), 1.77 (дд, J=11.9, 5.2 Гц, 1H), 1.54 (с, 3H), 1.48 (с, 3H), 1.35 (т, J=12.3 Гц, 1H), 0.99-0.92 (м, 2H), 0.89 (д, J=11.6 Гц, 2H), 0.59-0.39 (м, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 621,2345, обнаружено 622,2 (M+1)⁺; время удержания: 2,14 мин (способ ЖХ Е).

Пример 157: получение 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1Н-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,24-тетраазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(24),5(10),6,8,20,22-гексаен-2,2,4-триона (соединение 147)

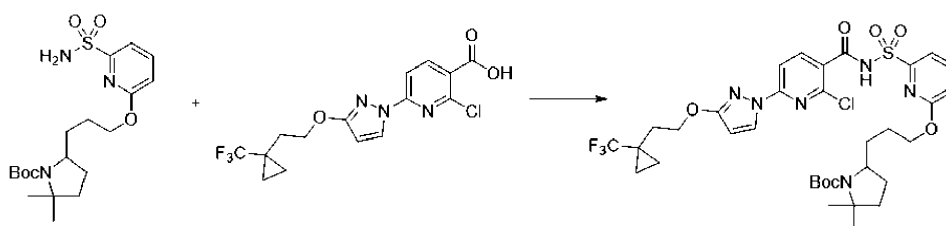


Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-5-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)окси]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



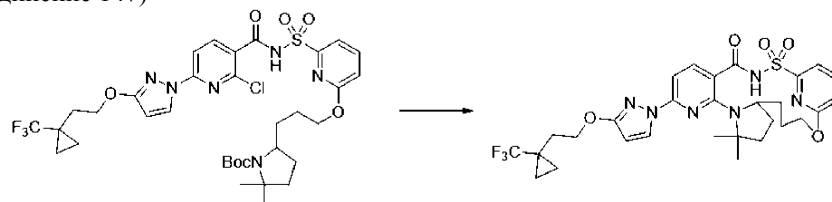
В 20 мл флакон был добавлен трет-бутил-5-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (631 мг, 2,452 ммоль) и безводный N,N-диметилформамид (8 мл). К раствору по частям добавляли 60% NaH (196 мг, 4,900 ммоль) (внимание: выделение газа) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли 6-фторпиридин-2-сульфонамид (432 мг, 2,452 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К перемешиваемому раствору при комнатной температуре добавляли дополнительное количество NaH (98 мг, 2,450 ммоль) и реакционный сосуд закрывали. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом, затем выливали в водную 1 н. лимонную кислоту и экстрагировали этилацетатом (2X). Объединенные органические фракции сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до прозрачного масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент подвижной фазы от 100% гексанов до 100% этилацетата, получая трет-бутил-2,2-диметил-5-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)окси]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (350 мг, 35%). МС-ИЭР m/z расч. 413,19846, обнаружено 414,31 (M+1)⁺; Время удержания: 0,69 мин (способ ЖХ А).

Стадия 2: трет-бутил 5-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]окси]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



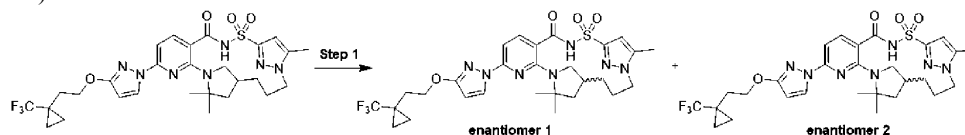
2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (387 мг, 1,030 ммоль) и карбонилдиимидазол (193 мг, 1,190 ммоль) объединяли в безводном тетрагидрофуране (8 мл) и перемешивали в течение 75 мин при 50°C. Затем добавляли тетрагидрофурановый раствор (7 мл) трет-бутил-2,2-диметил-5-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)окси]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (328 мг, 0,7932 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (300 мкл, 2,006 ммоль). Реакцию нагревали при 50°C в течение 4 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, а после - солевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 75% этилацетата в гексанах, с получением в виде грязно-белого твердого вещества трет-бутил 5-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]окси]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (409 мг, 67%). МС-ИЭР m/z расч. 770,2476, обнаружено 771,37 (M+)⁺; Время удержания: 0,92 мин (способ ЖХ А).

Стадия 3: 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,24-тетраазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(24),5(10),6,8,20,22-гексаен-2,2,4-трион (соединение 147)

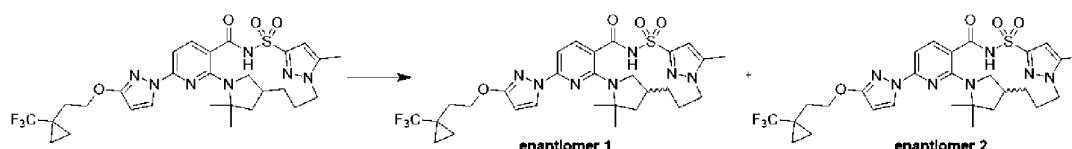


трет-Бутил-5-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]окси]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (408 мг, 0,5290 ммоль) растворяли в дихлорметане (7 мл) и к смеси добавляли хлористоводородную кислоту (4 мл 4 М раствора в диоксане, 16,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и объединяли полученный материал и карбонат калия (440 мг, 3,184 ммоль), фторид цезия (130 мг, 0,8558 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (8 мл) во флаконе, продутом азотом, закрывали, нагревали до 140°C и перемешивали в течение 16 ч. Охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и затем очищали обращенно-фазовой препаративной хроматографией с использованием колонки C₁₈ (30-99% ацетонитрила в воде+5 мМ хлористоводородной кислоты) с получением в виде белого твердого вещества 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-19-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,24-тетраазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(24),5(10),6,8,20,22-гексаен-2,2,4-трион (соединение 147) (17 мг, 5%). МС-ИЭР m/z расч. 634,2185, обнаружено 635,29 (M+)⁺; время удержания: 2,0 мин (способ ЖХ В).

Пример 158: получение 13,20,20-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) (соединение 150) и 13,20,20-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 2) (соединение 151)



Стадия 1: 13,20,20-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 150) и 13,20,20-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 151)

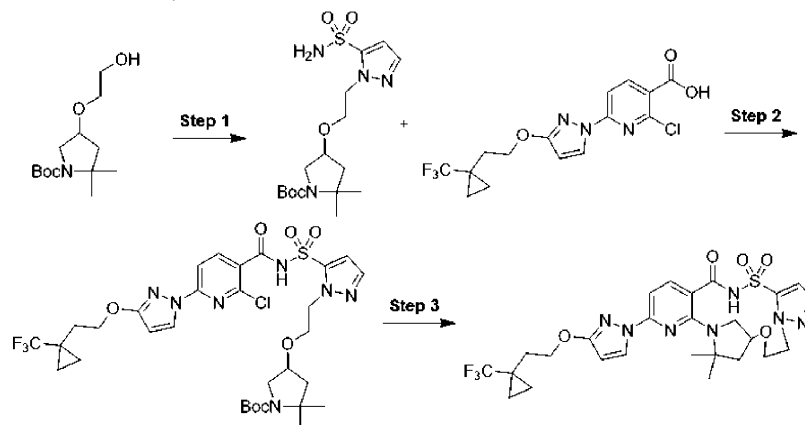


Рацемический 13,20,20-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (114 мг, 0,1815 ммоль) подвергали хиральной СКЖ-хроматографии. Использовался следующий протокол СКЖ: ChiralPak AS-H (150×21,2 мм), 5 мкм; Подвижная фаза 35°C: 25% ацетонитрила:метанола (90:10; без модификатора), 75% диоксида углерода при 70 мл/мин в течение 8,0 мин (объем впрыска=70 мкл ~ 32 мг/мл в смеси ацетонитрил: метанол (90:10) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 13,20,20-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11 (22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) (соединение 150) (51,27 мг, 91%) в виде белого твердого вещества.

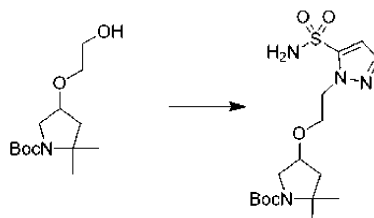
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.66 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.88 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.69 (с, 1H), 6.09 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.31 (т, J=7.0 Гц, 2H), 4.10-3.93 (м, 2H), 2.85-2.70 (м, 1H), 2.35 (с, 3H), 2.12 (д, J=5.6 Гц, 1H), 2.07 (т, J=7.1 Гц, 3H), 1.97-1.81 (м, 3H), 1.77 (дд, J=11.8, 5.4 Гц, 1H), 1.54 (с, 3H), 1.48 (с, 3H), 1.35 (т, J=12.3 Гц, 1H), 0.99-0.92 (м, 2H), 0.89 (д, J=11.9 Гц, 2H), 0.52 (дд, J=15.5, 8.4 Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 621,2345, обнаружено 622,5 (M+1)⁺; время удержания: 2,19 мин (способ ЖХ Е).

Вторым элюируемым энантиомером был 13,20,20-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 151) (31,08 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 621,2345, обнаружено 622,5 (M+1)⁺; Время удержания: 2,19 мин (способ ЖХ Е).

Пример 159: получение 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-18-окса-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,15-пентаазатетрацикло[17.2.1.02,7.011,15]докоза-2(7),3,5,11,13-пентаен-8,10,10-триона (соединение 152)



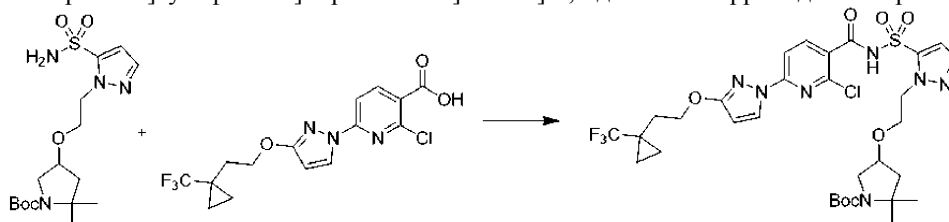
Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[2-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)этокси]пирролидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу под барботированием азота, содержащую трет-бутил-4-(2-гидроксиэтокси)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,94 г, 7,480 ммоль), добавляли дихлорметан (70 мл). Раствор охлаждали до 0°C перед добавлением Et₃N (6 мл, 43,05 ммоль) и метансульфонилхлорид (1,7 мл, 21,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч, давая возможность нагреться до комнатной температуры через 1 час (прозрачный раствор стал мутно-оранжевым через 10 мин). Реакционную смесь гасили добавлением воды. Добавляли дихлорметан, затем солевой раствор и органический слой отделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный материал сушили в вакууме в течение 1 ч с получением желтого масла, которое объединяли с 1Н-пиразол-3-сульфонамидом (1,1 г, 7,475 ммоль) в круглодонной колбе с последующим добавлением

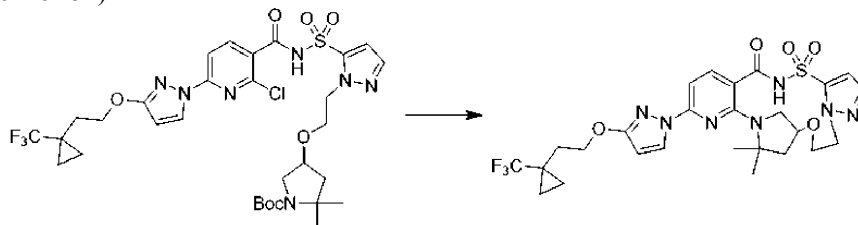
карбоната калия (2,23 г, 16,14 ммоль) и смесь растворяли в N,N-диметилформамиде (13 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в герметичном сосуде объемом 150 мл в течение 48 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), объединяли органические слои, промывали водой (2×100 мл), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Оранжевый остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением в качестве первого элюируемого менее полярного региоизомера трет-бутил-2,2-диметил-4-[2-(5-сульфамойлпиразол-1-ил)этокси]пирролидин-1-карбоксилата (550 мг, 38%). МС-ИЭР m/z расч. 388,17804, обнаружено 389,1 (M+1)⁺; Время удержания: 0,56 мин (способ ЖХ А).

Стадия 2: трет-бутил 4-[2-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]этокси]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (183,5 мг, 0,4884 ммоль) и карбонилдимидазол (91,40 мг, 0,5637 ммоль) объединяли в безводном тетрагидрофуране (4 мл) и перемешивали в течение 90 мин при 50°C. Затем добавляли тетрагидрофурановый раствор (7 мл) трет-бутил-2,2-диметил-4-[2-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)этокси]пирролидин-1-карбоксилата (146 мг, 0,3758 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (142,1 мкл, 0,9502 ммоль). Реакцию нагревали при 50°C в течение 4 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, а после - солевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 75% этилацетата в гексанах с получением трет-бутил 4-[2-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]этокси]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (162 мг, 58%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 745,22723, обнаружено 746,22 (M+1)⁺; время удержания: 0,87 мин (способ ЖХ А).

Стадия 3: 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-18-окса-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,15-пентаазатетрацикло[17.2.1.0^{2,7}.0^{11,15}]докоза-2(7),3,5,11,13-пентаен-8,10,10-трион (соединение 152)

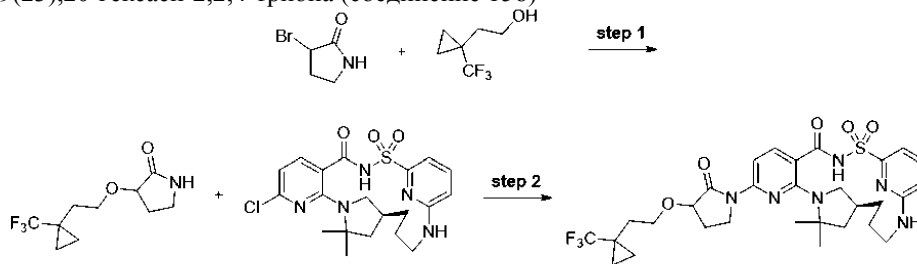


трет-Бутил 4-[2-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]этокси]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (162 мг, 0,2171 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и к смеси добавляли хлористоводородную кислоту (1,6 мл 4 М в диоксане, 6,400 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и объединяли с карбонатом калия (180 мг, 1,302 ммоль), фторидом цезия (55 мг, 0,3621 ммоль), молекулярными ситами 3 Å и диметилсульфоксидом (3,5 мл) во флаконе, продували азотом, закрывали, нагревали до 140°C и перемешивали в течение 10 ч. Охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и затем очищали препаративной хроматографией с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ (30-99% ацетонитрила/воды+5 mM хлористоводородная кислота) с получением в виде белого твердого вещества 21,21-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-18-окса-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,15-пентаазатетрацикло[17.2.1.0^{2,7}.0^{11,15}]докоза-2(7),3,5,11,13-пентаен-8,10,10-триона (соединение 152) (45 мг, 34%).

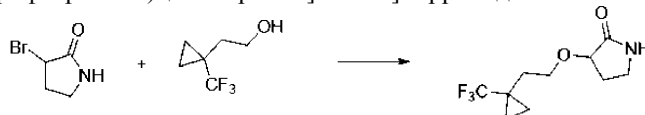
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13.14 (с, 1H), 8.28 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.96 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.71 (д, J=2.0 Гц, 1H), 7.25 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.05 (д, J=2.0 Гц, 1H), 6.14 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.79-4.63 (м, 1H), 4.61-4.46 (м, 1H), 4.32 (т, J=7.0 Гц, 2H), 4.17-3.98 (м, 2H), 3.89 (дд, J=11.1, 6.4, 2.7 Гц, 1H), 3.39 (дд, J=11.0, 4.4 Гц, 1H), 3.00 (д, J=10.9 Гц, 1H), 2.06 (дт, J=13.1, 6.6 Гц, 3H), 1.91 (дд, J=13.4, 2.7 Гц, 1H), 1.48 (с, 3H), 1.38 (с, 3H), 1.02-0.92 (м, 2H), 0.92-0.82 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 609,1981, обнаружено 610,25 (M+1)⁺; время удержания: 2,04 мин (способ ЖХ В).

Пример 160: получение (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]тетракоза-

1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 158)



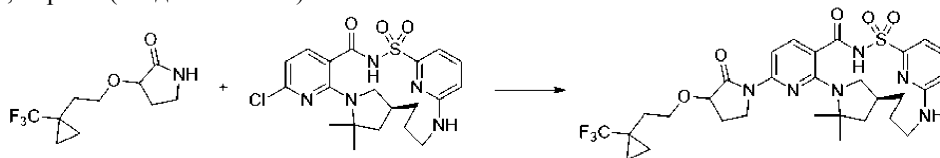
Стадия 1: 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирролидин-2-он



К перемешиваемому раствору 3-бромпирролидин-2-она (600 мг, 3,659 ммоль) и 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанола (665 мг, 4,315 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (15 мл) добавляли гексаметилдисилазид калия (16,0 мл 0,5 М в толуоле, 8,000 ммоль) при 0°C (баня со льдом) в течение 2 мин в атмосфере азота. Реакционной смеси давали постепенно нагреться до температуры окружающей среды в течение ночи (14 ч). Реакционную смесь подкисляли ледяной уксусной кислотой (300 мкл, 5,275 ммоль) и летучие вещества удаляли при 20°C при пониженном давлении. Водный остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и промывали солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили (безводный сульфат натрия), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневатого сырого материала. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0%-10% метанола в градиенте хлористого метилена) с получением 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирролидин-2-она (285 мг, 33%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Benzene-d₆) δ 6.76 (с, 1H), 4.21 (дт, J=9.4, 6.7 Гц, 1H), 3.73-3.64 (м, 1H), 3.55 (т, J=7.3 Гц, 1H), 2.67 (dddd, J=9.3, 7.6, 4.6, 1.2 Гц, 1H), 2.46 (дт, J=9.6, 7.1 Гц, 1H), 1.95 (дт, J=14.3, 7.1 Гц, 1H), 1.90-1.81 (м, 1H), 1.74-1.58 (м, 2H), 0.86-0.77 (м, 2H), 0.54-0.43 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 237,09766, обнаружено 238,1 (M+1)⁺; время удержания: 0,9 мин (способ ЖХ В).

Стадия 2: (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 158)

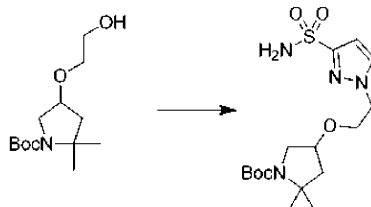
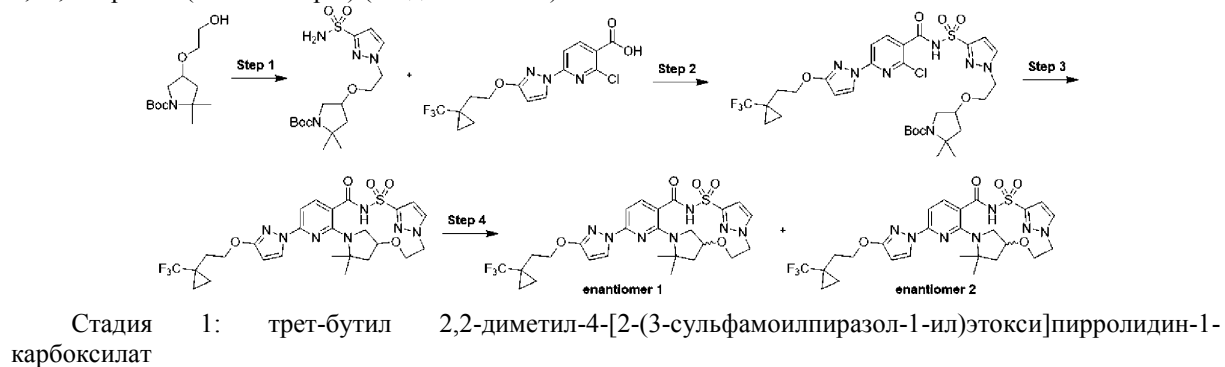


Во флакон на 5 мл вносили (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (100 мг, 0,2222 ммоль), 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирролидин-2-он (63 мг, 0,2656 ммоль), карбонат цезия (275 мг, 0,8440 ммоль), 4,5-бис (дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (20 мг, 0,03457 ммоль) (ксантфос) и сухой диоксан (2 мл) в этой последовательности. Через гетерогенную смесь барботировали азот в течение 3 мин. Затем в атмосфере азота добавляли Pd₂(dba)₃ (20 мг, 0,02184 ммоль) и барботировали азот в течение еще 2 мин и закрывали в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 115°C в течение 15 ч. Смесь оставляли остывать до температуры окружающей среды и нейтрализовали ледяной уксусной кислотой (150 мкл, 2,638 ммоль). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в диметилсульфоксиде (3,0 мл) и фильтровали через дисковый фильтр шприца Whatman из ПТФЭ 0,45 мкм. Образец очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (30-99% ацетонитрила в воде в течение 15 мин (хлористоводородная кислота в качестве модификатора)). Фракции желаемого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а остаток растворяли в этилацетате (25 мл) и последовательно промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2×10 мл) и солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 158) (31 мг, 19%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Methanol-d₄) δ 7.78 (дд, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.59 (дд, J=8.4, 4.4 Гц, 1H), 7.53 (дд, J=8.5, 7.1 Гц, 1H), 7.16 (д, J=7.3 Гц, 1H), 6.65 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.26 (дт, J=12.5, 8.0 Гц, 1H), 4.22-4.00 (м, 2H), 3.97 (дт, J=9.1, 6.8 Гц, 1H), 3.92-3.71 (м, 2H), 3.29-3.21 (м, 1H), 3.03 (д, J=13.9 Гц, 1H), 2.86 (т, J=10.2 Гц, 1H), 2.49 (dqд, J=12.8, 7.7, 3.0 Гц, 1H), 2.24-2.07 (м, 1H), 2.04-1.90 (м, 3H), 1.84 (дд, J=11.5, 5.4 Гц,

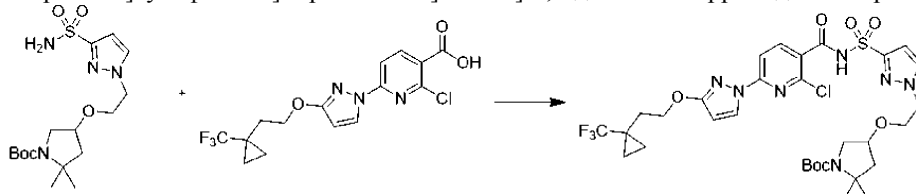
2H), 1.71-1.63 (м, 2H), 1.62 (с, 3H), 1.60 (д, $J=12.0$ Гц, 1H), 1.54 (с, 3H), 1.47-1.36 (м, 1H), 0.96-0.91 (м, 2H), 0.84-0.77 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 650,2498, обнаружено 651,4 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,04 мин (способ ЖХ В).

Пример 161. Получение 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-17-окса-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 164), 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-17-окса-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) (соединение 302) и 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-17-окса-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 2) (соединение 167)



В круглодонную колбу под барботированием азота, содержащую трет-бутил-4-(2-гидроксиэтокси)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,94 г, 7,480 ммоль), добавляли дихлорметан (70 мл). Раствор охлаждали до 0°C перед добавлением Et₃N (6 мл, 43,05 ммоль) и метансульфонилхлорид (1,7 мл, 21,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч, давая возможность нагреться до комнатной температуры через 1 час (прозрачный раствор стал мутно-оранжевым через 10 мин). Реакционную смесь гасили добавлением воды. Добавляли дихлорметан, затем солевой раствор и органический слой отделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный материал сушили в вакууме в течение 1 ч с получением желтого масла, которое объединяли с 1H-пиразол-3-сульфонамидом (1,1 г, 7,475 ммоль) в круглодонной колбе с последующим добавлением карбоната калия (2,23 г, 16,14 ммоль) и смесь растворяли в N,N-диметилформамиде (13 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в герметичном сосуде объемом 150 мл в течение 48 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), объединяли органические слои, промывали водой (2×100 мл), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Оранжевый остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением в качестве второго элюируемого более полярного региоизомера, трет-бутил-2,2-диметил-4-[2-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)этокси]пирролидин-1-карбоксилата (475 мг, 33%). МС-ИЭР m/z расч. 388,17804, обнаружено 389,1 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,52 мин (способ ЖХ А).

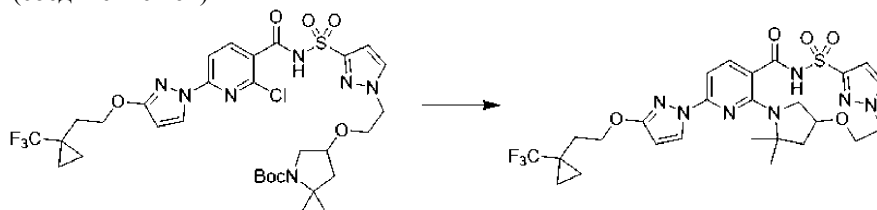
Стадия 2: трет-бутил 4-[2-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]этокси]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (691,7 мг, 1,841 ммоль) и карбонилдиимидазол (310,0 мг, 1,912 ммоль) объединяли в безводном тетрагидрофуране (15 мл) и перемешивали в течение 60 мин при 40°C. Затем добавляли тетрагидрофурановый раствор (7 мл) трет-бутил-2,2-диметил-4-[2-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)этокси]пирролидин-1-

карбоксилата (550 мг, 1,416 ммоль) и 1,8-дизабикло[5.4.0]ундец-7-ен (538,9 мг, 529,4 мкл, 3,540 ммоль). Реакцию нагревали при 40°C в течение 14 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, а после - солевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 75% этилацетата в гексанах, с получением в виде грязно-белого твердого вещества трет-бутил 4-[2-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]этокси]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (493 мг, 47%). МС-ИЭР m/z расч. 745,22723, обнаружено 746,29 (M+1)⁺; Время удержания: 0,83 мин (способ ЖХ А).

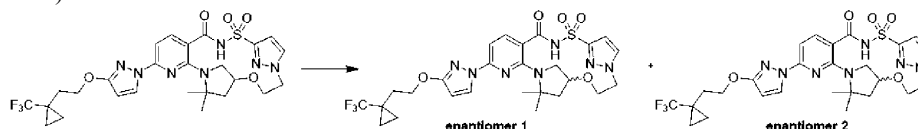
Стадия 3: 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17-окса-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 164)



трет-Бутил 4-[2-[3-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]этокси]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (467 мг, 0,6258 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и к смеси добавляли хлористоводородную кислоту (4,5 мл 4М в диоксане, 18,00 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и объединяли с карбонатом калия (520 мг, 3,763 ммоль), фторидом цезия (154 мг, 1,014 ммоль), молекулярными ситами 3 Å и диметилсульфоксидом (10 мл) во флаконе, продували азотом, закрывали, нагревали до 140°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, фильтровали и затем очищали препаративной хроматографией с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ (30%-99% ацетонитрила-воды+5 мМ хлористоводородная кислота) с получением в виде белого твердого вещества 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17-окса-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 164) (115 мг, 30%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.74 (с, 1H), 8.17 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.96 (с, 1H), 7.69 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.89 (д, J=8.2 Гц, 2H), 6.08 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.42 (т, J=13.0 Гц, 1H), 4.38-4.07 (м, 5H), 3.88 (т, J=11.4 Гц, 1H), 2.88 (с, 1H), 2.18-2.03 (м, 2H), 2.01 (дд, J=11.5, 6.0 Гц, 1H), 1.78 (т, J=9.1 Гц, 1H), 1.61 (т, J=11.5 Гц, 1H), 1.54 (с, 3H), 1.50 (с, 3H), 1.01-0.92 (м, 2H), 0.92-0.84 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 609,1981, обнаружено 610,36 (M+1)⁺; Время удержания: 2,03 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17-окса-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 302) и 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17-окса-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 167)

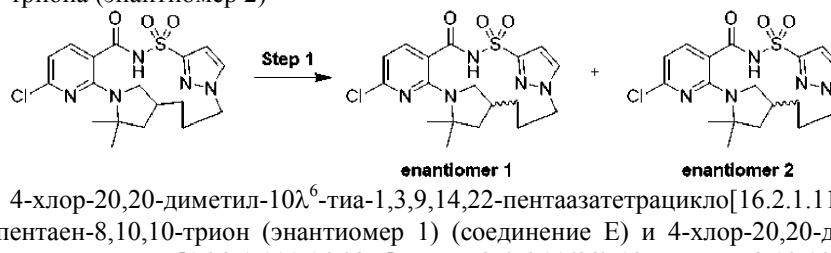


Рацемическое соединение, 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17-окса-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 164) (98 мг, 0,1591 ммоль), подвергали хиральной препаративной СКЖХ для разделения энантиомеров. Использовался следующий протокол СКЖХ: ChiralPak AS-3 (150 × 2,1 мм), 3 мкм; Подвижная фаза 35°C: 30% ацетонитрила:метанола (90:10), 70% диоксида углерода. Первым элюированным энантиомером был 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17-окса-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 302) (31 мг, 63%); МС-ИЭР m/z расч. 609,1981, обнаружено 610,32 (M+1)⁺; Время удержания: 2,01 мин (метод ЖХ В).

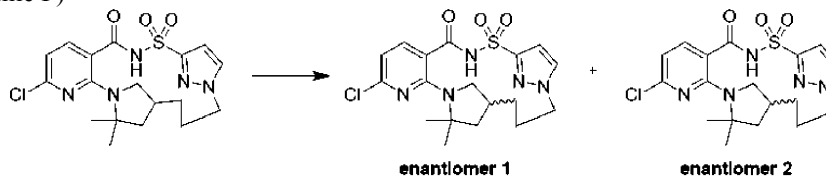
Вторым элюированным энантиомером был 20,20-диметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-17-окса-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 167) (31 мг, 63%); МС-ИЭР m/z расч. 609,1981, обнаружено 610,28 (M+1)⁺; Время удержания: 2,01 мин (метод ЖХ В).

ния: 2,0 мин (метод ЖХ В).

Пример 162: получение 4-хлор-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) и 4-хлор-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 2)



Стадия 1: 4-хлор-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение Е) и 4-хлор-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение F)



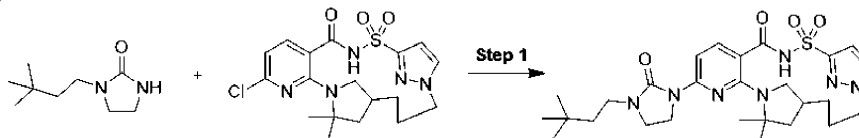
Рацемический 4-хлор-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (498 мг) подвергли хиральной СКЖ-хроматографии. Был использован следующий протокол СКЖХ: ChiralPak AS-H (250×21,2 мм), 5 мкм; 35°C, подвижная фаза: 18% ацетонитрила:метанола (90:10), 82% диоксида углерода со скоростью потока 70 мл/мин. Первым элюированным энантиомером был 4-хлор-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (162 мг, 13%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.73 (с, 1H), 7.57-7.45 (м, 2H), 7.06 (д, J=2.3 Гц, 1H), 6.49 (д, J=7.8 Гц, 1H), 4.28 (дт, J=13.4, 3.3 Гц, 1H), 4.02-3.85 (м, 1H), 2.67 (с, 1H), 2.13 (дт, J=11.4, 5.3 Гц, 2H), 2.08-1.98 (м, 1H), 1.92 (дт, J=15.4, 10.2 Гц, 2H), 1.77-1.70 (м, 1H), 1.54 (с, 3H), 1.49 (с, 3H), 1.44 (т, J=12.3 Гц, 1H), 0.83-0.71 (м, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 423.1132, найдено 424.04 (M+) $^+$; Время удержания: 1.66 мин (способ ЖХ В).

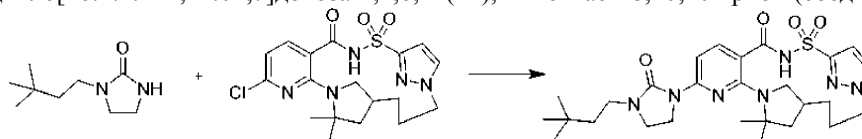
Второй элюированный энантиомер 4-хлор-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (163 мг, 13%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.82 (с, 1H), 7.57-7.45 (м, 2H), 7.06 (д, J=2.3 Гц, 1H), 6.49 (д, J=7.8 Гц, 1H), 4.27 (дт, J=13.3, 3.4 Гц, 1H), 4.01-3.87 (м, 1H), 2.67 (с, 1H), 2.24-2.07 (м, 2H), 2.08-1.98 (м, 1H), 2.00-1.84 (м, 2H), 1.82-1.68 (м, 1H), 1.54 (с, 3H), 1.49 (с, 3H), 1.44 (т, J=12.3 Гц, 1H), 0.77 (дт, J=18.8, 9.0 Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 423.1132, обнаружено 424.04 (M+) $^+$; Время удержания: 1,67 мин (метод ЖХ В).

Пример 163: получение 4-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 168)



Стадия 1: 4-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 168)

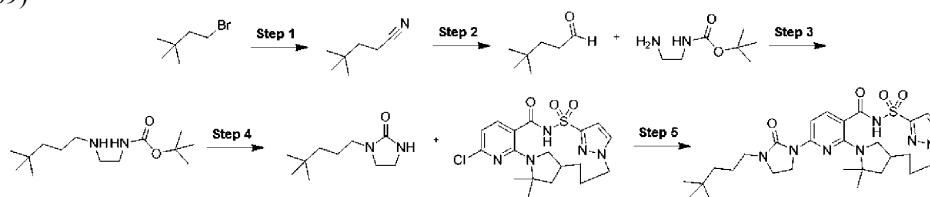


Раствор 4-хлор-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (75 мг, 0,1769 ммоль), 1-(3,3-диметилбутил) имидазолидин-2-она (38 мг, 0,2232 ммоль), трет-бутоксид натрия (27 мг, 0,2809 ммоль) и хлор(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил]палладия (II) (31 мг, 0,04760 ммоль) в диоксане (2 мл) во флаконе дегазировали продувкой азотом в течение 2 мин. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили 0,5 мл уксусной кислоты и фильтрова-

ли через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), используя небольшое количество диметилсульфоксида, и фильтрат очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой, используя двойной градиент от 50% до 99% подвижной фазы В за 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C) для получения 4-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 168) (24 мг, 24%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.38 (с, 1H), 7.55 (с, 2H), 7.46 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.05 (д, J=2.3 Гц, 1H), 4.35 (д, J=11.7 Гц, 1H), 3.96 (дт, J=36.5, 11.0 Гц, 3H), 3.46 (д, J=8.4 Гц, 2H), 3.39-3.27 (м, 2H), 2.71 (с, 1H), 2.12 (с, 2H), 2.02 (с, 2H), 1.92 (с, 1H), 1.72 (д, J=8.8 Гц, 1H), 1.55 (с, 3H), 1.49 (с, 3H), 1.45 (дд, J=10.1, 6.6 Гц, 3H), 0.96 (с, 9H), 0.79 (д, J=9.7 Гц, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 557.27844, найдено 558.17 (M+1) $^+$; Время удержания: 1.84 мин (способ ЖХ В).

Пример 164: получение 4-[3-(4,4-диметилпентил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 169)



Стадия 1: 4,4-диметилпентаннитрил



1-Бром-3,3-диметилбутан (25 г, 151,45 ммоль) медленно добавляли к суспензии цианида натрия (8,17 г, 166,71 ммоль) в диметилсульфоксиде (80 мл) при 60°C, поддерживая внутреннюю температуру между 55°C и 65°C. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 90 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×150 мл). Органические слои объединяли, промывали 5 н. хлористоводородной кислотой (75 мл) и водой (75 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4,4-диметилпентаннитрила (17,82 г, 89%) в виде чистого масла. Неочищенный материал использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) ppm 0.93 (с, 9H), 1.56-1.67 (м, 2H), 2.28 (дд, J=8.8, 7.3 Гц, 2H).

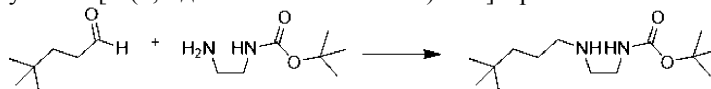
Стадия 2: 4,4-диметилпентаналь



Гидрид диизобутилалюминия (226 мл 1М в дихлорметане, 226,00 ммоль) добавляли к раствору 4,4-диметилпентаннитрила (16,75 г, 150,65 ммоль) в дихлорметане (560 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 90 мин, затем гасили 3 М хлористоводородной кислотой. Водный слой отделяли и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали 10% хлористоводородной кислотой, водой и соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4,4-диметилпентанала (16,23 г, 94%) в виде желтого масла. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) ppm 0.90 (с, 9H), 1.46-1.61 (м, 2H), 2.40 (td, J=8.1, 1.9 Гц, 2H), 9.78 (т, J=1.9 Гц, 1H).

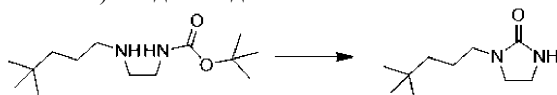
Стадия 3: трет-бутил-N-[2-(4,4-диметилпентиламино)этил]карбамат



4,4-Диметилпентаналь (15,2 г, 133,12 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил N-(2-аминоэтил)карбамата (20,948 г, 20,7 мл, 130,75 ммоль) в метаноле (300 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После охлаждения реакционной смеси до 0°C медленно добавляли боргидрид натрия (5,2 г, 137,45 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (300 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×300 мл) и соевым раствором (300 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[2-(4,4-диметилпентиламино)этил]карбамата (21,83 г, 65%) в виде желтого масла. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без какой-либо до-

полнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 258,2307, обнаружено 259,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,39 мин (способ ЖХ I).

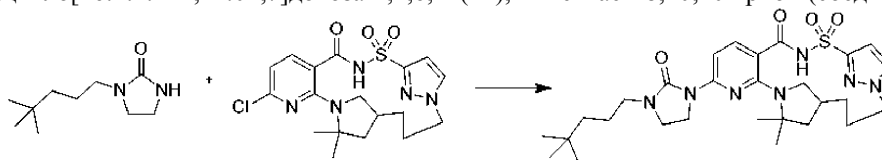
Стадия 4: 1-(4,4-диметилпентил)имидазолидин-2-он



Твердый трет-бутоксид калия (28,6 г, 254,87 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил N-[2-(4,4-диметилпентиламино)этил]карбамата (21,83 г, 84,481 ммоль) в тетрагидрофуране (260 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкисляли до pH 1-2 с помощью водной хлористоводородной кислоты (1 М) и концентрировали при пониженном давлении. Водный остаток экстрагировали этилацетатом (3×250 мл), органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0% до 10% метанола в этилацетате, с получением 1-(4,4-диметилпентил)имидазолидин-2-она (7,36 г, 45%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) ppm 0.84 (с, 9H), 1.02-1.15 (м, 2H), 1.28-1.43 (м, 2H), 2.96 (т, J=7.2 Гц, 2H), 3.14-3.22 (м, 2H), 3.23-3.31 (м, 2H), 6.20 (br. s., 1H). МС-ИЭР m/z расч. 184,1576, обнаружено 185,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,34 мин (способ ЖХ Н).

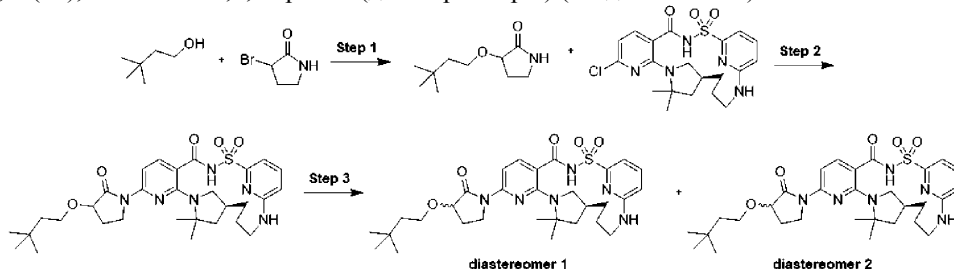
Стадия 5: 4-[3-(4,4-диметилпентил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-20,20-диметил-10λ⁶-тия-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 169)



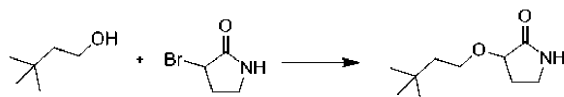
Раствор 4-хлор-20,20-диметил-10λ⁶-тия-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (30 мг, 0,07077 ммоль), 1-(4,4-диметилпентил)имидазолидин-2-она (16 мг, 0,08683 ммоль), трет-бутоксид натрия (12 мг, 0,1249 ммоль) и хлор(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил]палладия (II) (14 мг, 0,02150 ммоль) в диоксане (2 мл) во флаконе дегазировали путем продувки азотом в течение 2 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре около 1 часа. Реакционную смесь гасили 0,5 мл уксусной кислоты и фильтровали через дисковый фильтр Whatman (purchased 25 TF), используя небольшое количество диметилсульфоксида, и фильтрат очищали методом ВЭЖХ-МС с использованием фазой с использованием двойного градиента от 50% до 99% подвижной фазы В за 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C), чтобы получить 4-[3-(4,4-диметилпентил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-20,20-диметил-10λ⁶-тия-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 169) (6,8 мг, 16%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.54 (с, 1H), 7.54 (с, 2H), 7.46 (д, J=2.2 Гц, 1H), 7.05 (д, J=2.1 Гц, 1H), 4.35 (д, J=13.2 Гц, 1H), 4.09-3.85 (м, 3H), 3.46 (д, J=8.7 Гц, 2H), 3.27 (т, J=7.3 Гц, 2H), 2.71 (с, 1H), 2.11 (с, 3H), 1.99-1.85 (м, 1H), 1.71 (дд, J=11.7, 5.3 Гц, 1H), 1.60 (с, 3H), 1.55 (с, 3H), 1.49 (с, 3H), 1.48-1.35 (м, 1H), 1.30-1.17 (м, 2H), 0.88 (с, 8H), 0.75 (д, J=19.6 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 571.29407, найдено 572.3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2.02 мин (способ ЖХ В).

Пример 165: получение (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутоксид)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1) (соединение 170) и (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутоксид)-2-оксопирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2) (соединение 171)

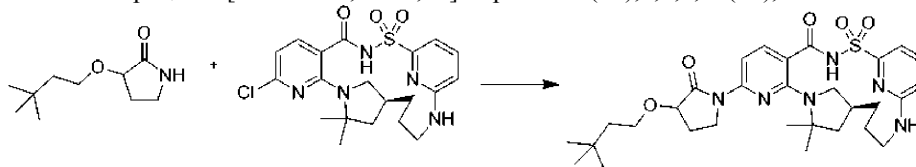


Стадия 1: 3-(3,3-диметилбутоксид)пирролидин-2-он



К перемешиваемому раствору 3,3-диметилбутан-1-ола (540 мг, 5,285 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) добавляли [бис(триметилсилил)амино]калий (10,6 мл 0,5 М в толуоле, 5,300 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Молочную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем по каплям добавляли раствор 3-бромпиirroлидин-2-она (830 мг, 4,808 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (3 мл) при 0°C (баня со льдом). Реакционной смеси давали постепенно нагреться до температуры окружающей среды в течение ночи (18 ч). Реакционную смесь подкисляли 1 М водной хлористоводородной кислотой (1,5 мл) и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали солевым раствором (15 мл). Органическую часть сушили (безводный сульфат натрия), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневатого неочищенного материала. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0%-10% метанол в градиенте дихлорметана) с получением 3-(3,3-диметилбutoкси)пиirroлидин-2-она (143 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 185,14159, обнаружено 186,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,95 мин (способ ЖХ В).

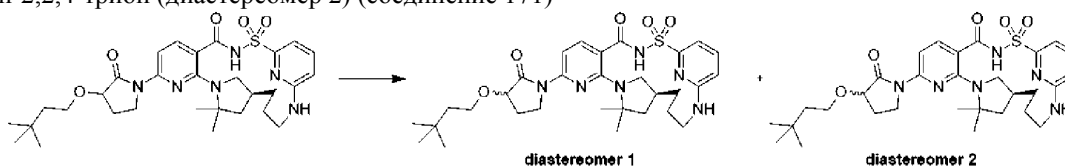
Стадия 2: (14S)-8-[3-(3,3-диметилбutoкси)-2-оксопиirroлидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



Во флакон вносили (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (100 мг, 0,2222 ммоль), 3-(3,3-диметилбutoкси) пиirroлидин-2-он (50 мг, 0,2699 ммоль), карбонат цезия (290 мг, 0,8901 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (20 мг, 0,03457 ммоль) (ксантфос) и сухой диоксан (2 мл) в указанном порядке. Через гетерогенную смесь продували азот в течение 3 мин. Затем в атмосфере азота добавляли $Pd_2(dba)_3$ (20 мг, 0,02184 ммоль) и продували флакон азотом в течение еще 2 мин, затем закрывали в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 115°C в течение 15 ч. Смеси давали остыть до температуры окружающей среды и нейтрализовали ледяной уксусной кислотой (130 мкл, 2,286 ммоль). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в диметилсульфоксиде (3,0 мл) и фильтровали через дисковый фильтр шприца Whatman из ПТФЭ 0,45 мкм. Образец очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (30-99% градиент ацетонитрила в воде в течение 15 мин (хлористоводородная кислота в качестве модификатора). Фракции желаемого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (25 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (14S)-8-[3-(3,3-диметилбutoкси)-2-оксопиirroлидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (27 мг, 20%) в виде грязно-белой твердой смеси диастереомеров.

¹H ЯМР (400 МГц, Methanol- d_4) δ 7.78 (дд, J=8.4, 2.1 Гц, 1H), 7.60 (дд, J=8.4, 4.3 Гц, 1H), 7.53 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.16 (дт, J=7.2, 1.0 Гц, 1H), 6.65 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.25 (дт, J=12.8, 8.0 Гц, 1H), 4.20-3.99 (м, 2H), 3.97-3.76 (м, 2H), 3.74-3.65 (м, 1H), 3.03 (д, J=13.8 Гц, 1H), 2.86 (т, J=9.9 Гц, 1H), 2.56-2.44 (м, 1H), 2.17 (с, 1H), 2.04-1.93 (м, 1H), 1.84 (дд, J=11.7, 5.7 Гц, 2H), 1.63 (br, 6H), 1.61-1.55 (м, 4H), 1.54 (с, 2H), 1.44 (т, J=11.6 Гц, 1H), 0.95 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 598.29376, найдено 651.4 ($M+1$)⁺; Время удержания: 2.04 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: (14S)-8-[3-(3,3-диметилбutoкси)-2-оксопиirroлидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 170) и (14S)-8-[3-(3,3-диметилбutoкси)-2-оксопиirroлидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 171)



Рацемический диастереомерный (14S)-8-[3-(3,3-диметилбutoкси)-2-оксопиirroлидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-

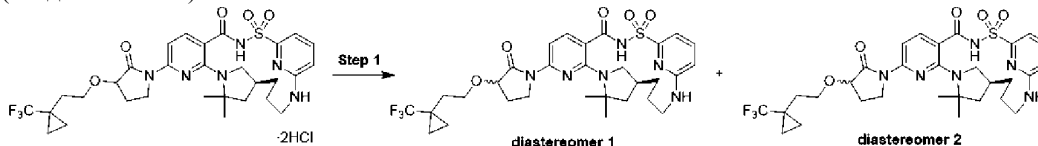
гексаен-2,2,4-трион подвергали хиральной СКЖ-хроматографии. Использовался следующий протокол СКЖХ: ChiralCel OJ-H (250×10 мм), 5 мкм; подвижная фаза: 20% ацетонитрила:метанола (90:10; без модификатора), 80% диоксида углерода со скоростью потока 10 мл/мин, чтобы обеспечить в качестве первого элюируемого диастереомера (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутоксид)-2-окспирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 170) (11 мг, 8%);

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.43 (с, 1H), 7.70 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.57 (т, J=7.8 Гц, 1H), 7.51 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.04 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.96 (с, 1H), 6.70 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.23 (т, J=8.0 Гц, 1H), 4.07-3.98 (м, 1H), 3.88 (дт, J=8.8, 7.2 Гц, 2H), 3.70 (дт, J=10.5, 7.6 Гц, 1H), 3.60 (дт, J=9.2, 7.2 Гц, 1H), 3.20-3.03 (м, 1H), 2.94 (д, J=13.4 Гц, 1H), 2.77-2.63 (м, 1H), 2.46-2.37 (м, 1H), 2.18-2.04 (м, 1H), 1.91 (дк, J=12.6, 8.4 Гц, 1H), 1.82 (дд, J=11.8, 5.2 Гц, 1H), 1.80-1.68 (м, 1H), 1.64-1.57 (м, 2H), 1.57 (с, 3H), 1.52-1.48 (м, 2H), 1.46 (с, 3H), 1.34-1.26 (м, 1H), 1.24 (с, 1H), 0.91 (д, J=0.9 Гц, 9H), МС-ИЭР m/z расч. 598.29376, найдено 599.4 (M+1)⁺; Время удержания: 2.21 мин (способ ЖХ В), и

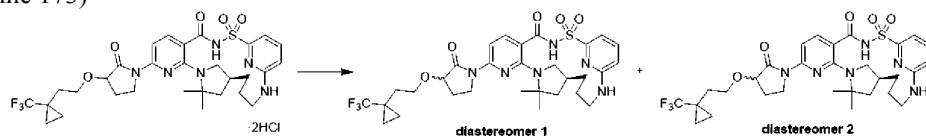
в качестве второго элюируемого диастереомера, (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутоксид)-2-окспирролидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2) (соединение 171) (10 мг, 7%);

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.41 (с, 1H), 7.70 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.57 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.53 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.04 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.96 (с, 1H), 6.70 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.28 (т, J=8.3 Гц, 1H), 3.97-3.92 (м, 1H), 3.92-3.89 (м, 1H), 3.89-3.84 (м, 1H), 3.77 (дт, J=10.2, 7.5 Гц, 1H), 3.59 (ддд, J=9.3, 7.7, 6.7 Гц, 1H), 3.16-3.03 (м, 1H), 2.94 (д, J=13.3 Гц, 1H), 2.74-2.64 (м, 1H), 2.48-2.39 (м, 1H), 2.20-2.02 (м, 1H), 1.93-1.85 (м, 1H), 1.84-1.79 (м, 1H), 1.79-1.69 (м, 1H), 1.63-1.57 (м, 2H), 1.57 (с, 3H), 1.52-1.47 (м, 2H), 1.46 (с, 3H), 1.29 (д, J=12.4 Гц, 1H), 1.24 (с, 1H), 0.91 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 598.29376, обнаружено 599.4 (M+1)⁺; Время удержания: 2,18 мин (метод ЖХ В).

Пример 166: получение (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1) (соединение 172) и (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2) (соединение 173)



Стадия 1: (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 172) и (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 173)

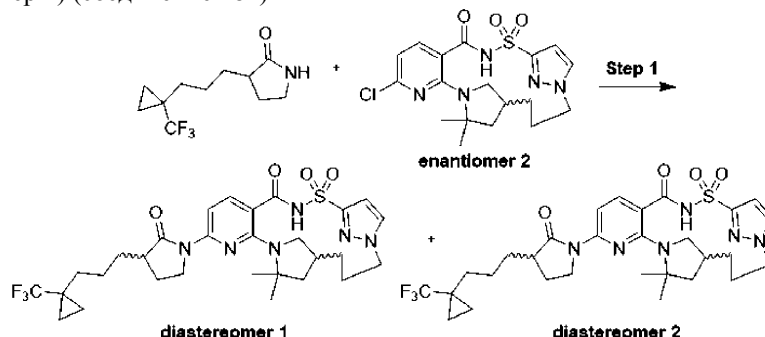


Смесь диастереомеров (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (дигидрохлоридная соль) (31 мг) подвергали хиральной очистке СКЖХ. Используемый метод очистки СКЖХ использовал колонку ChiralCel OJ-H (250×10 мм), 5 мкм; подвижная фаза: 20% ацетонитрила:метанола (90:10; без модификатора), 80% диоксида углерода; Расход: 10 мл/мин; Концентрация образца: ~ 24 мг/мл в смеси ацетонитрил:метанол:диметилсульфоксид (85:9:6); объем инъекции: 70 мкл; давление: 100 бар. Первым элюируемым диастереомером был (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1) (соединение 172) (7 мг, 5%). МС-ИЭР m/z расч. 650.2498, обнаружено 651.4 (M+1)⁺; время удержания: 2,09 мин (способ ЖХ В).

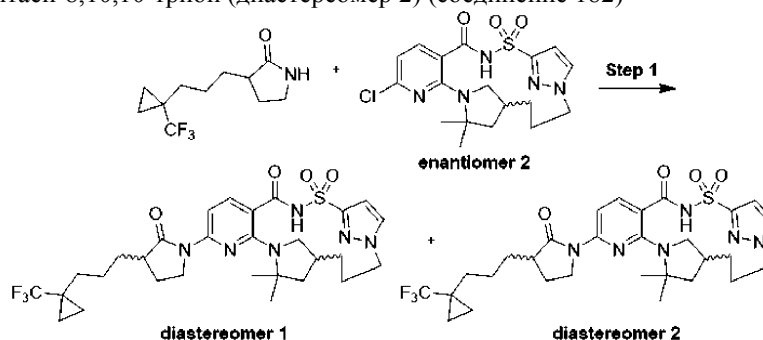
Вторым элюируемым диастереомером был (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}пирролидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2) (соединение 173) (7 мг, 5%). МС-ИЭР m/z расч. 650.2498, обнаружено 651.4 (M+1)⁺; время удержания:

2,09 мин (способ ЖХ В).

Пример 167: получение 20,20-диметил-4-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил}пирролидин-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (диастереомер 1) (соединение 181) и 20,20-диметил-4-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил}пирролидин-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (диастереомер 2) (соединение 182)



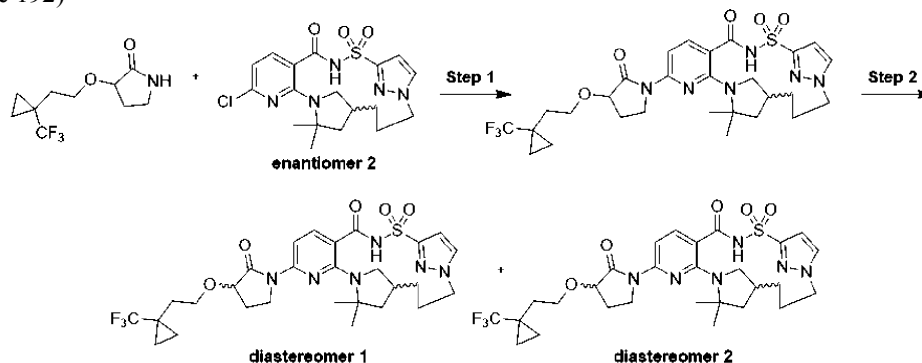
Стадия 1: 20,20-диметил-4-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил}пирролидин-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (диастереомер 1) (соединение 181) и 20,20-диметил-4-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил}пирролидин-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (диастереомер 2) (соединение 182)



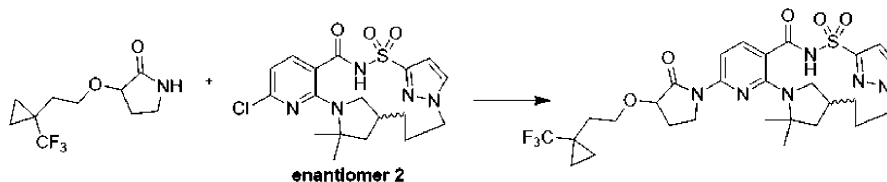
Во флакон вносили 4-хлор-20,20-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (40 мг, 0,09436 ммоль), 3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил]пирролидин-2-он (27 мг, 0,1148 ммоль), карбонат цезия (110 мг, 0,3376 ммоль), 4,5-бис (дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (9 мг, 0,01555 ммоль) (ксантфос) и сухой диоксан (2 мл) в указанном порядке. Через гетерогенную смесь барботировали азот в течение 2 мин. Тогда в атмосфере азота добавляли Pd₂(dba)₃ (9 мг, 0,009960 ммоль) и через реакционную смесь барботировали азот в течение еще 2 мин, а затем блокировали смесь в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 115°C в течение 15 ч. Смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды и нейтрализовали ледяной уксусной кислотой (50 мкл, 0,8792 ммоль). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1,5 мл) и фильтровали через дисковый фильтр шприца Whatman из ПТФЭ 0,45 мкм. Образец очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (30-99% ацетонитрила в воде в течение 15 мин (хлористоводородная кислота в качестве модификатора)). Фракции желаемого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а остаток растворяли в этилацетате (25 мл) и последовательно промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2×10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 20,20-диметил-4-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил}пирролидин-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (41 мг 70%) в виде грязно-белой твердой смеси диастереомеров, которую подвергали хиральной очистке СКЖХ с использованием колонки ChiralCel OJ-3H (250×10 мм), 5 мкм; подвижная фаза: 20% ацетонитрил: метанол (90:10; без модификатора), 80% диоксида углерода; поток: 10 мл/мин; концентрация: ~ 24 мг/мл в ацетонитриле:метаноле:диметилсульфоксиде (81:9:10); объем инъекции: 70 мкл; давление: 100 бар; длина волны: 242 нм. Первым элюируемым диастереомером был 20,20-диметил-4-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил}пирролидин-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (диастереомер 1) (соединение 181) (11 мг, 18%). МС-ИЭР m/z расч. 622,2549, обнаружено 623,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,18 мин (способ ЖХ В).

Вторым элюируемым диастереомером был 20,20-диметил-4-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил}пирролидин-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (диастереомер 2) (соединение 182) (10 мг, 17%). МС-ИЭР m/z расч. 622,2549, обнаружено 623,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,19 мин (способ ЖХ В).

Пример 168: получение 20,20-диметил-4-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}пирролидин-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 183), 20,20-диметил-4-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}пирролидин-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (диастереомер 1) (соединение 191) и 20,20-диметил-4-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}пирролидин-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (диастереомер 2) (соединение 192)



Стадия 1: 20,20-диметил-4-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}пирролидин-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 183)

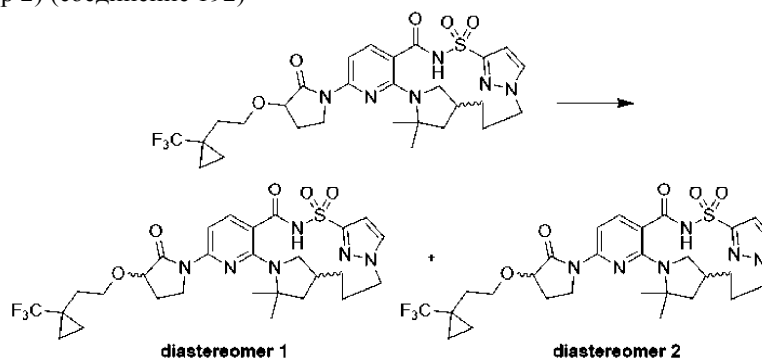


Во флакон вносили 4-хлор-20,20-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (40 мг, 0,09436 ммоль), 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирролидин-2-он (23 мг, 0,09696 ммоль), карбонат цезия (102 мг, 0,3131 ммоль), 4,5-бис (дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (8 мг, 0,01383 ммоль) (ксантфос) и сухой диоксан (1,5 мл) в указанном порядке. Через гетерогенную смесь барботировали азот в течение 2 мин. Затем в атмосфере азота добавляли Pd₂(dba)₃ (8 мг, 0,008853 ммоль) и барботировали азот в течение еще 2 мин через реакционную смесь, затем закрывали в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 115°C в течение 15 ч. Смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды и нейтрализовали ледяной уксусной кислотой (50 мкл, 0,8792 ммоль). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1,5 мл) и фильтровали через дисковый фильтр шприца Whatman из ПТФЭ 0,45 мкм. Образец очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (30-99% ацетонитрила в воде в течение 15 мин., хлористоводородная кислота в качестве модификатора). Фракции желаемого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а остаток растворяли в этилацетате (25 мл) и последовательно промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2×10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 20,20-диметил-4-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}пирролидин-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 183) (41 мг, 74%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Methanol-d₄) δ 7.79 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.64 (дд, J=8.4, 2.1 Гц, 1H), 7.61-7.54 (м, 1H), 6.91 (дд, J=2.4, 1.1 Гц, 1H), 4.31-4.21 (м, 2H), 4.16 (ддд, J=11.8, 8.8, 3.2 Гц, 1H), 4.12-4.00 (м, 1H), 3.96 (к, J=7.5 Гц, 1H), 3.90-3.72 (м, 2H), 2.83-2.73 (м, 1H), 2.55-2.43 (м, 1H), 2.23-2.08 (м, 2H), 2.02-1.87 (м, 6H), 1.77 (дд, J=11.9, 5.4 Гц, 1H), 1.57 (с, 3H), 1.50 (с, 3H), 1.39 (т, J=12.2 Гц, 1H), 0.96-0.90 (м, 2H), 0.84-0.76 (м, 2H), 0.76-0.68 (м, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 624.2342, найдено 625.4 (M+1)⁺; Время удержания: 2.05 мин (способ ЖХ В).

Стадия 2: 20,20-диметил-4-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}пирролидин-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион

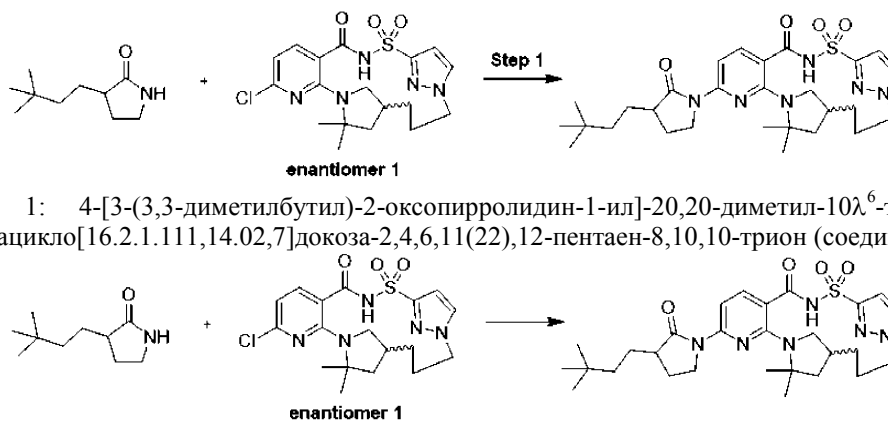
(диастереомер 1) (соединение 191) и 20,20-диметил-4-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}пирролидин-1-ил)-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (диастереомер 2) (соединение 192)



20,20-диметил-4-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}пирролидин-1-ил)-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 183) подвергали хиральной СКЖХ с использованием колонки ChiralPak IG (250×10 мм), 5 мкм; подвижная фаза: 42% ацетонитрила:метанола (90:10; без модификатора), 58% диоксида углерода; поток: 70 мл/мин; концентрация: ~ 24 мг/мл в смеси ацетонитрил: метанол (90:10, без модификатора); объем инъекции: 70 мкл; давление: 100 бар. Первым элюируемым диастереомером был 20,20-диметил-4-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}пирролидин-1-ил)-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (диастереомер 1) (соединение 191) (13,6 мг, 24%). МС-ИЭР m/z расч. 624,2342, обнаружено 625,4 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,87 мин (способ ЖХ В).

Вторым элюируемым диастереомером был 20,20-диметил-4-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}пирролидин-1-ил)-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (диастереомер 2) (соединение 192) (13,5 мг, 24%). МС-ИЭР m/z расч. 624,2342, обнаружено 625,4 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,88 мин (способ ЖХ В).

Пример 169: получение 4-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксопирролидин-1-ил]-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 184)



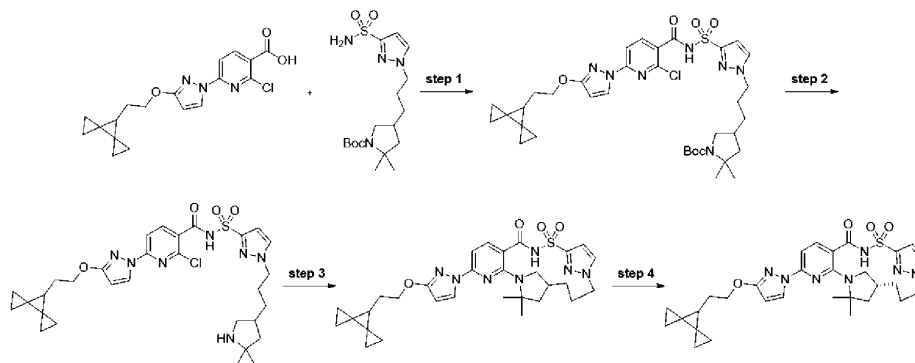
Стадия 1: 4-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксопирролидин-1-ил]-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 184)

Во флакон вносили 4-хлор-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (11 мг, 0,02595 ммоль), 3-(3,3-диметилбутил)пирролидин-2-он (8 мг, 0,04726 ммоль), карбонат цезия (32 мг, 0,09821 ммоль), 4,5-бис (дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (3 мг, 0,005185 ммоль) (ксантфос) и сухой диоксан (0,8 мл) в указанном порядке. Через гетерогенную смесь барботировали азот в течение 2 мин. Затем в атмосфере азота добавляли Pd₂(dba)₃ (3 мг, 0,003320 ммоль) и через смесь барботировали азот в течение еще 2 мин и закрывали смесь в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 115°C в течение 13 ч. Смеси давали остыть до температуры окружающей среды и нейтрализовали ледяной уксусной кислотой (20 мкл, 0,3517 ммоль). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1,0 мл) и фильтровали через дисковый фильтр шприца Whatman из ПТФЭ 0,45 мкм. Образец очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (30-99% ацетонитрила в воде в течение 15 мин (хлористоводородная кислота в качестве модификатора)). Фракции желаемого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксопирролидин-1-ил]-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 184) (7,5 мг, 51%) в виде бледно-желтого твердого

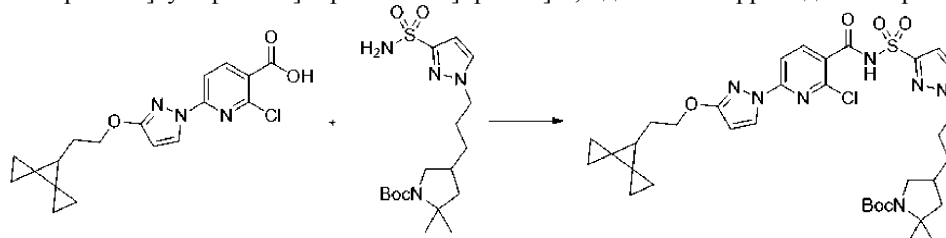
вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, Methanol- d_4) δ 7.78 (д, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.67-7.60 (м, 1H), 7.56 (дд, $J=8.5, 7.0$ Гц, 1H), 6.91 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 4.33-4.22 (м, 1H), 4.20-4.11 (м, 1H), 4.10-3.97 (м, 1H), 3.96-3.78 (м, 1H), 2.83-2.73 (м, 1H), 2.62 (ддд, $J=13.7, 9.4, 5.0$ Гц, 1H), 2.31 (к, $J=9.0$ Гц, 1H), 2.21-2.08 (м, 2H), 2.04-1.84 (м, 4H), 1.81-1.69 (м, 2H), 1.57 (с, 3H), 1.51 (с, 3H), 1.39 (т, $J=12.4$ Гц, 2H), 1.33-1.27 (м, 2H), 0.92 (с, 9H), 0.79-0.66 (м, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 556,2832, обнаружено 557,5 ($M+1$) $^+$; время удержания: 2,23 мин (способ ЖХ В).

Пример 170: получение (18R)-4-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.11.1,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 186)



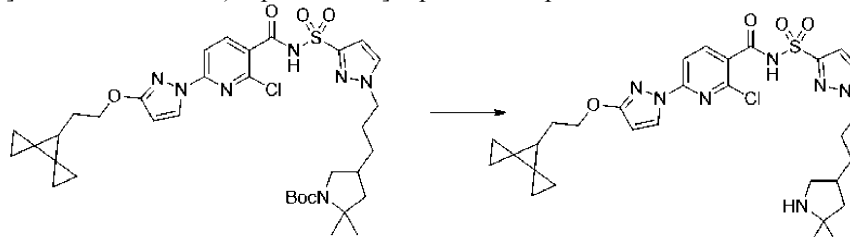
Стадия 1: трет-бутил 4-[3-[3-[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



2-Хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (400 мг, 1,112 ммоль) и карбонилдимидазол (273,5 мг, 1,687 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (2 мл) и перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (429,5 мг, 1,111 ммоль), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (430,8 мг, 2,830 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением в виде грязно-белого твердого вещества трет-бутил 4-[3-[3-[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (350 мг, 43%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.34 (с, 1H), 8.08 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.77 (с, 1H), 7.62 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.71-6.49 (м, 1H), 6.10 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 4.23 (с, 2H), 4.13 (с, 2H), 3.52 (с, 1H), 2.73 (д, $J=6.0$ Гц, 1H), 2.08 (д, $J=6.7$ Гц, 1H), 1.81 (к, $J=6.6$ Гц, 5H), 1.47 (т, $J=6.5$ Гц, 1H), 1.40-1.21 (м, 18H), 0.83 (д, $J=2.0$ Гц, 4H), 0.66-0.60 (м, 2H), 0.52-0.46 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 727,2919, обнаружено 728,1 ($M+1$) $^+$; время удержания: 0,92 мин (способ ЖХ А).

Стадия 2: 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]пиразол-3-ил]сульфонил-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксаимид

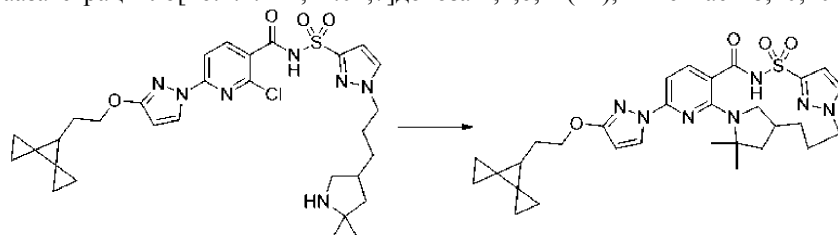


трет-Бутил 4-[3-[3-[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (350 мг, 0,4806

ммоль) растворяли в дихлорметане (1,527 мл) и к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (2,192 г, 1,481 мл, 19,22 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и растворяли в насыщенном водном бикарбонате натрия и этилацетате, и слои разделяли. (внимание, растворимость продукта в этилацетате в этих условиях низкая, помогает добавление некоторого количества метанола, необходимого для испарения органического слоя без использования твердого осушающего агента). Органический слой концентрировали на ротаторном испарителе с последующей сушкой в вакууме, получая 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]пиразол-3-ил]сульфонил-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (301,9 мг, 100%) в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.28 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.21 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.61 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.44 (с, 1H), 6.67 (с, 1H), 5.88 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.22 (т, J=6.8 Гц, 2H), 4.17 (с, 2H), 3.55 (с, 1H), 3.03 (с, 1H), 2.23 (с, 1H), 1.88 (д, J=6.7 Гц, 2H), 1.83 (с, 3H), 1.48 (с, 1H), 1.46-1.35 (m, 5H), 1.35-1.24 (m, 4H), 0.84 (т, J=1.9 Гц, 4H), 0.63 (д, J=1.6 Гц, 2H), 0.51 (д, J=1.1 Гц, 2H).

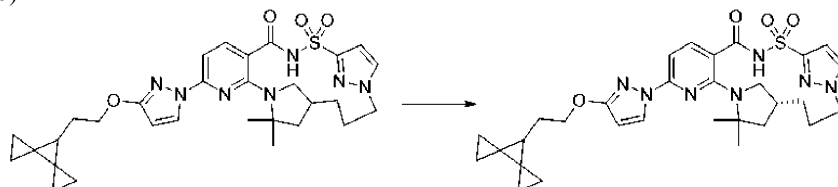
Стадия 3: 4-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион



Объединяли 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]пиразол-3-ил]сульфонил-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (310 мг, 0,4935 ммоль), карбонат калия (341,1 мг, 2,468 ммоль), фторид цезия (112,8 мг, 0,7426 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (9,3 мл) во флаконе, который продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 155°C и перемешивали в течение 20 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, затем разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, а затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата (продукт элюируется после достижения 100% этилацетата) с получением в виде белого твердого вещества 4-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (117 мг, 40%).

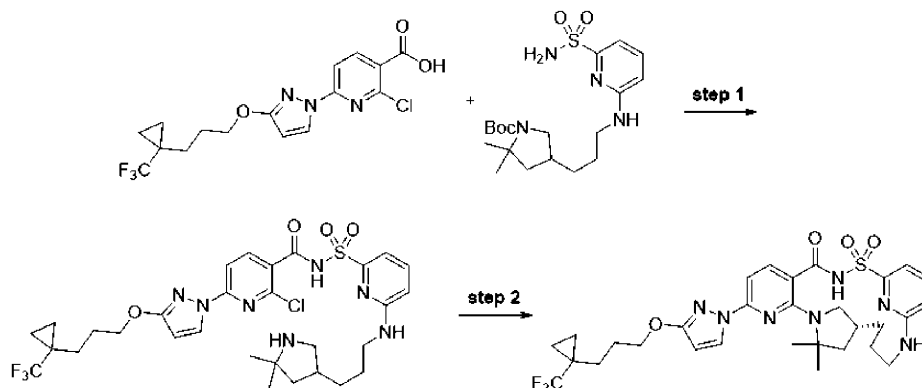
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.37 (с, 1H), 8.16 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.68 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.48 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.26 (с, 1H), 7.07 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.02 (д, J=8.3 Гц, 1H), 5.86 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.36 (д, J=13.5 Гц, 1H), 4.24 (с, 2H), 3.95 (д, J=12.4 Гц, 1H), 2.74 (т, J=8.1 Гц, 1H), 2.15 (д, J=4.2 Гц, 2H), 2.08-1.93 (m, 3H), 1.89 (д, J=6.7 Гц, 2H), 1.76 (дд, J=11.9, 5.3 Гц, 1H), 1.59 (с, 3H), 1.55 (s, 5H), 0.85 (к, J=2.0 Гц, 4H), 0.64 (д, J=1.7 Гц, 2H), 0.51 (д, J=1.2 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 591,26276, обнаружено 592,4 (M+1)⁺; Время удержания: 2,37 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: (18R)-4-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 186)

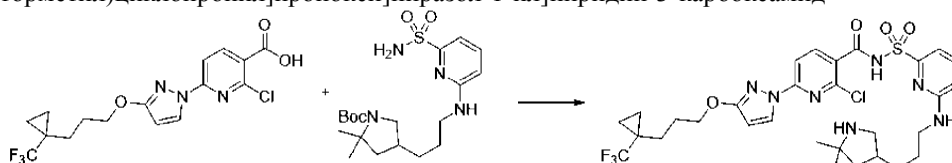


4-[3-(2-{Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (103 мг 0,1741 ммоль) подвергали хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием Chiral-Pak AS-H (250×10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 34% ацетонитрила/метанола (90:10)/66% диоксида углерода при 10 мл/мин за 8,0 мин (объем впрыска=70 мкл раствора 24 мг/мл в ацетонитриле/метаноле (90:10)), что дает в качестве первого элюируемого энантиомера (18R)-4-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-20,20-диметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 186) (40,8 мг, 79%). МС-ИЭР m/z расч. 591,26276, обнаружено 593,1 (M+1)⁺; время удержания: 2,3 мин (способ ЖХ В).

Пример 171: получение (14R)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹.14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 190)

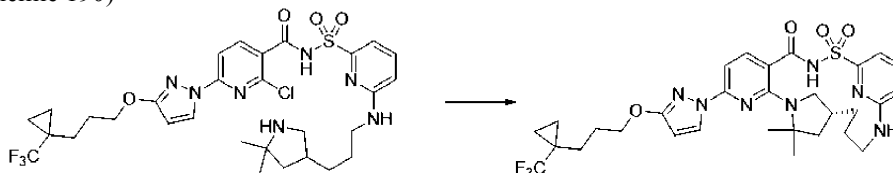


Стадия 1: 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



Из колбы на 50 мл, загруженной карбонилдиимидазолом (216 мг, 1,332 ммоль) и 2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислотой (520 мг, 1,334 ммоль) откачивали азот, затем снова заполняли азотом. Добавляли тетрагидрофур (8 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Затем добавляли раствор трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,212 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (555 мг, 3,646 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, упаривали *in vacuo* и очищали хроматографией на силикагеле (от 0% до 50% этилацетата в гексанах) с получением некоторых чистых фракций. Смешанные фракции дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C₁₈): 1%-99% ацетонитрил в воде с модификатором хлористоводородной кислотой. Чистые фракции из колонки с силикагелем и подготовительной колонки для ВЭЖХ объединяли с получением промежуточного ацилсульфонамида, который растворяли в диоксане (5 мл), а затем обрабатывали диоксановым раствором хлористоводородной кислоты (2 мл 6 М, 12,00 ммоль) и затем перемешивали, при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь упаривали *in vacuo* и остаток гасили водным бикарбонатом натрия. Белый осадок продукта отфильтровывали и промывали этилацетатом. Водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая после сушки *in vacuo* 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (343 мг, 41%). МС-ИЭР *m/z* расч. 683,2268, обнаружено 684,32 (M+1)⁺; время удержания: 0,65 мин (способ ЖХ А).

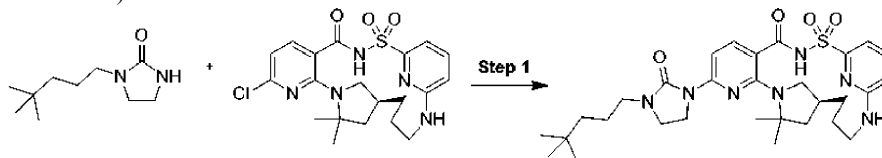
Стадия 2: (14R)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹.14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 190)



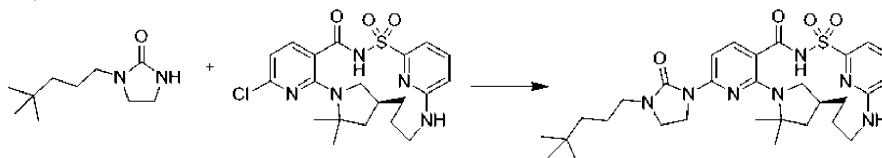
Во флаконе объемом 5 мл объединяли фторид цезия (160 мг, 1,053 ммоль), карбонат калия (360 мг, 2,605 ммоль) и молекулярные сита 4Å (600 мг), и из флакона откачивали и затем снова закачивали азот. Далее добавляли раствор 2-хлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (350 мг, 0,5116 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл), и смесь перемешивали при 150°C в течение ночи. Смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C₁₈): 1%-99% ацетонитрил в модификаторе вода/хлористоводородная кислота с получением рацемического продукта. Рацемат подвергали хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием Chiral-Pak AS-H (250×10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 28% ацетонитрила/метанола (90:10)/72%

диоксида углерода (вводимый объем=500 мкл раствора 32 мг/мл в ацетонитриле/метаноле (90:10)) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера (14R)-12,12-диметил-8-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 190) (82,3 мг, 49%). МС-ИЭР m/z расч. 647,2502, обнаружено 648,1 (M+1)⁺; время удержания: 2,21 мин (способ ЖХ В).

Пример 172: получение (14S)-8-[3-(4,4-диметилпентил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 193)



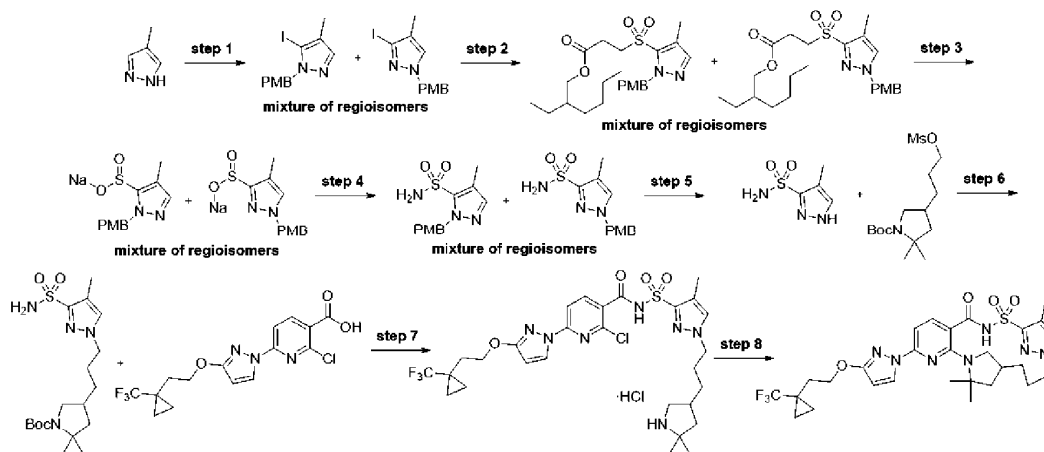
Стадия 1: (14S)-8-[3-(4,4-диметилпентил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 193)



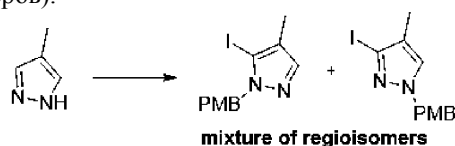
Во флакон вносили (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (60 мг, 0,1333 ммоль), 1-(4,4-диметилпентил) имидазолидин-2-он (50 мг, 0,2713 ммоль), карбонат цезия (155 мг, 0,4757 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (12 мг, 0,02074 ммоль) (ксантфос) и безводный диоксан (2,0 мл) в указанном порядке. Через гетерогенную смесь барботировали азот в течение 2 мин. Затем в атмосфере азота добавляли Pd₂(dba)₃ (12 мг, 0,01328 ммоль) и через смесь барботировали азот в течение еще 2 мин, а затем сосуд закрывали крышкой в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 115°C в течение 13 ч. Смеси давали остыть до температуры окружающей среды, а затем нейтрализовали ледяной уксусной кислотой (70 мкл, 1,231 ммоль). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1,5 мл) и фильтровали через дисковый фильтр шприца Whatman из ПТФЭ 0,45 мкм. Образец очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС [30-99% ацетонитрила в воде (хлористоводородная кислота в качестве модификатора)]. Фракции желаемого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а затем сушили в высоком вакууме, получая (14S)-8-[3-(4,4-диметилпентил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 193) (29 мг, 36%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Methanol-d₄) δ 7.70 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.52 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.44 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.15 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.65 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.14-3.94 (м, 3H), 3.52 (ддд, J=9.8, 7.0, 3.2 Гц, 2H), 3.24 (к, J=7.2 Гц, 3H), 3.09-2.97 (м, 1H), 2.86 (т, J=10.4 Гц, 1H), 2.23-2.08 (м, 1H), 1.83 (дд, J=11.3, 5.1 Гц, 2H), 1.65-1.63 (м, 3H), 1.63-1.55 (м, 4H), 1.55 (с, 3H), 1.42 (к, J=11.5 Гц, 1H), 1.29 (с, 1H), 1.26-1.19 (м, 2H), 0.92 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 597,30975, обнаружено 598,5 (M+1)⁺; Время удержания: 2,08 мин (способ ЖХ В).

Пример 173: получение 12,20,20-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 199)

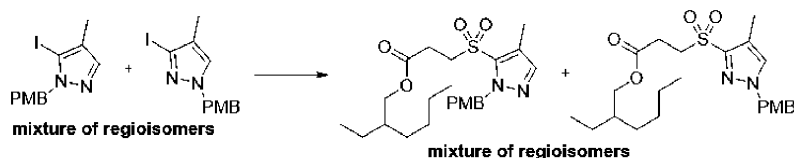


Стадия 1: 3-йод-1-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол и 5-йод-1-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол (смесь региоизомеров).



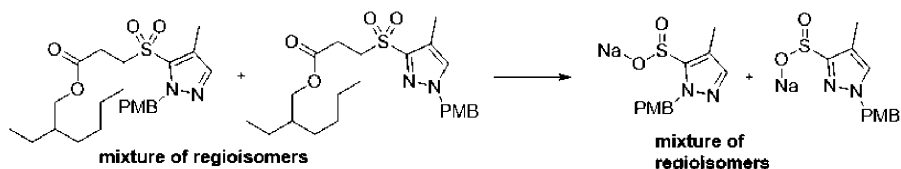
N-йодосукцинимид (27,4 г, 121,79 ммоль) добавляли к раствору 4-метил-3-пиразола (10 г, 121,80 ммоль) в диметилформамиде (100 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи, затем выливали в воду (700 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×150 мл). Органические фазы объединяли и промывали водой (3×150 мл) и соевым раствором (150 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного йодированного промежуточного соединения. К раствору неочищенного йодированного материала (2 г, 9,6154 ммоль) и карбоната калия (2 г, 14,471 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (1,5015 г, 1,3 мл, 9,5876 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи перед концентрированием при пониженном давлении. Остаток суспендировали в дихлорметане (80 мл). После перемешивания в течение 10 мин смесь смешивали с силикагелем перед концентрированием. Сухой остаток вносили в колонку с силикагелем и элюировали 0-30% этилацетатом в гептанах с получением 3-йод-1-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразола и 5-йод-1-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразола (смесь региоизомеров) (1,36 г, 43%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 328,0073, обнаружено 329,0 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,02 мин (способ ЖХ I).

Стадия 2: 2-этилгексил-3-[1-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол-3-ил]сульфанилпропаноат и 2-этилгексил-3-[2-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол-3-ил]сульфанилпропаноат (смесь региоизомеров)



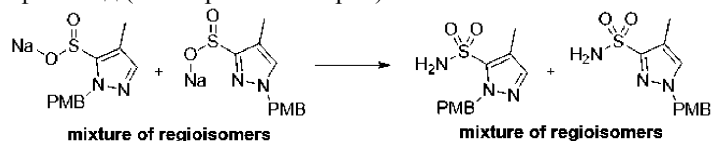
В герметично закрытой пробирке раствор 3-йод-1-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразола и 5-йод-1-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразола (смесь региоизомеров) (1,34 г, 4,0835 ммоль) и диизопротилэтиламина (1,0685 г, 1,44 мл, 8,2674 ммоль) в толуоле (25 мл) дегазировали барботированием азота в течение 5 мин. Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (111 мг, 0,1212 ммоль), ксантофос (142 мг, 0,2454 ммоль) и 2-этилгексил-3-сульфанилпропаноат (986 мг, 4,5156 ммоль), флакон герметично закрывали и смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0% до 20% этилацетата в гептанах, с получением 2-этилгексил-3-[1-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол-3-ил]сульфанилпропаноата и 2-этилгексил-3-[2-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол-3-ил]сульфанилпропаноата (смесь региоизомеров) (1,54 г, 90%) в виде оранжевого масла. МС-ИЭР m/z расч. 418,229, обнаружено 419,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,58 мин (способ ЖХ I).

Стадия 3: [1-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол-3-ил]сульфинилоксинарий и [2-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол-3-ил]сульфинилоксинарий (смесь региоизомеров)



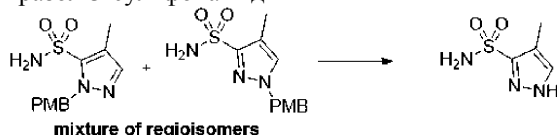
Метоксид натрия (750,17 мг, 13,886 ммоль) добавляли к раствору 2-этилгексил-3-[1-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол-3-ил]сульфонилпропаноата и 2-этилгексил-3-[2-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол-3-ил]сульфонилпропаноата (смесь региоизомеров) (1,56 г, 3,4621 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) и метаноле (1,4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением [1-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол-3-ил]сульфинилоксинария и [2-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол-3-ил]сульфинилоксинария (смесь региоизомеров) (1,04 г, 104%) в виде твердого вещества бежевого цвета. МС-ИЭР m/z расч. 288,0545, обнаружено 289,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,5 мин (способ ЖХ I).

Стадия 4: 1-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол-3-сульфонамид и 2-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол-3-сульфонамид (смесь региоизомеров).



Гидроксиламин-О-сульфовую кислоту (9,7 г, 85,770 ммоль) добавляли к раствору [1-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол-3-ил]сульфинилоксинария и [2-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол-3-ил]сульфинилоксинария (смесь региоизомеров) (12,4 г, 43,011 ммоль) и ацетата натрия (10,5 г, 128,00 ммоль) в воде (400 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя от 20% до 60% этилацетата в гептанах, с получением 1-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол-3-сульфонамида и 2-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол-3-сульфонамида (смесь региоизомеров) (9,72 г, 80%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 281,0834, обнаружено 282,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,51 мин (способ ЖХ I).

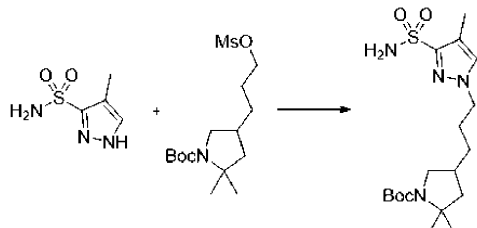
Стадия 5: 4-метил-1H-пиразол-3-сульфонамид



Раствор 1-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол-3-сульфонамида и 2-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилпиразол-3-сульфонамида (смесь региоизомеров) (270 мг, 0,9597 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 20% до 100% этилацетата в гептанах, затем изократический 10% метанол в этилацетате с получением 4-метил-1H-пиразол-3-сульфонамида (120 мг, 78%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) ppm 2.12 (с, 3H), 7.29 (с, 2H), 7.64 (с, 1H), 13.11 (br. s., 1H). МС-ИЭР m/z расч. 161,0259, обнаружено 162,1 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,46 мин (способ ЖХ I).

Стадия 6: трет-бутил 2,2-диметил-4-[3-(4-метил-3-сульфамойл-пиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат

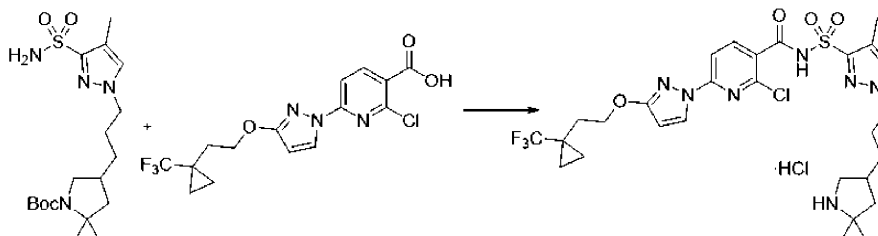


Раствор трет-бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилпропил)пирролидин-1-карбоксилата (750 мг, 2,236 ммоль), карбоната калия (772 мг, 5,586 ммоль) и 4-метил-1H-пиразол-3-сульфонамида (300 мг, 1,861 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали и растворяли в диэтиловом эфире. Смесь промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 0% до 30% этилацетата в гексане), что приводило к плохому разделению. Смешанные фракции объединяли, упаривали и разделяли препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C₁₈, 1-99% ацетонитрила в воде/модификатора хлористо-

водородной кислоты) с получением в качестве первого элюируемого основного региоизомера трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(4-метил-3-сульфамойл-пиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (200 мг, 27%).

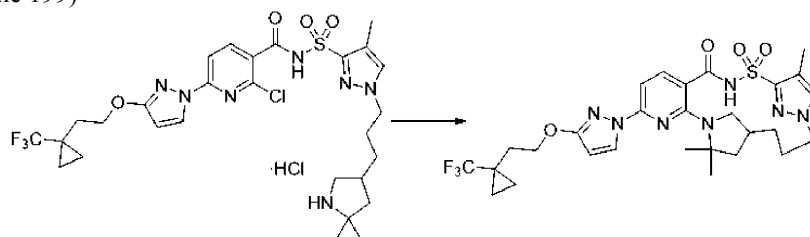
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.23-7.19 (м, 1H), 5.06 (с, 2H), 4.08 (т, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.65 (дд, $J=10.2, 7.6$ Гц, 1H), 2.82 (т, $J=10.6$ Гц, 1H), 2.26 (д, $J=0.7$ Гц, 3H), 2.11-1.97 (м, 1H), 1.92-1.82 (м, 3H), 1.66-1.58 (м, 1H), 1.46 (с, 9H), 1.39 (с, 3H), 1.37-1.30 (м, 2H), 1.27 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 400.21442, найдено 401.26 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 0.65 мин (способ ЖХ А).

Стадия 7: 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]-4-метил-пиразол-3-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (хлористоводородная соль)



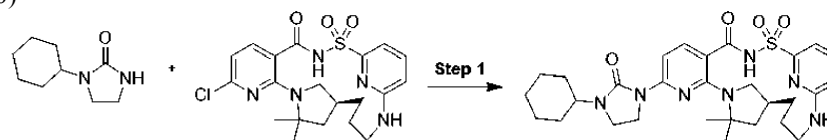
Из колбы на 50 мл, загруженной карбонилдиимидазолом (73 мг, 0,4502 ммоль) и 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислотой (170 мг, 0,4525 ммоль) откачивали азот, затем снова заполняли азотом. Добавляли тетрагидрофуран (5 мл), и смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Затем добавляли раствор трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(4-метил-3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,3745 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (143 мг, 0,9393 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, упаривали *in vacuo* и очищен препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C_{18} , 1%-99% ацетонитрила в воде/модификатора хлористоводородной кислоты) с получением промежуточного ацилсульфонамида, который растворяли в диоксане (5 мл), обрабатывали хлористоводородной кислотой (1,3 мл 6 М в диоксане, 7,800 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 3 ч. Смесь упаривали *in vacuo* для получения 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]-4-метилпиразол-3-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (гидрохлоридная соль) (57 мг, 22%). МС-ИЭР m/z расч. 657,2112, обнаружено 658,32 ($M+1$) $^+$; время удержания: 0,6 мин (способ ЖХ А).

Стадия 8: 12,20,20-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 199)

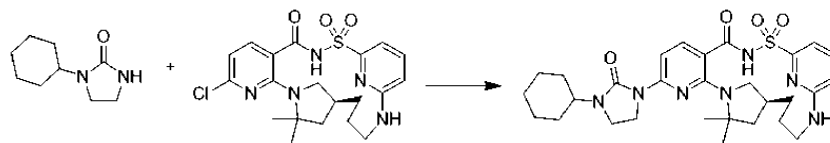


Во флаконе герметично закрывали 5 мл 2-хлор-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]-4-метилпиразол-3-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (гидрохлоридная соль) (57 мг, 0,08206 ммоль), карбонат калия (58 мг, 0,4197 ммоль), фторид цезия (25 мг, 0,1646 ммоль) и молекулярные сита 3 Å (300 мг), и продували азотом. Добавляли диметилсульфоксид (3 мл) и смесь перемешивали при 150°C в течение ночи. Смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C_{18} , 1%-99% ацетонитрила в воде/модификатора хлористоводородной кислоты) с получением 12,20,20-триметил-4-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 199) (6,2 мг, 12%). МС-ИЭР m/z расч. 621,2345, обнаружено 622,35 ($M+1$) $^+$; время удержания: 2,16 мин (способ ЖХ В).

Пример 174: получение (14S)-8-(3-циклогексил-2-оксоимидазолидин-1-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 200)



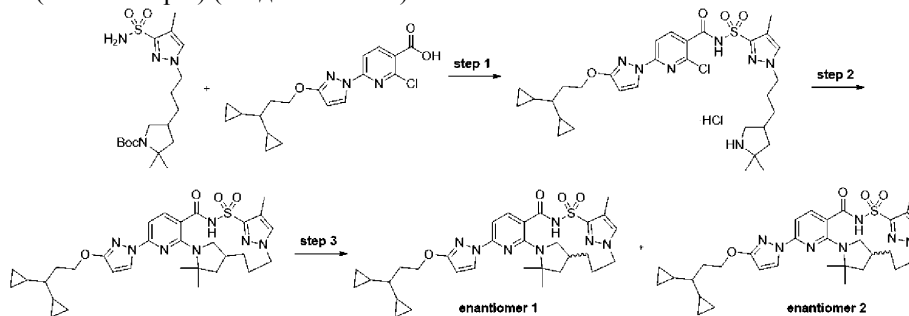
Стадия 1: (14S)-8-(3-циклогексил-2-оксоимидазолидин-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 200)



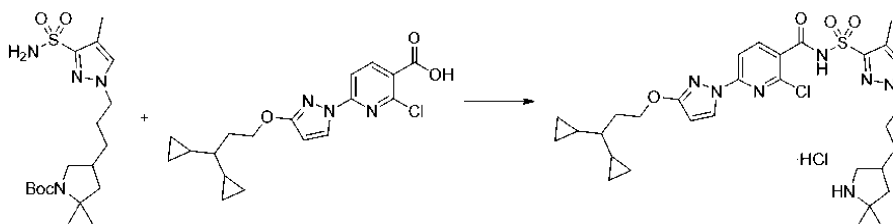
В ампулу объемом 5 мл загружали (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (50 мг, 0,1075 ммоль), 1-циклогексилимидазолидин-2-он (26 мг, 0,1545 ммоль), Pd₂(dba)₃ (26 мг, 0,02839 ммоль), ксантофос (16 мг, 0,02765 ммоль), карбонат цезия (180 мг, 0,5525 ммоль) и безводный диоксан (800 мкл). Смесь продували азотом в течение 1-2 мин, закрывали крышкой и перемешивали при 120°C в течение 20 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель выпаривали, реакционную смесь разбавляли диметилсульфоксидом (900 мкл), микрофильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной хроматографией с использованием колонки C₁₈ (10%-99% ацетонитрил в воде+5 mM хлористоводородная кислота). Фракции продукта объединяли, добавляли солевой раствор и упаривали органические растворители. Продукт экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривание растворителей давало твердое вещество. Продукт дополнительно очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% дихлорметана до 5% метанола в дихлорметане, получая в виде грязно-белого твердого вещества (14S)-8-(3-циклогексил-2-оксоимидазолидин-1-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 200) (22,5 мг, 36%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10.79 (с, 1H), 8.01 (д, J=8.7 Гц, 1H), 7.90 (д, J=8.8 Гц, 1H), 7.55 (к, J=2.9, 2.1 Гц, 2H), 6.54 (дд, J=5.4, 3.7 Гц, 1H), 4.80 (с, 1H), 3.99 (дд, J=9.1, 7.1 Гц, 2H), 3.83 (с, 2H), 3.45 (т, J=8.1 Гц, 2H), 3.32 (т, J=8.9 Гц, 1H), 3.23-3.10 (м, 1H), 3.04 (т, J=9.4 Гц, 1H), 2.71 (с, 1H), 2.12 (дд, J=12.4, 8.6 Гц, 1H), 1.84-1.76 (м, 4H), 1.69 (д, J=13.2 Гц, 2H), 1.56 (д, J=5.2 Гц, 8H), 1.43-1.36 (м, 4H), 1.15-1.06 (м, 1H), 0.91-0.85 (м, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 581,27844, обнаружено 582,2 (M+)⁺; время удержания: 1,86 мин (способ ЖХ Е).

Пример 175: получение 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,20,20-триметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) (соединение 201) и 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,20,20-триметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 2) (соединение 202)



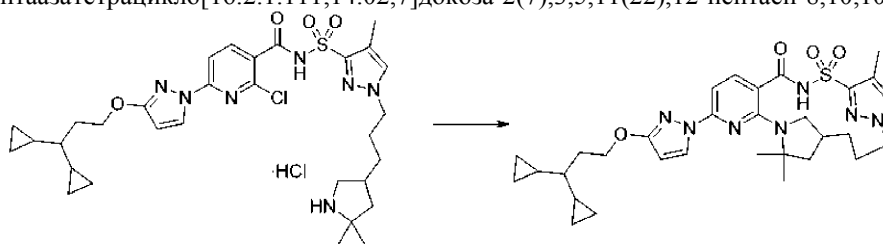
Стадия 1: 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]-4-метил-пиразол-3-ил]сульфонилпиридин-3-карбоксамид (гидрохлоридная соль)



Из колбы на 50 мл, загруженной карбонилдиимидазолом (78 мг, 0,4810 ммоль) и 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислотой (174 мг, 0,4809 ммоль) откачивали азот и вновь заполняли им. Добавляли тетрагидрофуран (8 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Затем добавляли раствор трет-бутил-2,2-диметил-4-[3-(4-метил-3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (160 мг, 0,3995 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (160

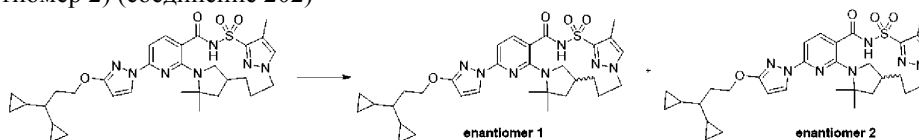
мг, 1,051 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, упаривали *in vacuo* и очищали хроматографией на силикагеле (от 0% до 50% этилацетата в гексанах) с получением некоторых чистых фракций. Смешанные фракции повторно очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C₁₈, 1%-99% ацетонитрила в воде/модификатор хлористоводородная кислота), и полученный чистый материал объединяли с чистыми фракциями из исходной колонки с силикагелем с получением промежуточного ацилсульфонамида. Раствор промежуточного ацилсульфонамида в диоксане (5 мл) обрабатывали хлористоводородной кислотой (1,3 мл, 6 М в диоксане, 7,800 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь упаривали *in vacuo* с получением 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]-4-метилпиразол-3-ил]сульфонилпиридин-3-карбоксамида (гидрохлоридная соль) (160 мг, 59%). МС-ИЭР *m/z* расч. 643,27075, обнаружено 644,38 (M+1)⁺; время удержания: 0,65 мин (способ ЖХ А).

Стадия 2: 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,20,20-триметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион



Во флаконе герметично закрывали 5 мл 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-[1-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропил]-4-метилпиразол-3-ил]сульфонилпиридин-3-карбоксамида (гидрохлоридная соль) (160 мг, 0,2351 ммоль), карбонат калия (165 мг, 1,194 ммоль), фторид цезия (73 мг, 0,4806 ммоль) и молекулярные сита 3 Å (300 мг) и продували азотом. Добавляли диметилсульфоксид (4 мл) и смесь перемешивали при 150°C в течение ночи. Смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C₁₈, 1%-99% ацетонитрила в воде/модификатор хлористоводородная кислота) с получением 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,20,20-триметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (53,7 мг, 38%). МС-ИЭР *m/z* расч. 607,29407, обнаружено 608,41 (M+1)⁺; время удержания: 2,36 мин (способ ЖХ В).

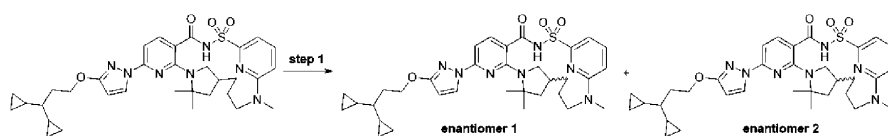
Стадия 3: 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,20,20-триметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 201) и 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,20,20-триметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 202)



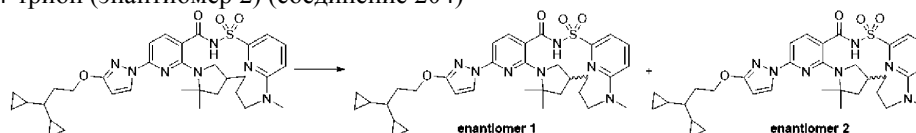
4-[3-(3,3-Дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,20,20-триметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (53,7 мг) подвергли хиральному разделению с помощью СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS-3 (150×2,1 мм, размер частиц 3 мкм) с подвижной фазой 32% ацетонитрила/метанола (90:10)/68% диоксида углерода при 0,5 мл/мин за 6,0 мин (1,6 мг/мл раствор в ацетонитриле/метаноле (90:10)) с получением в качестве первого элюируемого энантиомера 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,20,20-триметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) (соединение 201) (3,5 мг, 5%). МС-ИЭР *m/z* расч. 607,29407, обнаружено 608,38 (M+1)⁺; время удержания: 2,36 мин (способ ЖХ В).

Вторым элюируемым энантиомером был 4-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,20,20-триметил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2(7),3,5,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 202) (5,0 мг, 7%). МС-ИЭР *m/z* расч. 607,29407, обнаружено 608,3 (M+1)⁺; Время удержания: 2,49 мин (способ ЖХ В).

Пример 176: получение 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12,18-триметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 203) и 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-12,12,18-триметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 204)



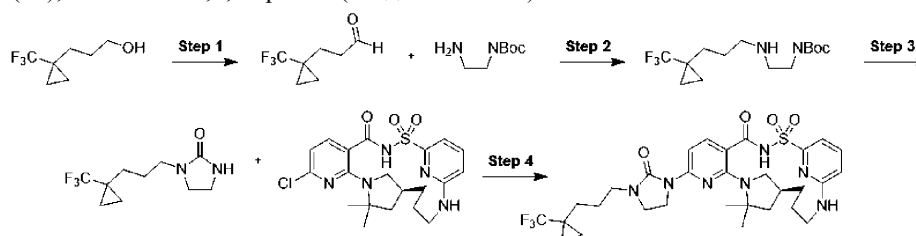
Стадия 1: 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12,18-триметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 203) и 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12,18-триметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 204)



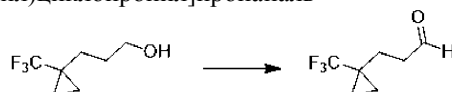
Подвергли рацемический 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12,18-триметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (76 мг) хиральной СКЖ-хроматографии. Использовался следующий протокол СКЖХ: ChiralPak AS-H (250×10 мм), 5 мкм; подвижная фаза: 38% ацетонитрила:метанола (90:10), 62% диоксида углерода, впрыск 70 мкл раствора 16 мг/мл в смеси ацетонитрил:метанол:диметилсульфоксид (74:8:18) со скоростью 10 мл/мин. Первым элюируемым энантиомером был 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12,18-триметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 203) (3,5 мг, 6%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 633,30975, обнаружено 634,4 (M+1)⁺; время удержания: 1,54 мин (способ ЖХ J).

Вторым элюируемым энантиомером был 8-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12,18-триметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 204) (3,5 мг, 6%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 633,30975, обнаружено 634,4 (M+1)⁺; время удержания: 1,54 мин (способ ЖХ J).

Пример 177: получение (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил}имидазолидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 205)



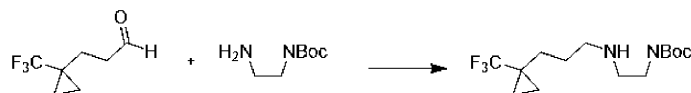
Стадия 1: 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаналь



Периодинан Десс-Мартина (880 мг, 2,075 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ола (350 мг, 1,665 ммоль) в безводном метилхлориде (10 мл) при 0°C (баня со льдом) в атмосфере азота. Через 15 мин баню убирали, реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивание продолжали еще 3 часа. Реакционную смесь разбавляли эфиром (60 мл) и медленно добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (20 мл) (для уменьшения выделения газообразного диоксида углерода). Затем добавляли тиосульфат натрия (10 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали эфиром (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (ротаторный испаритель, давление 300 мбар, чтобы не испарялись некоторые летучие продукты) с получением 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаналь (250 мг, 90%) в виде желтого масла. Этот материал использовали в последующей реакции без сушки до чистого материала и без дополнительной очистки.

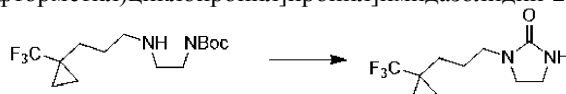
¹H ЯМР (400 МГц, Benzene-d₆) δ 9.15 (с, 1H), 1.99-1.90 (м, 2H), 1.52-1.44 (м, 2H), 0.68-0.59 (м, 2H), 0.00 (дд, J=2.5, 1.6 Гц, 2H).

Стадия 2: трет-бутил N-[2-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропиламино]этил]карбамат



К перемешанному раствору трет-бутил N-(2-аминоэтил)карбамата (242 мг, 1,510 ммоль) в безводном метаноле (7 мл) добавляли раствор 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаналя (250 мг, 1,505 ммоль) в безводном метаноле (1 мл) в атмосфере азота. После того как желтый раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, его охлаждали до 0°C (ледяная баня). Затем двумя порциями медленно добавляли боргидрид натрия (125 мг, 3,304 ммоль), смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивание продолжали в течение 13 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×15 мл) и соевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта трет-бутил N-[2-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропиламино]этил]карбамата (467 мг, 100%) в виде желтого масла, загрязненного некоторым количеством бис-аддукта. Данный материал переносили непосредственно на следующую стадию. МС-ИЭР m/z расч. 310,1868, обнаружено 311,3 (M+1)⁺; время удержания: 1,17 мин (способ ЖХ В).

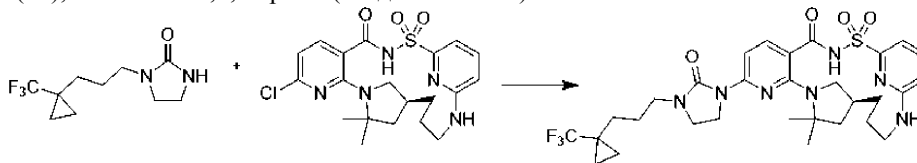
Стадия 3: 1-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил]имидазолидин-2-он



Твердый трет-бутоксид калия (275 мг, 2,451 ммоль) добавляли к раствору неочищенного трет-бутил-N-[2-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропиламино]этил]карбамата (250 мг, 0,8055 ммоль, загрязненный некоторыми бис-аддуктами с предыдущей стадии) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота и реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 13 ч. Реакционной смеси давали остыть до температуры окружающей среды и реакционную смесь подкисляли до pH 4-5 водной хлористоводородной кислотой (2,5 мл 1 М, 2,500 ммоль). После удаления летучих веществ при пониженном давлении водный остаток экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0%-10% метанола в градиенте метиленахлорида) с получением 1-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил]имидазолидин-2-она (72 мг, 38%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Benzene-d₆) δ 5.35 (с, 1H), 2.84 (т, J=6.8 Гц, 2H), 2.54-2.41 (м, 4H), 1.33-1.25 (м, 2H), 1.23-1.17 (м, 2H), 0.63-0.54 (м, 2H), 0.05- -0.06 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 236,11365, обнаружено 237,1 (M+1)⁺; время удержания: 0,93 мин (способ ЖХ В).

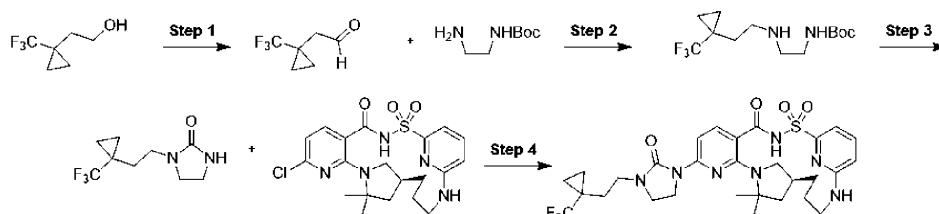
Стадия 4: (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил}имидазолидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 205)



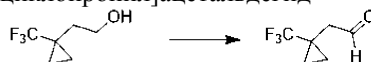
Во флакон объемом 4 мл вносили (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (50 мг, 0,1111 ммоль), 1-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил]имидазолидин-2-он (32 мг, 0,1355 ммоль), карбонат цезия (130 мг, 0,3990 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (10 мг, 0,01728 ммоль) (ксанфос) и безводный диоксан (1,1 мл) в этой последовательности. Через гетерогенную смесь барботировали азот в течение 2 мин. Затем в атмосфере азота добавляли Pd₂(dba)₃ (10 мг, 0,01107 ммоль) и через реакционную смесь барботировали азот в течение еще 2 мин и закрывали реакционную смесь в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 115°C в течение 14 ч. Смеси давали остыть до температуры окружающей среды и нейтрализовали ледяной уксусной кислотой (50 мкл, 0,8792 ммоль). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1,5 мл) и фильтровали через дисковый фильтр шприца Whatman из ПТФЭ 0,45 мкм. Образец очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (30-99% ацетонитрила в воде (хлористоводородная кислота в качестве модификатора)). Фракции желаемого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а остаток растворяли в этилацетате (25 мл) и последовательно промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2×10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропил}имидазолидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-

триона (соединение 205) (19,0 мг, 26%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, Methanol- d_4) δ 7.70 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.53 (дд, $J=8.5$, 7.2 Гц, 1H), 7.43 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.15 (дд, $J=7.2$, 0.8 Гц, 1H), 6.65 (дд, $J=8.5$, 0.8 Гц, 1H), 4.14-4.07 (м, 1H), 4.07-4.02 (м, 1H), 4.02-3.95 (м, 1H), 3.56-3.45 (м, 2H), 3.29-3.19 (м, 3H), 3.03 (д, $J=13.8$ Гц, 1H), 2.86 (т, $J=10.4$ Гц, 1H), 2.21-2.09 (м, 1H), 1.83 (дд, $J=11.7$, 5.4 Гц, 2H), 1.78-1.69 (м, 2H), 1.69-1.63 (м, 4H, partially obscured by residual water peak), 1.61 (д, $J=5.6$ Гц, 2H), 1.60-1.57 (м, 1H), 1.55 (с, 3H), 1.42 (к, $J=11.5$ Гц, 1H), 1.32-1.26 (м, 1H), 0.96-0.90 (м, 2H), 0.72-0.66 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 649,2658, обнаружено 650,4 ($M+1$) $^+$; время удержания: 1,92 мин (способ ЖХ В). Пример 178: получение (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил}имидазолидин-1-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.11.14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 211)



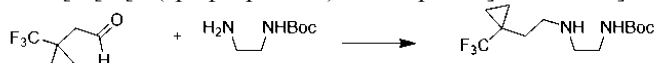
Стадия 1: 2-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетальдегид



Периодинан Десс-Мартина (2,43 г, 5,729 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанола (700 мг, 4,542 ммоль) в безводном метилхлориде (15 мл) при 0°C (водяная баня со льдом) в атмосфере азота. Через 15 мин баню убрали, реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивание продолжали еще 3 часа. Реакционную смесь разбавляли эфиром (60 мл) и медленно добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (20 мл) (для уменьшения выделения газообразного диоксида углерода). Затем добавляли тиосульфат натрия (10 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали эфиром (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (при 300 мбар, чтобы избежать испарения некоторых летучих продуктов) с получением 2-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетальдегида (500 мг, 72%) в виде неочищенного материала. Из-за летучести его не сушили и не очищали.

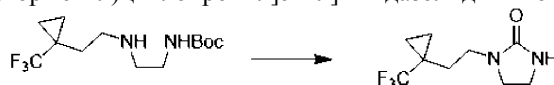
^1H ЯМР (400 МГц, Benzene- d_6) δ 9.24 (tt, $J=2.3$, 1.2 Гц, 1H), 1.77 (д, $J=2.4$ Гц, 2H), 0.66-0.59 (м, 2H), 0.00 (qd, $J=4.4$, 2.3 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, бензол- d_6) δ -70,56.

Стадия 2: трет-бутил N-[2-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этиламино]этил]карбамат



К перемешанному раствору трет-бутил N-(2-аминоэтил) карбамата (527 мг, 3,289 ммоль) в безводном метаноле (15 мл) добавляли раствор 2-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетальдегида (500 мг, 3,287 ммоль) в безводном метаноле (1 мл) в атмосфере азота. После того как желтый раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, его охлаждали до 0°C (ледяная баня). Затем медленно добавляли боргидрид натрия (260 мг, 6,872 ммоль) двумя порциями, смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивание продолжали в течение 15 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×15 мл) и солевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[2-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этиламино]этил]карбамата (970 мг, 100%) в виде желтого масла. Неочищенный материал использовали на дальнейшей стадии без какой-либо дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 296,17117, обнаружено 297,3 ($M+1$) $^+$; время удержания: 0,79 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: 1-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил]имидазолидин-2-он

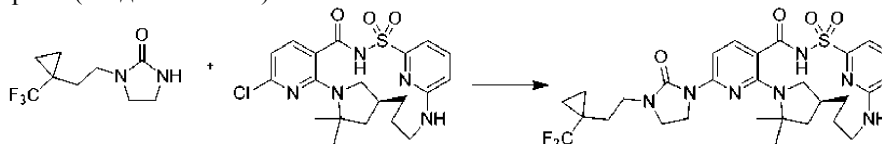


Твердый трет-бутоксид калия (460 мг, 4,099 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-N-[2-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этиламино]этил]карбамата (400 мг, 1,350 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) и гетерогенную реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 13 ч. Реакционной смеси давали остыть до температуры окружающей среды и подкисляли ледяной уксусной кислотой (250 мкл, 4,396 ммоль). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0%-10% метанол в градиенте метилхлорида) с получением 1-[2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этил]имидазолидин-2-она (127 мг, 42%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Benzene-d₆) δ 4.99 (с, 1H), 3.35-3.20 (м, 2H), 2.71-2.56 (м, 4H), 1.70-1.59 (м, 2H), 0.86-0.73 (м, 2H), 0.46-0.33 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 222,09799, обнаружено 223,1 (M+1)⁺; время удержания: 0,78 мин (способ ЖХ В).

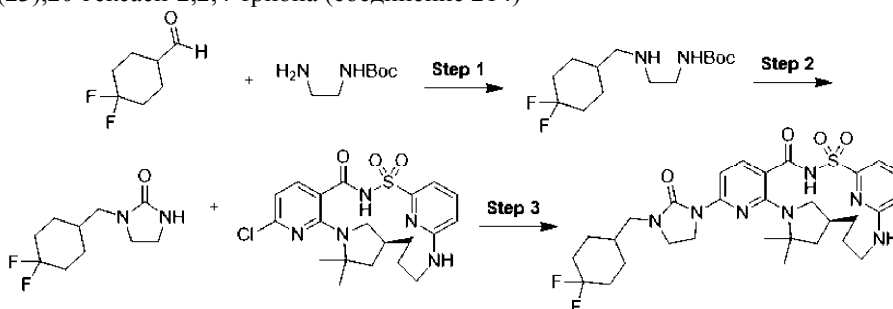
Стадия 4: (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил}имидазолидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 211)



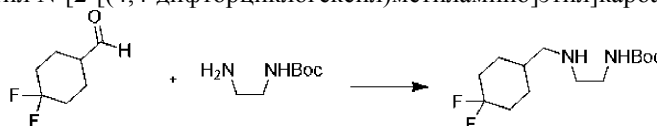
Во флакон объемом 4 мл вносили (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (50 мг, 0,1111 ммоль), 1-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил]имидазолидин-2-он (30 мг, 0,1350 ммоль), карбонат цезия (130 мг, 0,3990 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (10 мг, 0,01728 ммоль) (ксанфос) и безводный диоксан (1 мл) в этой последовательности. Через гетерогенную смесь продували азот в течение 2 мин. Затем в атмосфере азота добавляли Pd₂(dba)₃ (10 мг, 0,01107 ммоль) и продували смесь азотом в течение еще 2 мин, затем закрывали крышкой в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 115°C в течение 14 ч. Смеси давали остыть до температуры окружающей среды и нейтрализовали ледяной уксусной кислотой (50 мкл, 0,8792 ммоль). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1.5 мл) и фильтровали через дисковый фильтр шприца Whatman из ПТФЭ 0.45 мкм. Образец очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (30-99% ацетонитрила в воде (хлористоводородная кислота в качестве модификатора). Фракции желаемого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (25 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтоватого твердого вещества. Твердое вещество дополнительно очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0%-10% метанола в дихлорметане) с получением (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил}имидазолидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 211) (18 мг, 25%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Methanol-d₄) δ 7.71 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.52 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.42 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.15 (дд, J=7.3, 0.8 Гц, 1H), 6.65 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.17-4.03 (м, 2H), 3.99 (тд, J=10.2, 9.7, 6.7 Гц, 1H), 3.53 (ддд, J=9.5, 6.9, 2.5 Гц, 2H), 3.45-3.37 (м, 2H), 3.24 (т, J=8.7 Гц, 1H), 3.03 (д, J=13.7 Гц, 1H), 2.87 (т, J=10.5 Гц, 1H), 2.20-2.09 (м, 1H), 1.89-1.80 (м, 4H), 1.63 (с, 3H), 1.59 (т, J=12.2 Гц, 1H), 1.54 (с, 3H), 1.48-1.38 (м, 1H), 1.29 (с, 2H), 1.02-0.96 (м, 2H), 0.81-0.75 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 635,2502, обнаружено 636,4 (M+1)⁺; время удержания: 1,85 мин (способ ЖХ В).

Пример 179: получение (14S)-8-{3-[4,4-дифтороциклогексил)метиламино]этил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 214)



Стадия 1: трет-бутил N-[2-[(4,4-дифтороциклогексил)метиламино]этил]карбамат

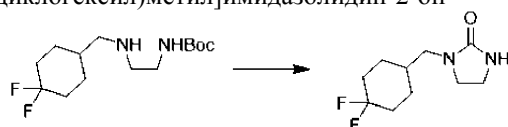


К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(2-аминоэтил)карбамата (325 мг, 2,029 ммоль) в безводном метаноле (15 мл) добавляли раствор 4,4-дифтороциклогексанкарбальдегида (300 мг, 2,025 ммоль) в безводном метаноле (1 мл) в атмосфере азота. После того как желтый раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, его охлаждали до 0°C (ледяная баня). Затем медленно добав-

ляли боргидрид натрия (165 мг, 4,361 ммоль) двумя порциями, смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивание продолжали в течение 15 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2× 15 мл) и соевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[2-[(4,4-дифторциклогексил)метиламино]этил]карбамата (590 мг, 100%) в виде желтого масла. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, Benzene- d_6) δ 4.76 (с, 1H), 3.16 (к, J=5.8 Гц, 2H), 2.35 (т, J=5.9 Гц, 2H), 2.05 (д, J=6.5 Гц, 2H), 2.03-1.97 (м, 1H), 1.59 (с, 9H), 1.54-1.42 (м, 4H), 1.16-1.03 (м, 2H), 1.02-0.84 (м, 1H), 0.48 (с, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 292,19623, обнаружено 293,3 (M+1) $^+$; время удержания: 0,73 мин (способ ЖХ В).

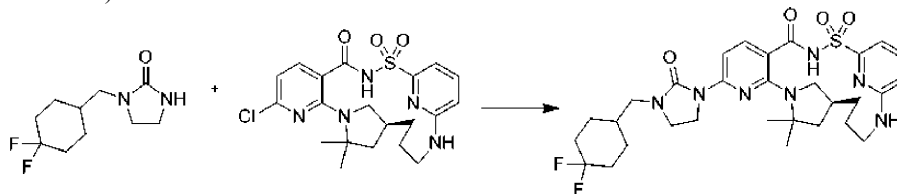
Стадия 2: 1-[(4,4-дифторциклогексил)метил]имидазолидин-2-он



Твердый трет-бутоксид калия (866 мг, 7,718 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил N-[2-[(4,4-дифторциклогексил)метиламино]этил]карбамата (750 мг, 2,565 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл), и гетерогенную реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 13 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкисляли ледяной уксусной кислотой (500 мкл, 8,792 ммоль) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между водным бикарбонатом натрия (15 мл) и этилацетатом (25 мл), и слои разделяли. Водную часть дополнительно экстрагировали этилацетатом (25 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[(4,4-дифторциклогексил)метил]имидазолидин-2-она (379 мг, 68%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, Methanol- d_4) δ 3.51-3.44 (м, 2H), 3.42-3.35 (м, 2H), 3.04 (д, J=7.1 Гц, 2H), 2.09-1.98 (м, 2H), 1.83-1.65 (м, 5H), 1.33-1.20 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 218,12306, обнаружено 219,1 (M+1) $^+$; время удержания: 0,7 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: (14S)-8-{3-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 214)

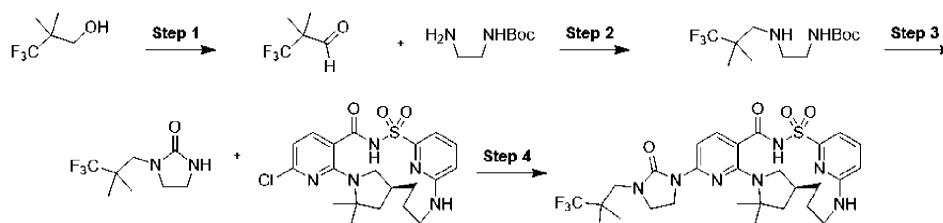


В ампулу объемом 4 мл загружали (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (50 мг, 0,1111 ммоль), 1-[(4,4-дифторциклогексил)метил]имидазолидин-2-он (34 мг, 0,1558 ммоль), Pd $_2$ (dba) $_3$ (15 мг, 0,01638 ммоль), ксантфос (16 мг, 0,02765 ммоль), карбонат цезия (213 мг, 0,6537 ммоль) и безводный диоксан (0,75 мл). Смесь продували азотом в течение примерно 5 мин, закрывали крышкой и перемешивали при 120°C в течение 22 ч. Реакционную смесь концентрировали продувкой азота во флакон. Реакционную смесь разбавляли диметилсульфоксидом (1,5 мл), микрофильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C $_{18}$) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1% до 99%) и хлористоводородной кислоты в качестве модификатора. Собирали чистые фракции и упаривали органические растворители. Раствор экстрагировали дихлорметаном и органическую фазу сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали. Выпаривание фильтрата давало твердое вещество, которое очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент метанола (от 0% до 5%) в дихлорметане. Чистые фракции собирали и растворители выпаривали. Остаток растирали с дихлорметаном/гексанами и растворители выпаривали с получением (14S)-8-{3-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 214) (20 мг, 27%) в виде грязно-белого твердого вещества.

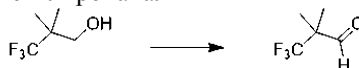
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12.26 (с, 1H), 7.65-7.51 (м, 2H), 7.40 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.03 (д, J=7.1 Гц, 1H), 6.94 (уширенный д, J=9.1 Гц, 1H), 6.69 (д, J=8.5 Гц, 1H), 4.03-3.85 (м, 3H), 3.56-3.40 (м, 2H), 3.18-3.03 (м, 3H), 2.94 (д, J=13.3 Гц, 1H), 2.71 (д, J=10.9 Гц, 1H), 2.12-1.96 (м, 3H), 1.86-1.69 (м, 7H), 1.63-1.43 (м, 9H), 1.36-1.27 (м, 1H), 1.23-1.10 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 631,2752, обнаружено 632,3 (M+1) $^+$; время удержания: 1,79 мин (способ ЖХ В).

Пример 180: получение (14S)-12,12-диметил-8-[2-оксо-3-(3,3,3-трифторо-2,2-

диметилпропил)имидазолидин-1-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 225)

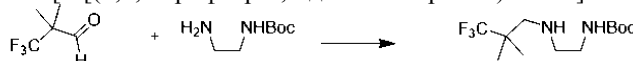


Стадия 1: 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаналь



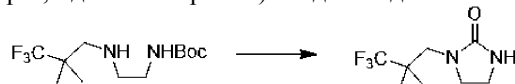
Периодинан Десс-Мартина (в дихлорметане) (5,4 г, 12,73 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3,3,3-трифтор-2,2-диметил-пропан-1-ола (2,0 г 75% мас., 10,55 ммоль) в безводном дихлорметане (30 мл) при 0°C (баня со льдом) в атмосфере азота. Через 15 мин баню убирали, реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивание продолжали еще 2 часа. Реакционную смесь разбавляли эфиром (80 мл) и медленно добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (30 мл) (для уменьшения выделения газообразного диоксида углерода). Затем добавляли раствор 10% тиосульфата натрия (10 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, за это время все твердые вещества растворялись. Слои разделяли и водный слой экстрагировали эфиром (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и частично концентрировали при пониженном давлении примерно до 3-5 мл с получением 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаналь (1,37 г, 93%) в виде неочищенного раствора в эфире, который использовали непосредственно на следующей стадии. МС-ИЭР m/z расч. 140,0449, обнаружено 141,2 (M+1)⁺; Время удержания: 0,42 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 2: трет-бутил N-[2-[(3,3,3-трифтор-2,2-диметил-пропил)амино]этил]карбамат



К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-(2-аминоэтил)карбамата (1,2 г, 7,490 ммоль) в безводном метаноле (45 мл) добавляли неочищенный эфирный раствор 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаналь (1,37 г, 9,778 ммоль), описанный на предыдущей стадии, в безводном метаноле (8 мл) в атмосфере азота. После перемешивания бледно-желтого раствора при температуре окружающей среды в течение 1 ч его охлаждали до 0°C (баня с ледяной водой). Боргидрид натрия (875 мг, 23,13 ммоль) медленно добавляли двумя партиями и смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивание продолжали в течение 24 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[2-[(3,3,3-трифтор-2,2-диметил-пропил)амино]этил]карбамата (777 мг, 36%) в виде прозрачного вязкого масла. МС-ИЭР m/z расч. 284,17117, обнаружено 285,2 (M+1)⁺; Время удержания: 0,97 мин (способ ЖХ Е).

Стадия 3: 1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметил-пропил)имидазолидин-2-он

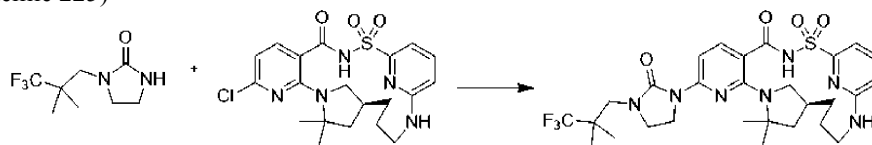


Твердый трет-бутоксид калия (860 мг, 7,664 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-N-[2-[(3,3,3-трифтор-2,2-диметил-пропил)амино]этил]карбамата (777 мг, 2,733 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (40 мл), и гетерогенную реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционной смеси давали остыть до температуры окружающей среды и подкисляли до pH ~ 5 водной хлористоводородной кислотой (1 М). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и водный остаток экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0%-10% метанол в хлористом метиле) с получением 1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)имидазолидин-2-она (19,38 мг, 3%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3.57-3.48 (м, 2H), 3.44-3.39 (м, 2H), 3.25 (д, J=2.5 Гц, 2H), 1.16 (д, J=5.9 Гц, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 210.09799, найдено 211.1 (M+1)⁺; Время удержания: 0.94 мин (способ ЖХ Е).

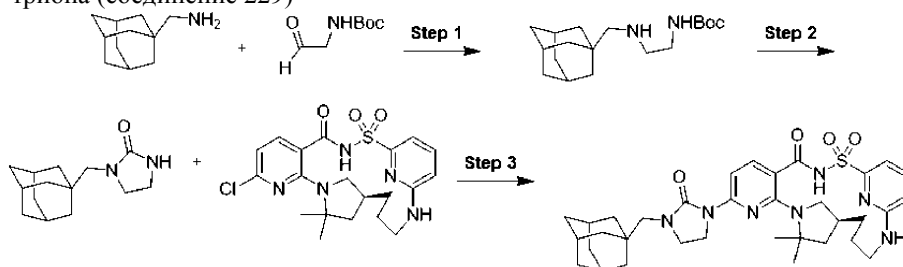
Стадия 4: (14S)-12,12-диметил-8-[2-оксо-3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)имидазолидин-1-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-

трион (соединение 225)

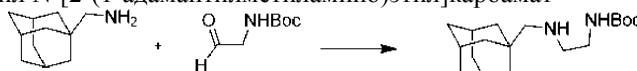


В ампулу на 5 мл загружали (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (40 мг, 0,08890 ммоль), 1-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)имидазолидин-2-он (20,56 мг, 0,09781 ммоль), Pd₂(dba)₃ (21,5 мг, 0,02348 ммоль), ксантафос (13,5 мг, 0,02333 ммоль), карбонат цезия (150 мг, 0,4604 ммоль) и безводный диоксан (800 мкл). Смесь продували азотом в течение 1-2 мин, закрывали крышкой и перемешивали при 120°C в течение 20 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель выпаривали, реакционную смесь разбавляли диметилсульфоксидом (900 мкл), микрофильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной хроматографией с использованием колонки C₁₈ (10-99% ацетонитрил в воде+5 mM хлористоводородная кислота в течение прогона 15 мин). Фракции продукта объединяли, добавляли солевой раствор и упаривали органические растворители. Продукт экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу сушили над сульфатом натрия и выпаривание растворителей давало твердое вещество. Твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% дихлорметана до 5% метанола в дихлорметане. Собирали чистые фракции, растворители выпаривали, но примеси оставались. Материал разбавляли диметилсульфоксидом (900 мкл) и очищали препаративной хроматографией с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ (20%-80% ацетонитрила в воде+5 mM хлористоводородной кислоты в течение 30 мин) с получением грязно-белого твердого вещества (14S)-12,12-диметил-8-[2-оксо-3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)имидазолидин-1-ил]-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 225) (1,9 мг, 3%). МС-ИЭР m/z расч. 623,2502, обнаружено 624,2 (M+1)⁺; Время удержания: 1,88 мин (способ ЖХ E).

Пример 181: получение (14S)-8-{3-[(адамантан-1-ил)метил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 229)

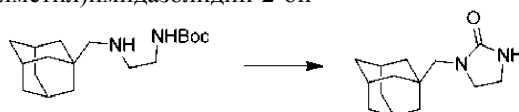


Стадия 1: трет-бутил N-[2-(1-адамантилметиламино)этил]карбамат



К перемешанному раствору трет-бутил N-[2-(1-адамантилметиламино)этил]карбамата (494 мг, 3,103 ммоль) в безводном метилхлориде (20 мл) добавляли раствор 1-адамантилметанамина (509 мг, 3,080 ммоль) в безводном метилхлориде (1 мл) с последующим добавлением ледяной уксусной кислоты (200 мкл, 3,517 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Прозрачную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,0 г, 4,718 ммоль) одной порцией при температуре окружающей среды и перемешивание продолжали в течение 13 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток помещали в этилацетат (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×15 мл) и соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[2-(1-адамантилметиламино)этил]карбамат (901 мг, 95%) в виде желтого смолистого вещества. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 308,24637, обнаружено 309,4 (M+1)⁺; время удержания: 1,09 мин (способ ЖХ B).

Стадия 2: 1-(1-адамантилметил)имидазолидин-2-он

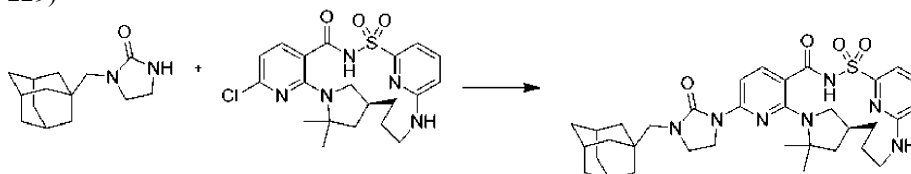


Твердый трет-бутоксид калия (520 мг, 4,634 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил N-[2-(1-адамантилметиламино)этил]карбамата (470 мг, 1,524 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (13 мл) в атмосфере азота, и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 13 ч. Гетерогенной

смеси давали остыть до температуры окружающей среды, ее подкисляли хлористоводородной кислотой (6,0 мл, 1,0 М, 6,000 ммоль), и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Водный остаток экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), и объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0%-10% метанола в CH_2Cl_2) с получением 1-(1-адамантилметил)имидазолидин-2-она (49 мг, 14%) в виде грязно-белого твердого вещества.

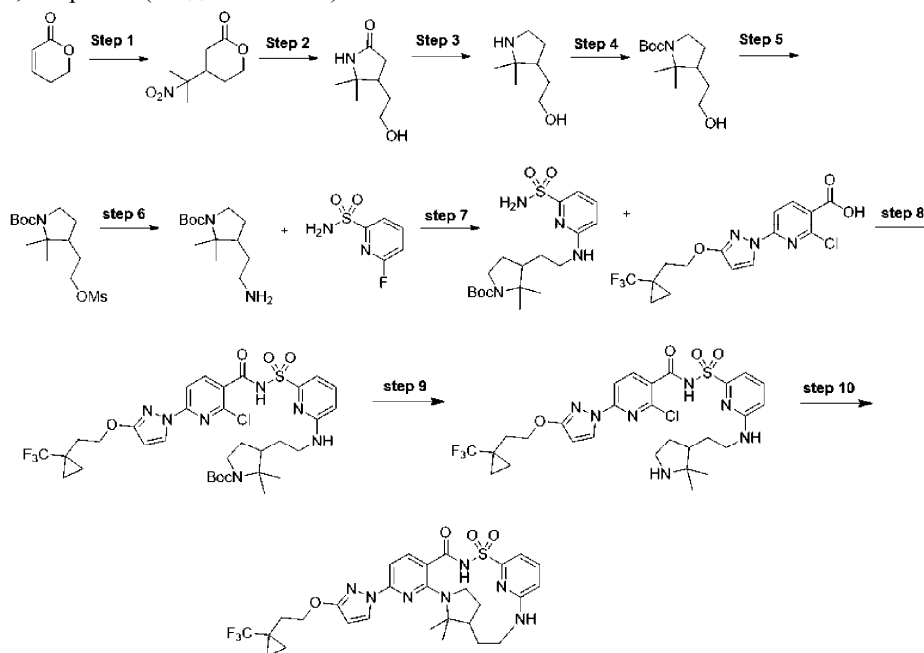
^1H ЯМР (400 МГц, бензен- d_6) δ 5.31 (с, 1H), 2.90 (дд, $J=8.9, 6.6$ Гц, 2H), 2.83 (с, 2H), 2.73 (дд, $J=8.7, 6.7$ Гц, 2H), 2.06-1.98 (м, 3H), 1.80-1.73 (м, 3H), 1.69 (дк, $J=12.4, 2.3$ Гц, 3H), 1.61 (д, $J=2.8$ Гц, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 234,17322, обнаружено 235,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,51 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: (14S)-8-{3-[(адамантан-1-ил)метил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 229)

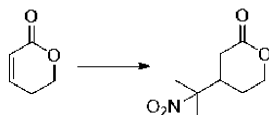


Во флакон на 4 мл, (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (20 мг, 0,04298 ммоль), 1-(1-адамантилметил) имидазолидин-2-он (13 мг, 0,05548 ммоль) карбонат цезия (52 мг, 0,1596 ммоль), ксантфос (4 мг, 0,006913 ммоль) и безводный диоксан (1,0 мл) добавляли в указанном порядке. Через гетерогенную смесь барботировали азот в течение 2 мин. После этого в атмосфере азота добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4 мг, 0,004368 ммоль) и азот барботировали через реакционную смесь в течение еще 2 мин и закрывали смесь в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 115°C в течение 15 ч. Смеси давали остыть до температуры окружающей среды и нейтрализовали ледяной уксусной кислотой (20 мкл, 0,3517 ммоль). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1,0 мл) и фильтровали через дисковый фильтр шприца Whatman из ПТФЭ 0,45 мкм. Образец очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (30-99% ацетонитрила в воде (хлористоводородная кислота в качестве модификатора)) с получением (14S)-8-{3-[(адамантан-1-ил)метил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 229) (12 мг, 43%) в виде желтоватого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 647,3254, обнаружено 648,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,82 мин (способ ЖХ G).

Пример 182: получение 23,23-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)цикло пропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-триона (соединение 236)

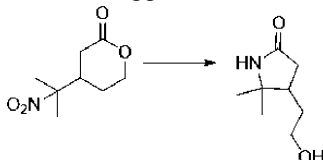


Стадия 1: 4-(1-метил-1-нитроэтил)тетрагидропиран-2-он



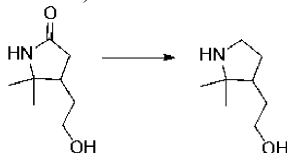
5,6-Дигидропиран-2-он (50 г, 510 ммоль) и 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (7,6 мл, 51 ммоль) растворяли в 2-нитропропане (138 мл, 1530 ммоль), и полученную смесь нагревали до 100°C в течение 2,5 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo* для удаления избыточных летучих веществ. Оставшееся масло растворяли в этилацетате (1 л) и экстрагировали 1 М хлористоводородной кислотой (100 мл) и водой (100 мл). Водные фазы отбрасывали, а органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 4-(1-метил-1-нитроэтил)тетрагидропиран-2-она (85 г, 79%) в виде оранжевого твердого вещества. МС-ИЭР *m/z* расч. 187,00, обнаружено 188,00 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,62 мин (способ ЖХ Р).

Стадия 2: 4-(2-гидроксиэтил)-5,5-диметилпирролидин-2-он



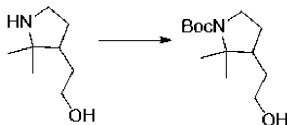
4-(1-Метил-1-нитроэтил)тетрагидропиран-2-он (85 г, 454 ммоль) растворяли в этаноле (1,2 л), затем добавляли никель Ренея (10 г, 170 ммоль) и образовавшуюся суспензию гидрировали при 2 бар $H_2/80^\circ C$ в течение 25 ч. Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре отбрасывали, а фильтрат возвращали в реактор и нагревали до 120°C в течение 23 ч. Смесь концентрировали до масла в вакууме с получением 4-(2-гидроксиэтил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (63,5 г, 89%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС-ИЭР *m/z* расч. 157,00, обнаружено 158,20 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,30 мин (способ ЖХР).

Стадия 3: 2-(2,2-диметилпирролидин-3-ил)-этанол



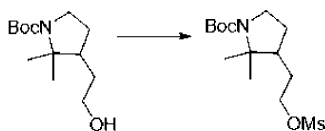
4-(2-Гидроксиэтил)-5,5-диметилпирролидин-2-он (63,5 г, 404 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2 л). Литийалюминийгидрид (61,3 г, 1616 ммоль) добавляли небольшими порциями и полученную суспензию нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 45 ч, охлаждали до комнатной температуры и осторожно гасили насыщенным раствором сульфата натрия (300 мл). Смесь разбавляли МТВЕ (1 л) и фильтровали. Осадок на фильтре отбрасывали, а фильтрат сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2-(2,2-диметилпирролидин-3-ил) этанола (50,8 г, 87%) в виде бледно-желтого масла. МС-ИЭР *m/z* расч. 143,00, обнаружено 144,20 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,68 мин (способ ЖХ Р). Неочищенный продукт использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 4: трет-бутиловый сложный эфир 3-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты.



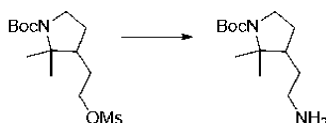
2-(2,2-Диметилпирролидин-3-ил) этанол (50,8 г, 355 ммоль) растворяли в смеси дихлорметана (350 мл) и воды (350 мл). Добавляли бикарбонат натрия (59,6 г, 710 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (73,6 г, 337 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Затем добавляли гидроксид натрия (14 г, 350 ммоль) и воду (50 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем разбавляли диэтиловым эфиром (1 л). Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (2×350 мл). Водную фазу отбрасывали, а объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, концентрировали *in vacuo*, затем растирали с гексаном. Полученное бледно-желтое твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией с получением трет-бутилового эфира 3-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты (60,0 г, 69%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС-ИЭР *m/z* расч. 243,00, обнаружено 244,00 ($M+1$)⁺; время удержания: 4,24 мин (способ ЖХ Р).

Стадия 5: трет-бутиловый сложный эфир 3-(2-метансульфонилоксиэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты



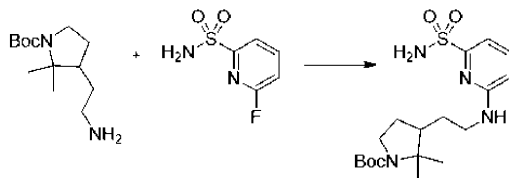
трет-Бутиловый эфир 3-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты (54,5 г, 224 ммоль) растворяли в дихлорметане (545 мл). Добавляли триэтиламин (62,5 мл, 448 ммоль) и полученный раствор охлаждали на бане с ледяной водой, затем по каплям в течение 1 ч добавляли метансульфонилхлорид (19,2 мл, 247 ммоль). Затем удаляли ледяную баню и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем гасили насыщенным водным бикарбонатом натрия (200 мл). Фазы разделяли, и органическую фазу экстрагировали водой (2×200 мл). Водные фазы отбрасывали, а органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутилового эфира 3-(2-метансульфонилоксиэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты (72,2 г, количе.) как апельсиновое масло. МС-ИЭР *m/z* расч. 321,00, обнаружено 322,20 ($M+1$)⁺; время удержания: 5,24 мин (способ ЖХ Р).

Стадия 6: трет-бутиловый сложный эфир 3-(2-аминоэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты



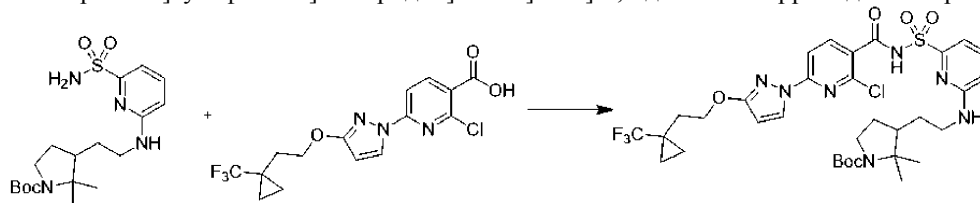
трет-Бутиловый эфир 3-(2-метансульфонилоксиэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты (10,0 г, 31,1 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (100 мл). Добавляли 28% гидроксид аммония (100 мл) и реакционную смесь нагревали до 40°C в реакторе Парра в течение 26 ч. 1,4-диоксан удаляли в вакууме, а оставшийся материал экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Фазы разделяли, водную фазу отбрасывали, а объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Оставшееся желтое масло очищали хроматографией на силикагеле (0%-15% метанола в градиенте дихлорметана) с получением трет-бутилового эфира 3-(2-аминоэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты. (5,1 г, 68%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС-ИЭР *m/z* расч. 242,00, обнаружено 243,20 ($M+1$)⁺; время удержания: 3,09 мин (способ ЖХ Р).

Стадия 7: трет-бутил 2,2-диметил-3-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилат



К трет-бутиловому сложному эфиру 3-(2-аминоэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты (500 мг, 2,063 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамиду (363,4 мг, 2,063 ммоль) в диметилсульфоксиде (4,21 мл) добавляли карбонат калия (290,8 мг, 2,104 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 20 ч, затем давали остыть до комнатной температуры. Разбавляли этилацетатом и выливали в насыщенный водный NH_4Cl . Слои разделяли, затем промывали органический слой насыщенным водным соевым раствором, сушили (сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали до желтой пены, которую очищали хроматографией на силикагеле, используя мелкий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, получая трет-бутил 2,2-диметил-3-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилат (497,5 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР *m/z* расч. 398,19876, обнаружено 399,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,58 мин (способ ЖХ А).

Стадия 8: трет-бутил 3-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат

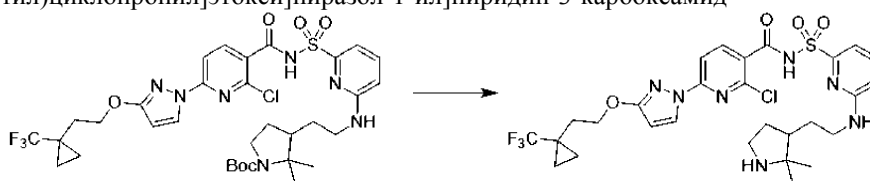


2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (499,7 мг, 1,330 ммоль) и карбонилдимидазол (269,8 мг, 1,664 ммоль) (перекристаллизированный из тетрагидрофурана) объединяли в тетрагидрофуране (6,89 мл) и перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-3-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилат (530 мг, 1,330 ммоль) в тетрагидрофуране (2,65 мл), за-

тем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,013 г, 6,654 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Тетрагидрофуран удаляли с помощью роторного испарителя, растворяли остаток в этилацетате и промывали 6 н. хлористоводородной кислотой (1X), затем соевым раствором (1X), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до белого твердого вещества, которое хроматографировали на колонке обращенной фазы 275g C₁₈, элюирующей градиентом от 50% до 100% ацетонитрила в воде с получением трет-бутил-3-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (497,5 мг, 49%) в виде белого твердого вещества.

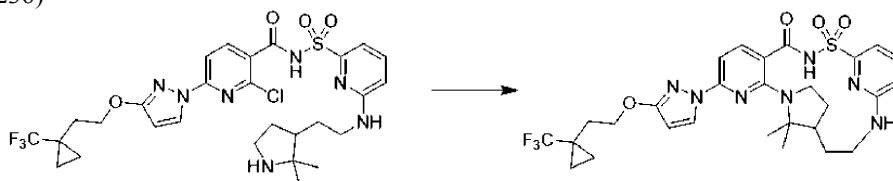
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.75 (с, 1H), 8.40 (д, J=2.8 Гц, 1H), 8.12 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.62 (дд, J=8.5, 7.2 Гц, 1H), 7.21 (с, 1H), 7.18 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.74 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.18 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.35 (т, J=7.1 Гц, 2H), 3.25 (с, 2H), 3.02 (д, J=9.1 Гц, 1H), 2.09 (т, J=7.1 Гц, 2H), 1.90-1.57 (м, 4H), 1.41-1.31 (м, 11H), 1.29 (с, 2H), 1.19 (д, J=1.7 Гц, 1H), 0.98 (д, J=5.1 Гц, 2H), 0.96 (т, J=4.2 Гц, 3H), 0.89 (д, J=5.1 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 755,248, обнаружено 756,1 (M+1)⁺; время удержания: 0,84 мин (способ ЖХ А).

Стадия 9: 2-хлор-N-[[6-[2-(2,2-диметилпирролидин-3-ил)этиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



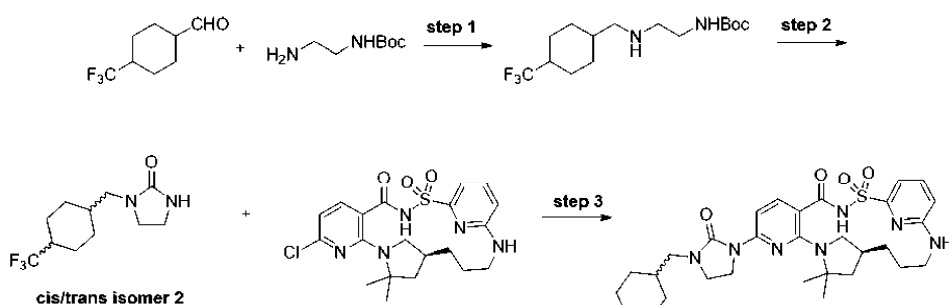
трет-Бутил 3-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (498,6 мг, 0,6593 ммоль) растворяли в дихлорметане (2,176 мл) и к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (2,032 мл, 26,37 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, обрабатывали насыщенным водным бикарбонатом натрия и этилацетатом и разделяли слои. (Растворимость продукта в этилацетате в этих условиях очень низкая, помогает добавление метанола). Слой этилацетата промывали 6 н. хлористоводородной кислотой, затем сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали органический слой путем роторного испарения с последующей сушкой in vacuo, получая 2-хлор-N-[[6-[2-(2,2-диметилпирролидин-3-ил)этиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (351,2 мг, 81%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 655,19556, обнаружено 656,1 (M+1)⁺; время удержания: 0,58 мин (способ ЖХ А).

Стадия 10: 23,23-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-17λ⁶-тия-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.0_{9,14}]трикоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (соединение 236)

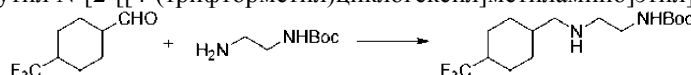


Комбинированный 2-хлор-N-[[6-[2-(2,2-диметилпирролидин-3-ил)этиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (351,2 мг, 0,5353 ммоль), карбонат калия (369,8 мг, 2,676 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (21,3 мл) во флаконе, продутом азотом, закрывают, нагревают до 180°C и перемешивают 18 ч. Охлаждали до комнатной температуры и смесь фильтровали, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия а после - соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия и упаривали, затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата (продукт элюируется после достижения 100% этилацетата) с получением в виде белого твердого вещества 23,23-диметил-11-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-17λ⁶-тия-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.0_{9,14}]трикоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (соединение 236) (5,7 мг, 2%). МС-ИЭР m/z расч. 619,2189, обнаружено 620,1 (M+1)⁺; время удержания: 2,08 мин (способ ЖХ В).

Пример 183: получение (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{[4-(трифторметил)циклогексил]метил}-имидазолидин-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.11.14.0_{5,10}]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 239)

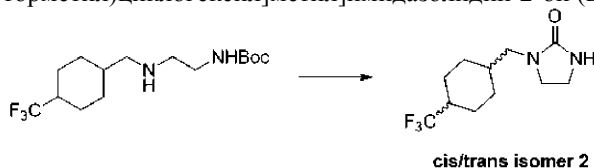


Стадия 1: трет-бутил N-[2-[[4-(трифторметил)циклогексил]метиламино]этил]карбамат



К перемешиваемому раствору 4-(трифторметил) циклогексанкарбальдегида (250 мг, 1,388 ммоль) в безводном метаноле (10 мл) добавляли раствор трет-бутил-N-(2-аминоэтил) карбамата (223 мг, 1,392 ммоль) в безводном метаноле (1 мл) в атмосфере азота. После того как желтый раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, его охлаждали до 0°C (ледяная баня). Затем медленно добавляли боргидрид натрия (112 мг, 2,960 ммоль) двумя порциями, смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивание продолжали в течение 15 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×15 мл) и соевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[2-[[4-(трифторметил)циклогексил]метиламино]этил]карбамата (400 мг, 89%) в виде желтой камеди. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 324,20245, обнаружено 325,3 (M+1)⁺; время удержания: 0,9 мин (способ ЖХ В).

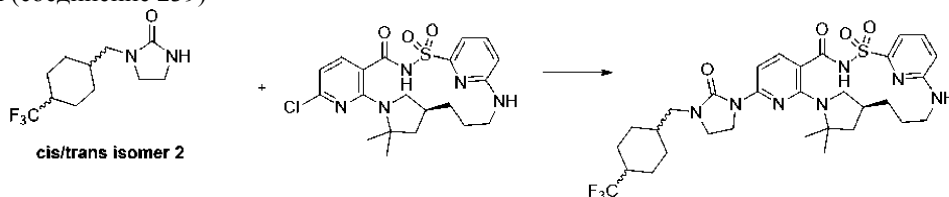
Стадия 2: 1-[[4-(трифторметил)циклогексил]метил]имидазолидин-2-он (цис/транс-изомер 2)



Твердый трет-бутоксид калия (270 мг, 2,406 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[2-[[4-(трифторметил) циклогексил]метиламино]этил]карбамат (260 мг, 0,8015 ммоль) в безводном тетрагидрофуран (10 мл) в атмосфере азота, и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 13 ч. Гетерогенной смеси давали остыть до температуры окружающей среды, а затем подкисляли водной хлористоводородной кислотой (3,0 мл, 1,0 М, 3,000 ммоль) и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Водный остаток экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-МС с обращенной фазой (0-70% ацетонитрил в воде (хлористоводородная кислота в качестве модификатора) с получением в качестве второго цис/транс-изомера для элюирования, 1-[[4-(трифторметил)циклогексил]метил]имидазолидин-2-он (цис/транс-изомер 2) (52 мг, 26%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, Benzene-d₆) δ 4.93 (с, 1H), 2.89 (д, J=7.2 Гц, 2H), 2.77-2.63 (м, 4H), 1.80 (дд, J=13.4, 3.6 Гц, 2H), 1.72-1.57 (м, 1H), 1.52 (дд, J=13.4, 3.5 Гц, 2H), 1.22-1.06 (м, 3H), 0.66 (qd, J=13.3, 3.6 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 250,1293, обнаружено 251,2 (M+1)⁺; время удержания: 1,3 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{[4-(трифторметил)циклогексил]метил}имидазолидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 239)

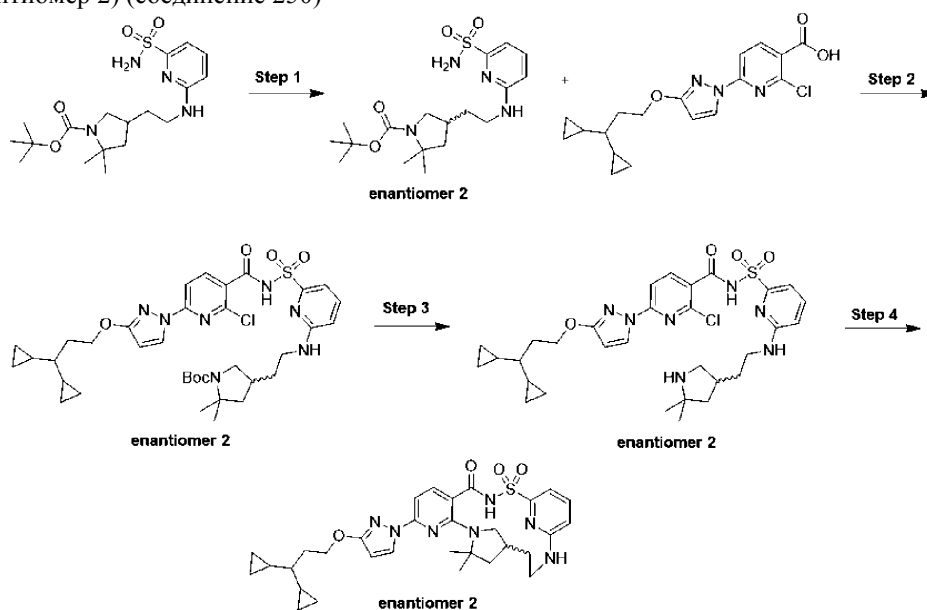


Во флакон, (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1 (23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (20 мг, 0,04445 ммоль), 1-[[4-

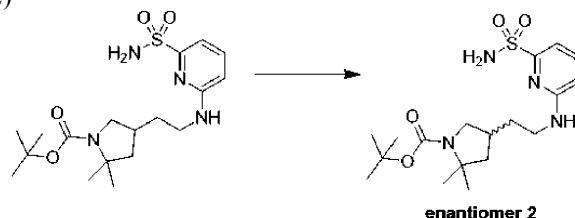
(трифторметил) циклогексил]метил]имидазолидин-2-он (13 мг, 0,05195 ммоль), карбонат цезия (52 мг, 0,1596 ммоль), ксантафос (4 мг, 0,006913 ммоль) и безводный диоксан (0,7 мл) добавляли в указанном порядке. Через гетерогенную смесь продували азот в течение 3 мин. Затем в атмосфере азота добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4 мг, 0,004368 ммоль) и продували смесь азотом в течение еще 2 мин, затем блокировали в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 108°C в течение 15 ч. Смеси давали остыть до температуры окружающей среды и нейтрализовали ледяной уксусной кислотой (20 мкл, 0,3517 ммоль). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1,5 мл) и фильтровали через дисковый фильтр шприца Whatman из ПТФЭ 0,45 мкм. Образец очищали посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (30%-99% ацетонитрила в воде (хлористоводородная кислота в качестве модификатора) с получением (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{[4-(трифторметил)циклогексил]метил}имидазолидин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 239) (9 мг, 31%) в виде желтоватого твердого вещества. Это соединение представляет собой единственный изомер неизвестной цис- или трансориентации на циклогексановом кольце.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.26 (с, 1H), 7.59 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.58-7.53 (м, 1H), 7.40 (дд, J=8.6, 2.7 Гц, 1H), 7.06-7.01 (м, 1H), 6.94 (д, J=8.7 Гц, 1H), 6.70 (дд, J=8.5, 0.8 Гц, 1H), 4.01-3.83 (м, 3H), 3.51-3.41 (м, 3H), 3.31-3.28 (м, 1H), 3.11-3.04 (м, 2H), 2.94 (д, J=13.4 Гц, 1H), 2.70 (т, J=0.8 Гц, 1H), 2.18 (т, J=8.1 Гц, 1H), 2.13-2.01 (м, 1H), 1.95-1.80 (м, 4H), 1.79-1.74 (м, 2H), 1.58 (с, 3H), 1.57-1.48 (м, 3H), 1.47 (с, 3H), 1.34-1.14 (м, 3H), 1.00 (к, J=12.6 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ -72,24 (д, J=8,9 Гц). МС-ИЭР m/z расч. 663,28143, обнаружено 664,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,0 мин (способ ЖХ В).

Пример 184: получение 11-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-7,7-диметил-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-триона (энантиомер 2) (соединение 250)



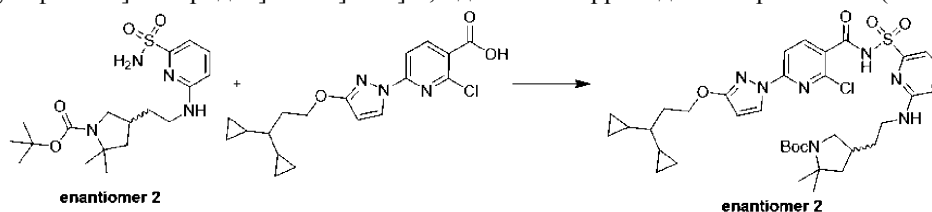
Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилат (энантиомер 2)



Рацемический трет-бутил 2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилат (1,475 г, 3,701 ммоль) разделяли с помощью хиральной СКЖХ с использованием ChiralPak IG. (Колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с 32% метанолом (без модификатора)/68% диоксида углерода подвижной фазы при 70 мл/мин, давая в качестве второго энантиомера для элюирования трет-бутил 2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилат (энантиомер 2) (617 мг, 84%) в виде белой пены. МС-ИЭР m/z расч. 398,19876, обнаружено 399,3 (M+1)⁺; время удержания: 1,59 мин (способ ЖХ В).

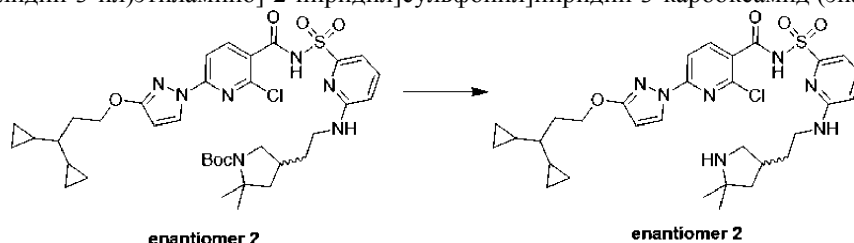
Стадия 2: трет-бутил 4-[2-[[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-

карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (энантиомер 2)



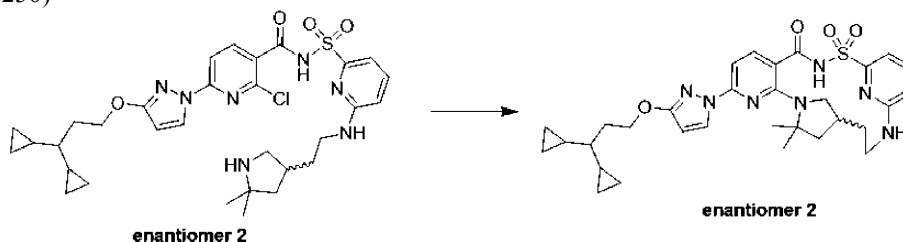
В колбу добавляли 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (147,7 мг, 0,4082 ммоль), перекристаллизованный карбонилдиимидазол (66,2 мг, 0,4083 ммоль) и тетрагидрофуран (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 90 мин. Затем добавляли трет-бутил-2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилат (энантиомер 2) (130 мг, 0,3262 ммоль) с последующим добавлением 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (150 мкл, 1,003 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (30-99% ацетонитрила в воде с 0,1% модификатором хлористоводородной кислоты) с получением трет-бутил-4-[2-[[6-[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (энантиомер 2) (64 мг, 26%). МС-ИЭР m/z расч. 741,30756, обнаружено 742,4 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,19 мин (способ ЖХ G).

Стадия 3: 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-[[6-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2)



В колбу добавляли трет-бутил-4-[2-[[6-[2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]этил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (энантиомер 2) (64 мг, 0,08622 ммоль), дихлорметан (5 мл) и трифторуксусная кислота (250 мкл, 3,245 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 30 мин. Реакционную смесь упаривали досуха и нейтрализовали насыщенным бикарбонатом натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-[[6-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2) (51 мг, 92%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 641,2551, обнаружено 642,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,11 мин (способ ЖХ G).

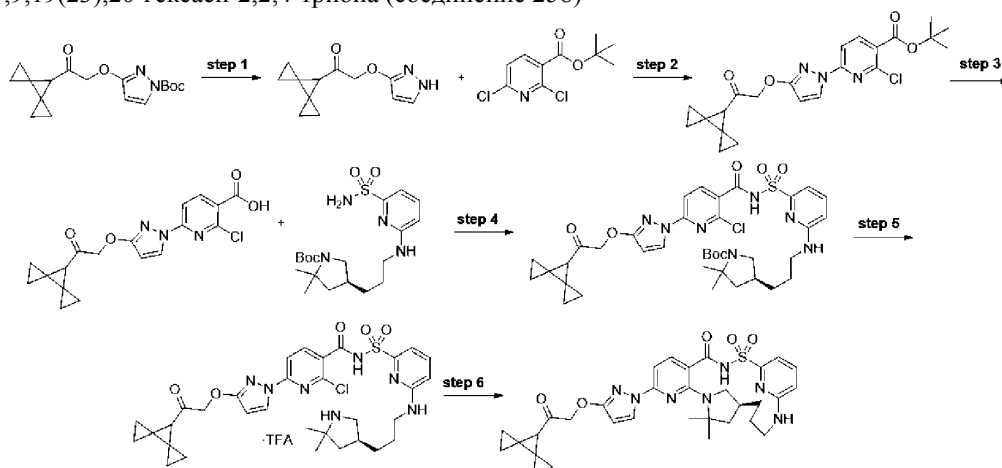
Стадия 4: 11-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-7,7-диметил-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.09,14]трикоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 2) (соединение 250)



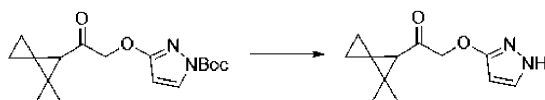
Во флакон был добавлен карбонат калия (59 мг, 0,4269 ммоль), фторид цезия (25 мг, 0,1646 ммоль), молекулярные сита 3 Å и раствор 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-[[6-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2) (51 мг, 0,07941 ммоль) в диметилсульфоксиде (3,5 мл). Реакционную смесь помещали на предварительно нагретую до 150°C масляную баню и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (10-99% ацетонитрила в воде с модификатором 0,1% хлористоводородной кислотой), получая 11-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1H-пиразол-1-ил]-7,7-диметил-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15.8.09,14]трикоза-1(22),9,11,13,18,20-гексаен-15,17,17-трион (энантиомер 2) (соединение 250) (14,1 мг, 29%). МС-ИЭР m/z расч. 605,27844, обнаружено 606,4 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,9 мин (способ ЖХ G).

Пример 185: получение (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-2-оксоэтокси)-1H-пиразол-1-

ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 258)

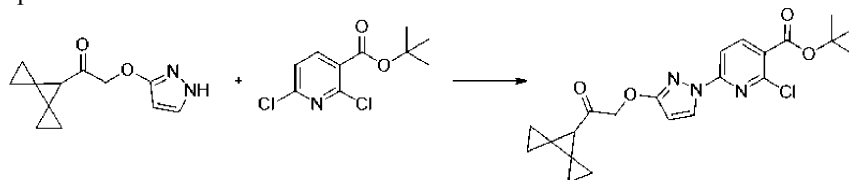


Стадия 1: 1-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-(1Н-пиразол-3-илокси)этанон.



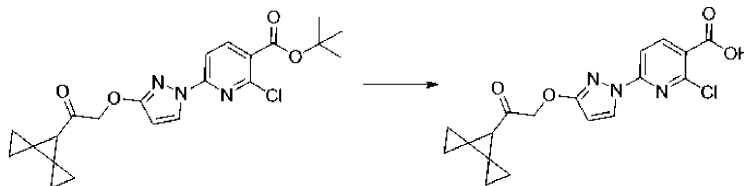
трет-Бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-оксоэтокси)пиразол-1-карбоксилат (350 мг, 0,7256 ммоль) растворяли в дихлорметане (2,31 мл) с трифторуксусной кислотой (1,241 г, 10,88 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Реакционную смесь упаривали и полученное масло распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водную часть экстрагировали еще два раза этилацетатом, затем органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением масла, 1-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-(1Н-пиразол-3-илокси)этанон (223,7 мг, 93%). МС-ИЭР m/z расч. 218,10553, обнаружено 219,0 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,43 мин (способ ЖХ А).

Стадия 2: трет-бутил 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-оксо-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



трет-Бутил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (134,3 мг, 0,5413 ммоль), 1-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-(1Н-пиразол-3-илокси)этанон (179,1 мг, 0,5416 ммоль) и карбонат калия (89,88 мг, 0,6503 ммоль) объединяли в безводном диметилсульфоксиде (2,362 мл). Добавляли 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (12,16 мг, 0,1084 ммоль) и гетерогенную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (4,542 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Полученное белое твердое вещество собирали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и сушили над сульфатом магния. Смесь фильтровали и упаривали, получая трет-бутил-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-оксоэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (148,7 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 429,14554, обнаружено 430,0 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,83 мин (способ ЖХ А).

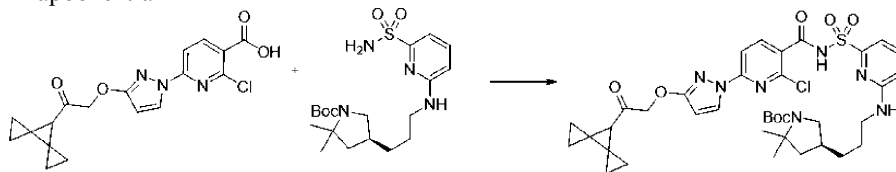
Стадия 3: 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-оксо-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



трет-Бутил 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-оксоэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (145,7 мг, 0,3389 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,457 мл) с трифторуксусной кислотой (391,7 мкл, 5,084 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Летучие вещества удаляли роторным испарением (без нагрева) с последующей 30-минутной сушкой под вакуумом. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий

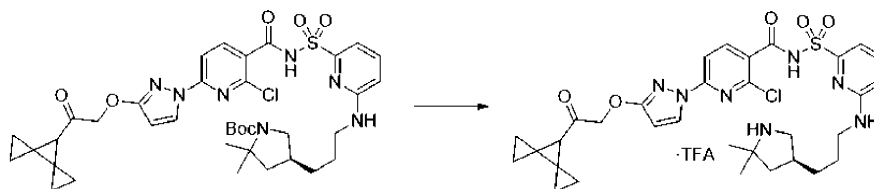
градиент от 100% дихлорметана до 20% метанола в дихлорметане, что давало 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-оксоэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (89,6 мг, 71%) в виде коричневого твердого вещества, загрязненного небольшим количеством исходного вещества, которое сразу отправляли на следующую стадию. МС-ИЭР m/z расч. 373,08295, обнаружено 374,0 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,61 мин (способ ЖХ А).

Стадия 4: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-оксоэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



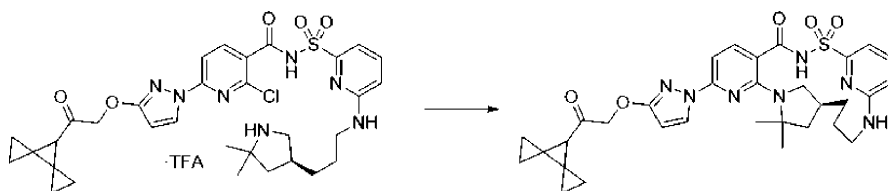
2-Хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-оксоэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (89,6 мг, 0,2397 ммоль) и карбонилдиимидазол (48,63 мг, 0,2999 ммоль) (свежеперекристаллизованный из тетрагидрофурана) объединяли в тетрагидрофуране (1,165 мл) и перемешивали в течение 45 мин при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (98,89 мг, 0,2397 ммоль) в тетрагидрофуране (448 мкл), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (179,3 мкл, 1,199 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Тетрагидрофуран удаляли с помощью роторного испарителя, затем растворяли в этилацетате и промывали 1 н. хлористоводородной кислотой (1X) и соевым раствором (1X), сушили (сульфат магния), фильтровали и концентрировали до светло-коричневого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле с использованием мелкого градиента от 100% дихлорметана до 20% метанола в дихлорметане, что приводит к плохому отделению продукта от двух исходных материалов. Затем материал фильтровали и очищали с использованием метода ВЭЖХ-МС с обращенной фазой (колонка Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемая Phenomenex (арт.: 00°C-4252-U0-AX). и двойной градиент от 1% до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин, объем впрыска=950 мкл и температура колонки=25°C)) с получением трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-оксоэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (49,5 мг, 27%). МС-ИЭР m/z расч. 767,2868, обнаружено 768,1 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,83 мин (способ ЖХ А).

Стадия 5: 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-оксо-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксаимид (трифторацетатная соль)



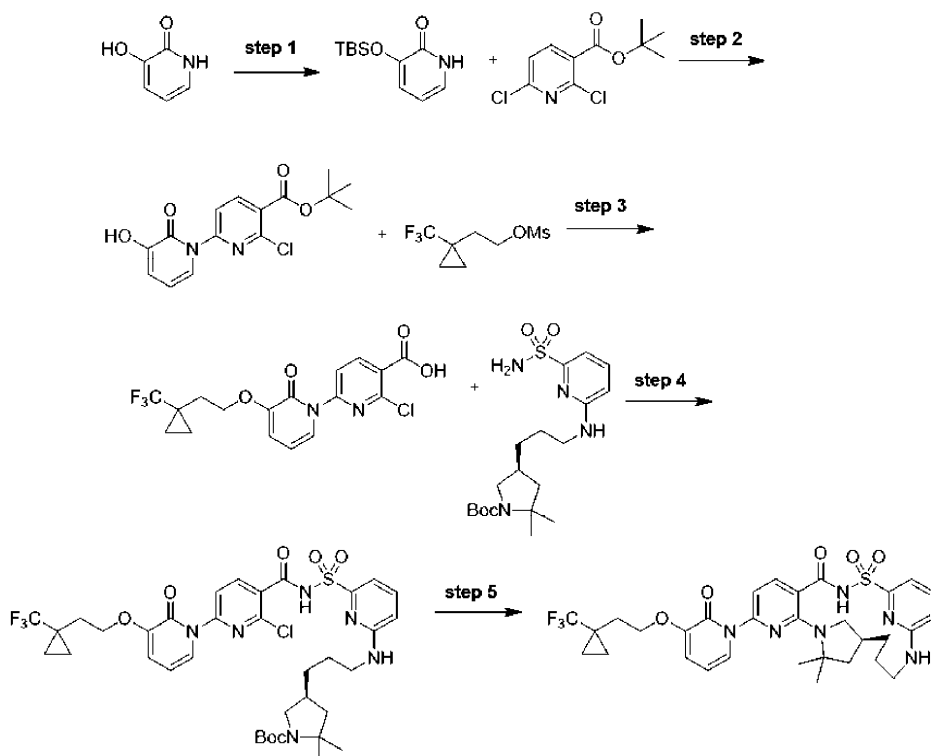
трет-Бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-оксоэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (49,5 мг, 0,06443 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,5 мл) и охлаждали до 0°C и к смеси по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (49,64 мкл, 0,6443 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 60 мин. Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (49,64 мкл, 0,6443 ммоль) при 0°C, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали 30 мин, повторно охлаждали до 0°C, добавляли трифторуксусную кислоту (49,64 мкл, 0,6443 ммоль), нагревали до комнатной температуры и перемешивали 20 мин, затем по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (49,64 мкл, 0,6443 ммоль) при комнатной температуре и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха на роторном испарителе без нагрева. Выпаривают совместно с эфиром (5X), затем помещают в вакуум на 1 час, получая 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-оксоэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксаимид(соль трифторацетата) (50,4 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 667,2344, обнаружено 668,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,55 мин (способ ЖХ А).

Стадия 6: (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-2-оксоэтокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1.1.1,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 258)

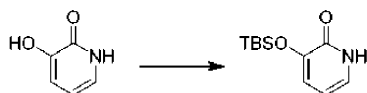


Комбинированный 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-2-оксоэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соль трифторацетата) (50,4 мг, 0,06443 ммоль), карбонат калия (53,43 мг, 0,3866 ммоль), молекулярные сита 3 Å и диметилсульфоксид (3,057 мл) во флаконе, продутом азотом, закрытом крышкой, нагретым до 155°C и перемешанным в течение 18 ч. Охлаждали до комнатной температуры, и смесь фильтровали, разбавляли этилацетатом и 1 н. хлористоводородной кислотой и слои разделяли. Водный слой еще раз промывали этилацетатом, и органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×), сушили (сульфатом магния), фильтровали и концентрировали до коричневого твердого вещества, которое очищали хроматографией на силикагеле с использованием неглубокого градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-2-оксоэтокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (11 мг), который все еще был загрязнен примесями. Для последующей реакции этот материал растворяли в метаноле (110 мкл) при комнатной температуре и добавляли NaBH₄ (1,646 мг, 0,04351 ммоль) (отмечалось сильное выделение пузырьков), и полученный раствор перемешивали в течение 10 мин, затем концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворяли в диметилсульфоксиде, фильтровали и очищали с использованием метода ВЭЖХ-МС с обращенной фазой с использованием колонки Luna C₁₈ (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (rp: 00°C-4252- U0-AX) и двойной градиент от 30% до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (5 мМ хлористоводородная кислота), подвижная фаза В=ацетонитрил, скорость потока=50 мл/мин, инъекция объем=950 мкл и температура колонки=25°C)) с получением в качестве восстановленного исходного материала при восстановлении (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}-2-оксоэтокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 258) (2,20 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 631,2577, обнаружено 632,2 (M+1)⁺; время удержания: 1,99 мин (способ ЖХ В).

Пример 186: получение (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]-этокси}-1,2-дигидропиридин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 268)



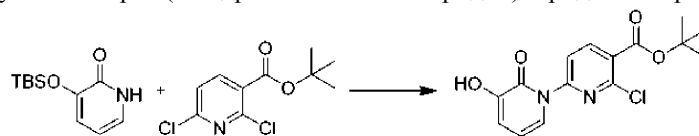
Стадия 1: 3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1H-пиридин-2-он



3-Гидрокси-1H-пиридин-2-он (1 г, 9,001 ммоль) и имидазол (1,6 г, 23,50 ммоль) суспендировали в N,N-диметилформамиде (10 мл) в инертной атмосфере. По каплям добавляли раствор трет-бутилхлордиметилсилана (1,5 г, 9,952 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакционной смеси давали возможность перемешиваться в течение ночи. Затем полученный раствор выливали в воду и смесь экстрагировали трет-бутилметиловым эфиром (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия. После фильтрации растворитель удаляют при пониженном давлении, получая 3-[трет-бутил (диметил) силил]окси-1H-пиридин-2-он (1,8 г, 89%) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое используют непосредственно в следующей реакции.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.97 (ддд, J=6.4, 1.8, 0.8 Гц, 1H), 6.89 (дд, J=7.2, 1.8 Гц, 1H), 6.14 (дд, J=7.2, 6.5 Гц, 1H), 1.00 (д, J=1.3 Гц, 9H), 0.26 (с, 6H).

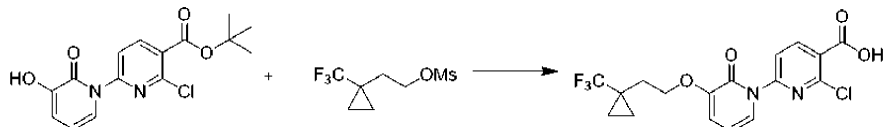
Стадия 2: трет-бутил 2-хлор-6-(3-гидрокси-2-оксо-1-пиридил)пиридин-3-карбоксилат



Смесь трет-бутил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (1 г, 4,031 ммоль), 3-[трет-бутил (диметил)силил]окси-1H-пиридин-2-она (910 мг, 4,038 ммоль) карбоната калия (1,32 г, 9,551 ммоль) и 1,4-дизабикло[2.2.2]октана (112 мг, 0,9985 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Выливали реакционную смесь на измельченный лед, полученный осадок собирали фильтрованием и сушили с получением трет-бутил-2-хлор-6-(3-гидрокси-2-оксо-1-пиридил)пиридин-3-карбоксилата (0,82 г, 63%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12.57 (с, 1H), 8.15 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.36 (дд, J=7.2, 1.8 Гц, 1H), 7.23 (дд, J=6.6, 1.8 Гц, 1H), 6.95 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.29 (т, J=6.9 Гц, 1H), 1.59 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 322,07202, обнаружено 323,14 (M+1)⁺; время удержания: 0,55 мин (способ ЖХ G).

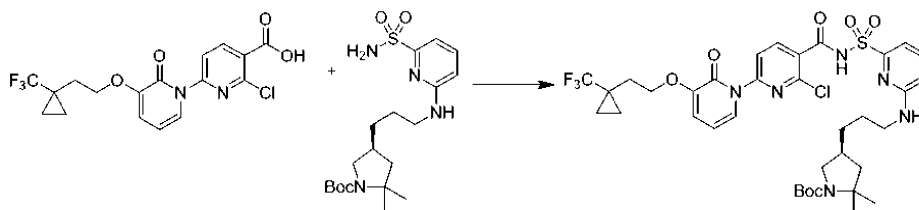
Стадия 3: 2-хлор-6-[2-оксо-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1-пиридил]пиридин-3-карбоновая кислота



Смесь 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этилметансульфоната (362 мг, 1,559 ммоль), трет-бутил 2-хлор-6-(3-гидрокси-2-оксо-1-пиридил)пиридин-3-карбоксилат (500 мг, 1,549 ммоль), карбонат цезия (1,1 г, 3,376 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакцию разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали соевым раствором и водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0%-80% этилацетата в гексане) и выделяли второй региоизомер для элюирования, и к этому материалу добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл, 19,47 ммоль) и дихлорметан (5 мл) при комнатной температуре при перемешивании в течение 2 ч с последующим выпариванием летучих веществ с получением 2-хлор-6-[2-оксо-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1-пиридил]пиридин-3-карбоновой кислоты (120 мг, 19%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.14 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.28 (td, J=7.2, 1.9 Гц, 2H), 6.95 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.22 (т, J=7.1 Гц, 1H), 4.13 (т, J=7.3 Гц, 2H), 2.01 (т, J=7.2 Гц, 2H), 1.58 (с, 9H), 1.01-0.87 (м, 2H), 0.69-0.57 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 402,05942, обнаружено 403,13 (M+1)⁺; время удержания: 0,56 мин (способ ЖХ A).

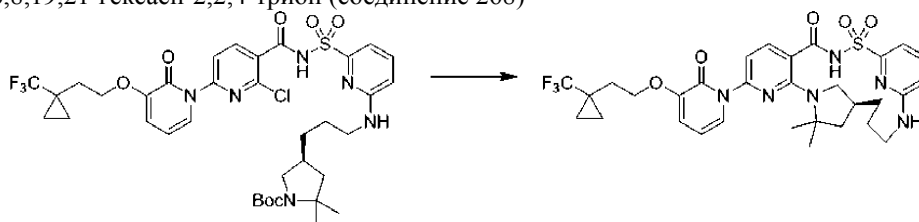
Стадия 4: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[2-оксо-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1-пиридил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



Во флаконе объемом 20 мл трет-бутил-2-хлор-6-[2-оксо-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1-пиридил]пиридин-3-карбоксилат (100 мг, 0,2483 ммоль) и карбо-

нилдиимидазол (47 мг, 0,2899 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (114 мг, 0,2763 ммоль) с последующим добавлением 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (50 мкл, 0,3343 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали небольшим количеством 1:1 насыщенного водного раствора хлорида аммония/солевого раствора. Органические фазы разделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный коричневый остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя неглубокий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[2-оксо-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид]-1-пиридил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилату (48 мг, 24%). МС-ИЭР m/z расч. 796,2633, обнаружено 797,4 (M+1)⁺; Время удержания: 0,81 мин (способ ЖХ А).

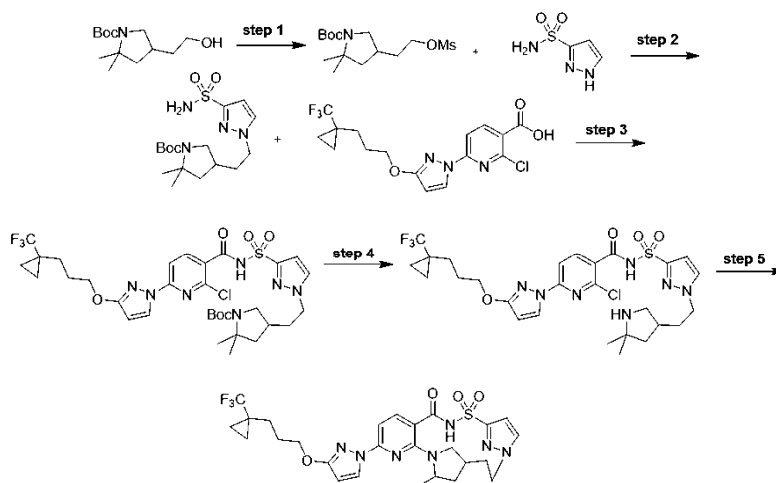
Стадия 5: (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1,2-дигидропиридин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.11.1,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 268)



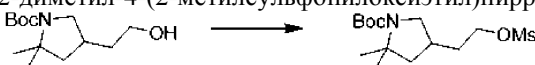
Раствор трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[2-оксо-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид]-1-пиридил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (48 мг, 0.06020 ммоль) в дихлорметане (400 мкл) и трифторуксусной кислоте (100 мкл, 1.307 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворители удаляли упариванием и растворяли в этилацетате. Этот раствор промывали 2 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, и органический слой собирали, растворитель удаляли выпариванием, затем сушили в вакууме. Полученный остаток растворяли в диметилсульфоксиде (5 мл), добавляли молекулярные сита 3 Å и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли фторид цезия (36 мг, 0,2370 ммоль) и карбонат калия (31 мг, 0,2243 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через дисковый фильтр Whatman (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали методом ВЭЖХ-МС с обращенной фазой с использованием двойного градиента от 30% до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 мин (подвижная фаза А=вода (0,05% хлористоводородной кислоты), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением (14S)-12,12-диметил-8-(2-оксо-3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]-этоксид}-1,2-дигидропиридин-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 268) (19,5 мг, 49%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.96 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.59 (с, 1H), 7.46 (д, J=6.7 Гц, 1H), 7.21 (т, J=8.4 Гц, 2H), 6.72 (с, 1H), 6.43 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.21 (т, J=7.0 Гц, 1H), 4.06 (с, 2H), 3.86 (brs, 1H), 3.29-3.13 (м, 2H), 2.89 (brs, 1H), 2.36 (brs, 1H), 1.95 (т, J=7.8 Гц, 2H), 1.85 (brs, 1H), 1.67-1.54 (м, 3H), 1.46 (т, J=11.4 Гц, 2H), 1.18 (с, 3H), 1.14 (с, 3H), 0.99 (с, 2H), 0.67 (с, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 660,2342, обнаружено 661,4 (M+1)⁺; время удержания: 1,83 мин (способ ЖХ В).

Пример 187: получение 19,19-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,21-пентаазатетрацикло[15.2.1.111,14.02,7]геникоза-2,4,6,11(21),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 273)

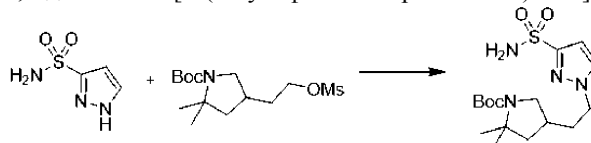


Стадия 1: трет-бутил 2,2-диметил-4-(2-метилсульфонилоксиэтил)пирролидин-1-карбоксилат



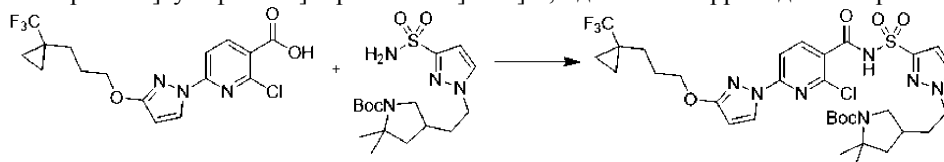
В колбу добавляли трет-бутил-4-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (751 мг, 3,086 ммоль), дихлорметан (10 мл) и триэтиламин (1,75 мл, 12,56 ммоль). Реакционную колбу охлаждали до 0°C, а затем по каплям добавляли метансульфонилхлорид (290 мкл, 3,747 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 45 мин. Реакцию гасили ледяной водой. Реакционную смесь дважды экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая трет-бутил-2,2-диметил-4-(2-метилсульфонилоксиэтил)пирролидин-1-карбоксилат (980 мг, 99%) в виде густого желтого масла. МС-ИЭР m/z расч. 321,16098, обнаружено 322,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,22 мин (способ ЖХ В).

Стадия 2: трет-бутил 2,2-диметил-4-[2-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)этил]пирролидин-1-карбоксилат



Во флакон на 20 мл добавляли карбонат калия (1,264 г, 9,146 ммоль), 1Н-пиразол-3-сульфонамид (449 мг, 3,051 ммоль) и раствор трет-бутил-2,2-диметил-4-(2-метилсульфонилоксиэтил)пирролидин-1-карбоксилат (980 мг, 3,049 ммоль) в N,N-диметилформамиде (12 мл). Реакционную смесь закрывали и помещали на масляную баню при 75°C и оставляли перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили соевым раствором и экстрагировали этилацетатом 3 раза. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (0-30% метанола в градиенте дихлорметана), получая трет-бутил-2,2-диметил-4-[2-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)этил]пирролидин-1-карбоксилат (259,0 мг, 23%) в виде белого твердого вещества вместе с меньшим количеством региоизомерного побочного продукта. МС-ИЭР m/z расч. 372,18314, обнаружено 373,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,39 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: трет-бутил 4-[2-[3-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]этил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат

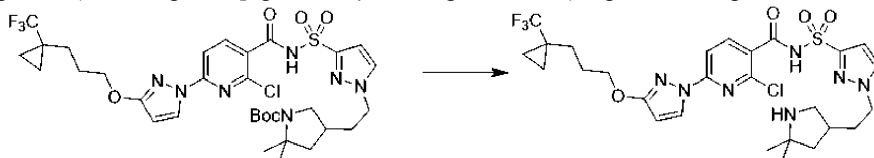


В колбу добавляли 2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (271 мг, 0,6953 ммоль), карбонилидиимидазол (136 мг, 0,8387 ммоль) и тетрагидрофуран (3 мл). Реакционную смесь помещали в предварительно нагретую до 35°C масляную баню и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Затем реакционную смесь удаляли с масляной бани и добавляли твердый трет-бутил-2,2-диметил-4-[2-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)этил]пирролидин-1-карбоксилат (259 мг, 0,6953 ммоль) из колбы, которую промывали тетрагидрофураном (2 мл), в реакционную смесь. Добавляли 1,8-дизабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (350 мкл, 2,340 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили соевым раствором и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая пену. Пенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0% -20% метанола в градиенте дихлорметана), получая трет-бутил 4-[2-[3-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-

(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]пиразол-1-ил]этил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (336 мг, 65%) в виде белой пены.

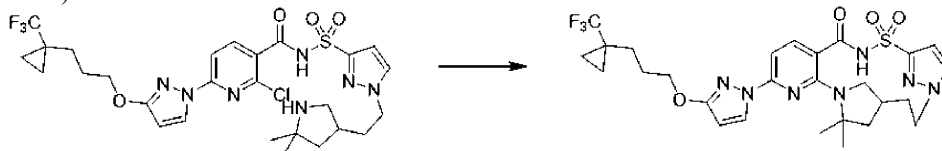
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.35 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 8.08 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.79 (с, 1H), 7.62 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.59 (с, 1H), 6.13 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 4.22 (т, $J=6.2$ Гц, 2H), 4.13 (т, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.54 (дт, $J=23.2$, 9.6 Гц, 1H), 2.82 (т, $J=10.5$ Гц, 1H), 2.00 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 1.91-1.78 (м, 5H), 1.77-1.68 (м, 2H), 1.35 (дд, $J=18.7$, 10.1 Гц, 13H), 1.18 (д, $J=1.7$ Гц, 3H), 0.95-0.88 (м, 2H), 0.79-0.72 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 743,248, обнаружено 744,4 ($M+1$) $^+$; время удержания: 1,81 мин (способ ЖХ Г).

Стадия 4: 2-хлор-N-({1-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этил]-1H-пиразол-3-ил}сульфонил)-6-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксамида



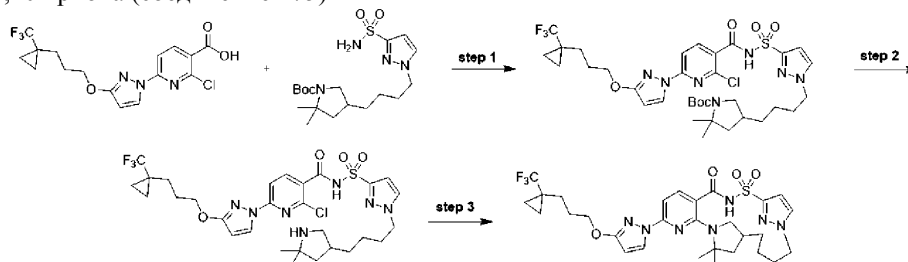
В колбу добавляли трет-бутил 4-[2-[3-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]пиразол-1-ил]этил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (330 мг, 0,4434 ммоль) и дихлорметан (6 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл, 19,47 ммоль) и реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали досуха, нейтрализовали насыщенным бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом (плохая растворимость в этилацетате). Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Большая часть желаемого материала все еще находилась на осадке на фильтре, поэтому осадок на фильтре (в основном сульфат натрия) растворяли в воде и промывали дополнительным количеством этилацетата. Органическую фазу отделяли и упаривали без сушки над сульфатом натрия. Продукт сушили в вакууме для удаления остаточной воды перед получением 2-хлор-N-({1-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этил]-1H-пиразол-3-ил}сульфонил)-6-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксамида (246 мг, 86%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 643,19556, обнаружено 644,3 ($M+1$) $^+$; время удержания: 1,52 мин (способ ЖХ В).

Стадия 5: 19,19-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,21-пентаазатетрацикло[15.2.1.111,14.02,7]геникоза-2,4,6,11(21),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 273)

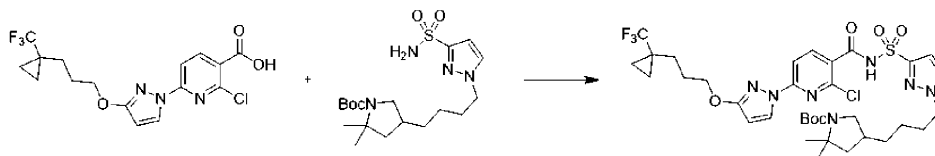


Во флакон на 20 мл добавляли молекулярные сита 3 Å, карбонат калия (264 мг, 1,910 ммоль), фторид цезия (116 мг, 0,7636 ммоль) и раствор 2-хлор-N-({1-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этил]-1H-пиразол-3-ил}сульфонил)-6-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксамида (246 мг, 0,3819 ммоль) в диметилсульфоксиде (15 мл). Реакционную смесь закрывали и помещали на предварительно нагретую до 150°C масляную баню и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, фильтровали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-99% ацетонитрил в воде с модификатором 0,1% хлористоводородной кислоты), получая 19,19-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,21-пентаазатетрацикло[15.2.1.111,14.02,7]геникоза-2,4,6,11(21),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 273) (25,5 мг, 11%). МС-ИЭР m/z расч. 607,2189, обнаружено 608,3 ($M+1$) $^+$; время удержания: 2,08 мин (способ ЖХ В).

Пример 188: получение 21,21-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-триона (соединение 275)



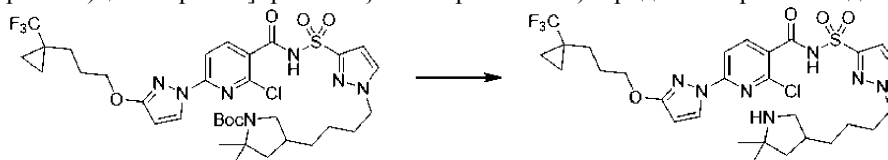
Стадия 1: трет-бутил 4-[4-[3-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]пиразол-1-ил]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1



В колбу добавляли 2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (280 мг, 0,7184 ммоль), карбонилдиимидазол (140 мг, 0,8634 ммоль) и тетрагидрофуран (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 35°C в течение 90 мин. Реакционную смесь вынимали из масляной бани и добавляли раствор трет-бутил-2,2-диметил-4-[4-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)бутил]пирролидин-1-карбоксилата (288 мг, 0,7190 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл), а затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (350 мкл, 2,340 ммоль). Реакционной смеси давали возможность перемешиваться в течение 18 ч, а затем гасили соевым раствором и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая пену. Остаточную пену очищали хроматографией на силикагеле (0%-20% метанола в дихлорметане), получая трет-бутил 4-[4-[3-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (159,1 мг, 29%) в виде белой пены.

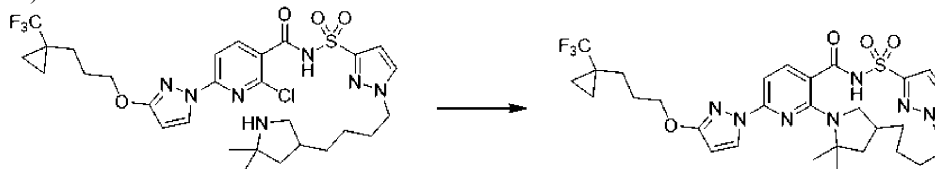
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.88 (с, 1H), 8.39 (д, J=2.9 Гц, 1H), 8.08 (д, J=8.4 Гц, 1H), 8.00 (д, J=2.4 Гц, 1H), 7.69 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.86 (д, J=2.3 Гц, 1H), 6.19 (д, J=2.9 Гц, 1H), 4.23 (т, J=6.3 Гц, 4H), 3.49 (к, J=10.1 Гц, 1H), 2.73 (к, J=10.0 Гц, 1H), 2.07-1.94 (м, 1H), 1.82 (ddt, J=27.6, 14.2, 7.0 Гц, 5H), 1.74-1.69 (м, 2H), 1.36 (д, J=10.9 Гц, 10H), 1.30 (д, J=11.7 Гц, 5H), 1.18 (с, 4H), 0.95-0.87 (м, 2H), 0.80-0.70 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 771,27924, обнаружено 772,4 (M+1)⁺; время удержания: 1,99 мин (способ ЖХ G).

Стадия 2: 2-хлор-N-(1-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутил]-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-6-(3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксамид



В колбу, содержащую трет-бутил-4-[4-[3-[[2-хлор-6-[3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]пиразол-1-ил]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (156 мг, 0,2020 ммоль) добавляли дихлорметан (6 мл) и трифторуксусную кислоту (600 мкл, 7,788 ммоль). Реакцию оставляли при перемешивании при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали досуха и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия до тех пор, пока pH реакционной смеси не достигал 7. Добавляли этилацетат и смесь перемешивали в течение 3 минут. Смесь разделяли, и органический слой (не полностью растворенный) упаривали досуха и сушили в вакууме в течение ночи, получая 2-хлор-N-(1-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутил]-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-6-(3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксамид (133 мг, 98%) как белое твердое вещество. МС-ИЭР m/z расч. 671,2268, обнаружено 672,4 (M+1)⁺; время удержания: 1,56 мин (способ ЖХ G).

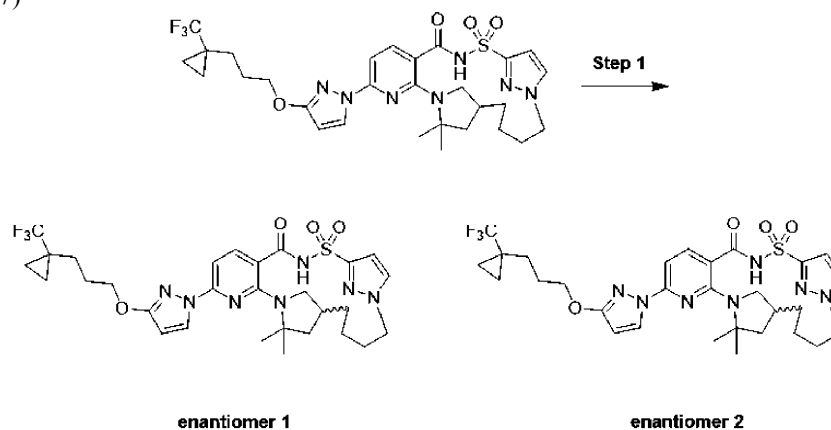
Стадия 3: 21,21-диметил-4-(3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 275)



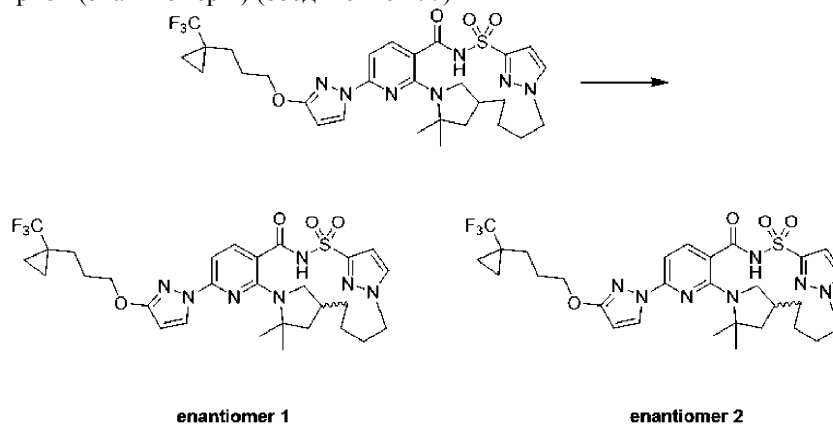
В ампулу добавляли карбонат калия (137 мг, 0,9913 ммоль), фторид цезия (62 мг, 0,4082 ммоль), молекулярные сита 3 Å и раствор 2-хлор-N-(1-[4-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)бутил]-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)-6-(3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксамид (133 мг, 0,1979 ммоль) в диметилсульфоксиде (8 мл). Реакционную смесь помещали в предварительно нагретую до 150°C масляную баню и оставляли перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (30-99% ацетонитрила в воде с 0,1% модификатором хлористоводородной кислоты), получая 21,21-диметил-4-(3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-1H-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (соединение 275) (58,6 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 635,2502, обнаружено 636,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,22 мин (способ ЖХ В).

Пример 189: получение 21,21-диметил-4-(3-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-1H-

пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) (соединение 276) и 21,21-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 2) (соединение 277)



Стадия 1: 21,21-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 276) и 21,21-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 277)

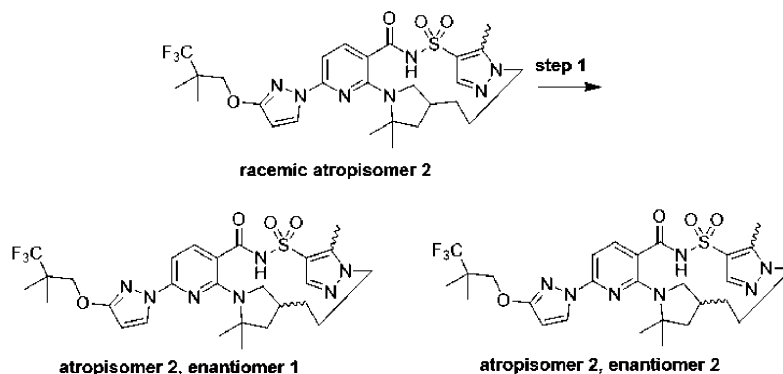


Рацемический 21,21-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (53 мг, 0,08337 ммоль) разделяли с помощью хиральной СКЖХ с использованием ChiralPak AS- H (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с 25% ацетонитрил: метанол (90:10; 20 mM NH₃)/75%-ная подвижная фаза диоксида углерода при 10 мл/мин с получением в качестве первого элюируемого энантиомера, 21,21-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 276) (19,6 мг, 74%);

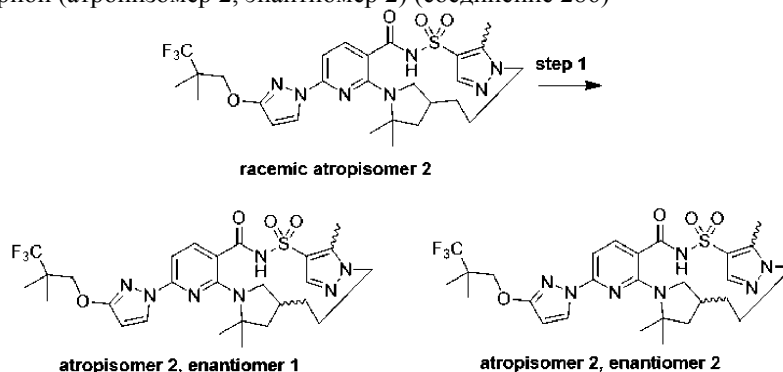
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.57 (с, 1H), 8.20 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.98 (с, 1H), 7.75 (с, 1H), 6.89 (д, J=9.1 Гц, 2H), 6.11 (д, J=2.3 Гц, 1H), 4.27 (с, 2H), 4.20 (т, J=6.2 Гц, 2H), 2.72 (д, J=9.3 Гц, 2H), 2.54 (с, 6H), 1.85 (дд, J=10.3, 5.4 Гц, 3H), 1.75-1.69 (м, 2H), 1.61 (с, 4H), 1.52 (с, 4H), 0.93-0.89 (м, 2H), 0.77-0.73 (м, 2H), МС-ИЭР m/z расч. 635.2502, найдено 636.4 (M+1)⁺; Время удержания: 2.24 мин (способ ЖХ В).

Второй элюированный энантиомер 21,21-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,23-пентаазатетрацикло[17.2.1.111,14.02,7]трикоза-2,4,6,11(23),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 277) (16,6 мг, 63%). МС-ИЭР m/z расч. 635,2502, обнаружено 636,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,22 мин (способ ЖХ В).

Пример 190: получение 20,20,22-триметил-4-[3-(3,3,3-трифторо-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (атропизомер 2, энантиомер 1) (соединение 285) и 20,20,22-триметил-4-[3-(3,3,3-трифторо-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (атропизомер 2, энантиомер 2) (соединение 286)



Стадия 1: 20,20,22-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (атропи-зомер 2, энантиомер 1) (соединение 285) и 20,20,22-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (атропи-зомер 2, энантиомер 2) (соединение 286)

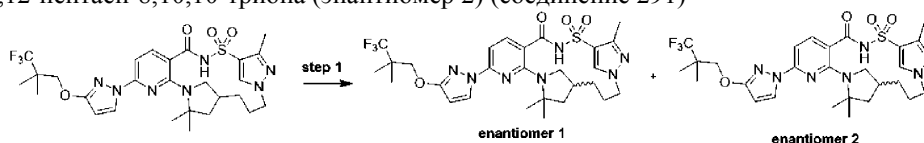


20,20,22-Триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (17 мг, 0,02788 ммоль) (рацемический атропи-зомер 2) был разделен хиральной СКЖХ с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 24% ацетонитрила:метанола (90:10; 20 mM NH₃)/76% диоксида углерода при 10 мл/мин, что дает первый элюируемый энантиомер, 20,20,22-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (атропи-зомер 2, энантиомер 1) (соединение 285) (5,4 мг, 64%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.16 (bs, 1H), 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.81 (д, J=7.9 Гц, 1H), 7.71 (с, 1H), 6.92 (д, J=7.9 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.35 (м, 1H), 4.22 (bs, 2H), 4.02 (м, 1H), 2.66 (с, 3H), 2.39 (м, 1H), 2.02 (м, 3H), 1.83 (м, 2H), 1.65 (дд, J=12.1 Гц, 5.6 Гц, 1H), 1.50 (к, J=15.6 Гц, 12.4 Гц, 2H), 1.50 (м, 8H), 1.36 (к, J=15.6 Гц, 12.4 Гц, 2H), 1.22 (с, 6H), 1.12 (м, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 609,2345, обнаружено 610,4 (M+1)⁺; время удержания: 3,14 мин (способ ЖХ D).

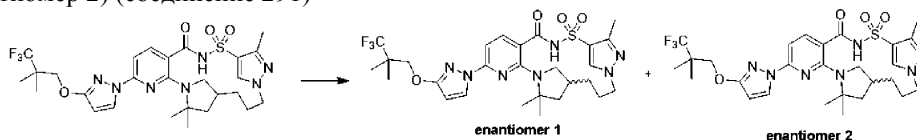
Вторым элюируемым энантиомером был 20,20,22-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (атропи-зомер 2, энантиомер 2) (соединение 286) (6,5 мг, 76%), выделенный в виде желтой пены. МС-ИЭР m/z расч. 609,2345, обнаружено 610,4 (M+1)⁺; время удержания: 3,14 мин (способ ЖХ D).

Пример 191: получение 12,20,20-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) (соединение 290) и 12,20,20-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 2) (соединение 291)



Стадия 1: 12,20,20-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 290) и 12,20,20-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-

трион (энантиомер 2) (соединение 291)

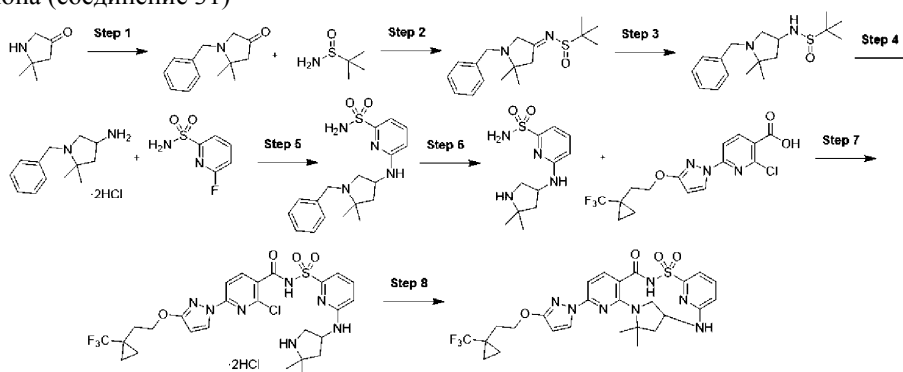


Рацемический 12,20,20-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (73 мг, 0,1197 ммоль) подвергали хиральной СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS-H (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с 20% ацетонитрил: метанол (90:10, 20 мМ NH₃)/80% подвижной фазы диоксида углерода при 70 мл/мин, давая в качестве первого энантиомера для элюата, 12,20,20-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 290) (35,1 мг, 92%). МС-ИЭР m/z расч. 609,2345, обнаружено 610,4 (M+1)⁺; время удержания: 3,07 мин (способ ЖХ D).

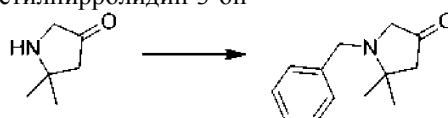
Вторым элюированным энантиомером был 12,20,20-триметил-4-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил]-10λ⁶-тиа-1,3,9,13,14-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 291) (28,5 мг, 78%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.16 (bs, 1H), 8.38 (с, 1H), 8.19 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.81 (д, J=7.9 Гц, 1H), 6.92 (д, J=7.9 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.35 (м, 1H), 4.22 (bs, 2H), 4.02 (м, 1H), 2.38 (с, 3H), 2.02 (м, 3H), 1.83 (м, 2H), 1.75 (дд, J=12.1 Гц, 5.6 Гц, 1H), 1.54 (с, 3H), 1.47 (с, 3H), 1.36 (к, J=15.6 Гц, 12.4 Гц, 2H), 1.22 (с, 6H), 1.12 (м, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 609,2345, обнаружено 610,4 (M+1)⁺; время удержания: 3,07 мин (способ ЖХ D).

Пример 192: получение 5,5-диметил-9-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1Н-пиразол-1-ил)-15λ⁶-тиа-2,6,8,14,20-пентаазатетрацикло[14.3.1.13,6.07,12]геникоза-1(20),7,9,11,16,18-гексаен-13,15,15-триона (соединение 31)

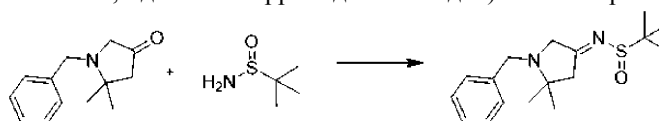


Стадия 1: 1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-он



К перемешиваемому раствору 5,5-диметилпирролидин-3-она (1,020 г, 9,014 ммоль) в безводном ацетонитриле (30 мл) добавляли безводный карбонат калия (5,00 г, 36,18 ммоль) в атмосфере азота при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 15 мин добавляли бензилбромид (1,2 мл, 10,09 ммоль). Через 7 ч реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo, получая сырой продукт, который экстрагировали из воды (20 мл) этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали через слой силикагеля и концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт, 1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-он (1,67 г, 91%) в виде оранжевого вязкого материала, который использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 203,13101, обнаружено 204,1 (M+1)⁺; время удержания: 0,81 мин (способ ЖХ В).

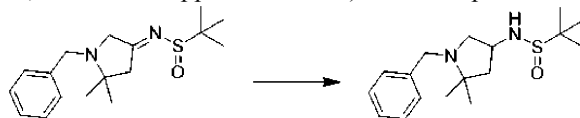
Стадия 2: (E)-N-(1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид.



К перемешиваемому раствору 1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-она (1,762 г, 8,668 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (1,157 г, 9,546 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (70 мл) добавляли этюксид титана (IV) (7,3 мл, 34,82 ммоль) в атмосфере азота при температуре окружающей среды. Реак-

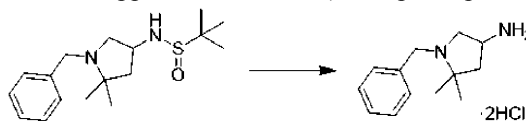
ционной смеси давали перемешиваться при 80°C в течение 13 ч, затем давали остыть до температуры окружающей среды. Реакцию медленно гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до тех пор, пока не образовывался некоторый осадок (хотя соли титана белые, из-за цвета продукта соль выглядела коричневатой) (было использовано около 40 мл бикарбоната натрия). Неорганическую суспензию фильтровали через слой целита, и осадок на фильтре промывали этилацетатом (100 мл). После отделения слоев от фильтрата водную часть экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (Е)-N-(1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,602 г, 98%) в виде коричневатого твердого вещества, которое использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 306,17657, обнаружено 307,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,8 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: N-(1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



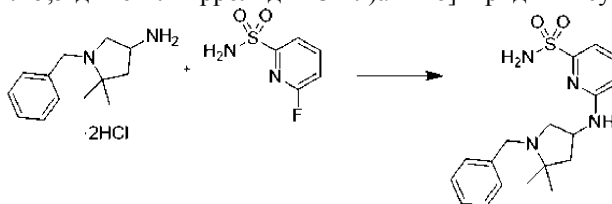
К перемешиваемому раствору (Е)-N-(1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (770 мг, 2,51 ммоль) в безводном метаноле (3 мл) и тетрагидрофуране (10 мл) при -10°C добавляли боргидрид натрия (290 мг, 7,665 ммоль) тремя порциями в атмосфере азота. Реакционной смеси давали нагреться до 0°C и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили водным NH₄Cl (5 мл), а затем насыщенным водным бикарбонатом натрия (20 мл). Летучие вещества удаляли, а оставшуюся водную часть экстрагировали этилацетатом (25 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили (сульфат магния), фильтровали и концентрировали, получая неочищенный N-(1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (650 мг, 84%) в виде коричневатого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 308,19223, обнаружено 309,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,63 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: 1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-амин (дигидрохлоридная соль)



Неочищенный N-(1-бензил-5,5-диметил-пирролидин-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (650 мг, 2,107 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и хлористом водороде (2,2 мл 4,0 М в диоксане, 8,800 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Была предпринята попытка растирания с эфиром, однако неочищенный продукт превратился в клейкий материал, таким образом, эфир был удален при пониженном давлении, а полученный материал был высушен в вакууме с получением 1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-амин (дигидрохлоридная соль). (580 мг, 99%) в виде коричневатой смолоподобной массы. Его использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 204,16264, обнаружено 205,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,3 мин (способ ЖХ В).

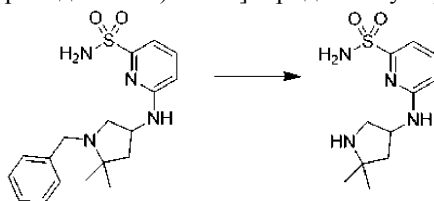
Стадия 5: 6-[(1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-ил)амино]пиридин-2-сульфонамид



Во флакон на 20 мл загружали 6-фторпиридин-2-сульфонамид (0,351 г, 1,992 ммоль) и безводный диметилсульфоксид (5 мл) с последующим добавлением безводного карбоната калия (1,377 г, 9,963 ммоль) и 1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-амин (дигидрохлоридная соль) (0,580 г, 2,092 ммоль), в указанном порядке. Сосуд закрывали в атмосфере азота и перемешивали до 70°C на масляной бане в течение 13 ч, затем при 90°C в течение 8 ч с последующим кратковременным нагреванием при 100°C в течение примерно 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, затем разбавляли этилацетатом (30 мл) и нейтрализовали ледяной AcOH до pH ~ 7. Промывали водой (15 мл), а затем солевым раствором (15 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле. Первоначально использование градиента от 20% до 100% этилацетата в гексане не давало чистого продукта. Вторая очистка с помощью хроматографии на силикагеле (0-15% метанола в дихлорметане) дала желаемое соединение, 6-[(1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-ил)амино]пиридин-2-сульфонамид (125 мг, 17%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 360,162, обнаружено 361,2 ($M+1$)⁺; время

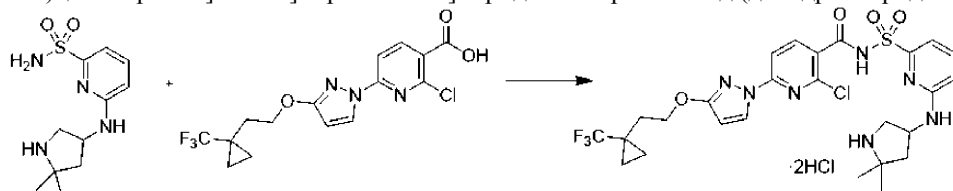
удержания: 0,59 мин (способ ЖХ В).

Стадия 6: 6-[(5,5-диметилпирролидин-3-ил)амино]пиридин-2-сульфонамид



Перемешиваемый раствор 6-[(1-бензил-5,5-диметилпирролидин-3-ил)амино]пиридин-2-сульфонамида (125 мг, 0,3468 ммоль) в безводном метаноле (8 мл) обрабатывали палладием на угле (40 мг, 0,03759 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 52°C в атмосфере водорода (баллон) в течение 10 ч. Реакционной смеси давали остыть до температуры окружающей среды, из колбы откачивали воздух, заполняли азотом, затем добавляли гидроксид палладия (25 мг, 0,03560 ммоль). Снова реакционную смесь перемешивали при 52°C в атмосфере водорода (баллон) в течение 7 ч, затем давали остыть до температуры окружающей среды. Катализатор отфильтровывали через слой целита, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением 6-[(5,5-диметилпирролидин-3-ил)амино]пиридин-2-сульфонамида (61 мг, 65%) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 270,11505, обнаружено 271,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 0,53 мин (способ ЖХ В).

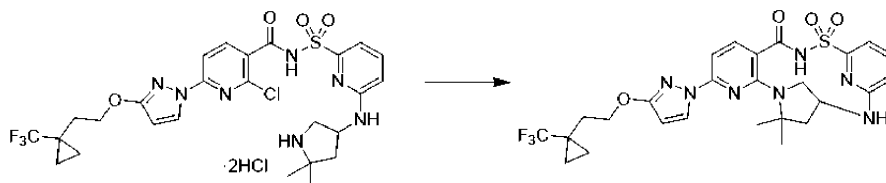
Стадия 7: 2-хлор-N-[[6-[(5,5-диметилпирролидин-3-ил)амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль)



6-[(5,5-Диметилпирролидин-3-ил)амино]пиридин-2-сульфонамид (43 мг, 0,1591 ммоль) и карбонил-диимидазол (29 мг, 0,1788 ммоль) объединяли в сухом тетрагидрофуране (3 мл) и перемешивали при азот при 48°C в течение 1 ч. Затем добавляли раствор 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (60 мг, 0,1597 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (1 мл), а затем 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (30 мкл, 0,2006 ммоль). Реакционную смесь снимали с огня и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1,5 мл), фильтровали через дисковый фильтр для шприца Whatman 0,45 мкм и очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ацетонитрил в воде, хлористоводородная кислота в качестве модификатора) с образованием 2-хлор-N-[[6-[(5,5-диметилпирролидин-3-ил)амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (13 мг, 12%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.09 (с, 2H), 8.40 (д, J=2.9 Гц, 1H), 8.13 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.77-7.63 (м, 3H), 7.23 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.81 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.18 (д, J=2.9 Гц, 1H), 4.45-4.36 (м, 1H), 4.34 (т, J=7.1 Гц, 2H), 3.72-3.62 (м, 1H), 3.26-3.14 (м, 1H), 2.24 (дд, J=13.4, 8.3 Гц, 1H), 2.08 (т, J=7.1 Гц, 2H), 1.89 (дд, J=14.4, 0 Гц, 1H), 1.48 (с, 3H), 1.28 (с, 3H), 1.00-0.92 (м, 2H), 0.94-0.85 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 627,16425, обнаружено 628,2 ($M+1$)⁺; Время удержания: 1,55 мин (способ ЖХ В).

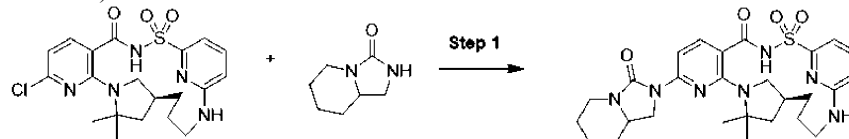
Стадия 8: 5,5-диметил-9-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пирозол-1-ил)-15λ⁶-тиа-2,6,8,14,20-пентаазатетрацикло[14.3.1.13,6.07,12]геникоза-1(20),7,9,11,16,18-гексаен-13,15,15-трион (соединение 31)



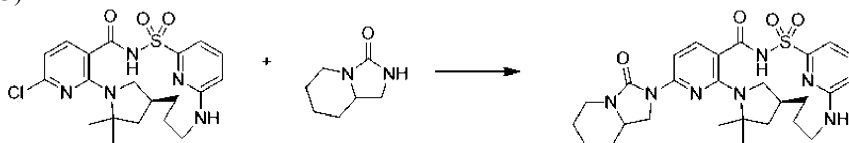
К раствору 2-хлор-N-[[6-[(5,5-диметилпирролидин-3-ил)амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (11 мг, 0,01569 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (1,5 мл), добавляли фторид цезия (3 мг, 0,01975 ммоль), карбонат калия (12 мг, 0,08683 ммоль) (измельченный в ступке с пестиком) и небольшое количество гранулированных молекулярных сит 4 Å (около 500 мг, нагретых с помощью теплового пистолета в течение 5 мин до сухости). Полученную смесь закрывали под азотом и нагревали при 150°C в течение 17 ч, затем давали остыть до температуры окружающей среды, позволяя твердому веществу осесть на дно.

Супернатант фильтровали через дисковый фильтр шприца Whatman из ПТФЭ 0,45 мкм. Фильтрат концентрировали и очищали с использованием метода ВЭЖХ-МС с обращенной фазой с использованием колонки Luna C₁₈ (2) и двойного градиента от 1% до 99% ацетонитрила в воде (без модификатора), получая 5,5-диметил-9-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-15 λ^6 -тиа-2,6,8,14,20-пентаазатетрацикло[14.3.1.13.6.07,12]геникоза-1(20), 7,9,11,16,18-гексаен-13,15,15-трион (соединение 31) (3,5 мг, 37%). МС-ИЭР m/z расч. 591,18756, обнаружено 592,3 (M+1)⁺; время удержания: 1,6 мин (способ ЖХ В).

Пример 193: получение (14S)-12,12-диметил-8-{3-оксо-октагидроимидазо[1,5-a]пиридин-2-ил}-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 213)



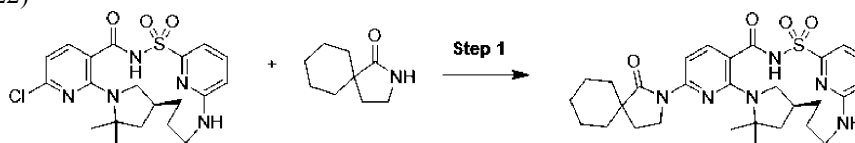
Стадия 1: (14S)-12,12-диметил-8-{3-оксо-октагидроимидазо[1,5-a]пиридин-2-ил}-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 213)



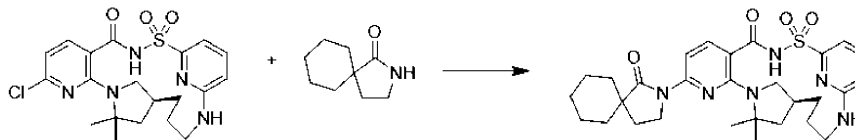
Во флакон на 5 мл загружали (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (100 мг, 0,2222 ммоль), 2,5,6,7,8,8а-гексагидро-1H-имидазо[1,5-a]пиридин-3-он (45 мг, 0,3210 ммоль), Pd₂(dba)₃ (54 мг, 0,05897 ммоль), ксантафос (33 мг, 0,05703 ммоль), карбонат цезия (375 мг, 1,151 ммоль) и безводный диоксан (1,6 мл). Смесь продували азотом в течение 1-2 мин, закрывали крышкой и перемешивали при 120°C в течение 20 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель выпаривали и реакционную смесь разбавляли диметилсульфоксидом (900 мкл), микрофильтровали и очищали препаративной хроматографией с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ (10%-99% ацетонитрил в воде+5 мМ хлористоводородная кислота). Фракции продукта объединяли, добавляли солевой раствор и упаривали органические растворители. Продукт экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривание растворителей давало твердое вещество. Полученное твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% дихлорметана до 5% метанола в дихлорметане, получая (14S)-12,12-диметил-8-{3-оксооктагидроимидазо[1,5-a]пиридин-2-ил}-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 213) (58,6 мг, 47%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10.77 (с, 1H), 8.01 (д, J=8.7 Гц, 1H), 7.90 (д, J=8.7 Гц, 1H), 7.61-7.49 (м, 2H), 6.54 (р, J=3.7 Гц, 1H), 4.79 (д, J=7.9 Гц, 1H), 4.21-4.07 (м, 1H), 4.02 (дд, J=12.5, 3.6 Гц, 1H), 3.83 (с, 1H), 3.64-3.48 (м, 2H), 3.32 (т, J=8.9 Гц, 1H), 3.15 (д, J=14.0 Гц, 1H), 3.04 (т, J=9.4 Гц, 1H), 2.83-2.74 (м, 1H), 2.11 (дд, J=12.4, 8.6 Гц, 1H), 2.00-1.85 (м, 2H), 1.71 (д, J=9.8 Гц, 2H), 1.57 (д, J=2.0 Гц, 6H), 1.55 (д, J=1.2 Гц, 3H), 1.51-1.43 (м, 3H), 1.37 (т, J=12.8 Гц, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 553,24713, обнаружено 554,2 (M+1)⁺; время удержания: 1,62 мин (способ ЖХ Е).

Пример 194: получение (14S)-12,12-диметил-8-{1-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 222)



Стадия 1: (14S)-12,12-диметил-8-{1-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 222)

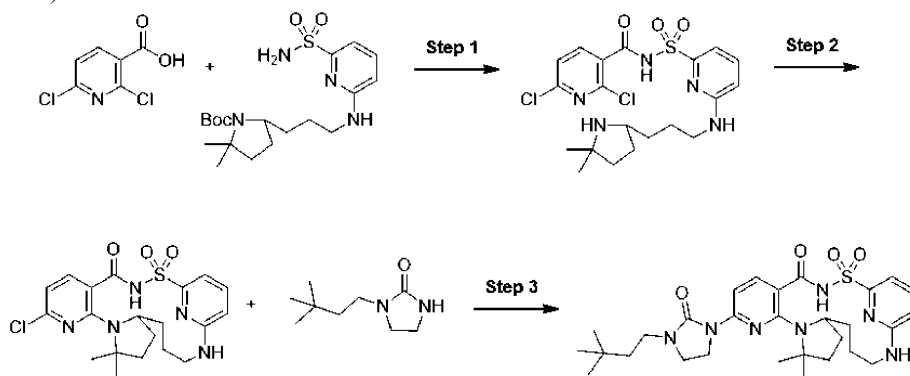


В ампулу объемом 5 мл загружали (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-

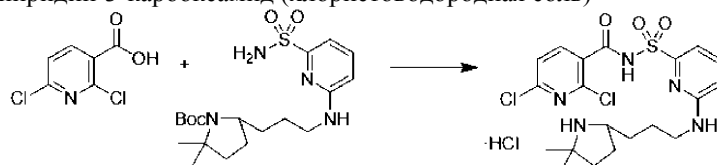
пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (50 мг, 0,1111 ммоль), 2-азаспиро[4,5]декан-1-он (24 мг, 0,1566 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26 мг, 0,02839 ммоль), ксантфос (16 мг, 0,02765 ммоль), карбонат цезия (180 мг, 0,5525 ммоль) и безводный диоксан (800 мкл). Смесь продували азотом в течение 1-2 мин, закрывали крышкой и перемешивали при 120°C в течение 20 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель выпаривали, реакцию смесь разбавляли диметилсульфоксидом (900 мкл), подвергали микрофильтрации и очищали препаративной хроматографией с обращенной фазой с использованием колонки C_{18} (10%-99% ацетонитрил в воде+5 mM хлористоводородная кислота). Фракции продукта объединяли, добавляли солевой раствор и упаривали органические растворители. Продукт экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривание растворителей давало твердое вещество. Неочищенный материал затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием неглубокого градиента от 100% дихлорметана до 5% метанола в дихлорметане. Собирали чистые фракции и растворители выпаривали, получая в виде грязно-белого твердого вещества (14S)-12,12-диметил-8-{1-оксо-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил}-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 222) (13,01 мг, 20%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10.41 (с, 1H), 8.10-7.95 (м, 2H), 7.62-7.49 (м, 2H), 6.55 (дд, $J=6.8$, 2.4 Гц, 1H), 4.74 (с, 1H), 3.93 (т, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.90-3.79 (м, 1H), 3.32 (дд, $J=10.0$, 7.7 Гц, 1H), 3.16 (д, $J=14.3$ Гц, 1H), 3.07 (с, 1H), 2.68 (дд, $J=11.9$, 6.4 Гц, 1H), 2.11 (дд, $J=12.4$, 8.4 Гц, 1H), 2.03 (дд, $J=8.0$, 6.3 Гц, 2H), 1.78-1.72 (м, 3H), 1.70-1.62 (м, 3H), 1.57 (д, $J=5.4$ Гц, 8H), 1.38 (к, $J=11.0$, 9.2 Гц, 4H), 1.24-1.17 (м, 1H), 0.91-0.79 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 566,2675, обнаружено 567,2 ($M+1$) $^+$; время удержания: 2,01 мин (способ ЖХ Е).

Пример 195: получение 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 232)

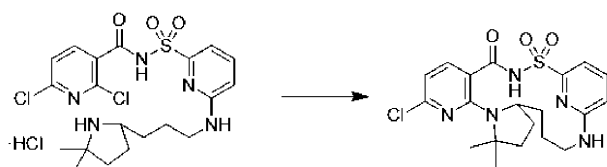


Стадия 1: 2,6-дихлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (хлористоводородная соль)



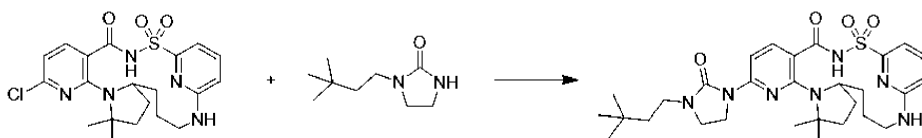
Колбу на 50 мл, загруженную 2,6-дихлорпиридин-3-карбоновой кислотой (733 мг, 3,818 ммоль) и карбонилдимидазолом (620 мг, 3,824 ммоль), вакуумировали/снова заполняли азотом. Добавляли тетрагидрофуран (15 мл), и смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Затем добавляли раствор трет-бутил-2,2-диметил-5-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (1,5 г, 3,636 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (1385 мг, 9,098 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 50°C в течение ночи. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали *in vacuo*, затем очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией с использованием колонки C_{18} (5-95% ацетонитрила в воде) с получением промежуточного ацилсульфонамида. Раствор этого промежуточного соединения в диоксане (5 мл) обрабатывали хлористоводородной кислотой (6 мл, 6 М в диоксане, 36,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь упаривали в вакууме, получая 2,6-дихлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (гидрохлоридная соль) (0,9 г, 47%). МС-ИЭР m/z расч. 485,10553, обнаружено 486,15 ($M+1$) $^+$; время удержания: 0,42 мин (способ ЖХ А).

Стадия 2: 8-хлор-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]-тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион



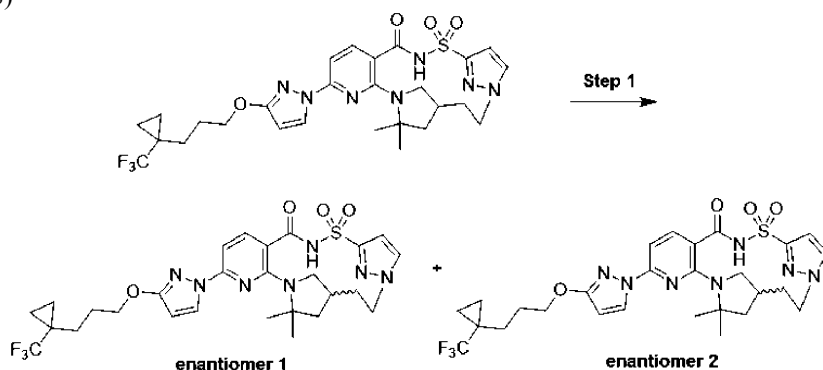
Во флаконе на 5 мл герметично закрывали и продували азотом карбонат калия (133 мг, 0,9623 ммоль), фторид цезия (60 мг, 0,3950 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (300 мг). Затем раствор 2,6-дихлор-N-[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-2-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (гидрохлоридная соль) (100 мг, 0,1912 ммоль) в диметилсульфоксиде (3 мл), и смесь перемешивали при 150°C в течение ночи. Смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка C₁₈, 1-99% ацетонитрил в воде с модификатором хлористоводородной кислоты) с получением 8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (20,8 мг, 24%). МС-ИЭР m/z расч. 449,12885, обнаружено 450,18 (M+1)⁺; время удержания: 1,46 мин (способ ЖХ В).

Стадия 3: 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 232)

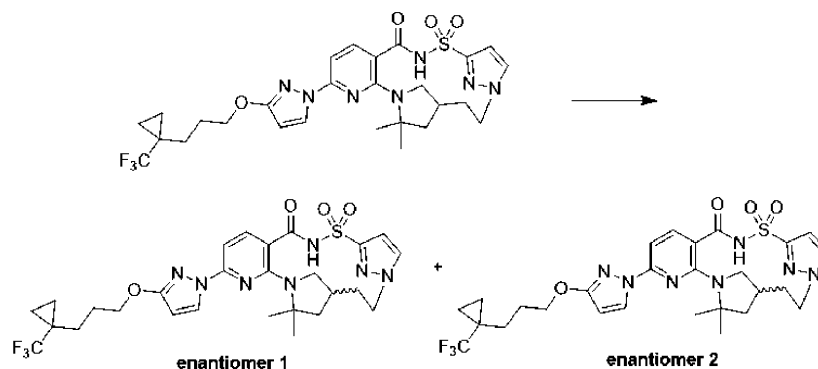


Раствор 8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (200 мг, 0,4445 ммоль), 1-(3,3-диметилбутил) имидазолидин-2-он (114 мг, 0,6696 ммоль), ксантофос (65 мг, 0,1123 ммоль), Pd₂(dba)₃ (102 мг, 0,1114 ммоль) и карбонат цезия (724 мг, 2,222 ммоль) в диоксане (4 мл) дегазировали продувкой азотом в течение 2 мин. Смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка C₁₈, 1-99% ацетонитрил в воде с модификатором хлористоводородной кислоты) с получением 8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,19,24-пентаазатетрацикло[18.3.1.05,10.011,15]тетракоза-1(23),5,7,9,20(24),21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 232) (9 мг, 3%). МС-ИЭР m/z расч. 583,29407, обнаружено 584,39 (M+1)⁺; время удержания: 1,71 мин (способ ЖХ В).

Пример 196: получение 19,19-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тия-1,3,9,14,21-пентаазатетрацикло[15.2.1.111,14.02,7]геникоза-2,4,6,11(21),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 1) (соединение 279) и 19,19-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тия-1,3,9,14,21-пентаазатетрацикло[15.2.1.111,14.02,7]геникоза-2,4,6,11(21),12-пентаен-8,10,10-триона (энантиомер 2) (соединение 278)



Стадия 1: 19,19-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тия-1,3,9,14,21-пентаазатетрацикло[15.2.1.111,14.02,7]геникоза-2,4,6,11(21),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 279) и 19,19-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1Н-пиразол-1-ил)-10λ⁶-тия-1,3,9,14,21-пентаазатетрацикло[15.2.1.111,14.02,7]геникоза-2,4,6,11(21),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 278)

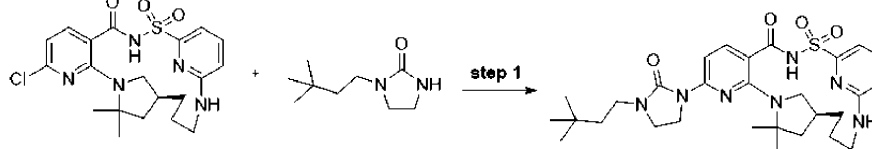


Рацемический 19,19-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,21-пентаазатетрацикло[15.2.1.111,14.02,7]геникоза-2,4,6,11(21),12-пентаен-8,10,10-трион (21 мг, 0,03456 ммоль) подвергали хиральной СКЖ-хроматографии с использованием ChiralPak AS -H (колонка 250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с 25% ацетонитрил: метанол (90:10, 20 mM NH₃)/75% подвижная фаза диоксида углерода при 10 мл/мин, давая в качестве первого элюируемого энантиомера, 19,19-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,21-пентаазатетрацикло[15.2.1.111,14.02,7]геникоза-2,4,6,11(21),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 1) (соединение 279) (7,3 мг, 70%).

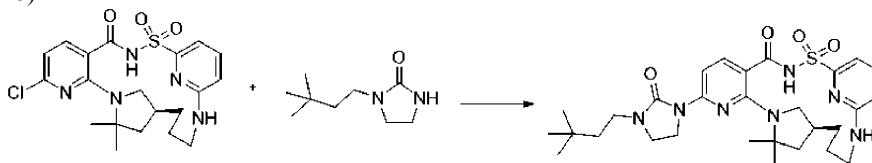
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.61 (с, 1H), 8.18 (д, J=2.7 Гц, 1H), 8.01 (с, 1H), 7.65 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.93 (с, 1H), 6.85 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.09 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.59 (д, J=13.9 Гц, 1H), 4.23-4.08 (м, 3H), 3.06 (с, 1H), 2.17 (д, J=14.9 Гц, 1H), 1.94 (дд, J=11.9, 5.7 Гц, 1H), 1.85 (дк, J=10.7, 6.3 Гц, 2H), 1.77-1.65 (м, 3H), 1.56 (с, 3H), 1.49 (с, 4H), 0.95-0.88 (м, 2H), 0.79-0.70 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 607,2189, обнаружено 608,3 (M+1)⁺; Время удержания: 2,08 мин (способ ЖХ В).

Второй элюированный энантиомер 19,19-диметил-4-(3-{3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси}-1H-пиразол-1-ил)-10 λ^6 -тиа-1,3,9,14,21-пентаазатетрацикло[15.2.1.111,14.02,7]геникоза-2,4,6,11(21),12-пентаен-8,10,10-трион (энантиомер 2) (соединение 278) (7,8 мг, 70%). МС-ИЭР m/z расч. 607,2189, обнаружено 608,4 (M+1)⁺; время удержания: 2,08 мин (способ ЖХ В).

Пример 197: получение (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 128)



Стадия 1: (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 128)



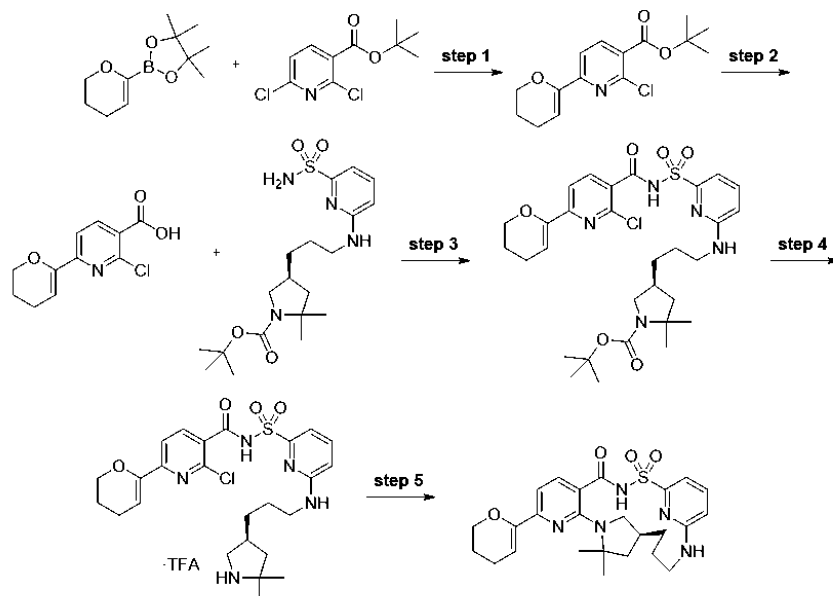
В ампулу загружали (14S)-8-хлор-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (25 мг, 0,05373 ммоль), 1-(3,3-диметилбутил) имидазолидин-2-он (13 мг, 0,07636 ммоль), Pd₂(dba)₃ (13 мг, 0,01420 ммоль), ксантфос (8 мг, 0,01383 ммоль), карбонат цезия (88 мг, 0,2701 ммоль) и безводный диоксан (400 мкл). Смесь барботировали азотом в течение 1-2 минут, закрывали и перемешивали при 120°C в течение 5-14 ч (нагрев не удался в течение 14-часового периода в неизвестное время). Растворитель выпаривали, реакционную смесь разбавляли диметилсульфоксидом (900 мкл), микрофильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1% до 99%) и хлористоводородной кислоты в качестве модификатора. ЖХМС подготовительной ВЭЖХ показала частичное превращение в ожидаемый продукт (около 20%), который был собран и объединен с продуктом второй реакции, описанной ниже.

Вторую реакцию снова проводили с тем же количеством реагентов и перемешивали при 120°C в течение 19 ч. Растворитель выпаривали, добавляли диметилсульфоксид (1 мл) и смесь очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1% до 99%) и хлористоводородной кислоты в качестве модификатора. Чистые фракции объединяли с фракция-

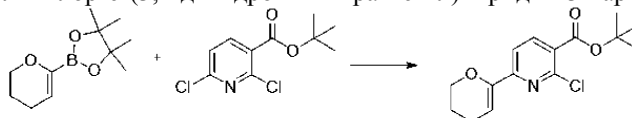
ми первого эксперимента, добавляли немного солевого раствора и упаривали органические растворители. Продукт экстрагировали дихлорметаном и органическую фазу сушили над сульфатом натрия. Фильтрация, а затем выпаривание растворителей дает твердое вещество. Твердый остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя градиент метанола (от 0% до 5%) в дихлорметане, получая (14S)-8-[3-(3,3-диметилбутил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 128) (17 мг, 27%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.29 (с, 1H), 7.62-7.52 (м, 2H), 7.41 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.03 (д, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.95 (уширенный д, $J=9.0$ Гц, 1H), 6.69 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 4.01-3.80 (м, 3H), 3.53-3.40 (м, 2H), 3.21 (дд, $J=10.1, 6.1$ Гц, 2H), 3.12-3.03 (м, 1H), 2.93 (д, $J=13.4$ Гц, 1H), 2.76-2.62 (м, 1H), 2.08 (ушир. с, 1H), 1.85-1.68 (м, 2H), 1.64-1.34 (м, 11H), 1.36-1.25 (м, 1H), 0.92 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 583,29407, обнаружено 584,4 ($M+1$) $^+$; время удержания: 1,88 мин (способ ЖХ В).

Пример 198: получение (14S)-8-(3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 303)



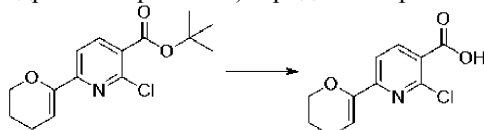
Стадия 1: трет-бутил 2-хлор-6-(3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)пиридин-3-карбоксилат



В круглодонную колбу на 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали трет-бутил 2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (10,09 г, 40,668 ммоль), 2-(3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан (10,55 г, 49,215 ммоль) и $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,42 г, 2,0231 ммоль) в EtOH (10 мл), толуоле (10 мл) и воде (2 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником при 95°C в течение ночи на масляной бане. Охлажденную реакционную смесь концентрировали, затем растворяли в этилацетате и промывали водным солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением сырого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 5% этилацетата в гексане с получением трет-бутил 2-хлор-6-(3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)пиридин-3-карбоксилат (9,2 г, 76%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (250 МГц, DMSO-d_6) δ 8.17 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.53 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.19-6.04 (м, 1H), 4.27-4.06 (м, 2H), 2.23 (к, $J=6.1, 4.4$ Гц, 2H), 1.96-1.78 (м, 2H), 1.55 (с, 9H). МС-ИЭР m/z расч. 295,09753, обнаружено 296,0 ($M+1$) $^+$; Время удержания: 6,52 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 2: 2-хлор-6-(3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)пиридин-3-карбоновая кислота

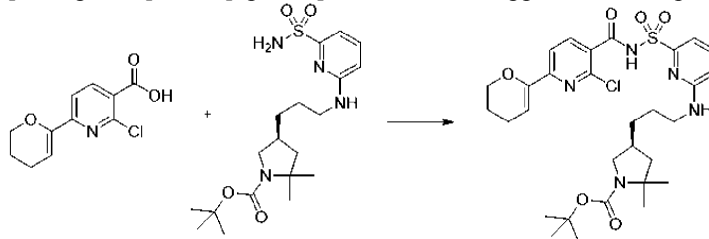


Моногидрат гидроксида лития (468 мг, 11,153 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-2-хлор-6-(3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)пиридин-3-карбоксилата (320 мг, 1,0711 ммоль) в метаноле (5 мл), тетрагидрофуране (20 мл) и воде (10 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь подкисляли 5% HCl и экстрагировали EtOAc (2x20 мл). Объединенные органи-

ческие слои промывали соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением 2-хлор-6-(3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)пиридин-3-карбоновой кислоты (248 мг, 94%) в виде белого твердого вещества.

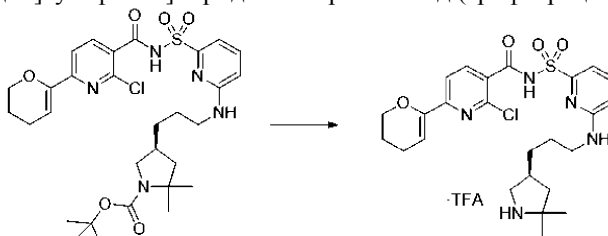
^1H ЯМР (250 МГц, DMSO-d_6) δ 8.25 (д, $J=8.0$ Гц, 1Н), 7.55 (д, $J=8.0$ Гц, 1Н), 6.13 (т, $J=4.2$ Гц, 1Н), 4.21-4.12 (м, 2Н), 2.24 (к, $J=6.3$, 5.8 Гц, 2Н), 1.86 (р, $J=5.9$ Гц, 2Н). МС-ИЭР m/z расч. 239,0349, обнаружено 240,0 ($M+1$)⁺; Время удержания: 3,95 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 3: трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-(3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



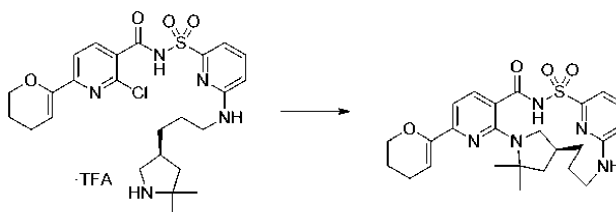
К раствору 2-хлор-6-(3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)пиридин-3-карбоновой кислоты (349 мг, 1,456 ммоль) в ТГФ (8,0 мл) добавляли карбонилдиимидазол (252 мг, 1,554 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем добавляли трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-[3-[[6-сульфамоил-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (400 мг, 0,9696 ммоль) с последующим добавлением посредством DBU (475 мкл, 3,176 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой дополнительно промывали 10% водным раствором лимонной кислоты, а затем соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, упаривали и затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата. Полученный остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка C_{18} , 30-99% ацетонитрил в воде с модификатором хлористоводородной кислотой) с получением трет-бутил(4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-(3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (140 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 633,2388, обнаружено 634,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,11 мин (способ ЖХ В).

Стадия 4: 2-хлор-6-(3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамида (трифторацетатная соль)



трет-бутил (4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-(3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (140 мг, 0,2208 ммоль) растворяли в дихлорметане (610,8 мкл) и к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (681,1 мкл, 8,841 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, добавляли 1 мл толуола и удаляли роторным испарением (водяная баня 45°C). Снова добавляли 1 мл толуола и удаляли его на роторном испарителе (водяная баня при 45°C), затем сушили в вакууме, получая 2-хлор-6-(3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамида (соль трифторацетата) (162,3 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 533,18634, обнаружено 534,3 ($M+1$)⁺; Время удержания: 0,52 мин (способ ЖХ А).

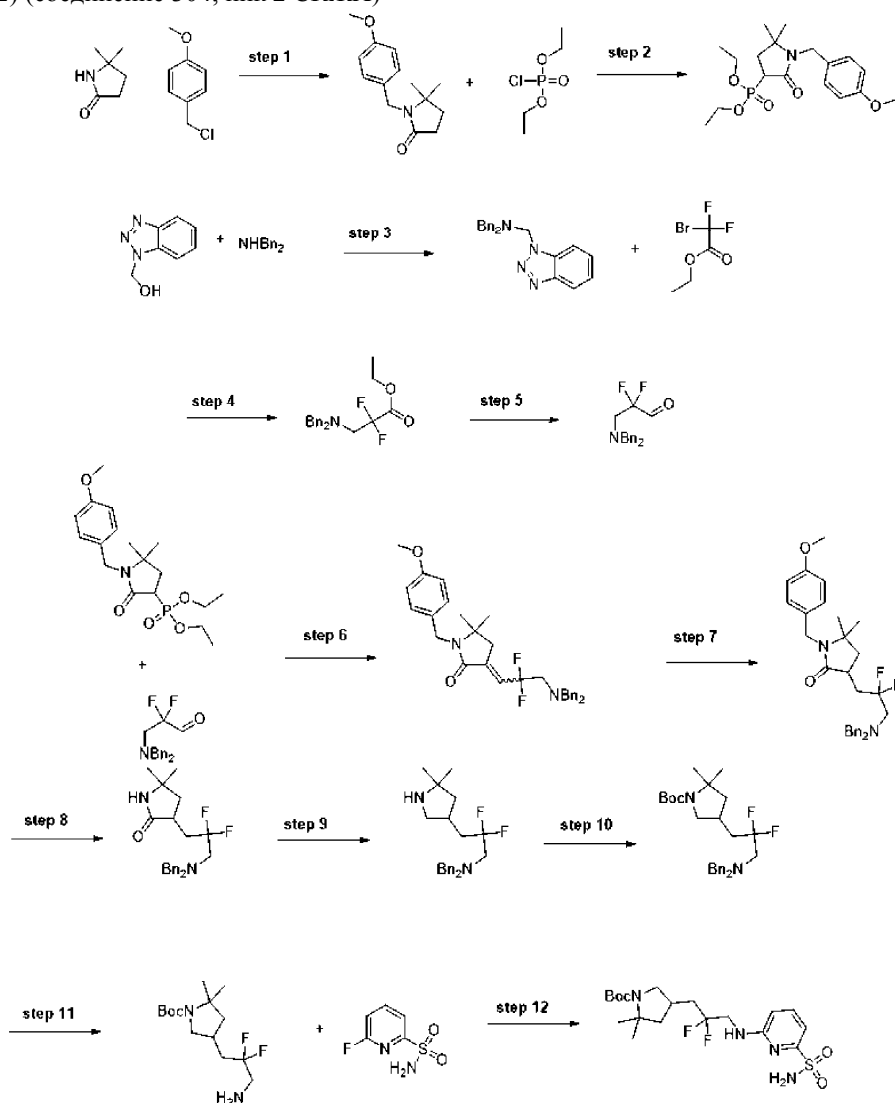
Стадия 5: (14S)-8-(3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.11.1,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 303)

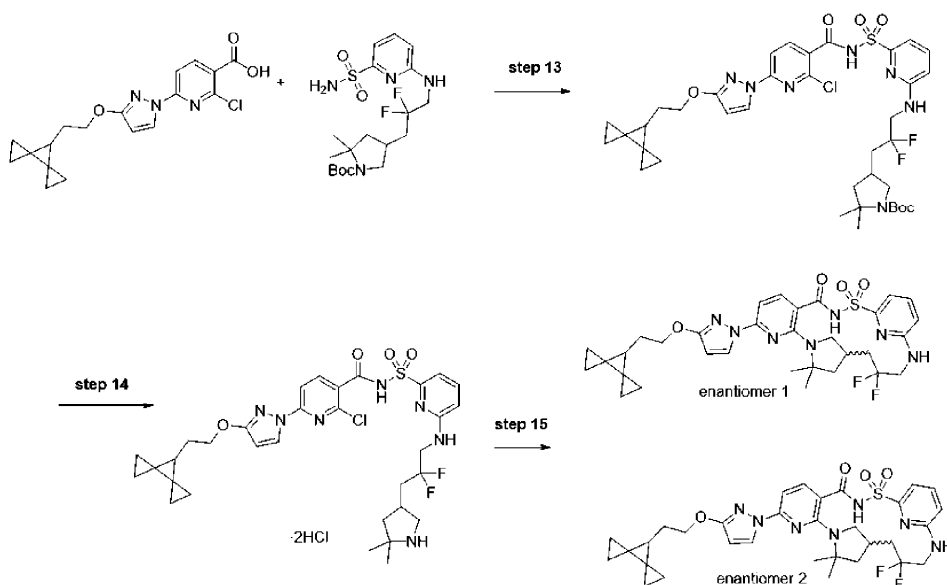


К раствору 2-хлор-6-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (соль трифторацетата) (162,3 мг, 0,2204 ммоль) в NMP (8,591 мл) добавляли карбонат калия (213,8 мг, 1,547 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин, затем нагревали до 180°C и перемешивали в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали 1 н. HCl, сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до коричневого масла, которое фильтровали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18, 1-99% ацетонитрил в воде (5 mM HCl)) с образованием белого твердого вещества (14S)-8-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (3,31 мг, 3%).

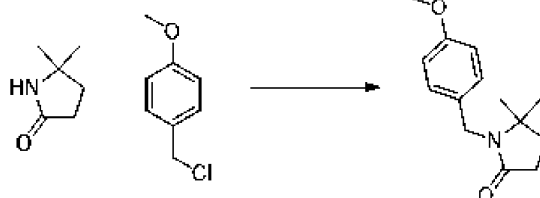
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12.50 (с, 1H), 7.66 (д, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.57 (т, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.04 (д, $J=7.1$ Гц, 1H), 6.98 (с, 1H), 6.76 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.70 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 5.94 (с, 1H), 4.11 (с, 2H), 3.92 (д, $J=11.8$ Гц, 1H), 3.11 (с, 1H), 2.93 (д, $J=13.1$ Гц, 1H), 2.66 (с, 1H), 2.20 (д, $J=5.3$ Гц, 2H), 2.09 (с, 1H), 1.83 (д, $J=5.9$ Гц, 3H), 1.73 (с, 1H), 1.61 (с, 1H), 1.57 (с, 3H), 1.52 (с, 1H), 1.49 (с, 3H), 1.29 (д, $J=12.2$ Гц, 1H), 1.24 (с, 1H). МС-ИЭР m/z расч. 497,2097, обнаружено 498,1 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,98 мин (способ ЖХ В).

Пример 199: получение 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-16,16-дифтор-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 305, пик 1 СКЖХ) и 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-16,16-дифтор-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 2) (соединение 304, пик 2 СКЖХ)





Стадия 1: 1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-он

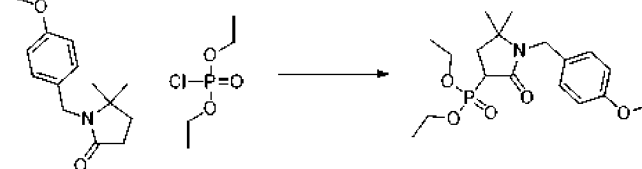


Реакцию проводили двумя партиями.

Партия 1: раствор 5,5-диметилпирролидин-2-она (121 г, 1,0693 моль) в ДМФ (1,8 л) охлаждали до 3°C на бане с ледяной водой, затем 60% NaH в минеральном масле (64,150 г, 1,6039 моль) добавляли порциями в течение приблизительно тридцати минут. Смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение дополнительных тридцати минут, затем при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Полученную грязно-белую суспензию снова охлаждали до 3°C на бане с ледяной водой, затем добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (251,19 г, 1,6039 моль). Баню с ледяной водой удаляли после добавления и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь осторожно гасили водой (100 мл) и хранили в морозильной камере в течение ночи. Смесь объединяли со второй партией материала перед обработкой и очисткой.

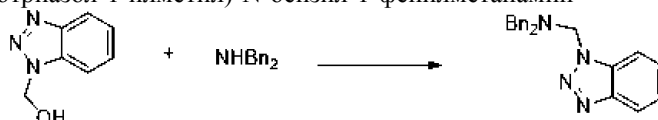
Партия 2: раствор 5,5-диметилпирролидин-2-она (484 г, 4,2772 моль) в ДМФ (7,2 л) охлаждали до 3°C в реакторе с рубашкой на 20 л, затем 60% NaH в минеральном масле (256,61 г, 6,4158 моль) добавляли порциями в течение четырехчасового периода. Полученную смесь перемешивали при 3°C еще один час, затем при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную суспензию снова охлаждали до 3°C, затем добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (1,0048 кг, 6,4158 моль). Система охлаждения была отключена после завершения добавления, и полученная суспензия перемешивалась в течение ночи, пока ей давали возможность нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь осторожно гасили водой (500 мл), объединяли с реакционной смесью партии 1 и разделяли на две равные части. Каждую порцию обрабатывали следующим образом: ее разбавляли насыщенным хлоридом аммония (10 л), затем экстрагировали этилацетатом (4×2 л). Водную фазу отбрасывали, а затем объединенные органические фазы разбавляли гексаном (2 л) и экстрагировали насыщенным хлоридом аммония (2×2 л), затем водой (2 л). Водные фазы отбрасывали, а органическую фазу сушили над сульфатом натрия. Объединенные органические фазы из обеих обработок концентрировали в вакууме с получением сырого 1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-она в виде коричневого масла (1,5 кг). Один килограмм сырого продукта очищали хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат: гексан) с получением чистого 1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-она (608 г, 58%) в виде желтого масла. МС-ИЭР m/z расч. 233,1416, обнаружено 234,3 (M+1)⁺; Время удержания: 3,97 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 2: 3-диэтоксифосфорил-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-он



Раствор диизопропиламина (529,14 г, 732,88 мл, 5,2292 моль) в тетрагидрофуране (3,5 л) охлаждали до -75°C на бане сухой лед-ацетон, затем добавляли N-бутиллитий (2,092 л 2,5 М, 5,2292 моль) добавлен в медленном потоке. В процессе добавления температуру поддерживали ниже -70°C . Полученный желтый раствор перемешивали в течение тридцати минут, затем раствор 1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-она (488 г, 2,0917 моль) в тетрагидрофуране (1,5 л) добавляли медленным потоком и затем перемешивали еще один час. Во время добавления температуре не позволяли превышать -70°C . К реакционной смеси по каплям добавляли 1-хлор (этокси) фосфорил]оксиэтан (541,38 г, 451,15 мл, 3,1376 моль), следя за тем, чтобы температура оставалась ниже -70°C в ходе добавления. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч, давая ей оттаять до комнатной температуры. Затем реакцию гасили 1 М хлористоводородной кислотой (3 л) и экстрагировали этилацетатом ($2 \times 2,4$ л). Водную фазу отбрасывали, а объединенные органические фазы экстрагировали водой ($3 \times 2,4$ л). Водные фазы отбрасывали, а органическую фазу сушили над сульфатом натрия и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат/гексан), а затем концентрировали в вакууме с получением 3-диэтоксифосфорил-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-он (677 г, 81%). МС-ИЭР m/z расч. 369,1705, обнаружено 370,1 ($\text{M}+1$)⁺; Время удержания: 4,2 мин (способ ЖХ Q).

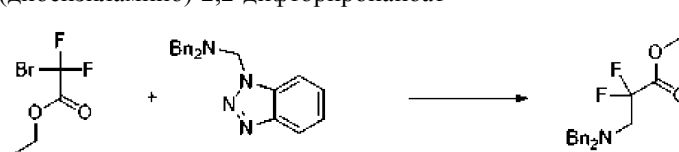
Стадия 3: N-(бензотриазол-1-илметил)-N-бензил-1-фенилметанамин



К раствору бензотриазол-1-илметанола (30 г, 201,14 ммоль) в EtOH (600 мл) добавляли N-бензил-1-фенилметанамин (39,680 г, 38,674 мл, 201,14 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали in vacuo. Остаток промывали диэтиловым эфиром (3×400 мл) с получением N-(бензотриазол-1-илметил)-N-бензил-1-фенилметанамина (59,83 г, 91%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 7.67-7.23 (m, 14H), 5.47 (с, 2H), 3.79 (s, 4H).

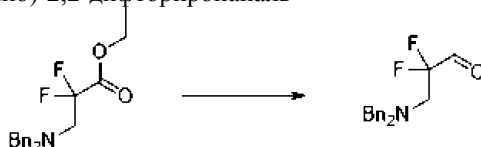
Стадия 4: этил-3-(добензиламино)-2,2-дифторпропаноат



К суспензии Zn (17,3 г, 2,4253 мл, 264,57 ммоль) в ТГФ (175 мл) добавляли TMS-Cl (28,691 г, 33,4 мл, 264,09 ммоль), а затем этил-2-бром-2,2-дифторацетат (11,850 г, 7,5 мл, 58,380 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивали в течение 15 мин, после чего в реакционную смесь по каплям добавляли N-(бензотриазол-1-илметил)-N-бензил-1-фенилметанамин (17,344 г, 52,812 ммоль) в ТГФ (100 мл). Объединенный раствор перемешивали в течение 2 ч, затем гасили бикарбонатом натрия (350 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (750 мл) и сушили над сульфатом натрия перед концентрированием в вакууме. Органический остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-15% диэтиловым эфиром в гексане, с получением этил 3-(добензиламино)-2,2-дифторпропаноата (8,98 г, 49%) в виде прозрачной жидкости.

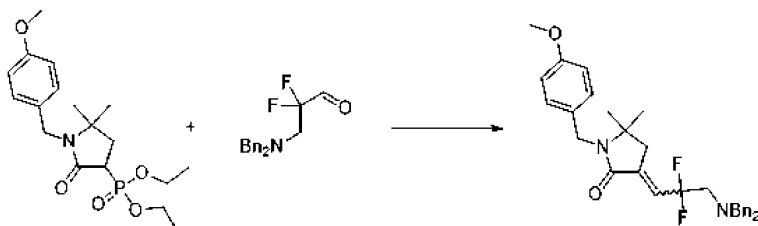
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.37-7.29 (m, 4H), 7.29-7.22 (m, 6H), 4.13 (к, J=7.1 Гц, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.15 (т, J=13.5 Гц, 2H), 1.13 (т, J=7.1 Гц, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 333,154, обнаружено 334,5 ($\text{M}+1$)⁺; время удержания: 3,18 мин (способ ЖХ Р).

Стадия 5: 3-(добензиламино)-2,2-дифторпропаналь



К раствору этил 3-(добензиламино)-2,2-дифторпропаноата (9,01 г, 27,027 ммоль) в безводном DCM (125 мл) по каплям добавляли гидрид диизобутилалюминия (37,8 мл 1 М, 37,800 ммоль) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 40 мин, а затем гасили лимонной кислотой (100 мл) при -78°C . Раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (3×200 мл), промывали соевым раствором (200 мл) и сушили над сульфатом натрия перед концентрированием в вакууме с получением 3-(добензиламино)-2,2-дифторпропанола (9,54 г, 93%). МС-ИЭР m/z расч. 289,1278, обнаружено 290,2 ($\text{M}+1$)⁺; время удержания: 2,39 мин (способ ЖХ Р).

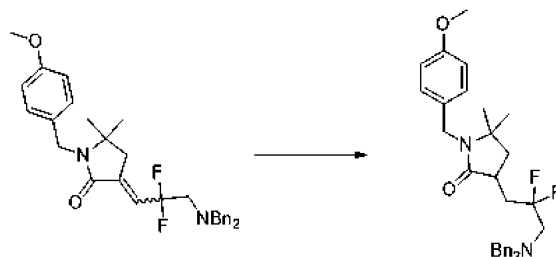
Стадия 6: 3-[3-(добензиламино)-2,2-дифторпропилиден]-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-он



К раствору 3-диэтоксифосфорил-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-она (11,3 г, 33,105 ммоль) в ACN (145 мл) добавляли DIEA (5,1 г, 6,8733 мл, 39,461 ммоль) и LiCl (1,7 г, 40,100 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при этой температуре в течение 30 мин перед добавлением 3-(дибензиламино)-2,2-дифторпропаналя (9,544 г, 32,988 ммоль) в ACN (50 мл) при 0°C. Смесь нагревали до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Раствор гасили насыщенным раствором хлорида аммония (150 мл), затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3×200 мл) и промывали соевым раствором (300 мл), затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-25% этилацетатом в гексане, с получением 3-[3-(дибензиламино)-2,2-дифторпропилиден]-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-он (смесь E/Z-изомеров) (8,03 г, 48%).

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 7.36-7.22 (m, 10H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.89-6.72 (m, 2H), 6.67-5.75 (m, 1H), 4.54-4.16 (m, 2H), 3.85-3.60 (m, 7H), 3.60-3.45 (m, 1H), 3.19-2.79 (m, 1H), 2.57-2.33 (m, 2H), 1.22-0.98 (m, 6H). МС-ИЭР m/z расч. 504,2588, обнаружено 505,2 (M+1)⁺; время удержания: 3,02 мин., 3,51 мин (способ ЖХ Р).

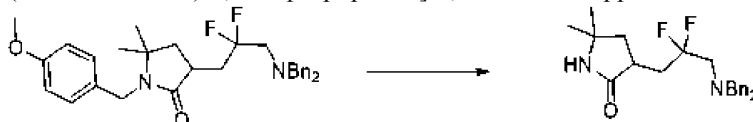
Стадия 7: 3-[3-(дибензиламино)-2,2-дифторпропил]-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-он



К раствору 3-[3-(дибензиламино)-2,2-дифторпропилиден]-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-она (8 г, 15,854 ммоль) в этаноле (400 мл) добавляли никель Ренея (8 г, 136,30 ммоль). Полученный раствор гидрогенизировали в Parr-Shaker при 65 фунт/кв. дюйм в течение 24 ч, затем фильтровали через целит и промывали этанолом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (загружали в CH₂Cl₂) (220 г SiO₂, элюирование от 0 до 20% ацетона в гексане) с получением 3-[3-(дибензиламино)-2,2-дифторпропил]-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-он (4,97 г, 56%) в виде бледно-желтой жидкости.

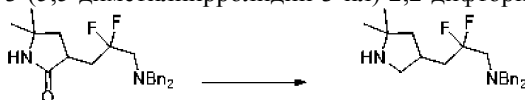
¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 7.43-7.29 (m, 10H), 7.22 (d J=8.6 Гц, 2H), 6.84 (d, J=8.6 Гц, 2H), 4.38 (с, 2H), 3.81 (с, 3H), 3.78-3.50 (m, 6H), 2.97-2.74 (m, 3H), 2.61-2.44 (m, 1H), 2.21-2.01 (m, 1H), 1.16 (с, 3H), 0.93 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 506,2745, обнаружено 507,2 (M+1)⁺; Время удержания: 5,75 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 8: 3-[3-(дибензиламино)-2,2-дифторпропил]-5,5-диметилпирролидин-2-он



К 3-[3-(дибензиламино)-2,2-дифторпропил]-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-ону (4,97 г, 8,9271 ммоль) в сосуд добавляли TFA (100 мл), затем сосуд закрывали и нагревали при 100°C в течение 11 дней. Все растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (300 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (загружали в CH₂Cl₂) (120 г SiO₂, элюирование от 0 до 45% этилацетата в гексане) с получением 3-[3-(дибензиламино)-2,2-дифторпропил]-5,5-диметилпирролидин-2-она (2,28 г, 66%) в виде бледно-желтой жидкости. МС-ИЭР m/z расч. 386,217, обнаружено 387,3 (M+1)⁺; Время удержания: 3,29 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 9: N,N-дибензил-3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропан-1-амин



К перемешиваемому раствору 3-[3-(добензиламино)-2,2-дифторпропил]-5,5-диметилпирролидин-2-она (2,23 г, 5,7701 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) при 0°C в атмосфере азота медленно добавляли раствор $\text{BN}_3\text{Me}_2\text{S}$ (40 мл 2 М, 80,000 ммоль) в ТГФ. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно гасили 6 М водной HCl (50 мл).

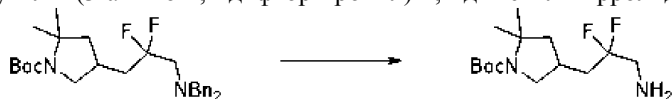
Добавляли метанол (50 мл) и реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным NaHCO_3 (300 мл) и летучие вещества удаляли в вакууме. Продукт экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением *N,N*-добензил-3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропан-1-амин (2,46 г, колич.) в виде желтого масла. Этот продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 372,2377, обнаружено 373,4 ($\text{M}+1$)⁺; Время удержания: 3,87 мин (способ ЖХ Q).

Стадия 10: трет-бутил 4-[3-(добензиламино)-2,2-дифторпропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору *N,N*-добензил-3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропан-1-амин (2,46 г, 5,9437 ммоль) в DCM (80 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (1,0164 г, 1,4 мл, 10,044 ммоль), а затем Boc_2O (1,96 г, 8,9807 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили солевым раствором (100 мл), а затем нагревали до комнатной температуры. Два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента 0-15% этилацетата в гексане с получением трет-бутил-4-[3-(добензиламино)-2,2-дифторпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилату (2,79 г, 94%) в виде бесцветного масла. МС-ИЭР m/z расч. 472,2901, обнаружено 473,5 ($\text{M}+1$)⁺; Время удержания: 7,45 мин (способ ЖХ Q).

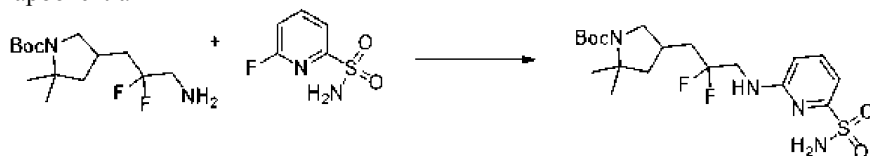
Стадия 11: трет-бутил 4-(3-амино-2,2-дифторпропил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[3-(добензиламино)-2,2-дифторпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (2,68 г, 5,6706 ммоль) в безводном метаноле (60 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли палладий на угле (2,1 г, 10% мас., 1,9733 ммоль), а затем формиат аммония (3,6 г, 57,092 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре промывали метанолом (2×30 мл), и объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением трет-бутил-4-(3-амино-2,2-дифторпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,34 г, 77%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 3.87-3.66 (м, 1H), 3.32 (с, 3H), 3.13-2.86 (м, 3H), 2.52-2.32 (м, 1H), 2.08-1.79 (м, 3H), 1.57-1.24 (м, 15H). МС-ИЭР m/z расч. 292,1962, обнаружено 293,5 ($\text{M}+1$)⁺; Время удержания: 3,55 мин (способ ЖХ Q).

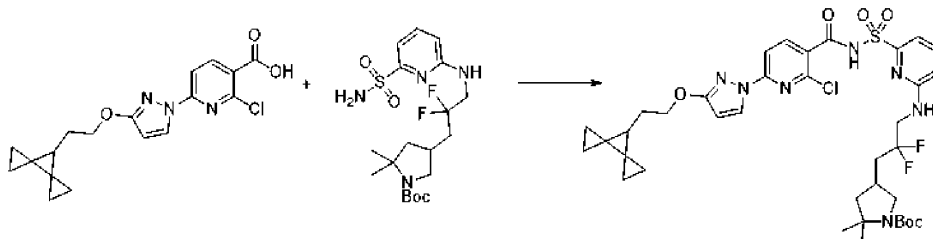
Стадия 12: трет-бутил 4-[2,2-дифтор-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(3-амино-2,2-дифторпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,24 г, 4,2413 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (1,12 г, 6,3934 ммоль) в безводном ДМСО (7 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли DIEA (1,7020 г, 2,3 мл, 13,169 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 30 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и солевым раствором (150 мл), и продукт экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием градиента вода-ацетонитрил (колонка C_{18} Varian, 50-90% ацетонитрил, 60 мл/мин) с получением трет-бутил-4-[2,2-дифтор-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (574 мг, 29%) в виде белой пены.

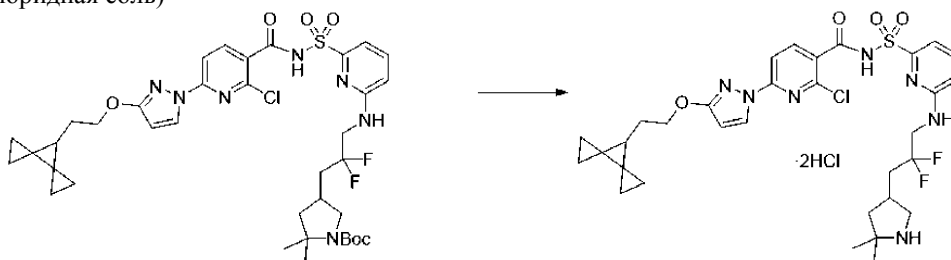
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.58 (дд, J=8.4, 7.2 Гц, 1H), 7.37 (т, J=6.4 Гц, 1H), 7.16 (с, 2H), 7.06-7.00 (м, 1H), 6.75 (д, J=8.7 Гц, 1H), 3.96-3.81 (м, 2H), 3.64-3.51 (м, 1H), 2.83 (к, J=10.4 Гц, 1H), 2.42-2.29 (м, 1H), 2.10-1.82 (м, 3H), 1.54-1.42 (м, 1H), 1.41-1.30 (м, 12H), 1.23 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 448,1956, обнаружено 449,2 (M+1)⁺; время удержания: 2,38 мин (способ ЖХ Р).

Стадия 13: трет-бутил 4-[3-[[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-2,2-дифтор-пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



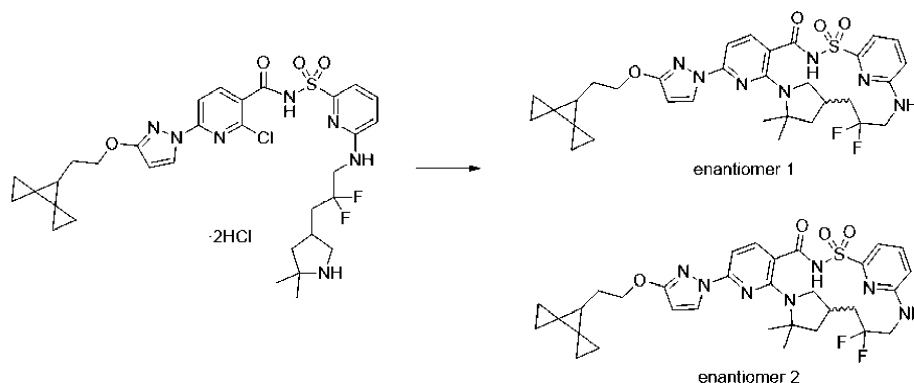
В круглодонную колбу объемом 100 мл загружали в атмосфере азота 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (457 мг, 1,270 ммоль) и безводный ТГФ (8 мл). Добавляли CDI (355 мг, 2,189 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 15 ч. В отдельной колбе на 20 мл раствор трет-бутил-4-[2,2-дифтор-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (570 мг, 1,271 ммоль) в безводном ТГФ (4 мл) получали в атмосфере азота и затем добавляли через шприц в раствор активированного сложного эфира. DBU (0,78 мл, 5,216 ммоль) добавляли через шприц, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 5 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и полученное густое масло обрабатывали этилацетатом (35 мл) и водой (35 мл). Медленно добавляли HCl (1,5 мл 6 М, 9,000 ммоль) (конечный pH 5) и две фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия. После выпаривания растворителей остаток растворяли в DCM и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка с золотом 80 г), используя градиент этилацетата (от 0 до 100% в течение 30 мин) в гексанах. Продукт элюировали 45-65% EtOAc. Чистые фракции объединяли и растворители выпаривали с получением трет-бутил-4-[3-[[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-2,2-дифторпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (667 мг, 66%) в виде бесцветной смолы. МС-ИЭР m/z расч. 789,2887, обнаружено 790,54 (M+1)⁺; время удержания: 2,51 мин (способ ЖХ В).

Стадия 14: 2-хлор-N-[[[6-[[[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-2,2-дифтор-пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (дигидрохлоридная соль)



В 100 мл загружали трет-бутил-4-[3-[[[6-[[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-2,2-дифторпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (667 мг, 0,8440 ммоль), DCM (8 мл) и HCl (1,25 мл 4М в диоксане, 5,000 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Летучие вещества удаляли выпариванием под вакуумом. Остаток растирали с дихлорметаном/гексанами и растворители выпаривали. Операцию повторяли до получения красивого белого твердого вещества. Сушка в вакууме дает 2-хлор-N-[[[6-[[[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (дигидрохлоридная соль) (570 мг, 89%) в виде белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 689,23627, обнаружено 690,3 (M+1)⁺; время удержания: 1,77 мин (способ ЖХ В).

Стадия 15: 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1Н-пиразол-1-ил]-16,16-дифтор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 305, пик 1 СКЖХ) и 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1Н-пиразол-1-ил]-16,16-дифтор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 304, пик 2 СКЖХ)



В круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную магнитной мешалкой, в атмосфере азота загружали 2-хлор-N-[[[6-[[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (570 мг, 0,7469 ммоль), безводный NMP (24 мл) и K_2CO_3 (766 мг, 5,542 ммоль) (325 меш). Смесь интенсивно перемешивали на сухой бане при 150°C в атмосфере азота в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в охлажденную воду (200 мл) и подкисляли, добавляя HCl (2 мл, 6 М, 12,00 ммоль) (легкое пенообразование). Полученное твердое вещество фильтровали на воронке Бюхнера и недолго сушили на воздухе. Твердое вещество растворяли в DCM и небольшом количестве метанола, и полученный мутный раствор упаривали. Продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка с золотом 40 г), используя градиент метанола (от 0 до 5% за 30 мин) в дихлорметане. Продукт элюировал около 1% метанола. Выпаривание растворителей с последующим растиранием в DCM/гексане и выпаривание растворителей дает рацемический 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-16,16-дифтор-12,12-диметил-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (404 мг, 83%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 653,2596, обнаружено 654,33 (M+1)⁺; Время удержания: 2,34 мин (способ ЖХ В).

Два энантиомера разделяли с помощью хирального СКЖХ с использованием ChiralPak AS-3 (250×21,2 мм), колонка 5 мкМ при 40°C, подвижная фаза 24% MeOH (без модификатора), 76% CO₂, поток: 70 мл/мин., концентрация: 31 мг/мл в MeOH, объем впрыска: 500 мкл, давление: 156 бар, длина волны: 280 нм. После выпаривания растворителей каждый из энантиомеров очищали второй раз флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г) с использованием градиента метанола (от 0 до 5% за 30 мин) в дихлорметане. После выпаривания растворителей соединения растирали в DCM/гексане. Выпаривание растворителей дает два энантиомера в виде твердых веществ белого цвета.

Соединение 305, пик 1 СКЖХ. ee> 98%. 8-[3-(2-{Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-16,16-дифтор-12,12-диметил-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]-тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (174 мг, 70%).

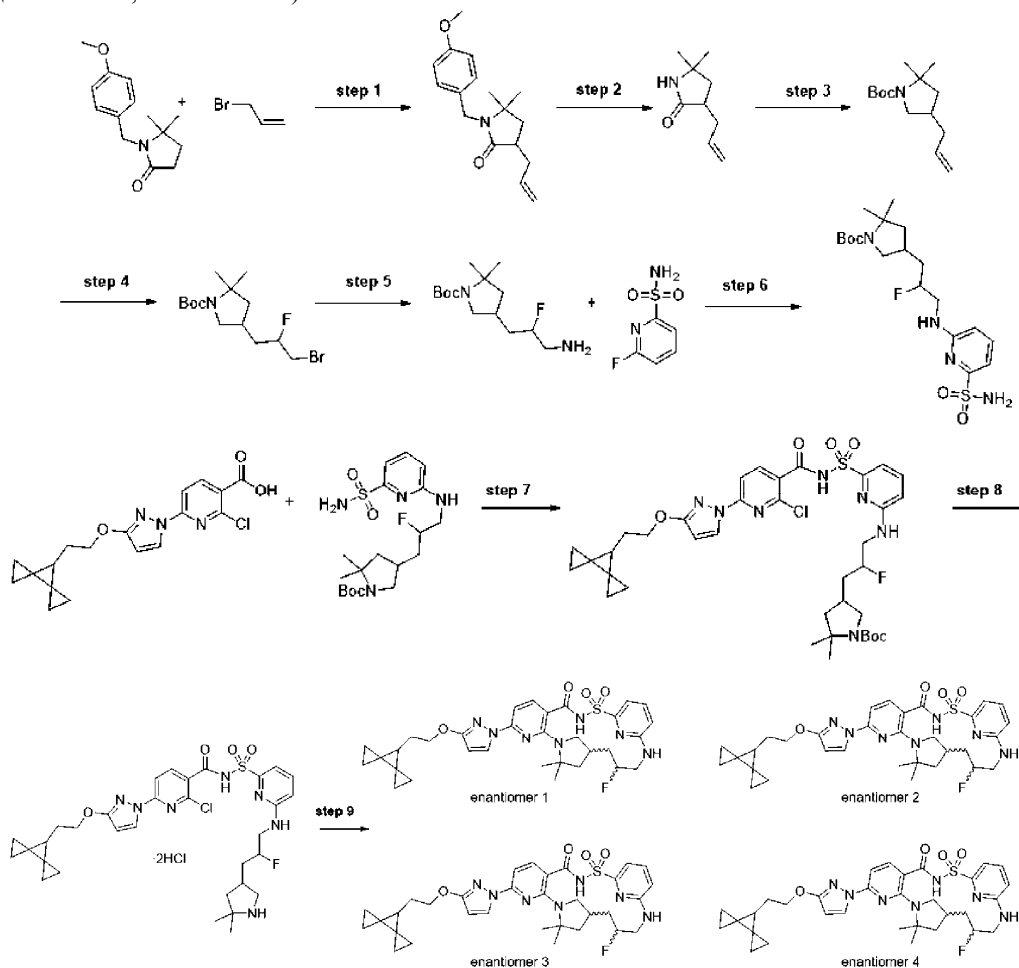
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.54 (с, 1H), 8.22 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.87 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.71 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.52 (д, J=10.2 Гц, 1H), 7.22 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.96 (д, J=8.3 Гц, 2H), 6.10 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.48 (дт, J=37.1, 12.7 Гц, 1H), 4.22 (т, J=6.8 Гц, 2H), 3.30 (broad s, 1H), 3.12 (т, J=8.6 Гц, 1H), 2.77 (т, J=10.6 Гц, 1H), 2.39 (ушир. с, 1H), 2.27-2.03 (м, 2H), 1.93 (дд, J=11.7, 5.2 Гц, 1H), 1.82 (к, J=6.6 Гц, 2H), 1.72 (т, J=12.4 Гц, 1H), 1.63 (с, 3H), 1.54 (с, 3H), 1.48 (т, J=6.6 Гц, 1H), 0.90-0.75 (м, 4H), 0.69-0.60 (м, 2H), 0.55-0.39 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 653,2596, обнаружено 654,33 (M+1)⁺; время удержания: 2,34 мин (способ ЖХ В).

Соединение 304, пик 2 СКЖХ. Еe> 98%. 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-16,16-дифтор-12,12-диметил-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]-тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (178 мг, 71%).

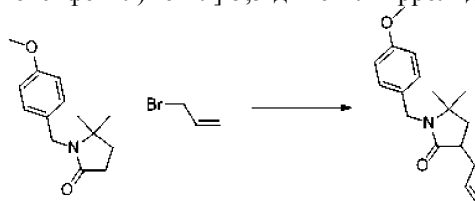
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.53 (с, 1H), 8.22 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.87 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.71 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.52 (д, J=10.1 Гц, 1H), 7.21 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.96 (д, J=8.3 Гц, 2H), 6.10 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.48 (дт, J=37.3, 12.4 Гц, 1H), 4.22 (т, J=6.7 Гц, 2H), 3.30 (broad s, 1H), 3.12 (т, J=8.6 Гц, 1H), 2.77 (т, J=10.6 Гц, 1H), 2.39 (ушир. с, 1H), 2.26-2.05 (м, 2H), 1.93 (дд, J=12.0, 5.2 Гц, 1H), 1.82 (к, J=6.6 Гц, 2H), 1.72 (т, J=12.4 Гц, 1H), 1.64 (с, 3H), 1.54 (с, 3H), 1.48 (т, J=6.6 Гц, 1H), 0.90-0.77 (м, 4H), 0.72-0.60 (м, 2H), 0.56-0.45 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 653,2596, обнаружено 654,33 (M+1)⁺; время удержания: 2,34 мин (способ ЖХ В).

Пример 200: получение 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-16-фтор-12,12-диметил-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 1) (соединение 309, пик 1 СКЖХ), 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-16-фтор-12,12-диметил-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер

2) (соединение 308, пик 2 СКЖХ), 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1Н-пиразол-1-ил]-16-фтор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 3) (соединение 307, пик 3 СКЖХ) и 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1Н-пиразол-1-ил]-16-фтор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (энантиомер 4) (соединение 306, пик СКЖХ 4)

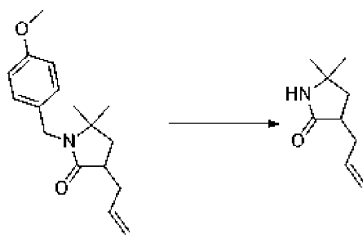


Стадия 1: 3-аллил-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-он



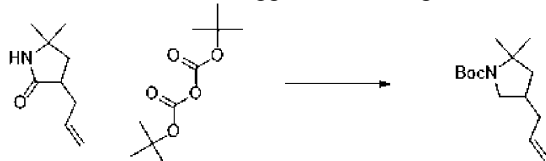
Раствор диизопропиламина (4,3372 г, 6,0 мл, 42,862 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) охлаждали до -78°C и по каплям добавляли N-бутиллитий (17,1 мл, 2,5 М, 42,862 ммоль). Раствор перемешивали в течение тридцати минут, затем добавляли раствор 1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-она (10 г, 42,862 ммоль) в ТГФ (10 мл) в по каплям, а затем перемешивают в течение часа. К реакционной смеси по каплям добавляли 3-бромпроп-1-ен (5,1853 г, 3,71 мл, 42,862 ммоль), перемешивали в течение одного часа при -78°C, а затем позволяли нагреться до 0°C в течение 30 мин. Затем реакцию гасили насыщенным хлоридом аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и очищали хроматографией на силикагеле (0-20% этилацетат/гексан) с получением 3-аллил-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-она (8,75 г, 71%). МС-ИЭР m/z расч. 273,1729, обнаружено 274,0 (M+1)⁺; время удержания: 2,97 мин (способ ЖХ Р).

Стадия 2: 3-аллил-5,5-диметил-пирролидин-2-он



3-Аллил-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-он (7,75 г, 28,350 ммоль) растворяли в ацетонитриле (140 мл) и воде (16 мл), затем в цериновой кислоте. Нитрат аммония (64,559 г, 113,40 ммоль) добавляли частями при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Затем его гасили соевым раствором (300 мл) и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Органические фракции объединяли, сушили над сульфатом натрия и упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 0-100% гексанов-этилацетат с получением 3-аллил-5,5-диметилпирролидин-2-она (3,77 г, 76%). МС-ИЭР m/z расч. 153,1154, обнаружено 154,2 ($M+1$)⁺; время удержания: 1,61 мин (способ ЖХ Р).

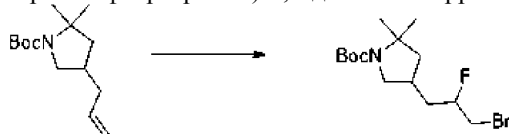
Стадия 3: трет-бутил 4-аллил-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



К суспензии LiAlH_4 (2,8016 г, 3,05 мл, 73,815 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли раствор 3-аллил-5,5-диметилпирролидин-2-она (3,77 г, 24,605 ммоль) в ТГФ (25 мл) при нагревании с обратным холодильником. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждали до 0°C, а затем очень медленно добавляли воду (2,8 мл), затем 15%-ный гидроксид натрия (2,8 мл) и воду (8,4 мл). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и добавляли Voc_2O (6,4440 г, 6,7832 мл, 29,526 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч, фильтровали и осадок на фильтре растирали с ТГФ. Органические фракции объединяли и упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-5% этилацетат в гексане, с получением трет-бутил-4-аллил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (5,06 г, 77%).

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d) δ 5.93-5.58 (м, 1H), 5.15-4.89 (м, 2H), 3.82-3.48 (м, 1H), 2.90 (к, $J=10.9$ Гц, 1H), 2.32-1.97 (м, 3H), 1.94-1.75 (м, 1H), 1.50-1.25 (м, 16H). МС-ИЭР m/z расч. 239,1885, обнаружено 240,3 ($M+1$)⁺; время удержания: 3,53 мин (способ ЖХ Р).

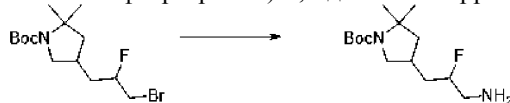
Стадия 4: трет-бутил 4-(3-бром-2-фтор-пропил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил-4-аллил-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,8801 ммоль) и триэтиламина тригидрофторида (710 мг, 1,6296 ммоль) в DCM (10 мл) охлаждали до 0°C. и добавляли NBS (500 мг, 2,8092 ммоль). Смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часа. Смесь гасили насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл), водную фазу отделяли и экстрагировали DCM (100 мл). Органические фракции объединяли, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 0-10% этилацетата в гексане, с получением трет-бутил-4-(3-бром-2-фторпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (420 мг, 65%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 4.87-4.42 (м, 1H), 3.86-3.54 (м, 1H), 3.55-3.22 (м, 2H), 3.07-2.75 (м, 1H), 2.56-2.18 (м, 1H), 2.12-1.71 (м, 3H), 1.71-1.57 (м, 1H), 1.51-1.38 (м, 12H), 1.35-1.24 (м, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 337,1053, обнаружено 338,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 3,59 мин (способ ЖХ Р).

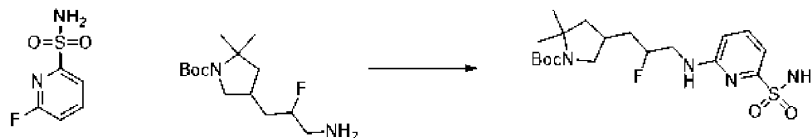
Стадия 5: трет-бутил 4-(3-амино-2-фтор-пропил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-4-(3-бром-2-фторпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (2,26 г, 6,5477 ммоль) в ДМФА (28 мл) добавляли NaN_3 (0,6 г, 9,1832 ммоль), и смесь перемешивали при 45°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (150 мл), затем насыщенным бикарбонатом натрия (150 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Органический слой промывали соевым раствором (300 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного азида в виде коричневого масла. К раствору этого промежуточного азидного масла в этилацетате (30 мл)

добавляли моногидрат оксида платины (0,5 г, 2,2018 ммоль). Смесь гидрировали на шейкере Парра при 40 фунт/кв. дюйм в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил-4-(3-амино-2-фторпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,59 г, 87%) в виде темного масла. МС-ИЭР m/z расч. 274,2057, обнаружено 275,6 ($M+1$)⁺; Время удержания: 3,51 мин (способ ЖХ Q).

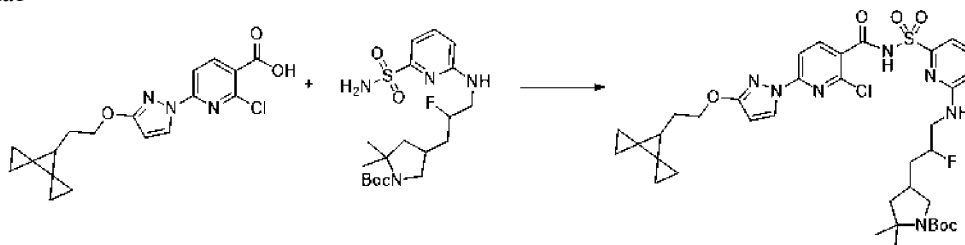
Стадия 6: трет-бутил 4-[2-фтор-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



К смеси трет-бутил-4-(3-амино-2-фторпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,59 г, 5,6791 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (1,3 г, 7,0103 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли DIEA (2,2260 г, 3 мл, 17,223 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и смесь обрабатывали водой/солевым раствором (100/100 мл) и этилацетатом (150 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали через слой целита и концентрировали. Остаток (2,1 г, объединяли с 0,56 г продукта из предыдущей реакции) растворяли в ДМСО (10 мл) и наносили на колонку для препаративной ВЭЖХ (Varian C₁₈ 10 мкм 5×30 см; скорость потока: 60 мл/мин.; подвижная фаза А: вода; подвижная фаза В: ацетонитрил; метод: 40-90% В за 45 мин.). Чистые фракции объединяли и концентрировали для удаления ацетонитрила. Полученную водную фазу экстрагировали этилацетатом (2× 100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением трет-бутил-4-[2-фтор-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,5 г, 58%) в виде белого твердого вещества.

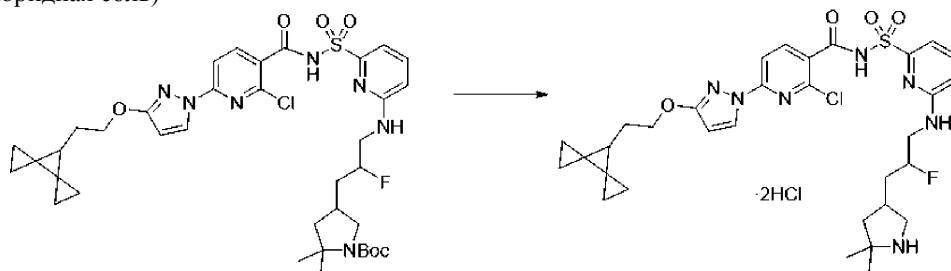
¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.56 (т, J=7.8 Гц, 1H), 7.27 (т, J=5.8 Гц, 1H), 7.12 (с, 2H), 7.00 (д, J=7.1 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.4 Гц, 1H), 4.95-4.46 (м, 1H), 3.77-3.40 (м, 3H), 2.95-2.73 (м, 1H), 2.40-2.15 (м, 1H), 2.02-1.85 (м, 1H), 1.83-1.57 (м, 3H), 1.54-1.29 (м, 12H), 1.25 (с, 3H). МС-ИЭР m/z расч. 430,205, обнаружено 431,5 ($M+1$)⁺; время удержания: 2,35 мин (способ ЖХ R).

Стадия 7: трет-бутил 4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пирозол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-2-фторпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



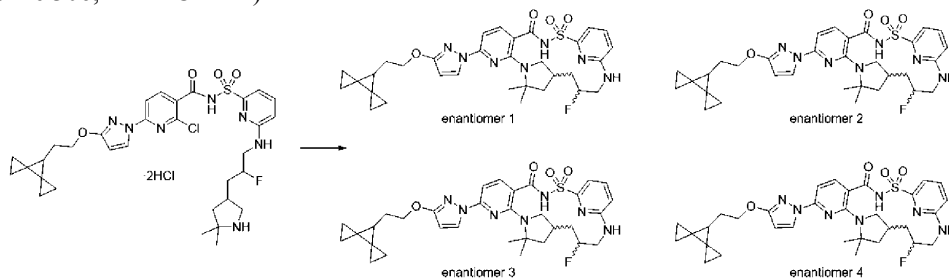
В круглодонную колбу объемом 100 мл загружали в атмосфере азота 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (573 мг, 1.593 ммоль) и безводный ТГФ (10 мл). Добавляли CDI (315 мг, 1,943 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли еще 150 мг CDI и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч до полного превращения. В отдельной колбе объемом 20 мл раствор трет-бутил-4-[2-фтор-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (693 мг, 1,610 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) готовили в атмосфере азота и затем добавляли шприцем в раствор активированного сложного эфира. DBU (0,96 мл, 6,419 ммоль) добавляли через шприц и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 5 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и полученное густое масло обрабатывали этилацетатом (40 мл) и водой (40 мл). Медленно добавляли HCl (1,8 мл 6 М, 10,80 ммоль) (конечный pH 5) и две фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия. После выпаривания растворителей остаток (1,34 г) растворяли в DCM и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка с золотом 80 г), используя градиент этилацетата (от 0 до 100% за 30 мин) в гексане. Продукт элюируется 45-65% EtOAc. Чистые фракции объединяли и растворители выпаривали с получением трет-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пирозол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-2-фторпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (804 мг, 65%) в виде белого пенистого твердого вещества. МС-ИЭР m/z расч. 771,2981, обнаружено 772,39 ($M+1$)⁺; Время удерживания: видны 2 диастереомера, 1:1, Rt=2,51 и Rt=2,52 мин (способ ЖХ В). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 8: 2-хлор-N-[[6-[[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-2-фтор-пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль)



В колбу на 100 мл загружали трет-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамонил]-2-пиридил]амино]-2-фторпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (782 мг, 1,013 ммоль), DCM (9 мл) и HCl (1,5 мл 4М в диоксане, 6,000 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 5 ч. Летучие вещества удаляли выпариванием под вакуумом. Остаток растирали с дихлорметаном/гексанами и растворители выпаривали. Операцию повторяли до получения красивого белого твердого вещества. Сушка в вакууме дает 2-хлор-N-[[6-[[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-2-фторпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (731 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС-ИЭР m/z расч. 671,24567, обнаружено 672,44 (M+)⁺; время удержания: 1,75 мин (способ ЖХ В).

Стадия 9: 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-16-фтор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (соединение 309, пик 1 СКЖХ), 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-16-фтор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (соединение 308, СКЖХ пик 2), 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-16-фтор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 3) (соединение 307, пик 3 СКЖХ) и 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-16-фтор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 4) (соединение 306, пик 4 СКЖХ)



В круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную магнитной мешалкой, загружали в атмосфере азота 2-хлор-N-[[6-[[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-2-фторпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (723 мг, 0,9703 ммоль), безводный NMP (30 мл) и K₂CO₃ (996 мг, 7,207 ммоль) (325 меш). Смесь интенсивно перемешивали на сухой бане при 150°C в атмосфере азота в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в охлажденную воду (300 мл) и подкисляли, добавляя HCl (2,5 мл, 6 М, 15,00 ммоль) (легкое пенообразование). Полученное твердое вещество фильтровали на воронке Бюхнера и недолго сушили на воздухе. Твердое вещество растворяли в DCM и небольшом количестве метанола, и полученный мутный раствор сушили над сульфатом натрия. После концентрирования (910 мг неочищенного твердого вещества) раствор очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка с золотом 80 г), используя градиент метанола (от 0 до 5% в течение 30 мин) в дихлорметане. Продукт элюировал около 2-3% метанола. Выпаривание растворителей с последующим растиранием в DCM/гексане и выпаривание растворителей дает 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-16-фтор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (467 мг, 76%) (смесь 4 изомеров) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) наблюдалось несколько диастереомеров δ 12.57 и 12.50 (two s, total 1H), 8.25-8.19 (м, 1H), 7.83 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.65 (к, J=8.0 Гц, 1H), 7.37-7.11 (м, 2H), 6.98-6.74 (м, 2H),

6.10 (дд, J=4.6, 2.7 Гц, 1H), 4.87 (д, J=43.7 Гц, 1H), 4.32-4.04 (м, 3H), 3.29-2.97 (м, 2H), 2.92-2.60 (м, 1H), 2.47-2.23 (м, 1H), 2.18-1.76 (м, 5H), 1.75-1.44 (м, 8H), 0.87-0.77 (м, 4H), 0.70-0.56 (м, 2H), 0.56-0.43 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 635,269, обнаружено 636,37 (M+1)⁺; Время удержания: видны два пика, Rt=2,32 и Rt=2,34 мин (способ ЖХ В).

Четыре стереоизомера разделяли с помощью хиральной СКЖХ в две стадии. Образец сначала очищали с использованием метода СКЖХ-MS с нормальной фазой, используя колонку LUX-4 (250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемую Phenomenex (pn: 00G-4491-P0-AX). Подвижная фаза: 41% MeOH (без модификатора), 59% CO₂, 70 мл/мин, 31 мг/мл в MeOH, объем впрыска=500 мкл, температура колонки=40°C, давление 178 бар, длина волны 280 нм. Это отделяло пик 1 и пик 2 от пиков 3 и 4, которые элюировались вместе. После выпаривания растворителей пики 3 и 4 (216 мг твердого вещества) разделяли с использованием колонки chiralPak AS-3 (250×21,2 мм), 5 мкм, подвижная фаза 28% MeOH (без модификатора), 72% CO₂, 70 мл/мин, 31 мг/мл в MeOH, объем впрыска 500 мкл, давление 156 бар, длина волны 280 мм. После выпаривания растворителя каждое соединение очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 12 г), используя градиент метанола (от 0 до 5% за 15 мин) в дихлорметане. Для каждого отделенного изомера растворители выпаривали и остаток растирали в DCM/гексане. Выпаривание растворителей дает продукты в виде грязно-белых твердых частиц. Основываясь на времени удерживания LC, пик 1/2 и пик 3/4 образуют энантиомерные пары. Это было подтверждено смешиванием раствора КК из пика 2 с пиком 3, что дало два отдельных пика. Наложение ¹H ЯМР 4 изомеров подтверждает наблюдение: пик 1 и 2 имеют одинаковый спектр ¹H ЯМР, тогда как пик 3 спектра ¹H ЯМР идентичен пику 4.

Соединение 309, пик 1 СКЖХ. ee> 98%. 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-16-фтор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1.1.1,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 1) (98 мг, 61%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.50 (broad s, 1H), 8.22 (с, 1H), 7.82 (ушир. с, 1H), 7.66 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.24 (ушир. с, 1H), 7.19-7.13 (br m, 1H), 6.95 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.78 (ушир. с, 1H), 6.10 (д, J=2.9 Гц, 1H), 4.83 (ушир. д, 1H), 4.22 (ушир. с, 2H), 4.12 (ушир. с, 1H), 3.26-3.02 (br m, 2H), 2.82 (ушир. с, 1H), 2.44 (ушир. с, 1H), 2.08 (ушир. с, 1H), 1.98-1.44 (м, 12H), 0.89-0.75 (м, 4H), 0.72-0.60 (м, 2H), 0.55-0.43 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 635,269, обнаружено 636,37 (M+1)⁺; время удержания: 2,33 мин (способ ЖХ В).

Соединение 308, пик 2 СКЖХ. ee> 98%. 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-16-фтор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1.1.1,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 2) (98 мг, 61%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.50 (с, 1H), 8.23 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.84 (д, J=7.4 Гц, 1H), 7.66 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.24 (broad s, 1H), 7.17 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.96 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.78 (ушир. с, 1H), 6.10 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.83 (ушир. д, J=44.5 Гц, 1H), 4.23 (tt, J=6.8, 2.7 Гц, 2H), 4.13 (ушир. с, 1H), 3.15 (ушир. с, 2H), 2.82 (ушир. с, 1H), 2.44 (ушир. с, 1H), 2.08 (ушир. с, 1H), 1.97-1.42 (м, 12H), 0.90-0.76 (м, 4H), 0.73-0.57 (м, 2H), 0.56-0.41 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 635,269, обнаружено 636,33 (M+1)⁺; время удержания: 2,33 мин (способ ЖХ В).

Соединение 307, пик 3 СКЖХ. ee> 98%. 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-16-фтор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1.1.1,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 3) (90 мг, 56%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.57 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.83 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.64 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.33 (уширенный д, J=9.8 Гц, 1H), 7.14 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.94 (т, J=9.2 Гц, 2H), 6.09 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4.88 (д, J=42.8 Гц, 1H), 4.30-4.09 (м, 3H), 3.36 (м, 1H overlapped with water), 3.01 (т, J=8.9 Гц, 1H), 2.64 (т, J=10.7 Гц, 1H), 2.31 (broad s, 1H), 1.94-1.75 (м, 5H), 1.69-1.57 (м, 4H), 1.52 (с, 3H), 1.48 (т, J=6.5 Гц, 1H), 0.90-0.78 (м, 4H), 0.68-0.59 (м, 2H), 0.55-0.41 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 635,269, обнаружено 636,37 (M+1)⁺; время удержания: 2,3 мин (способ ЖХ В).

Соединение 306, пик 4 СКЖХ. ee> 98%. 8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-16-фтор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1.1.1,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (энантиомер 4) (74 мг, 46%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.57 (с, 1H), 8.21 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.83 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.64 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.33 (уширенный д, J=9.7 Гц, 1H), 7.13 (д, J=7.2 Гц, 1H), 6.94 (дд, J=10.6, 8.4 Гц, 2H), 6.10 (д, J=2.7 Гц, 1H), 4.88 (д, J=43.5 Гц, 1H), 4.28-4.08 (м, 3H), 3.35-3.24 (м, 1H overlapped with water), 3.04-2.92 (м, 1H), 2.63 (т, J=10.9 Гц, 1H), 2.31 (ушир. с, 1H), 1.97-1.75 (м, 5H), 1.67-1.59 (м, 4H), 1.52 (с, 3H), 1.48 (т, J=6.6 Гц, 1H), 0.91-0.76 (м, 4H), 0.67-0.60 (м, 2H), 0.54-0.41 (м, 2H). МС-ИЭР m/z расч. 635,269, обнаружено 636,33 (M+1)⁺; время удержания: 2,3 мин (способ ЖХ В).

Анализы биоактивности.

Растворы.

Базовая среда (ADF +++) состояла из Advanced DMEM/Ham's F12, 2 mM глутамакса, 10 mM HEPES, 1 мк/мл пенициллина/стрептомицина.

Поддерживающая среда для кишечного энтероида (IEMM) состояла из ADF+++, 1 добавки B27, 1 добавки N2, 1,25 mM N-ацетилцистеина, 10 mM никотинамида, 50 нг/мл hEGF, 10 нМ гастрин, 1 мкг/мл

hR-спондин-1, 100 нг/мл hNoggin, ингибитор рецептора TGF- β типа 1 A-83-01, 100 мкг/мл примоцина, 10 мкМ ингибитора P38 MAPK SB202190.

Буфер для бани 1 состоял из 1 мМ MgCl_2 , 160 мМ NaCl, 4,5 мМ KCl, 10 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы, 2 мМ CaCl_2 .

Бесхлоридный буфер состоял из 1 мМ глюконата магния, 2 мМ глюконата кальция, 4,5 мМ глюконата калия, 160 мМ глюконата натрия, 10 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы.

Раствор красителя Bath 1 состоял из буфера Bath 1, 0,04% Pluronic F127, 20 мкМ метилоксонла, 30 мкМ CaCCinh-A01, 30 мкМ Chicago Sky Blue.

Раствор бесхлоридного красителя состоял из бесхлоридного буфера, 0,04% Pluronic F127, 20 мкМ Метил оксонла, 30 мкМ CaCCinh-A01, 30 мкМ Chicago Sky Blue.

Раствор для стимуляции бесхлоридного красителя состоял из раствора бесхлоридного красителя, 100 мкМ форсколина, 100 мкМ IBMX и 300 нМ соединения III.

Культура клеток.

Эпителиальные энтероидные клетки кишечника человека были получены из Института биологии развития и исследования стволовых клеток им. Хубрехта, Утрехт, Нидерланды, и размножены в Т-колбах, как описано ранее (Dekkers JF, Wiegerinck CL, de Jonge HR, Bronsveld I, Janssens HM, de Winter-de Groot KM, Brandsma AM, de Jong NWM, Bijvelds MJC, Scholte BJ, Nieuwenhuis EES, van den Brink S, Clevers H, van der Ent CK, Middendorp S and M Beekman JM. Функциональный анализ CFTR с использованием кишечных органоидов первичного муковисцидоза. *Nat Med.* 2013 Jul; 19(7):939-45.).

Сбор и посев энтероидных клеток.

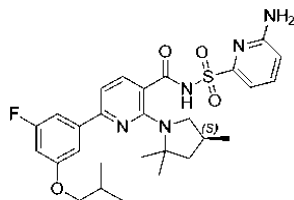
Клетки восстанавливали в растворе для восстановления клеток, собирали центрифугированием при 650 об./мин в течение 5 мин при 4°C, ресуспендировали в TryPLE и инкубировали в течение 5 мин при 37°C. Затем клетки собирали центрифугированием при 650 об./мин в течение 5 мин при 4°C и ресуспендировали в IEMM, содержащем 10 мкМ ингибитора ROCK (RI) (транс-4-[(1R)-1-аминоэтил]-N-4-пиридинилциклогексанкарбоксамид). Суспензию клеток пропускали через сетчатый фильтр для клеток 40 мкм и ресуспендировали при концентрации 1×10^6 клеток/мл в IEMM, содержащем 10 мкМ RI. Клетки высевали по 5000 клеток на лунку в многолучные планшеты и инкубировали в течение ночи при 37°C, влажности 95% и 5% CO_2 до анализа.

Анализ мембранного потенциального красителя.

Клетки энтероидов инкубировали с тестируемым соединением в IEMM в течение 18-24 ч при 37°C, влажности 95% и 5% CO_2 . После инкубации соединений использовали анализ трансмембранного потенциала с красителем с использованием FLIPR Tetra для прямого измерения активности и эффективности тестируемого соединения в отношении CFTR-опосредованного транспорта хлоридов после быстрого добавления 10 мкМ форсколина и 300 нМ Соединения III. Вкратце, клетки промывали 5 раз в буфере Bath 1. Добавляли раствор красителя Bath 1 и клетки инкубировали в течение 25 мин при комнатной температуре. После инкубации с красителем клетки промывали 3 раза раствором бесхлоридного красителя. Транспорт хлоридов инициировали добавлением раствора для стимуляции бесхлоридного красителя и считывали сигнал флуоресценции в течение 15 мин. CFTR-опосредованный транспорт хлоридов для каждого состояния определяли по AUC флуоресцентного ответа на острую стимуляцию форсколином и 300 нМ соединения III. Затем перенос хлоридов выражали в процентах от переноса хлоридов после обработки 3 мкМ соединения A, 3 мкМ соединения II и 300 нМ контрольной тройной комбинации.

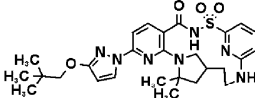
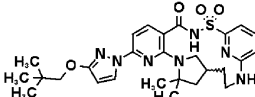
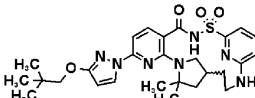
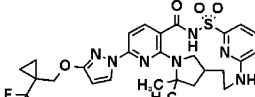
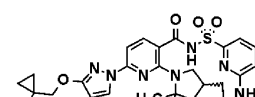
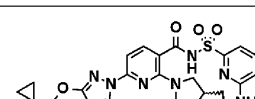
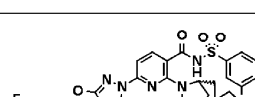
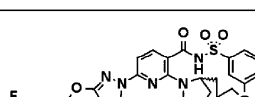
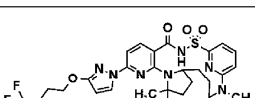
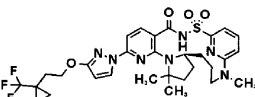
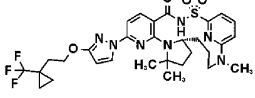
Соединения III острого действия (% активности).

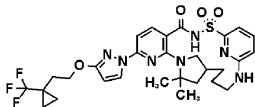
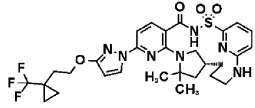
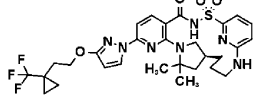
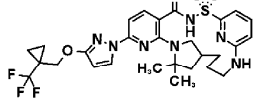
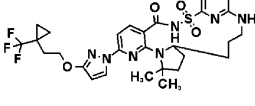
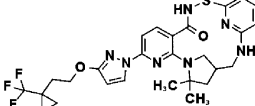
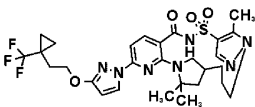
Соединение A:

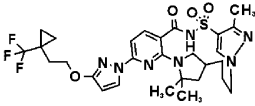
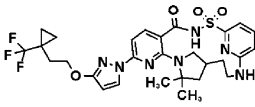
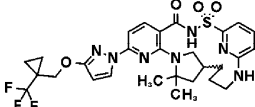
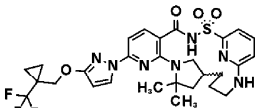
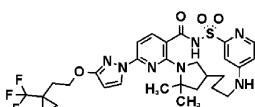
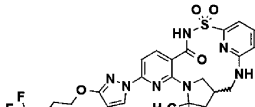
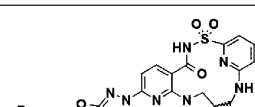


В табл. 5 отражены результаты анализов биологической активности типичных соединений по изобретению (максимальная активность: +++ означает > 60%; ++ означает 30-60%; + означает <30%. EC50: +++ <1 мкМ; ++ означает 1-3 мкМ; +> 3 мкМ; и НО - "не определен".)

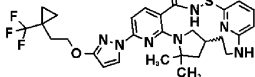
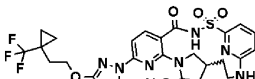
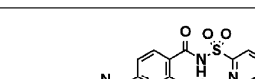
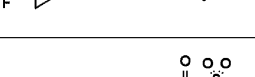
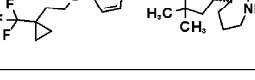
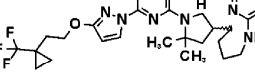
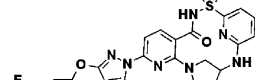
Таблица 5

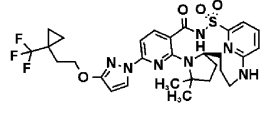
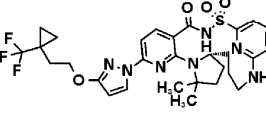
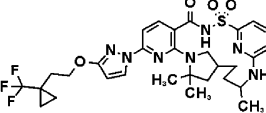
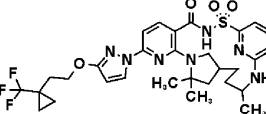
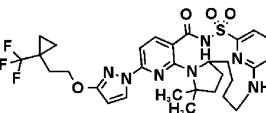
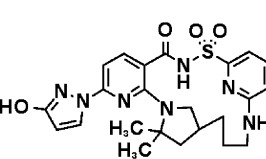
Соединение №	Молекула	Макс. активность	EC50
1		+++	+++
2		+++	++
3		+++	+++
4		+++	+++
5		+++	+++
6		+++	+++
7		++	+++
8		+	+
9		++	+++
10		+	+
11		+++	+++

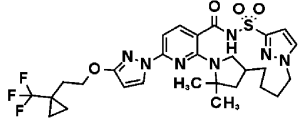
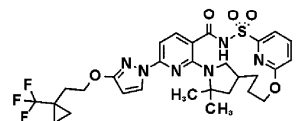
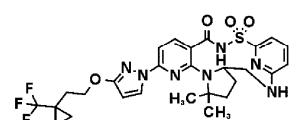
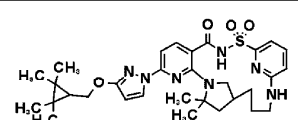
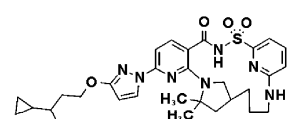
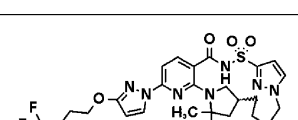
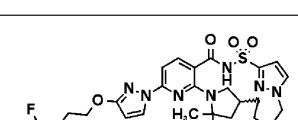
12		+++	+++
13		+	++
14		+++	+++
15		+++	+++
16		++	+++
17		++	++
18		++	+++

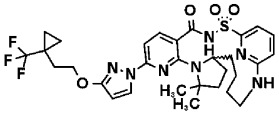
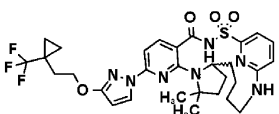
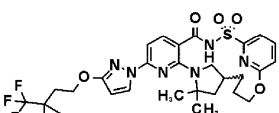
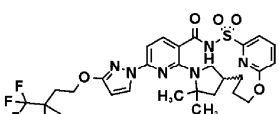
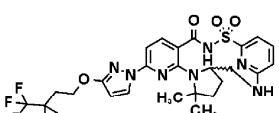
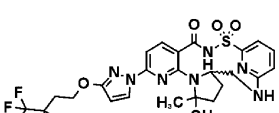
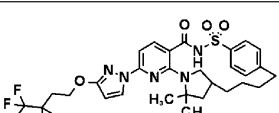
19		++	++
20		+++	+++
21		++	+
22		+++	+++
23		+	+
24		+	+
25		++	+++

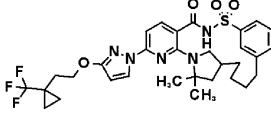
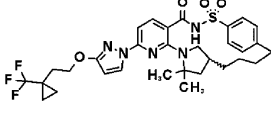
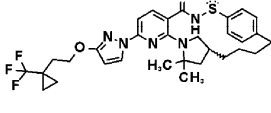
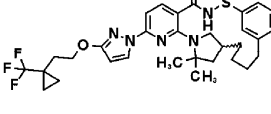
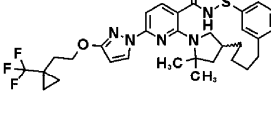
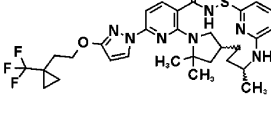
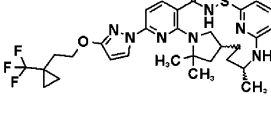
044967

26		+++	+++
27		+++	+++
28		++	+++
29		++	+++
30		+++	+++
31		+	+
32		+++	+++

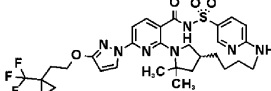
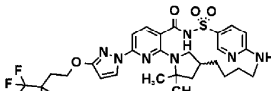
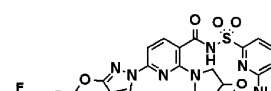
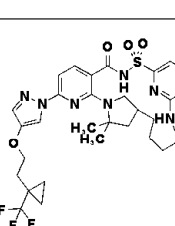
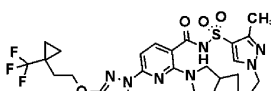
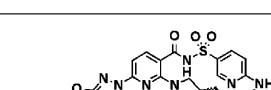
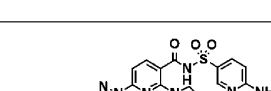
33		+	+
34		+++	+++
35		+++	+++
36		+++	+++
37		+	+++
38		++	+

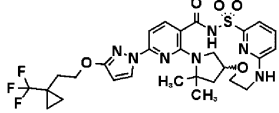
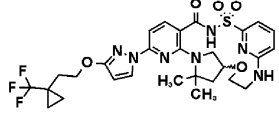
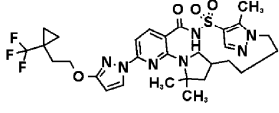
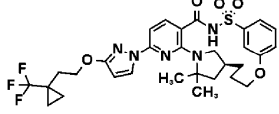
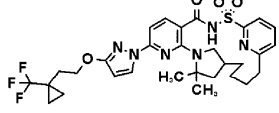
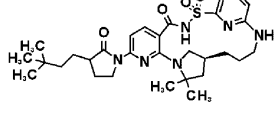
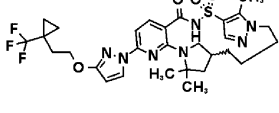
39		+++	++
40		++	+++
41		+	+
42		+++	+++
43		+++	+++
44		++	+
45		+++	+++

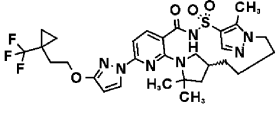
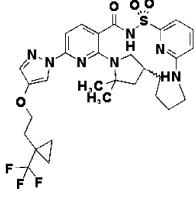
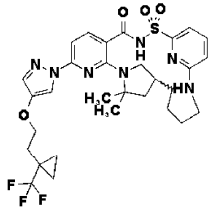
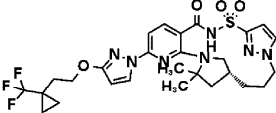
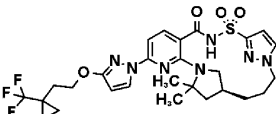
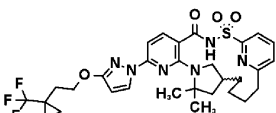
46		+	+
47		+++	+++
48		+	+
49		+++	+++
50		+	+
51		+	+
52		++	+++

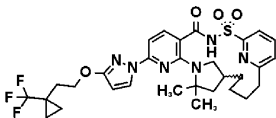
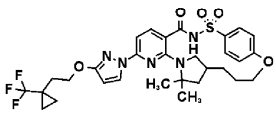
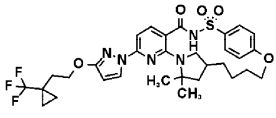
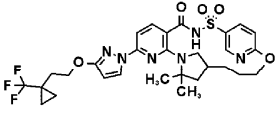
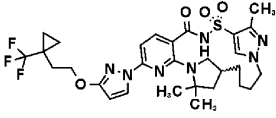
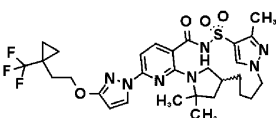
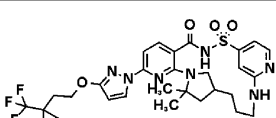
53		+++	+++
54		++	++
55		+++	+++
56		+	+++
57		++	+++
58		+	+++
59		+++	+++

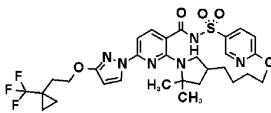
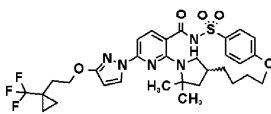
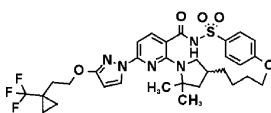
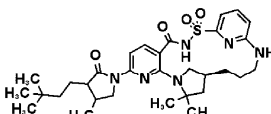
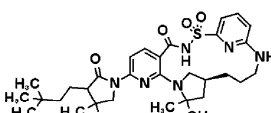
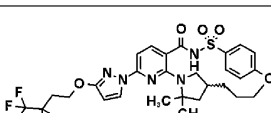
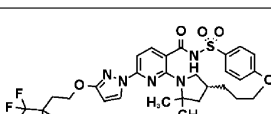
60		+++	+++
61		+++	+++
62		+++	+++
63		+++	+++
64		++	+++
65		++	+++
66		+++	+++

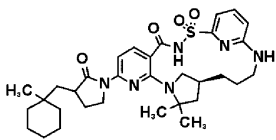
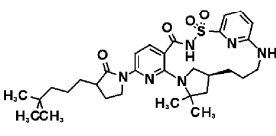
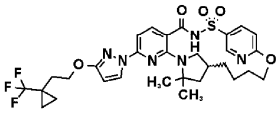
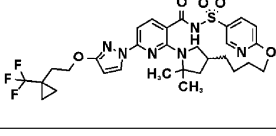
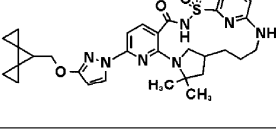
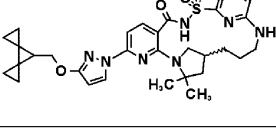
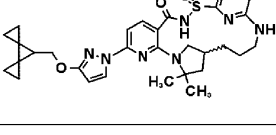
67		+++	+++
68		++	+++
69		+++	+++
70		++	+++
71		+	+
72		+	+
73		+++	+++

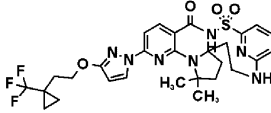
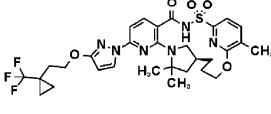
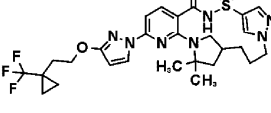
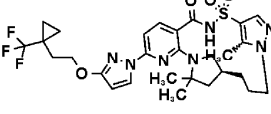
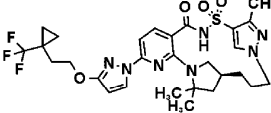
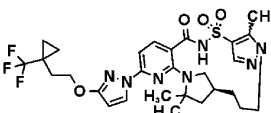
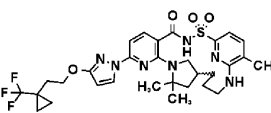
74		+	++
75		+++	+++
76		HO	HO
77		+++	+++
78		+++	+++
79		++	+++
80		+	+

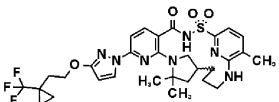
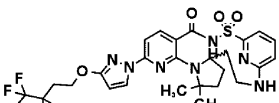
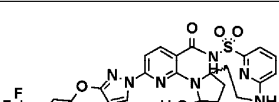
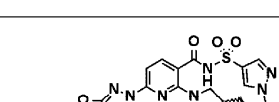
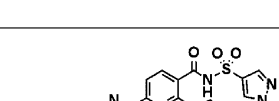
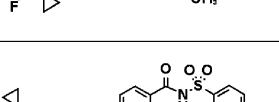
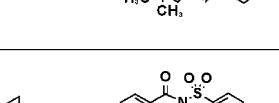
81		++	+++
82		+	+
83		++	+++
84		+	+
85		+++	+++
86		+	+

87		+++	+++
88		++	+++
89		++	+++
90		++	+++
91		+	+
92		++	+++
93		+++	+++

94		+	+
95		++	+++
96		+	+
97		+++	+++
98		++	+++
99		+++	+++
100		+	+

101		++	+++
102		+++	+++
103		++	+++
104		+	+
105		+++	+++
106		+++	+++
107		+++	+++

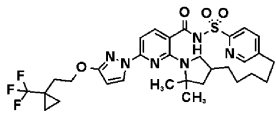
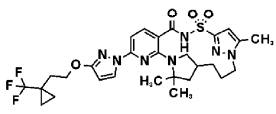
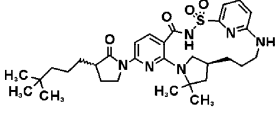
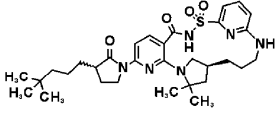
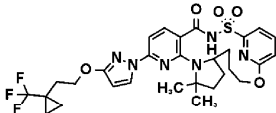
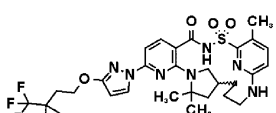
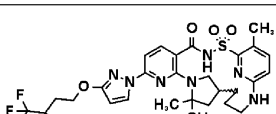
108		++	+++
109		++	+++
110		++	+++
111		+++	+++
112		++	+++
113		++	++
114		+	+

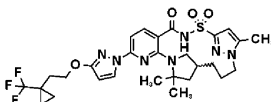
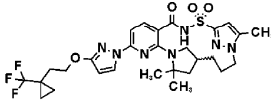
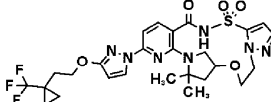
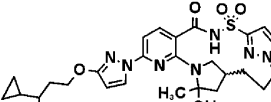
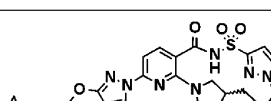
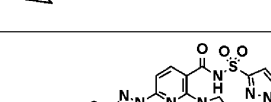
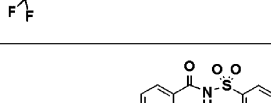
115		+++	+++
116		++	+++
117		++	+++
118		+	++
119		+++	+++
120		++	+++
121		+++	+++

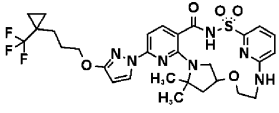
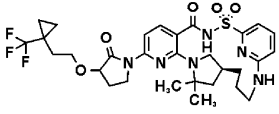
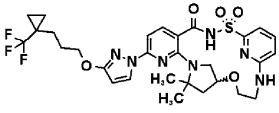
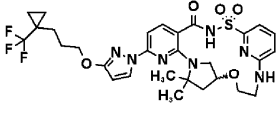
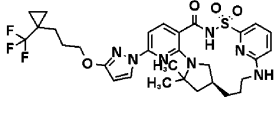
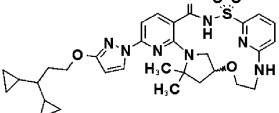
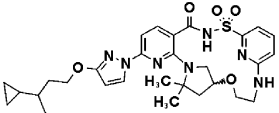
122		++	+++
123		+++	+++
124		+++	+++
125		+	+++
126		++	+++
127		+++	+++
128		+++	+++

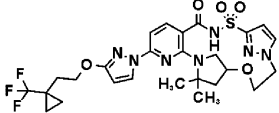
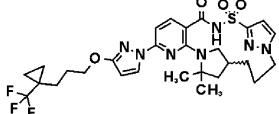
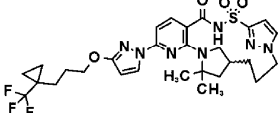
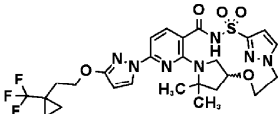
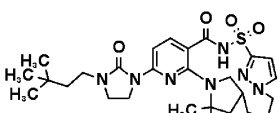
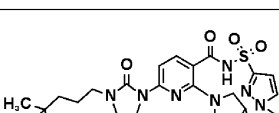
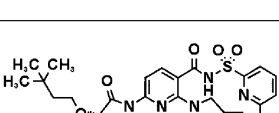
129		+++	+++
130		+++	+++
131		++	+++
132		++	+++
133		+++	+++
134		+	+++
135		+++	+++

136		+++	+++
137		+	+
138		+	+
139		+++	+++
140		++	+++
141		+++	+++
142		+	+++

143		+	++
144		++	+++
145		+++	+++
146		+++	+++
147		++	+++
148		+	+
149		+++	+++

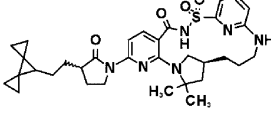
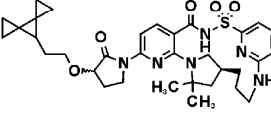
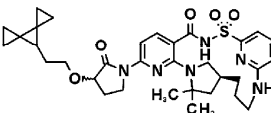
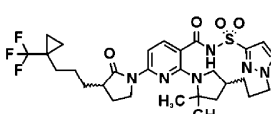
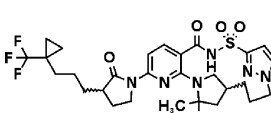
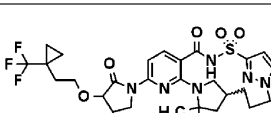
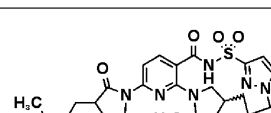
150		+	++
151		+++	+++
152		+	+
153		+	+
154		+++	+++
155		+++	+++
156		+++	+++

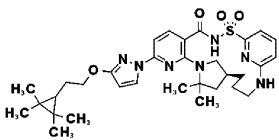
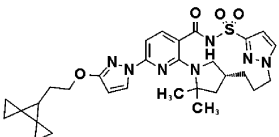
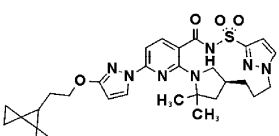
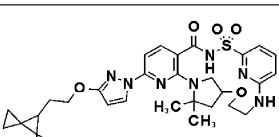
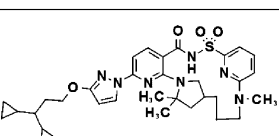
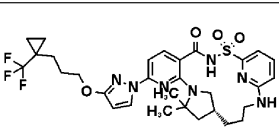
157		+++	+++
158		+++	+++
159		+	+
160		+++	+++
161		+++	+++
162		++	++
163		++	+++

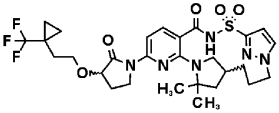
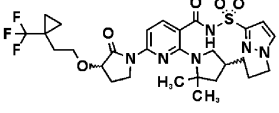
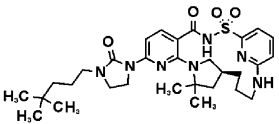
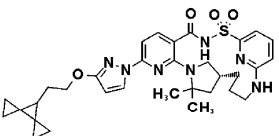
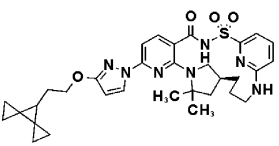
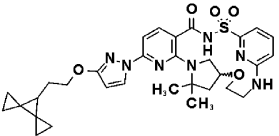
164		++	++
165		+	+
166		+++	+++
167		++	+++
168		+	+
169		++	+++
170		++	+++

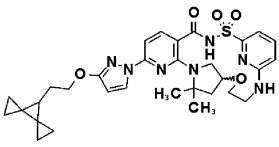
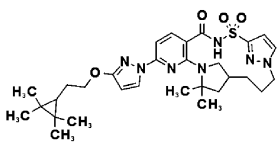
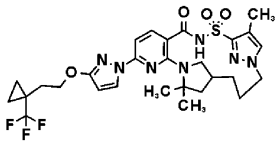
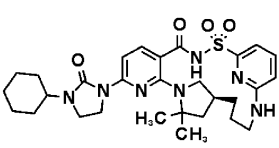
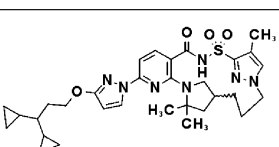
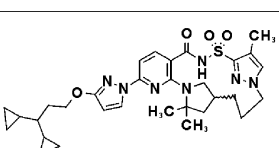
044967

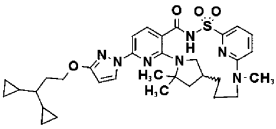
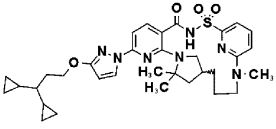
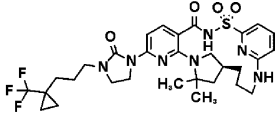
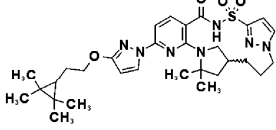
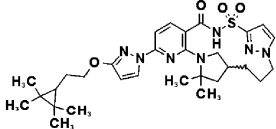
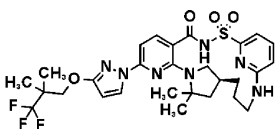
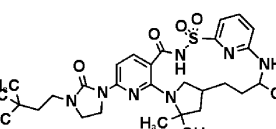
171		+++	+++
172		++	+++
173		+++	+++
174			
175		+++	+++
176		+++	+++
177		++	+++

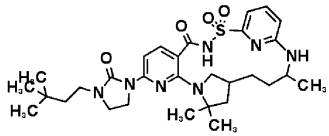
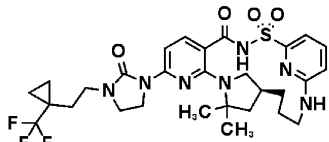
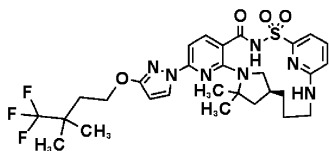
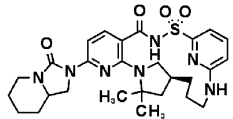
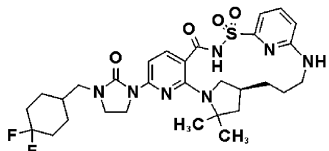
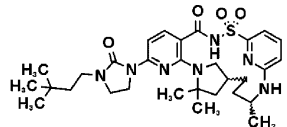
178		+++	+++
179		++	+++
180		+++	+++
181		++	++
182		++	+++
183		++	+++
184		+	++

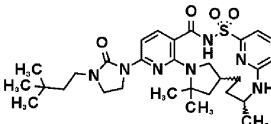
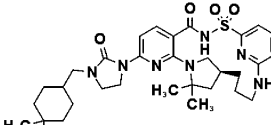
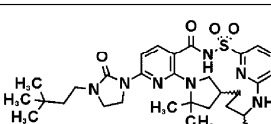
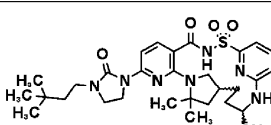
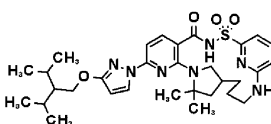
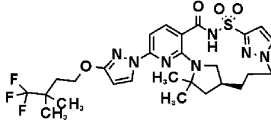
185		+++	+++
186		+	+++
187		+++	+++
188		+++	+++
189		+++	+++
190		++	+++

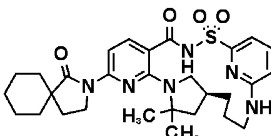
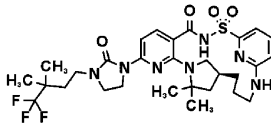
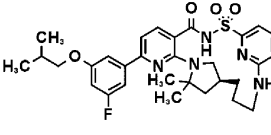
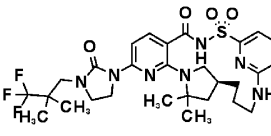
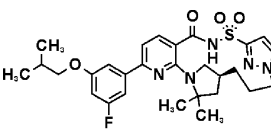
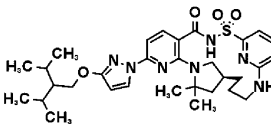
191		++	+++
192		+++	+++
193		+++	+++
194		++	+++
195		+++	+++
196		++	++

197		+++	+++
198		HO	HO
199		++	+++
200		+	+++
201		+	+
202		++	+++

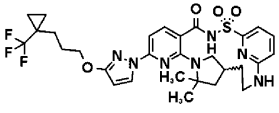
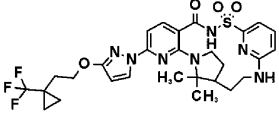
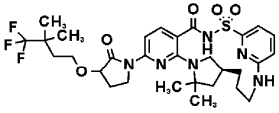
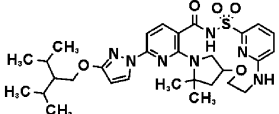
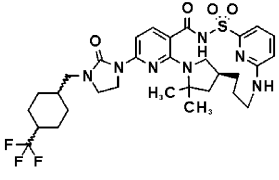
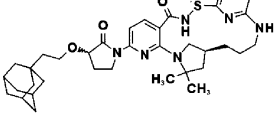
203		+++	+++
204		+	+
205		+++	+++
206		+	+++
207		+++	+++
208		+++	+++
209		++	+++

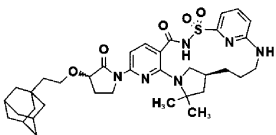
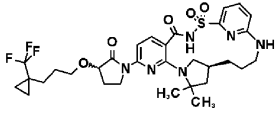
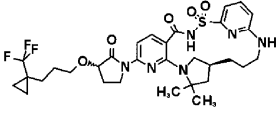
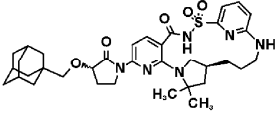
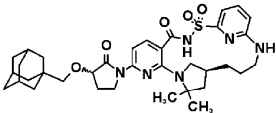
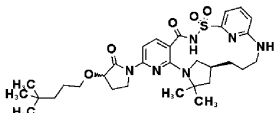
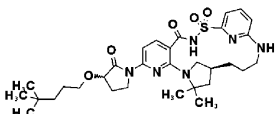
210		++	+++
211		++	+++
212		+++	+++
213		+	+
214		++	+++
215		+	+

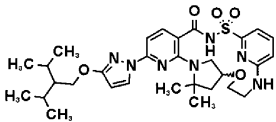
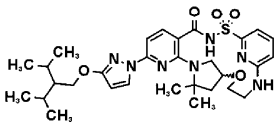
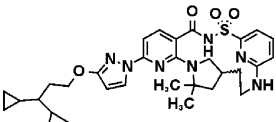
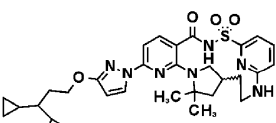
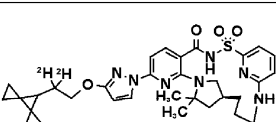
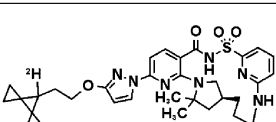
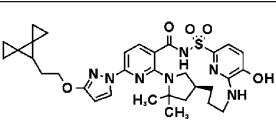
216		+++	+++
217		++	+++
218		+	+
219		++	+++
220		+++	+++
221		+++	+++

222		++	+++
223		+++	+++
224		+++	+++
225		++	+++
226		++	+++
227		+++	+++

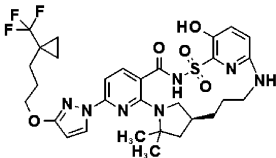
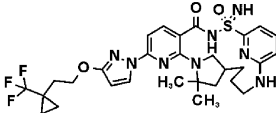
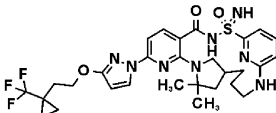
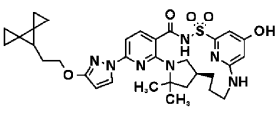
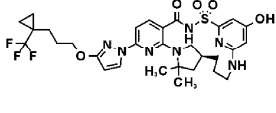
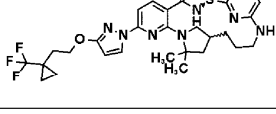
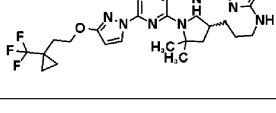
228		++	+++
229		++	+++
230		+	+++
231		+++	+++
232		+	+
233		HO	HO
234		++	+++

235		+++	+++
236		+	+
237		+++	+++
238		+++	+++
239		+	+++
240		++	+++

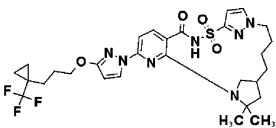
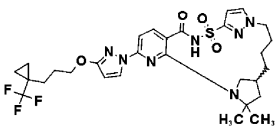
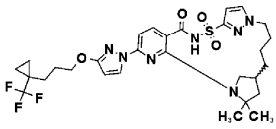
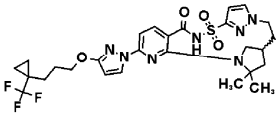
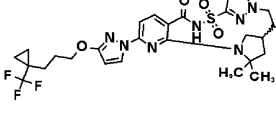
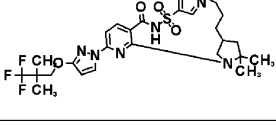
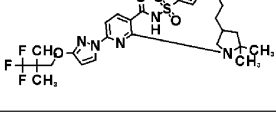
241		++	+++
242		++	+++
243		+++	+++
244		++	+++
245		+++	+++
246		++	+++
247		+++	+++

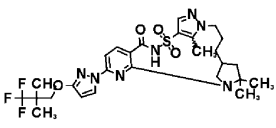
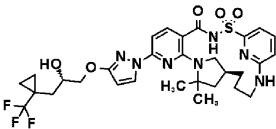
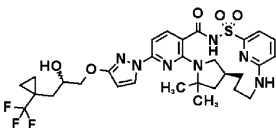
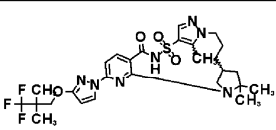
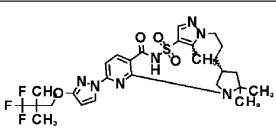
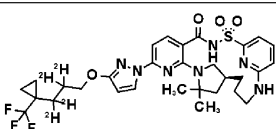
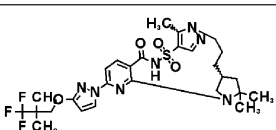
248		++	+++
249		+++	+++
250		++	+++
251		++	+++
252		+++	+++
253		+++	+++
254		++	+++

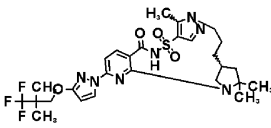
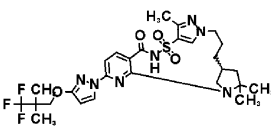
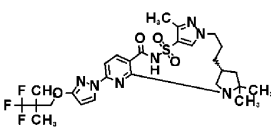
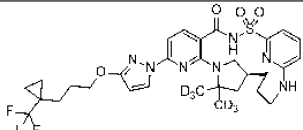
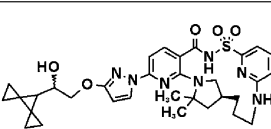
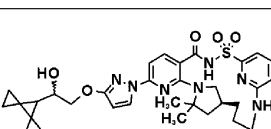
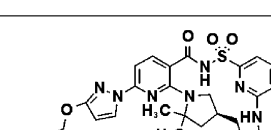
255		++	+++
256		++	+
257		+++	+++
258		+++	+++
259		+++	+++
260		+++	+++

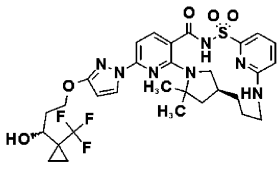
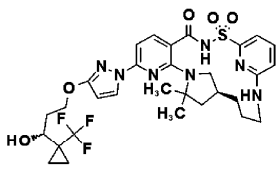
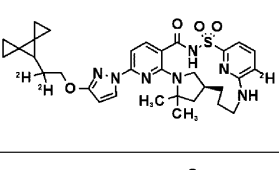
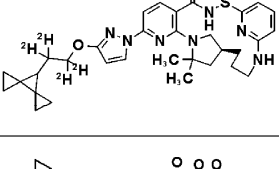
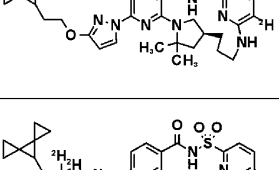
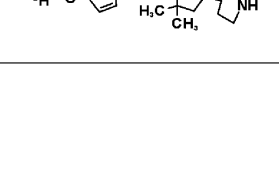
261		++	+++
262		+++	+++
263		++	+++
264		+++	+++
265		+++	+++
266		++	+++
267		+++	+++

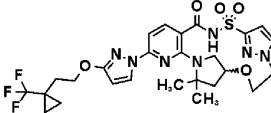
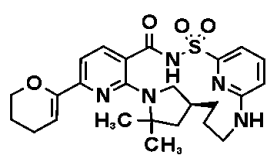
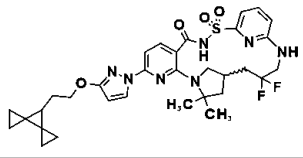
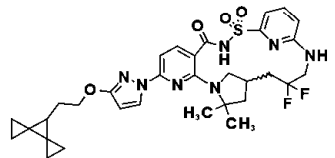
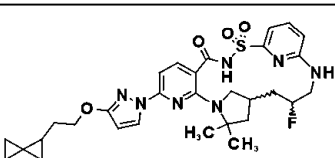
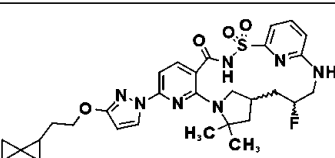
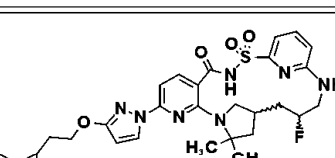
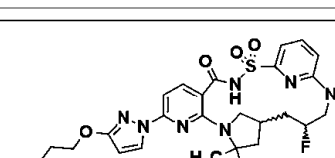
268		++	+
269		+++	+++
270		+++	+++
271		+++	+++
272		+	+
273		+	+++
274		+++	+++

275		++	++
276		++	+++
277		+	+
278		+	+
279		++	+++
280		++	+++
281		+	++

282		+	+
283		+++	+++
284		+++	+++
285		+	+++
286		+	+++
287		++	+++
288		+	++

289		++	+++
290		+	+
291		++	+++
292		+++	+++
293		+++	+++
294		+++	++
295		++	+++

296		+++	+++
297		+++	+++
298		+++	+++
299		HO	HO
300		+++	+++
301		+++	+++

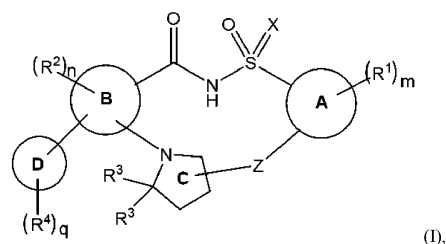
302		+	+
303		+++	+++
304		+++	+++
305		+	+
306		+++	+++
307		+	+
308		+	+++
309		+++	+++

Другие варианты осуществления

Вышеизложенное обсуждение раскрывает и описывает только примерные варианты осуществления данного изобретения. Специалист в данной области техники легко поймет из такого обсуждения и из прилагаемых графических материалов и формулы изобретения, что в них могут быть внесены различные изменения, модификации и вариации, не выходящие за рамки сущности и объема этого изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

кольцо А представляет собой фенил, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

кольцо В представляет собой пиридиныльное кольцо;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

X представляет собой O, NH или N(C₁-C₄-алкил);

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R³ представляет собой метил;

каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и -(Y)_k-R⁷ групп, или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1, 2, 3 или 4; и

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, галогенов, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-алкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп;

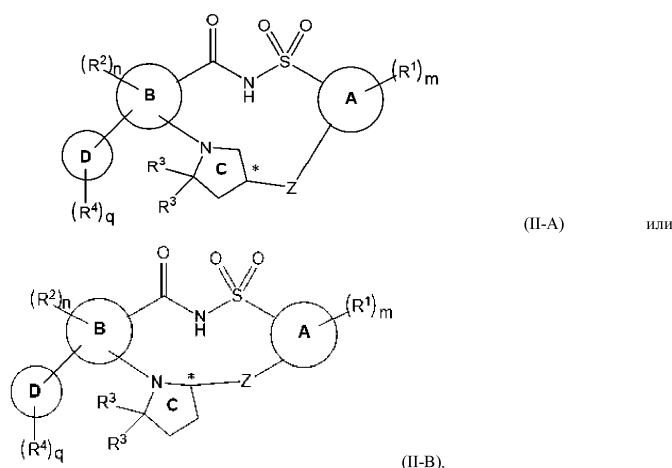
где каждое 5-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо включает 1-4 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S;

где каждое 6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо включает 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S; и

где каждое гетероциклическое кольцо представляет собой неароматическое кольцо.

2. Соединение по п.1, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное

любого из вышеперечисленных, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы II-A или II-B:



его фармацевтически приемлемую соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный *, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо A представляет собой фенил, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

кольцо B представляет собой пиридиныльное кольцо;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R^1 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R^3 представляет собой метил;

каждый R^4 независимо выбран из галогенов, гидроксильной группы, оксо группы, циано группы и $-(Y)_k-R^7$ групп, или необязательно два R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и $-NR^a$ - групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1, 2, 3 или 4;

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

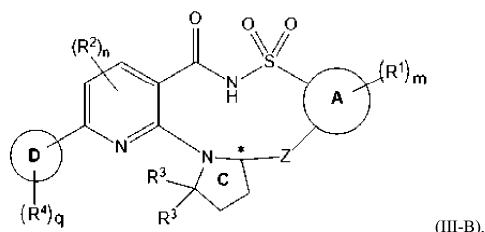
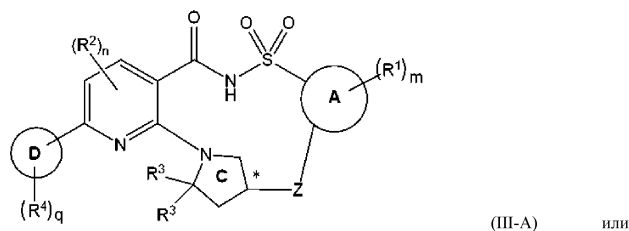
r равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, -O- и $-NR^b$ - групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

3. Соединение по п.1, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором соединение формулы I представляет собой соединение формулы III-A или III-B:



его фармацевтически приемлемую соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный *, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо A представляет собой фенил, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R^1 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R^3 представляет собой метил;

каждый R^4 независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и $-(Y)_k-R^7$ групп или необязательно два R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и $-NR^a$ - групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_г, где

г равно 3, 4 или 5;

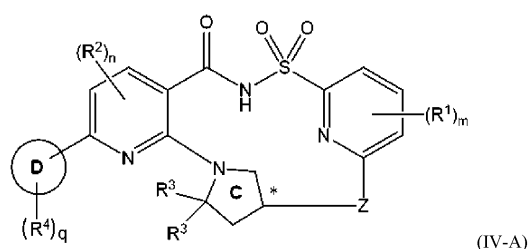
каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, -O- и $-NR^b$ - групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

4. Соединение по п.1, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное

любого из вышеперечисленных, в котором соединение формулы I представляет собой соединение формулы IV-A:



его фармацевтически приемлемую соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный *, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R³ представляет собой метил;

каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и -(Y)ₖ-R⁷ групп, или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NRᵃ- групп, где гетероатом в -(Y)ₖ-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)ₖ-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃-5-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃-5-циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый Rᵃ независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)ᵣ, где

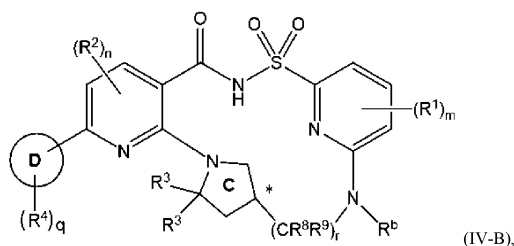
r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп, -O- и -NRᵇ- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый Rᵇ независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

5. Соединение по п.1, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором соединение формулы I представляет собой соединение формулы IV-B:



его фармацевтически приемлемую соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных

одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, где k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅-циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов;

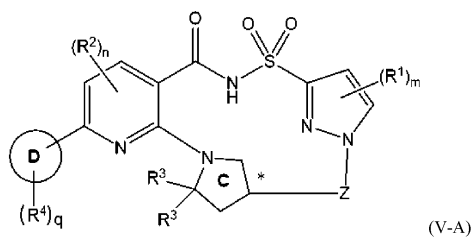
q равно 1 или 2;

г равно 3 или 4;

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

7. Соединение по п.1, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы V-A:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный *, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R³ представляет собой метил;

каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и -(Y)_k-R⁷ групп, или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅-циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-

галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

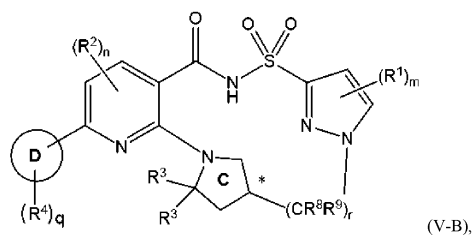
r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

8. Соединение по п.1, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором соединение формулы I представляет собой соединение формулы V-B:



его фармацевтически приемлемую соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный *, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R³ представляет собой метил;

каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и -(Y)_k-R⁷ групп, или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅-циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

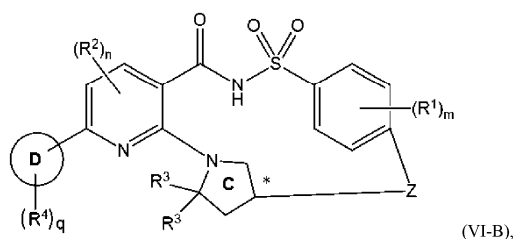
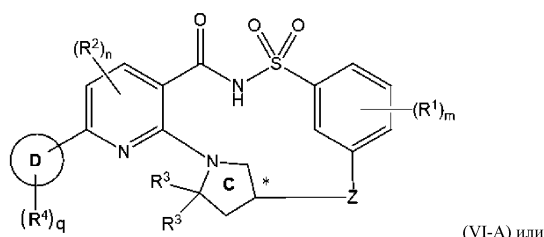
R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃₋₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

r равно 3, 4 или 5; и

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп.

9. Соединение по п.1, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором соединение формулы I представляет собой соединение формулы VI-A или VI-B:



его фармацевтически приемлемую соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный *, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R^1 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R^3 представляет собой метил;

каждый R^4 независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и $-(Y)_k-R^7$ групп, или необязательно два R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и $C_{3,5}$ -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют $C_{3,5}$ -циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

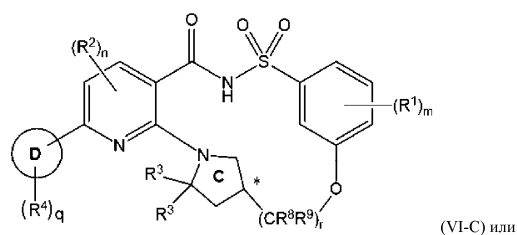
r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

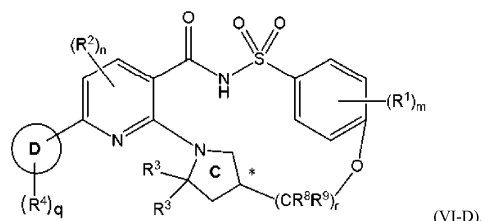
каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп.

10. Соединение по п.1, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором соединение формулы I представляет собой соединение формулы VI-C или VI-D:



(VI-C) или



(VI-D),

его фармацевтически приемлемую соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, где

углерод, помеченный *, имеет S-стереохимию или R-стереохимию;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

каждый R^1 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -алкоксильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R^3 представляет собой метил;

каждый R^4 независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и $-(Y)_k-R^7$ групп, или необязательно два R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и $-NR^a$ - групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} -циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} -циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1 или 2;

r равно 3 или 4; и

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп.

11. Соединение по любому из пп.1-3, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором кольцо A представляет собой фенильное кольцо, пиридинное кольцо или пирозолильное кольцо, где кольцо A необязательно замещено $(R^1)_m$.

12. Соединение по любому из пп.1-11, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором каждый R^1 независимо выбран из дейтерия, C_1 - C_2 -алкильных групп и гидроксильной группы, и m равно 0 или 1.

13. Соединение по любому из пп.1-11, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором n равно 0.

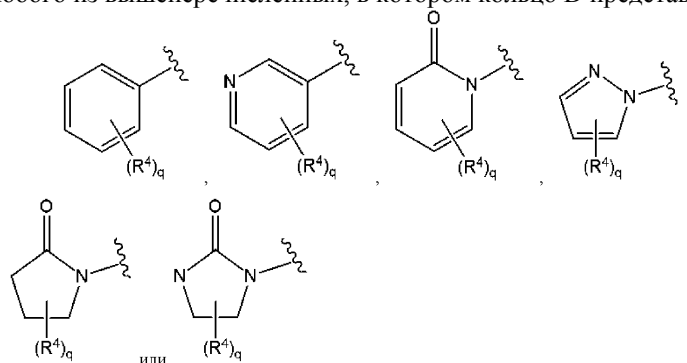
14. Соединение по любому из пп.1-5 и 7-10, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором кольцо D представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное $(R^4)_q$.

15. Соединение по п.1, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором кольцо D представляет собой фенильное кольцо, пиридиновое кольцо, пиразолильное кольцо, имидазолидиновое кольцо, пирролидиновое кольцо или пиридиновое кольцо, где кольцо D замещено $(R^4)_q$.

16. Соединение по п.1 или 5, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором кольцо D представляет собой пиразолильное кольцо или пиридиновое кольцо, где кольцо D замещено $(R^4)_q$.

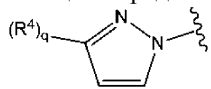
17. Соединение по любому из пп.3-5 и 7-10, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором кольцо D представляет собой пиразолильное кольцо, где кольцо D замещено $(R^4)_q$.

18. Соединение по любому из пп.1-5 и 7-10, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором кольцо D представляет собой



где  указывает на точку присоединения кольца D к кольцу B.

19. Соединение по п.18, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором кольцо D представляет собой



где  указывает на точку присоединения кольца D к кольцу B.

20. Соединение по любому из пп.1-19, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором каждый R^4 независимо выбран из оксогруппы или групп $-(Y)_k-R^7$, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$ и где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅-циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅-циклоалкильную группу;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов.

21. Соединение по любому из пп.1-19, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором каждый R^4 независимо выбран из оксогруппы или групп $-(Y)_k-R^7$, где

k равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$ и где

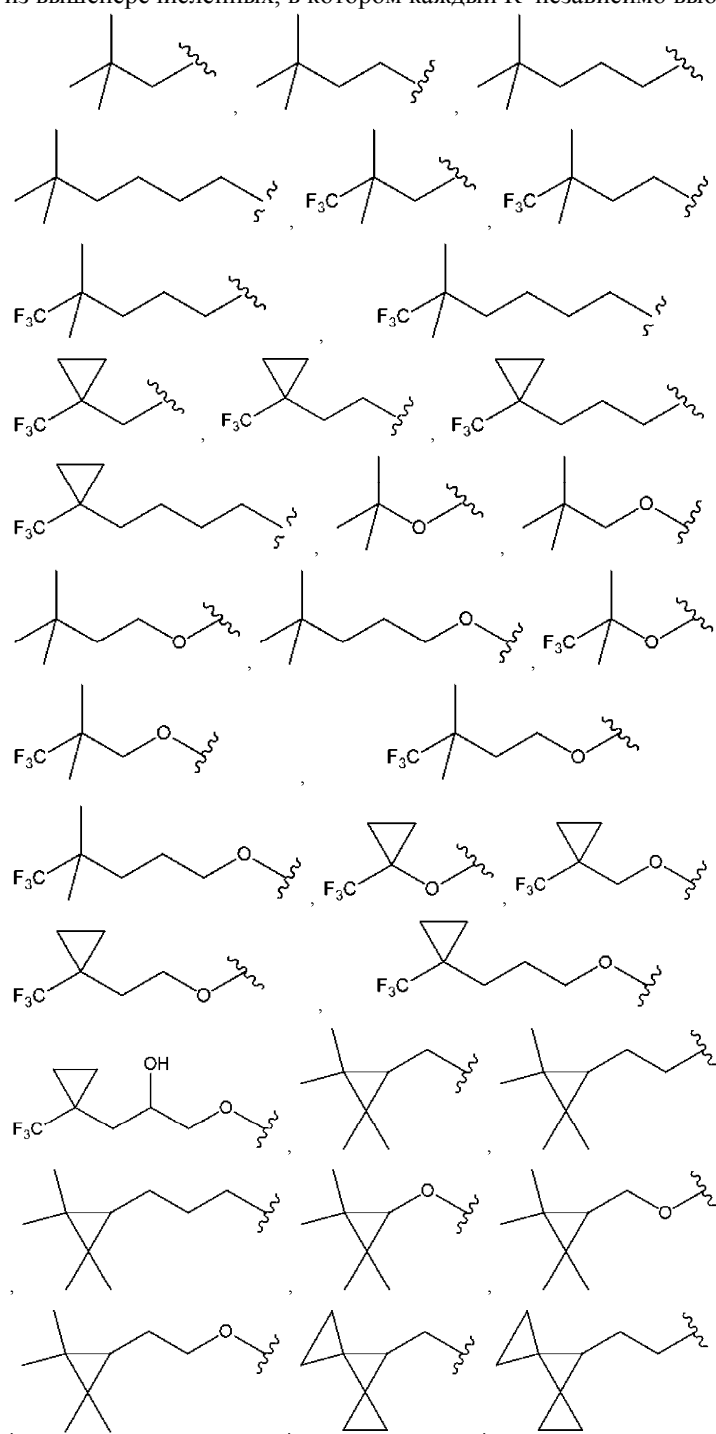
каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C₃₋₅-циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃₋₅-циклоалкильную группу или оксо;

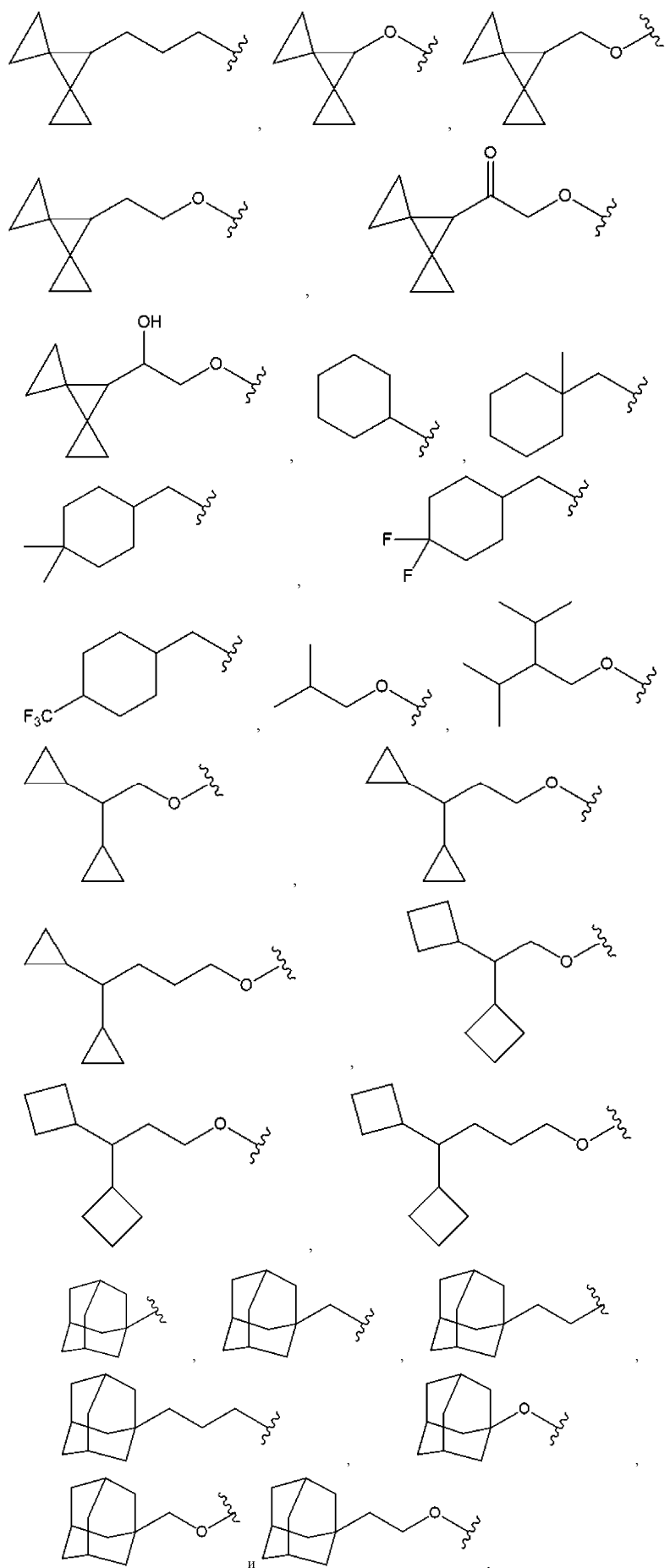
каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов.

22. Соединение по любому из пп.1-21, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором каждый R^4 независимо выбран из





где  указывает на точку присоединения R⁴ к кольцу D.

23. Соединение по любому из пп.1-20 и 22, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором k равно 3, 4, 5 или 6.

24. Соединение по любому из пп.1-23, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором q равно 1.

25. Соединение по любому из пп.1-4, 7, 9 и 11-24, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором Z представляет собой двухвалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z и где

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

26. Соединение по любому из пп.1-4, 7, 9 и 11-24, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором Z представляет собой двухвалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, и:

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и метила.

27. Соединение по любому из пп.1-4, 7, 9 и 11-24, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором Z представляет собой двухвалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z и где

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b представляет собой водород.

28. Соединение по любому из пп.1-4, 7, 9 и 11-24, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором Z представляет собой двухвалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 3, 4 или 5;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R⁸ и R⁹ представляет собой водород; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

29. Соединение по любому из пп.1-28, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором каждый R³ независимо представляет собой CD₃.

30. Соединение по п.5 или 6, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором

r равно 3 или 4;

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп.

31. Соединение по п.5 или 6, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором

r равно 3 или 4;

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода и дейтерия; и

каждый R^b представляет собой водород.

32. Соединение по п.6, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором

r равно 3 или 4; и

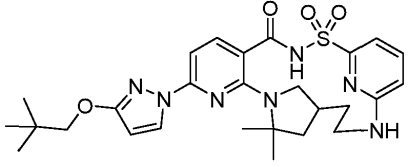
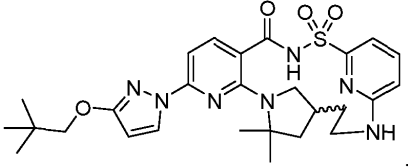
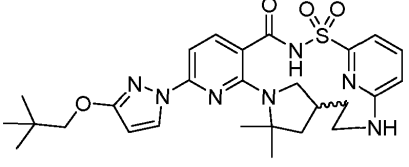
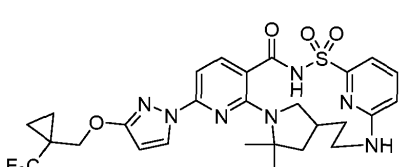
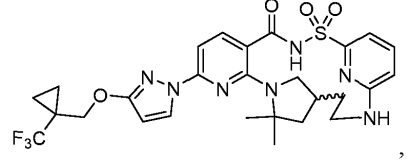
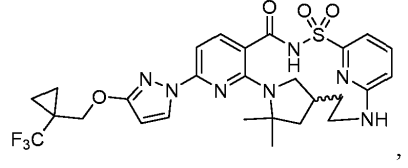
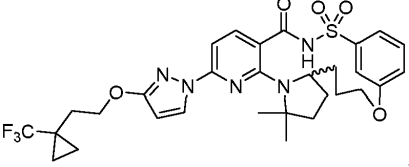
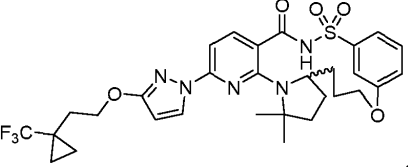
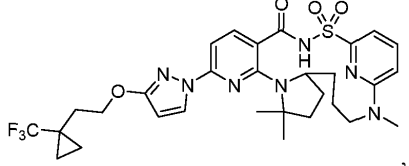
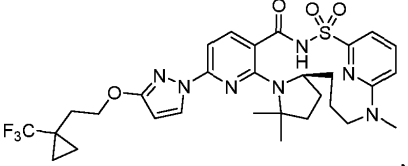
каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода и дейтерия.

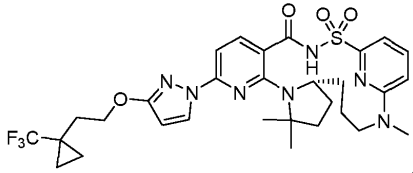
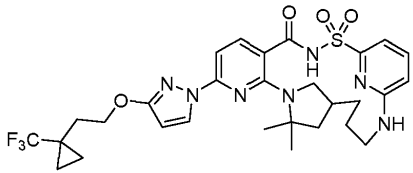
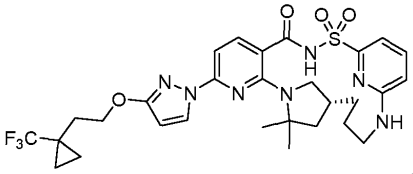
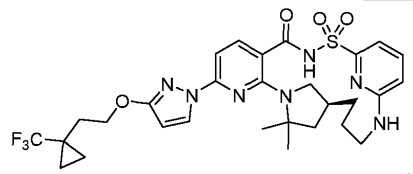
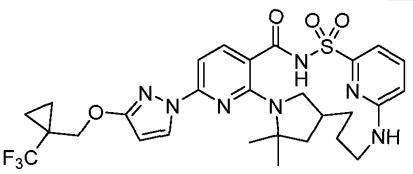
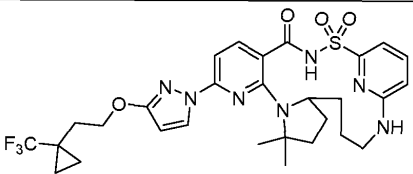
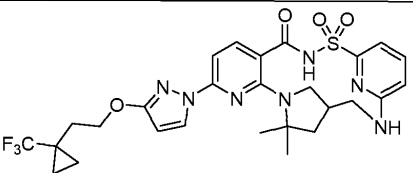
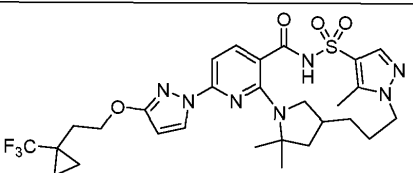
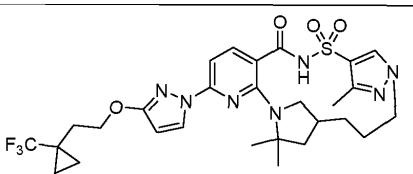
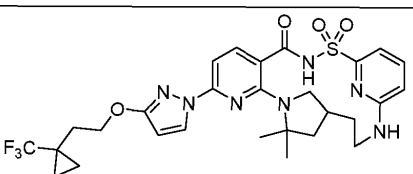
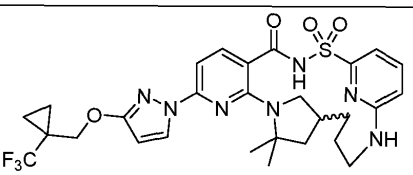
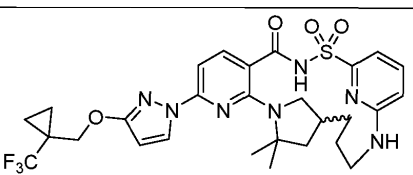
33. Соединение по п.6, его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, в котором

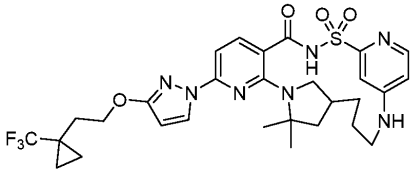
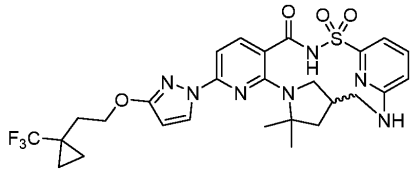
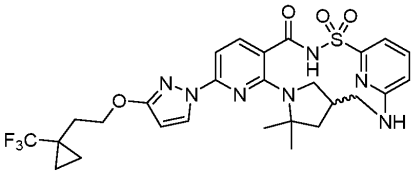
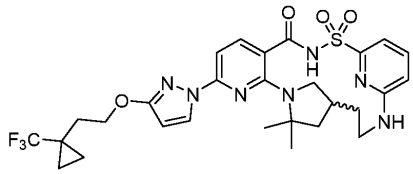
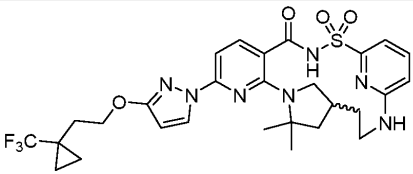
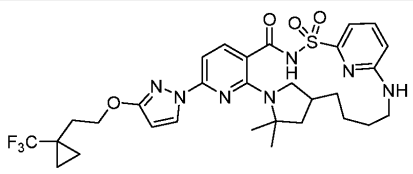
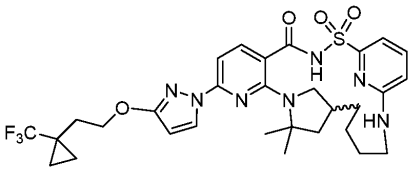
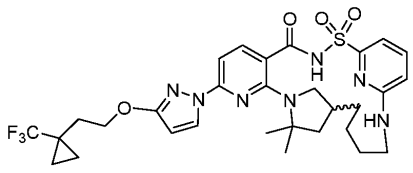
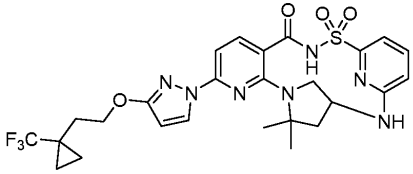
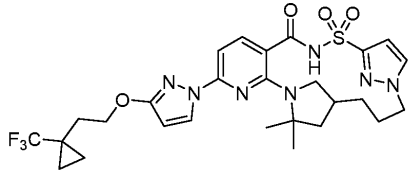
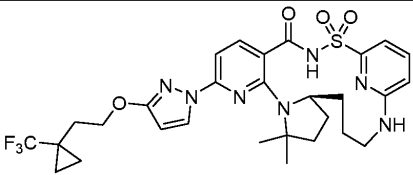
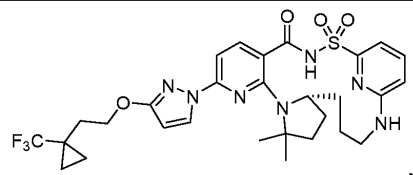
r равно 3 или 4; и

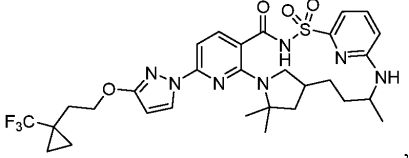
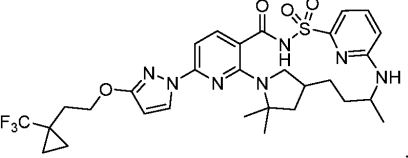
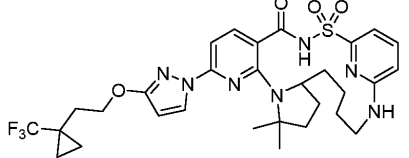
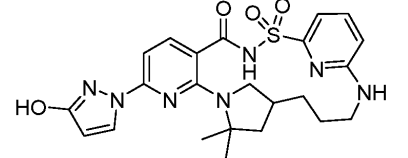
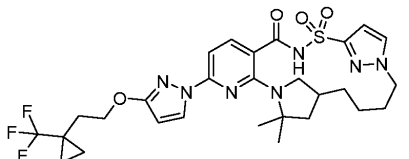
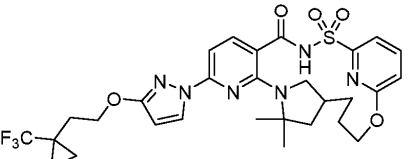
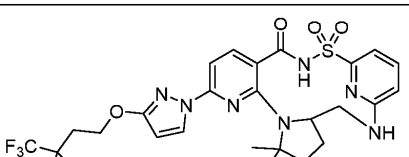
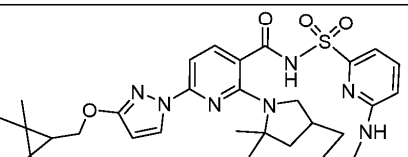
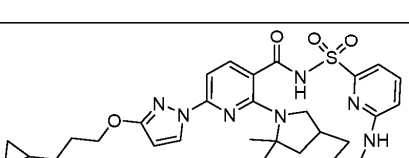
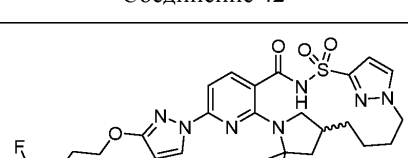
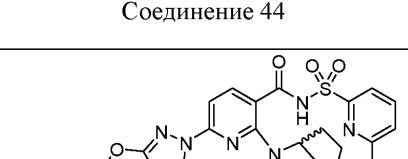
каждый R⁸ и R⁹ представляет собой водород.

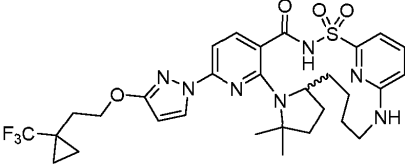
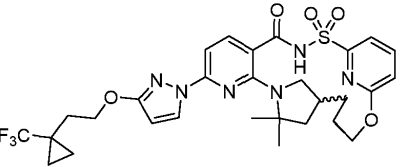
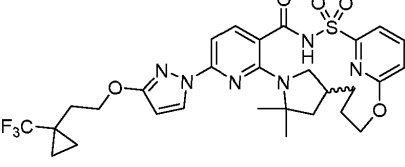
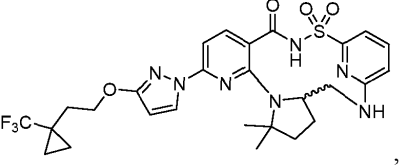
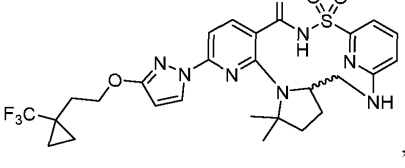
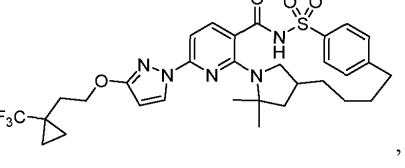
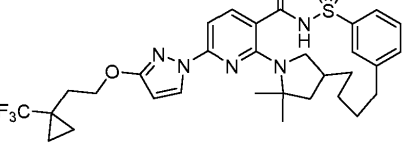
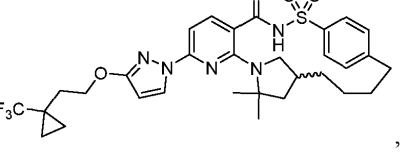
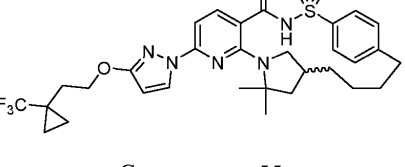
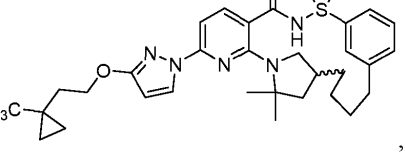
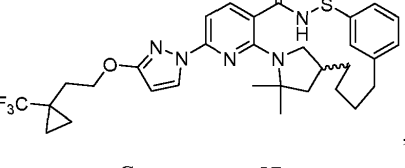
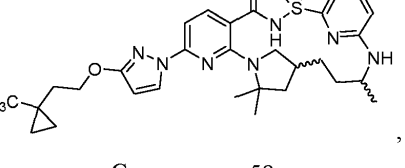
34. Соединение, выбранное из:

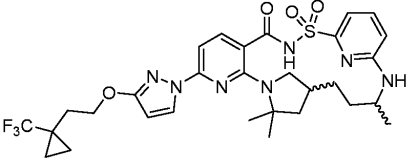
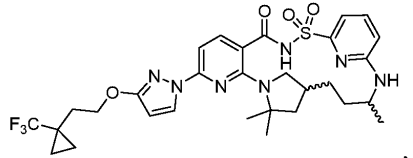
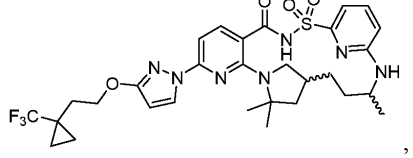
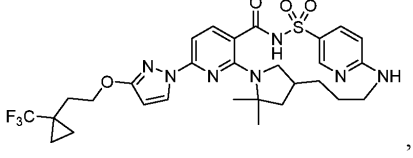
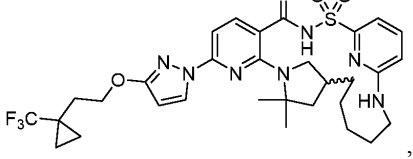
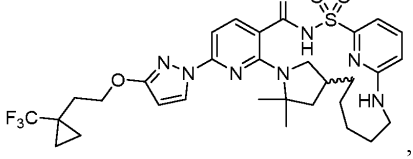
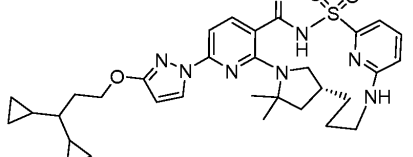
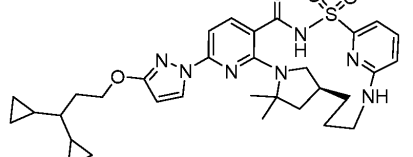
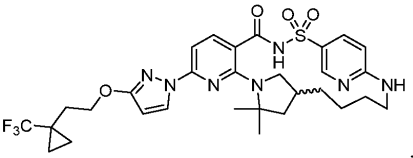
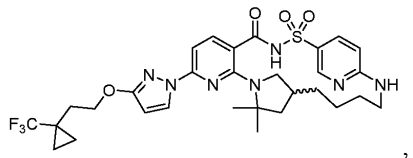
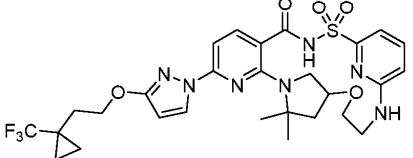
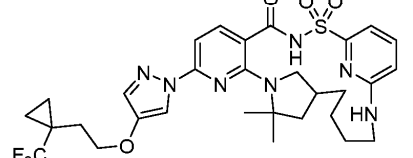
 Соединение 1	 Соединение 2
 энантиомер 2 Соединение 3	 Соединение 4
 Соединение 5	 Соединение 6
 Соединение 7	 Соединение 8
 Соединение 9	 Соединение 10

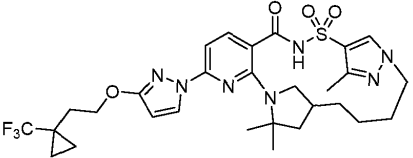
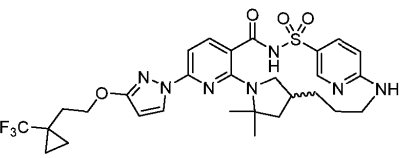
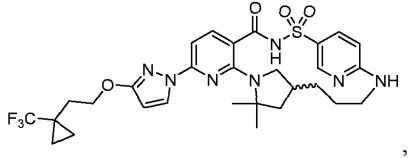
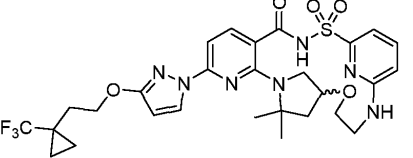
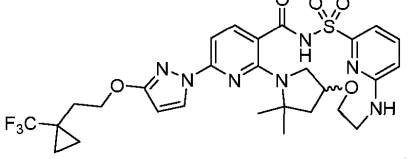
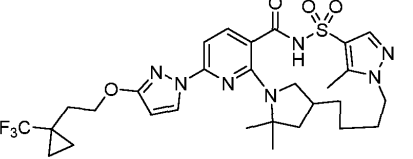
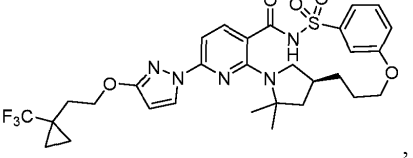
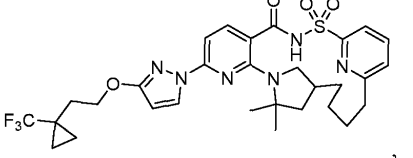
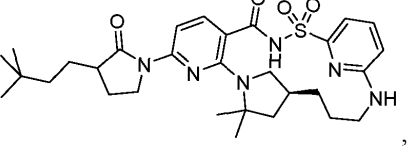
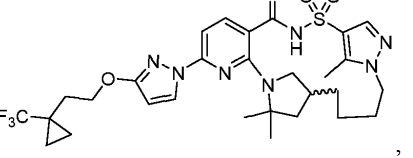
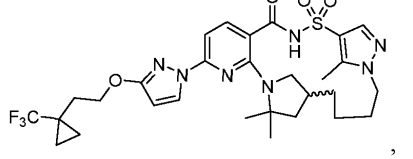
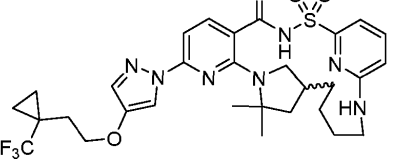
 Соединение 11	 Соединение 12
 Соединение 13	 Соединение 14
 Соединение 15	 Соединение 16
 Соединение 17	 Соединение 18
 Соединение 19	 Соединение 20
 Соединение 21	 Соединение 22

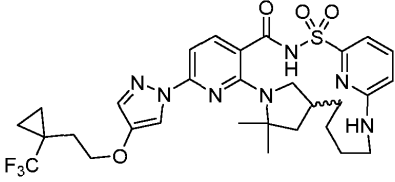
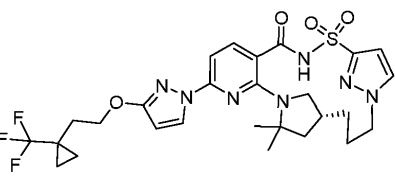
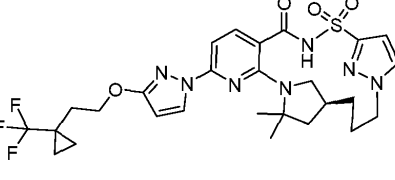
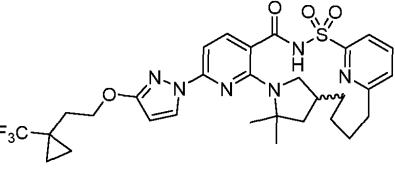
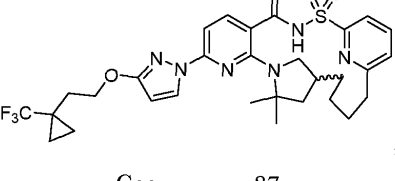
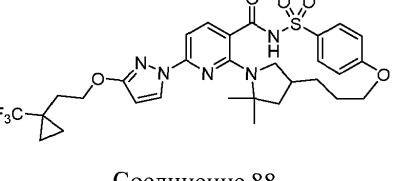
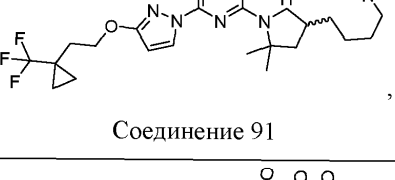
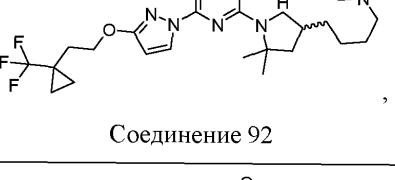
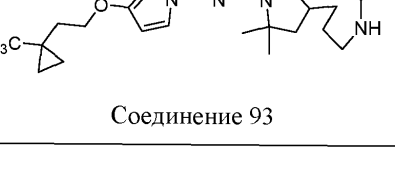
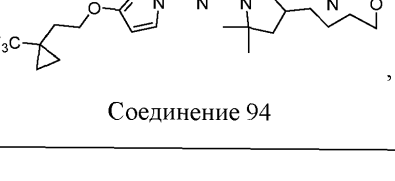
 Соединение 23	 Соединение 24
 Соединение 25	 Соединение 26
 Соединение 27	 Соединение 28
 Соединение 29	 Соединение 30
 Соединение 31	 Соединение 32
 Соединение 33	 Соединение 34

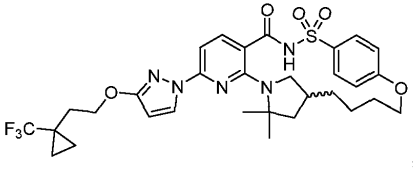
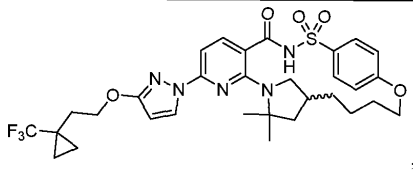
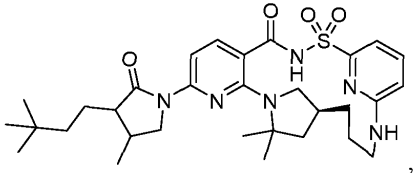
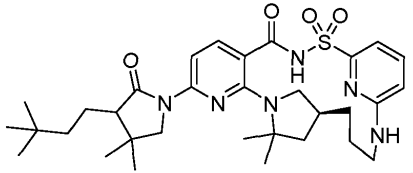
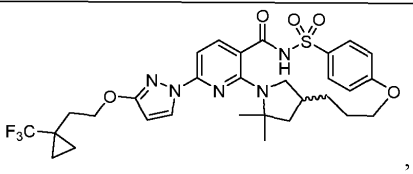
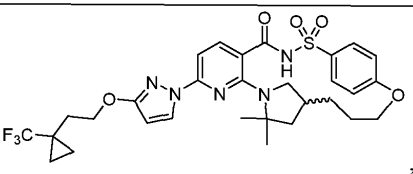
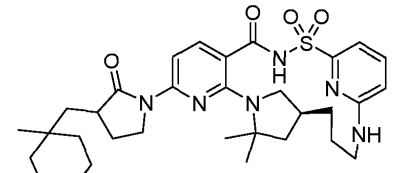
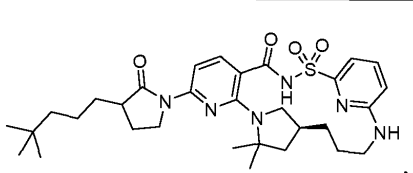
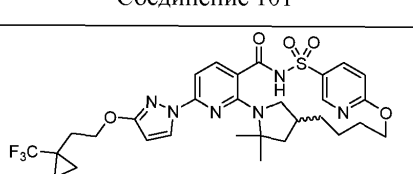
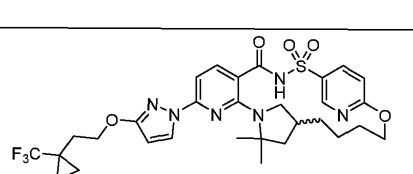
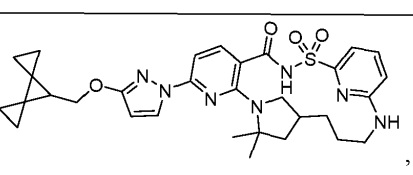
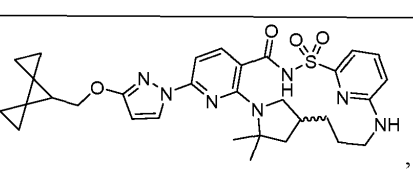
 Соединение 35	 Соединение 36
 Соединение 37	 Соединение 38
 Соединение 39	 Соединение 40
 Соединение 41	 Соединение 42
 Соединение 43	 энантиомер 1 Соединение 44
 Соединение 45	 Соединение 46

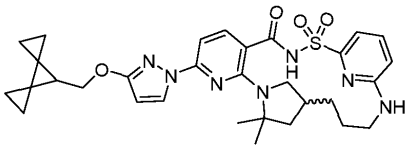
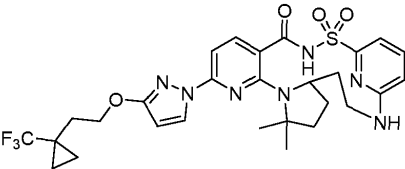
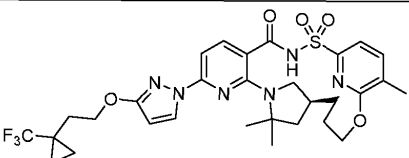
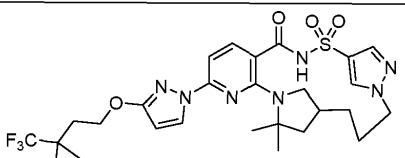
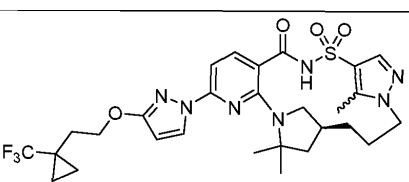
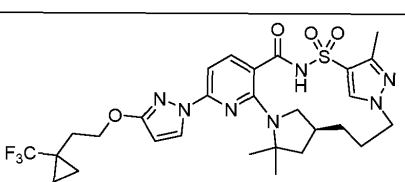
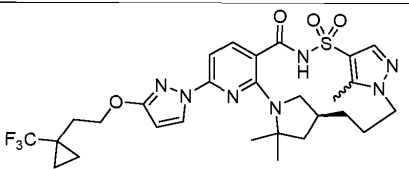
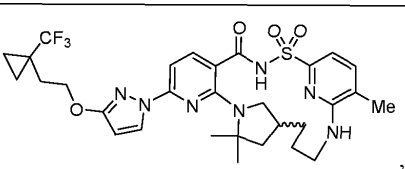
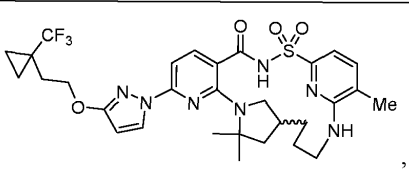
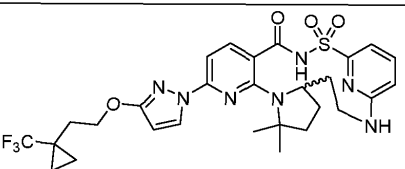
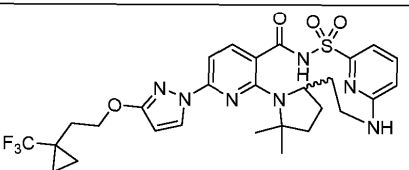
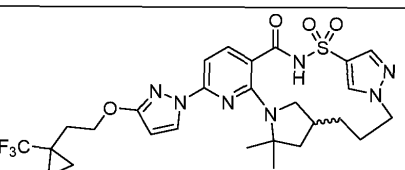
 Соединение 47	 Соединение 48
 Соединение 49	 Соединение 50
 Соединение 51	 Соединение 52
 Соединение 53	 Соединение 54
 Соединение 55	 Соединение 56
 Соединение 57	 Соединение 58

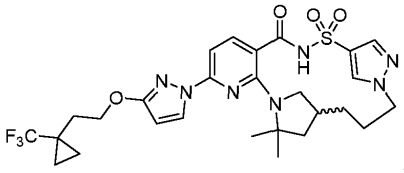
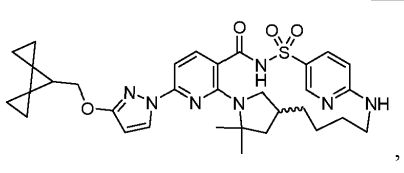
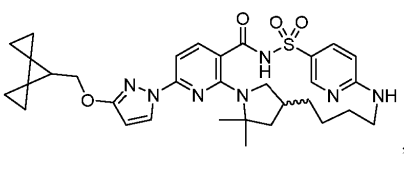
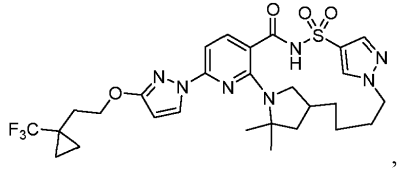
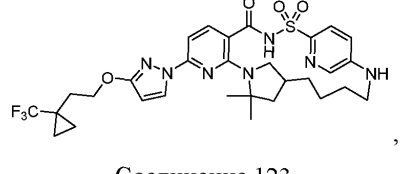
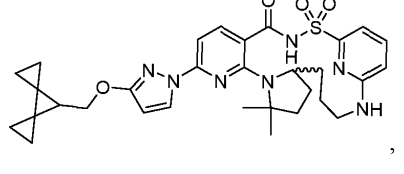
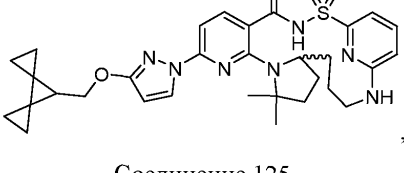
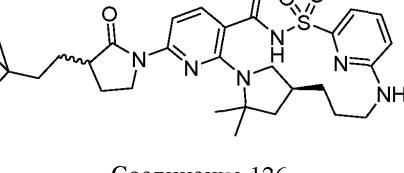
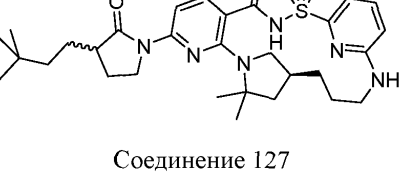
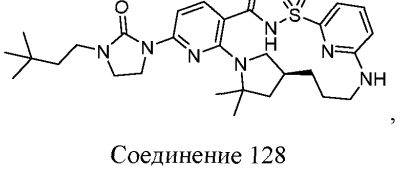
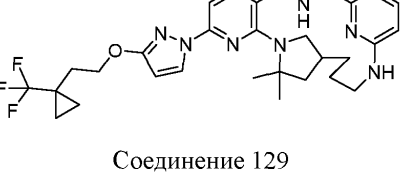
 Соединение 59	 Соединение 60
 Соединение 61	 Соединение 62
 Соединение 63	 Соединение 64
 Соединение 65	 Соединение 66
 Соединение 67	 Соединение 68
 Соединение 69	 Соединение 70

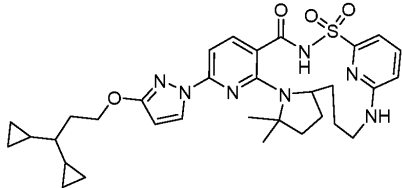
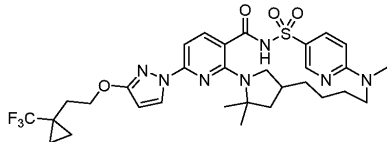
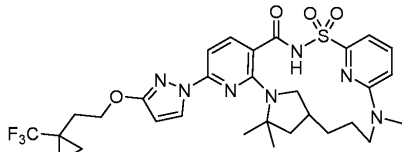
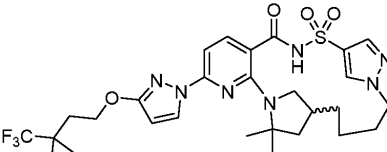
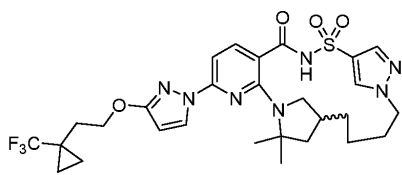
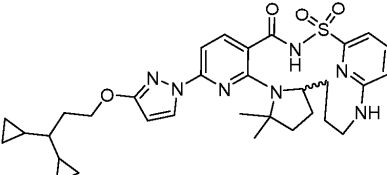
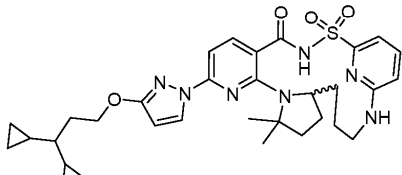
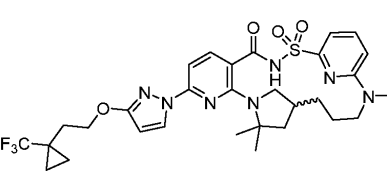
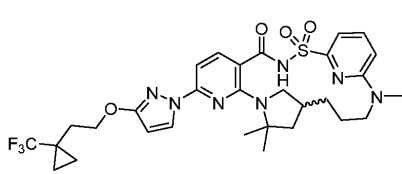
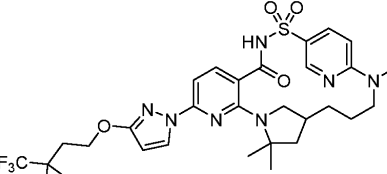
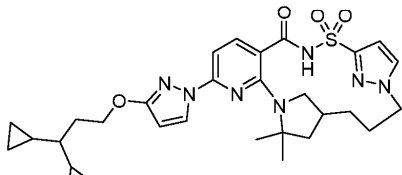
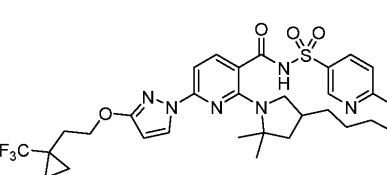
 Соединение 71	 Соединение 72
 Соединение 73	 Соединение 74
 Соединение 75	 Соединение 76
 Соединение 77	 Соединение 78
 Соединение 79	 Соединение 80
 Соединение 81	 Соединение 82

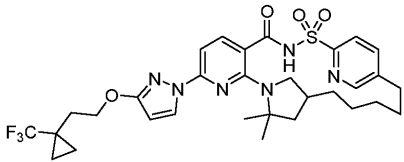
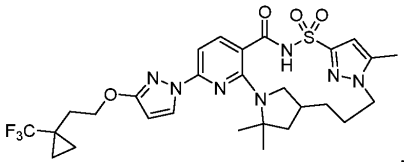
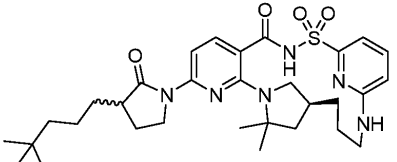
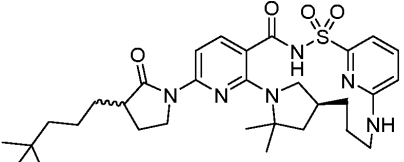
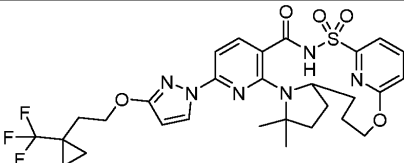
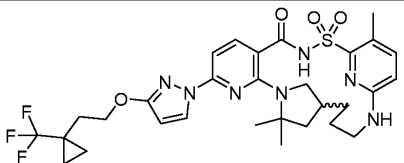
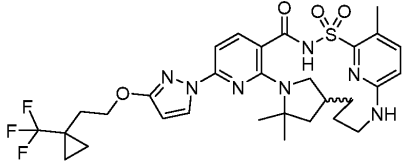
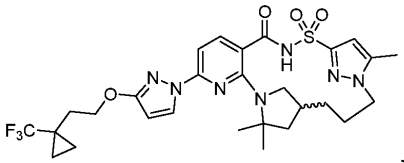
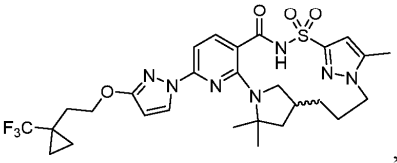
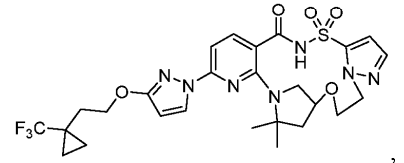
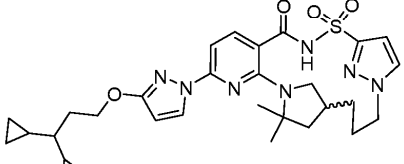
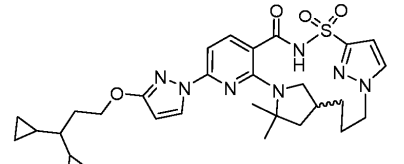
 Соединение 83	 Соединение 84
 Соединение 85	 Соединение 86
 Соединение 87	 Соединение 88
 Соединение 89	 Соединение 90
 Соединение 91	 Соединение 92
 Соединение 93	 Соединение 94

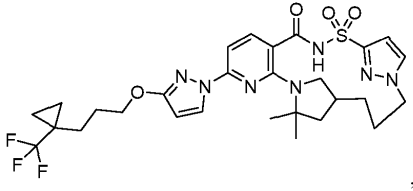
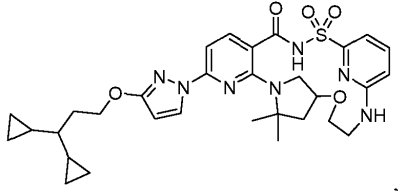
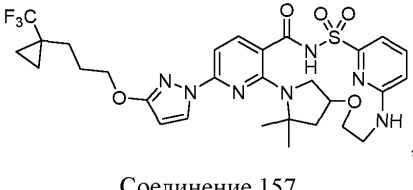
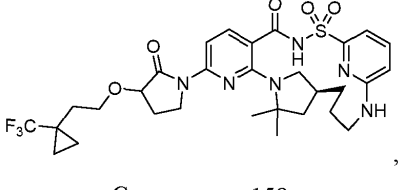
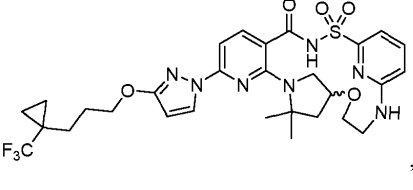
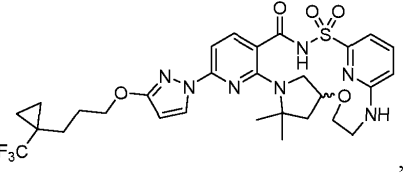
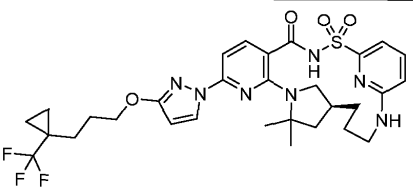
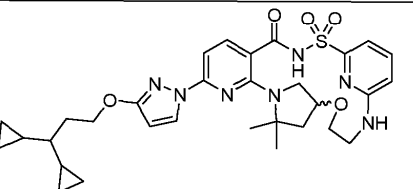
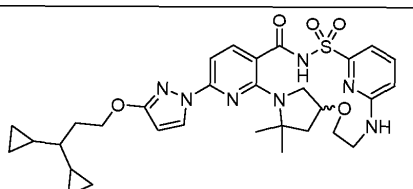
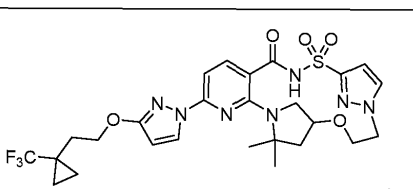
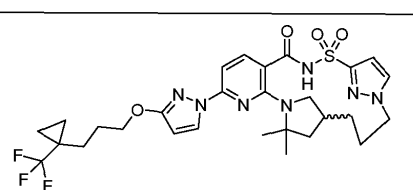
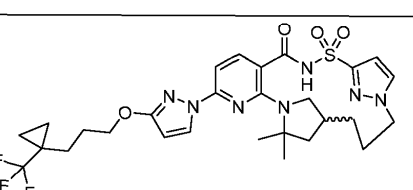
 Соединение 95	 Соединение 96
 Соединение 97	 Соединение 98
 Соединение 99	 Соединение 100
 Соединение 101	 Соединение 102
 Соединение 103	 Соединение 104
 Соединение 105	 Соединение 106

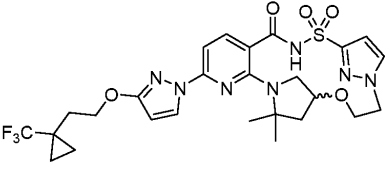
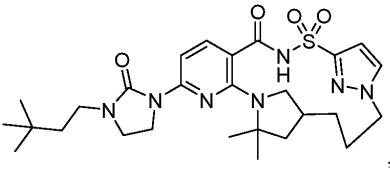
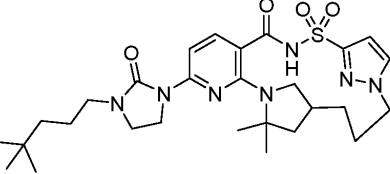
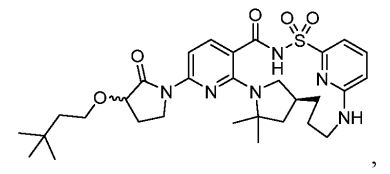
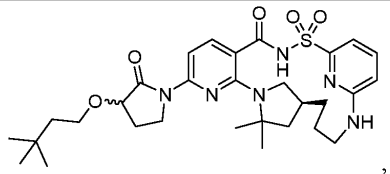
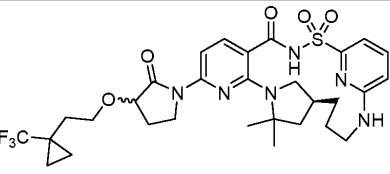
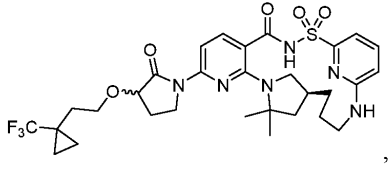
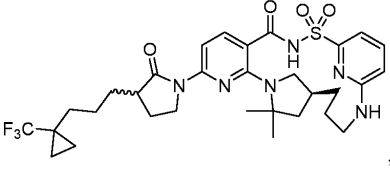
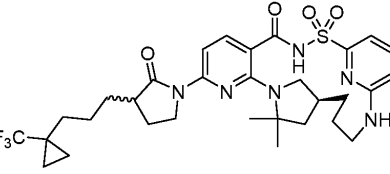
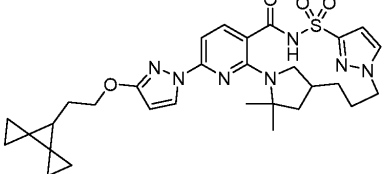
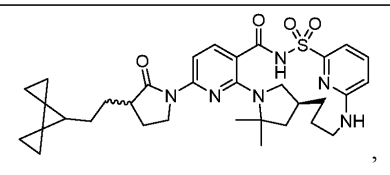
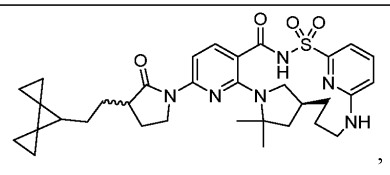
 Соединение 107	 Соединение 108
 Соединение 109	 Соединение 110
 Соединение 111	 Соединение 112
 Соединение 113	 Соединение 114
 Соединение 115	 Соединение 116
 Соединение 117	 Соединение 118

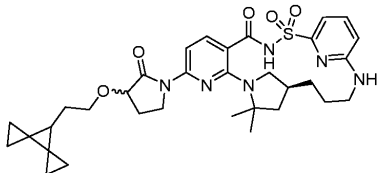
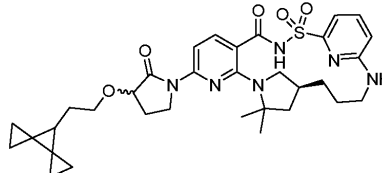
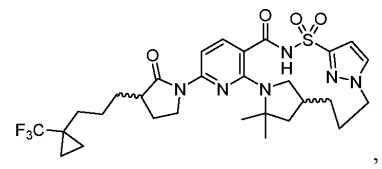
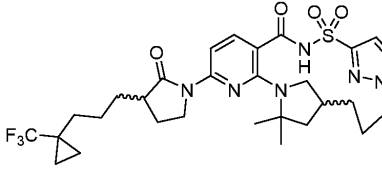
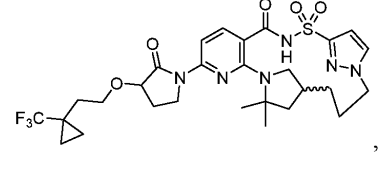
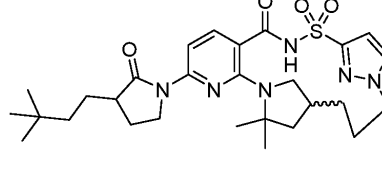
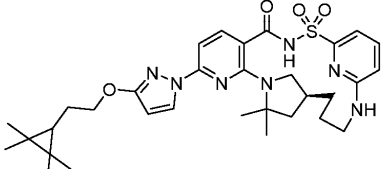
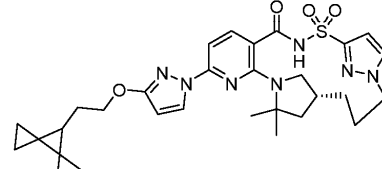
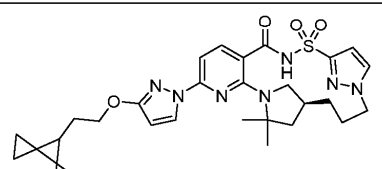
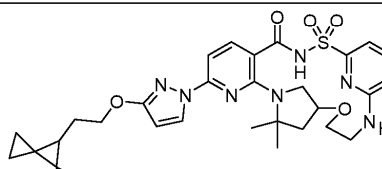
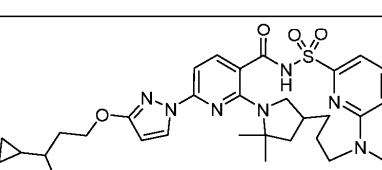
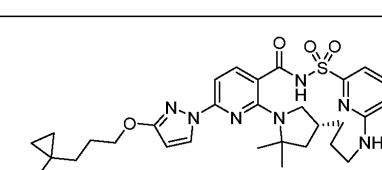
 Соединение 119	 Соединение 120
 Соединение 121	 Соединение 122
 Соединение 123	 Соединение 124
 Соединение 125	 Соединение 126
 Соединение 127	 Соединение 128
 Соединение 129	 Соединение 130

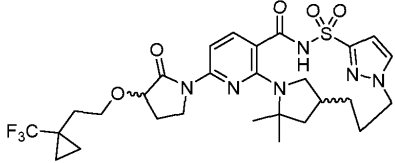
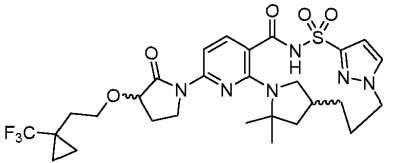
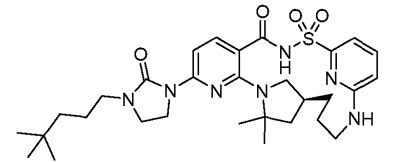
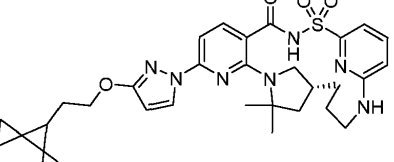
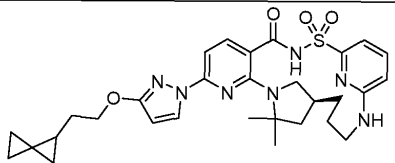
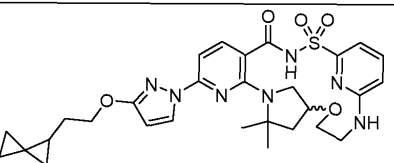
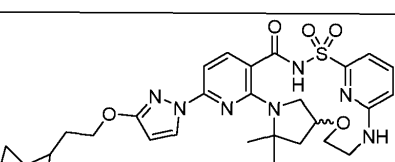
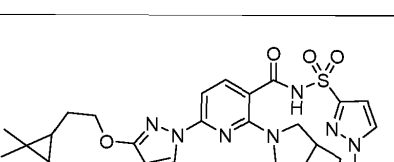
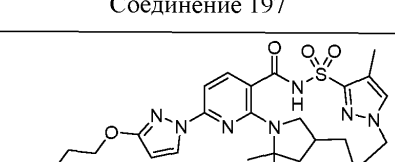
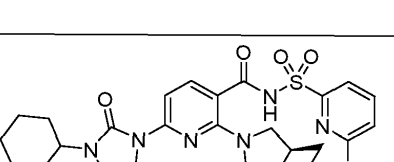
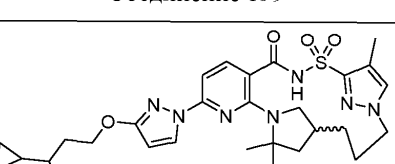
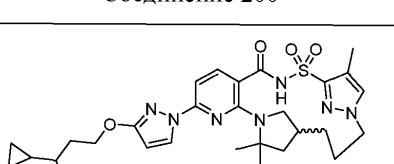
 Соединение 131	 Соединение 132
 Соединение 133	 Соединение 134
 Соединение 135	 Соединение 136
 Соединение 137	 Соединение 138
 Соединение 139	 Соединение 140
 Соединение 141	 Соединение 142

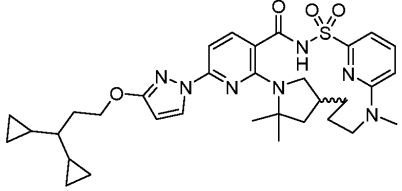
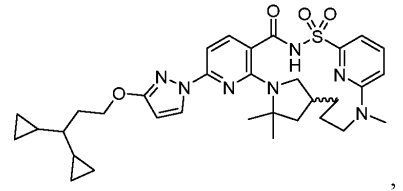
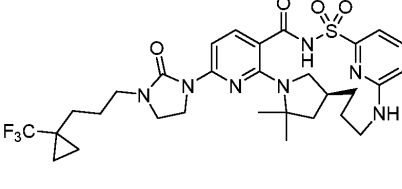
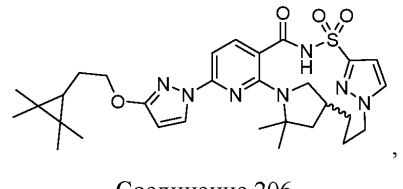
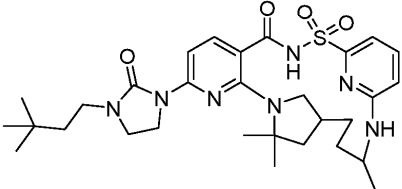
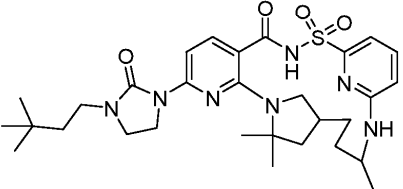
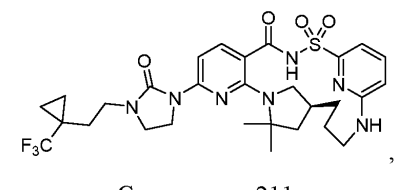
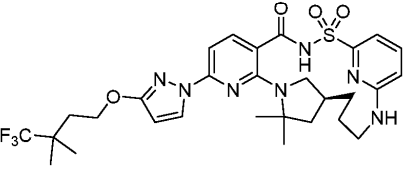
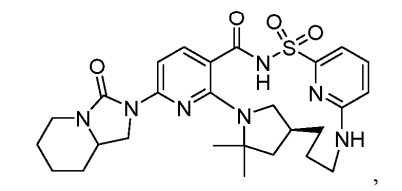
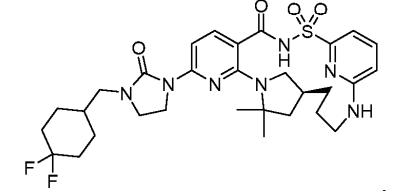
 Соединение 143	 Соединение 144
 Соединение 145	 Соединение 146
 Соединение 147	 Соединение 148
 Соединение 149	 Соединение 150
 Соединение 151	 Соединение 152
 Соединение 153	 Соединение 154

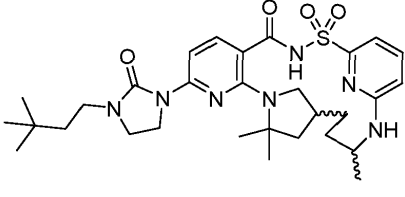
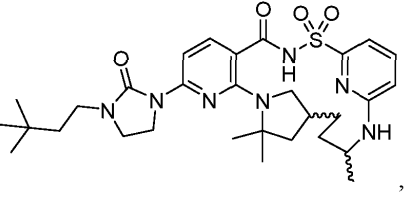
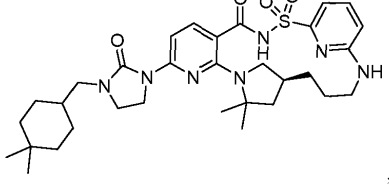
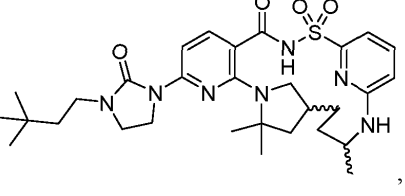
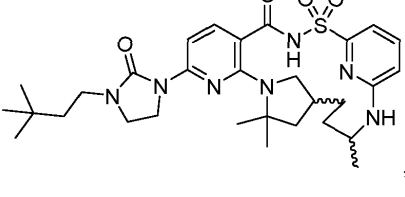
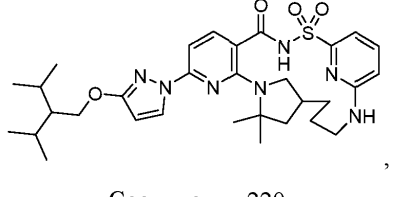
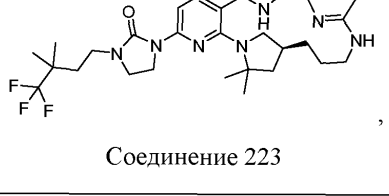
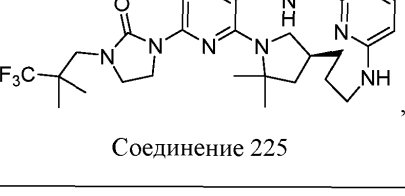
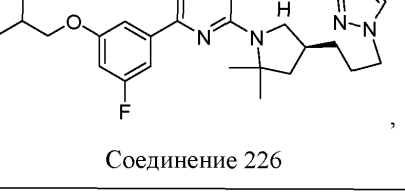
 Соединение 155	 Соединение 156
 Соединение 157	 Соединение 158
 Соединение 159	 Соединение 160
 Соединение 161	 Соединение 162
 Соединение 163	 Соединение 164
 Соединение 165	 Соединение 166

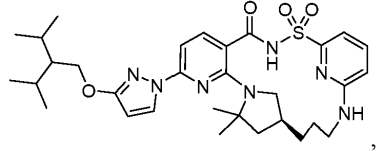
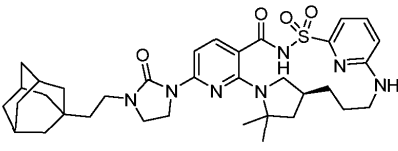
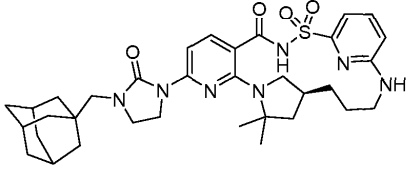
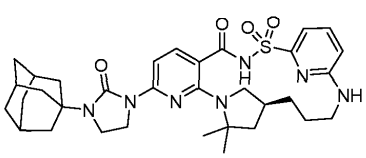
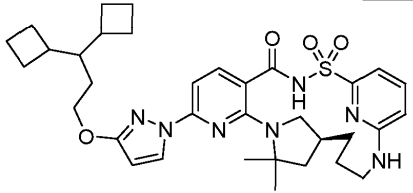
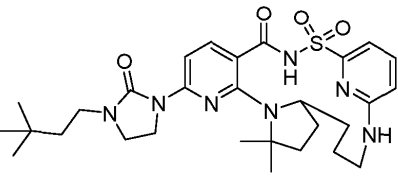
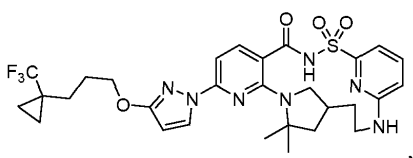
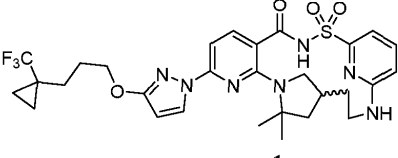
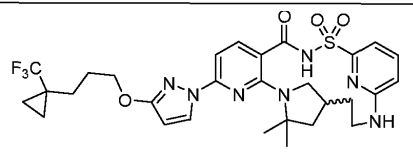
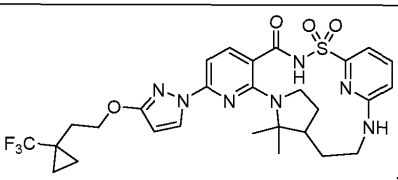
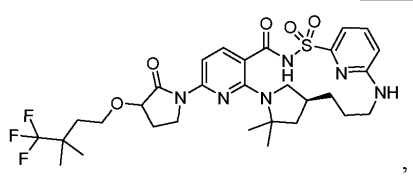
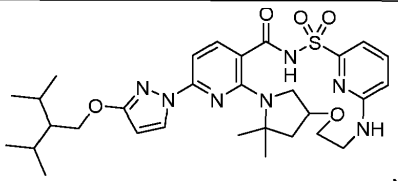
 Соединение 167	 Соединение 168
 Соединение 169	 Соединение 170
 Соединение 171	 Соединение 172
 Соединение 173	 Соединение 174
 Соединение 175	 Соединение 176
 Соединение 177	 Соединение 178

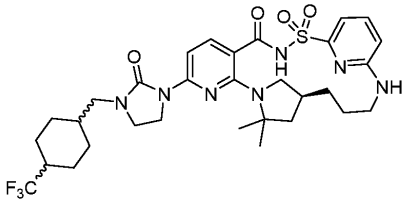
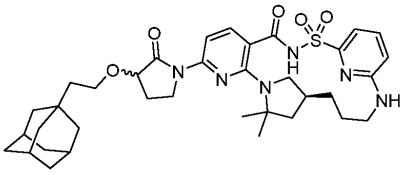
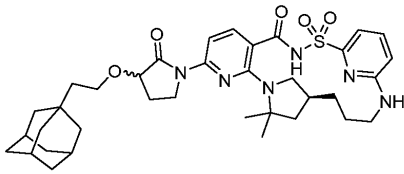
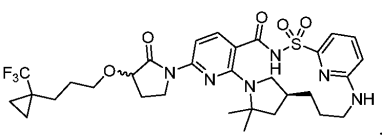
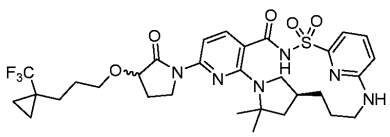
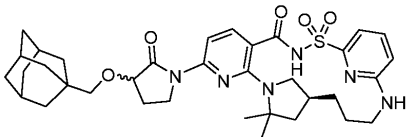
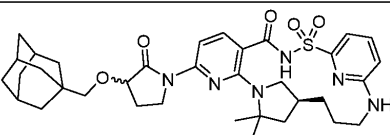
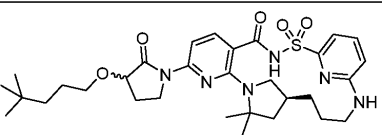
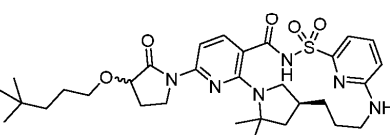
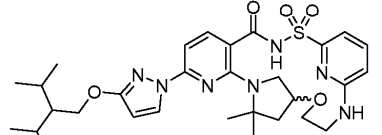
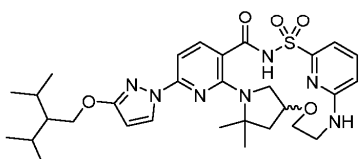
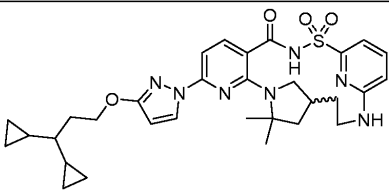
 Соединение 179	 Соединение 180
 Соединение 181	 Соединение 182
 Соединение 183	 Соединение 184
 Соединение 185	 Соединение 186
 Соединение 187	 Соединение 188
 Соединение 189	 Соединение 190

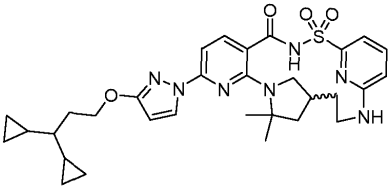
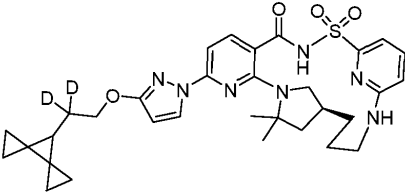
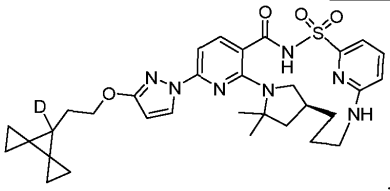
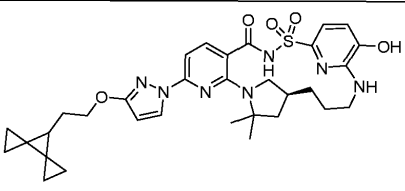
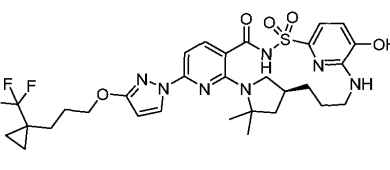
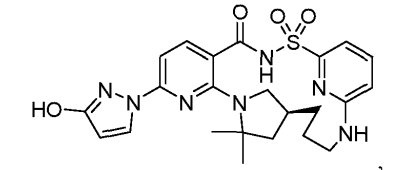
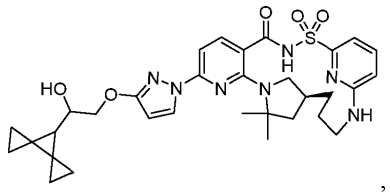
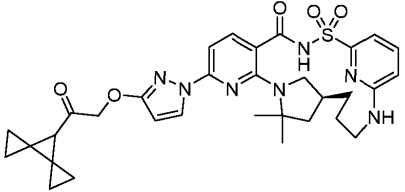
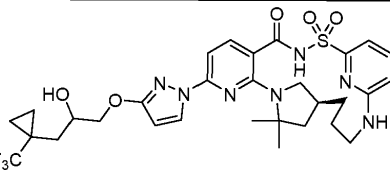
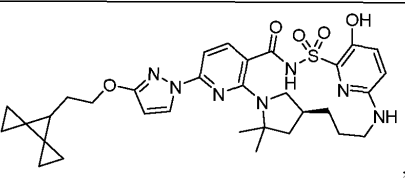
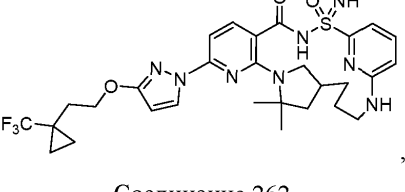
 Соединение 191	 Соединение 192
 Соединение 193	 Соединение 194
 Соединение 195	 Соединение 196
 Соединение 197	 Соединение 198
 Соединение 199	 Соединение 200
 Соединение 201	 Соединение 202

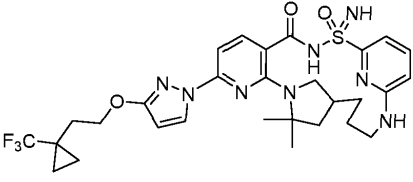
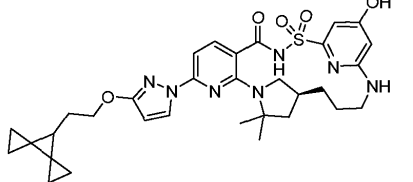
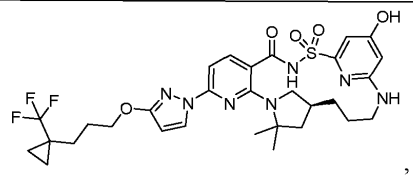
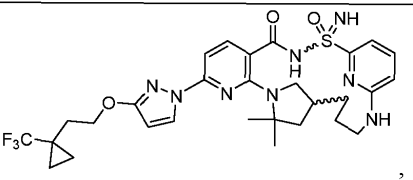
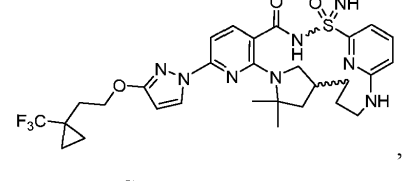
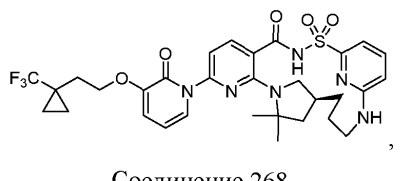
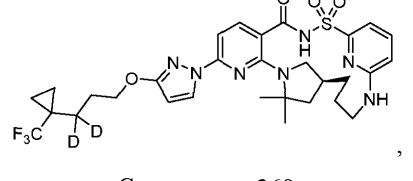
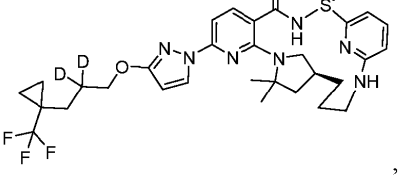
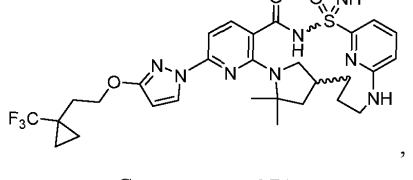
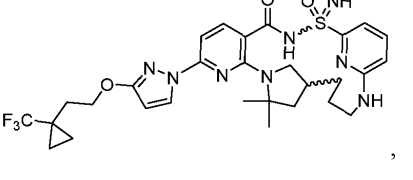
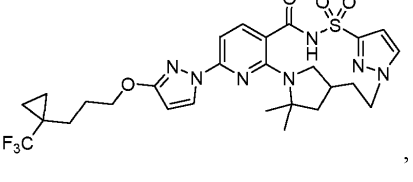
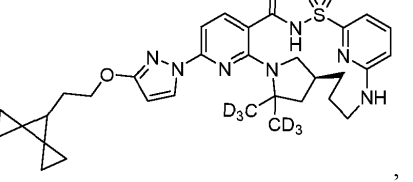
 Соединение 203	 Соединение 204
 Соединение 205	 Соединение 206
 Соединение 207	 Соединение 208
 Соединение 209	 Соединение 210
 Соединение 211	 Соединение 212
 Соединение 213	 Соединение 214

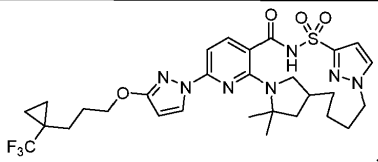
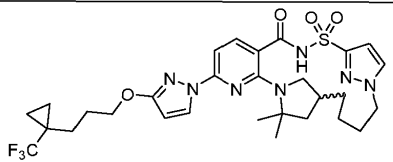
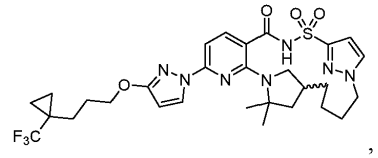
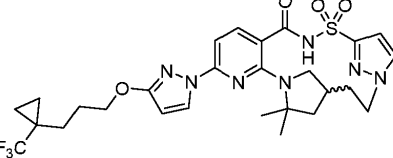
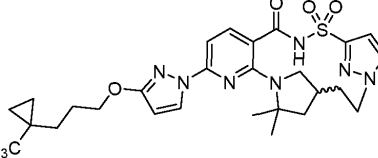
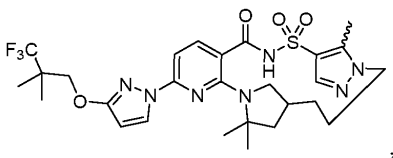
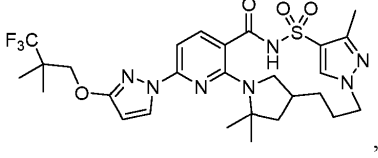
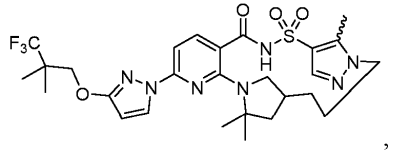
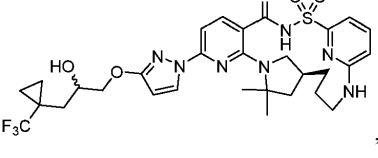
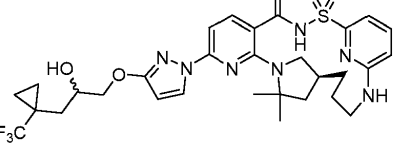
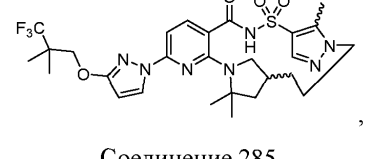
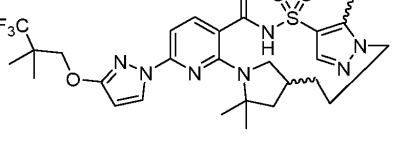
 Соединение 215	 Соединение 216
 Соединение 217	 Соединение 218
 Соединение 219	 Соединение 220
 Соединение 221	 Соединение 222
 Соединение 223	 Соединение 224
 Соединение 225	 Соединение 226

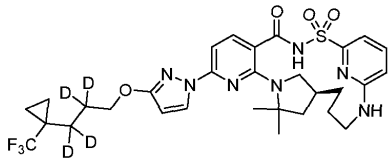
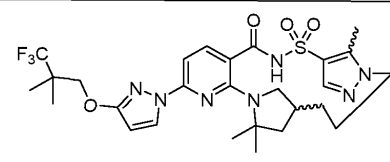
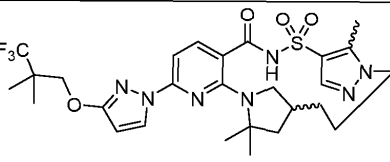
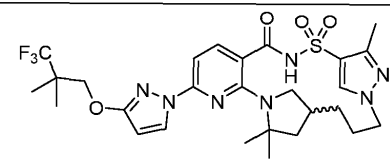
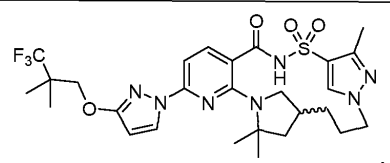
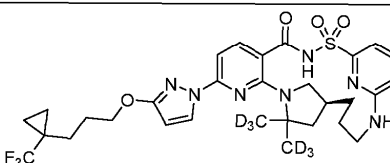
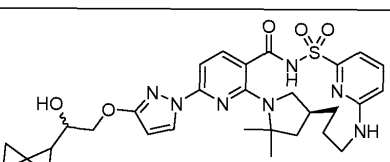
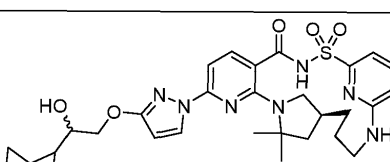
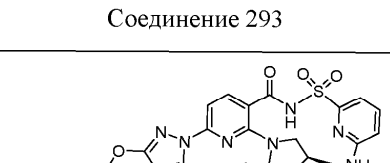
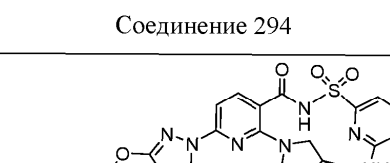
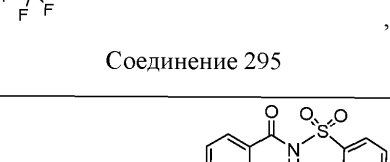
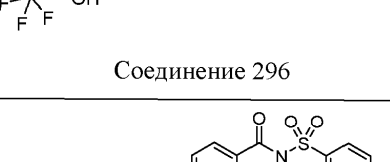
 Соединение 227	 Соединение 228
 Соединение 229	 Соединение 230
 Соединение 231	 Соединение 232
 Соединение 233	 энантиомер 1 Соединение 234
 энантиомер 2 Соединение 235	 Соединение 236
 Соединение 237	 Соединение 238

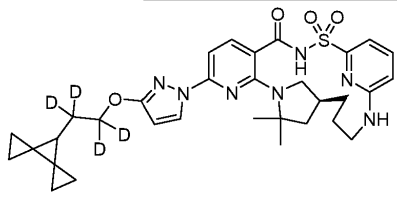
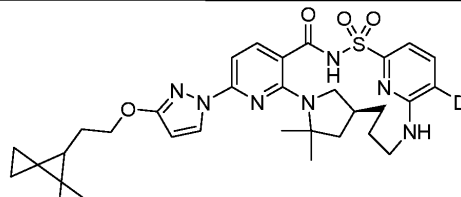
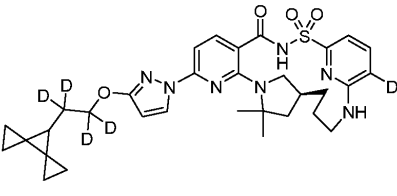
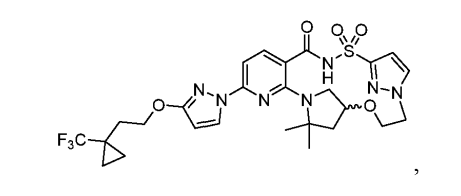
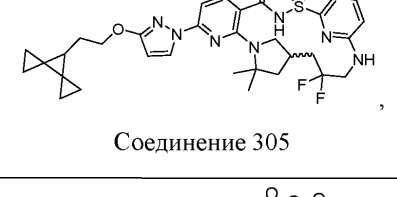
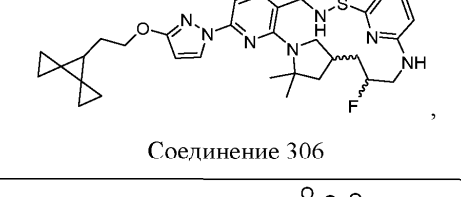
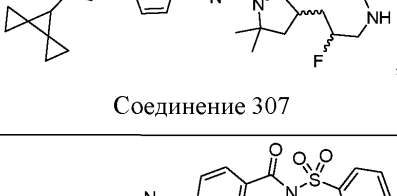
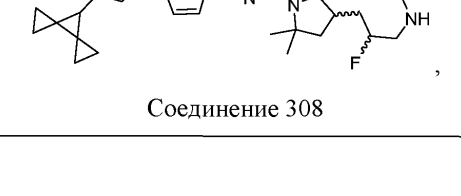
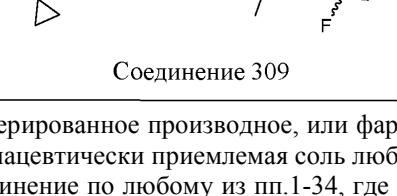
 Соединение 239	 Соединение 240
 Соединение 241	 Соединение 242
 Соединение 243	 Соединение 244
 Соединение 245	 Соединение 246
 Соединение 247	 Соединение 248
 Соединение 249	 Соединение 250

 Соединение 251	 Соединение 252
 Соединение 253	 Соединение 254
 Соединение 255	 Соединение 256
 Соединение 257	 Соединение 258
 Соединение 259	 Соединение 260
 Соединение 261	 Соединение 262

 Соединение 263	 Соединение 264
 Соединение 265	 Соединение 266
 Соединение 267	 Соединение 268
 Соединение 269	 Соединение 270
 Соединение 271	 Соединение 272
 Соединение 273	 Соединение 274

 Соединение 275	 Соединение 276
 Соединение 277	 Соединение 278
 Соединение 279	 Соединение 280
 Соединение 281	 Соединение 282
 Соединение 283	 Соединение 284
 Соединение 285	 Соединение 286

 Соединение 287	 Соединение 288
 Соединение 289	 Соединение 290
 Соединение 291	 Соединение 292
 Соединение 293	 Соединение 294
 Соединение 295	 Соединение 296
 Соединение 297	 Соединение 298

 Соединение 299	 Соединение 300
 Соединение 301	 Соединение 302
 Соединение 303	 Соединение 304
 Соединение 305	 Соединение 306
 Соединение 307	 Соединение 308
 Соединение 309	

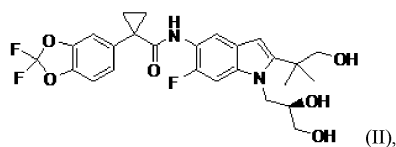
его дейтерированное производное, или фармацевтически приемлемая соль любого из этих соединений, или фармацевтически приемлемая соль любого из дейтерированных производных этих соединений.

35. Соединение по любому из пп.1-34, где соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений по любому из пп.1-35, его фармацевтически приемлемую соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных, и фармацевтически приемлемый носитель.

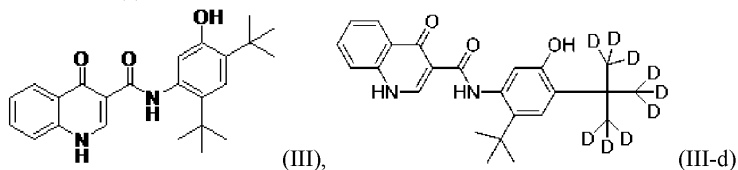
37. Фармацевтическая композиция по п.36, где композиция дополнительно содержит одно или несколько из:

(a) соединения II:



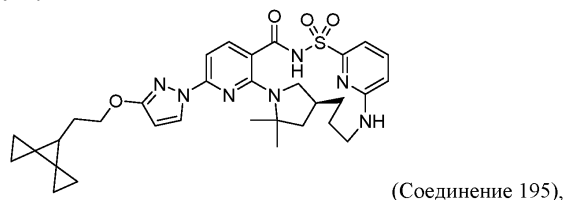
его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных; и

(b) соединения III или соединения III-d:



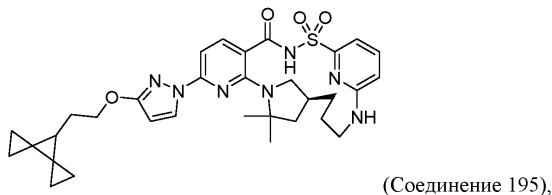
его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных.

38. Соединение формулы:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из вышеперечисленных.

39. Соединение формулы:



его фармацевтически приемлемая соль.

40. Соединение по п.38 или 39, где соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

41. Соединение по п.40, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой кальциевую соль.

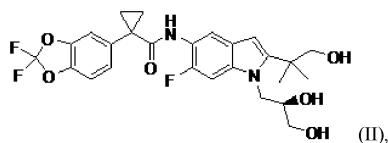
42. Соединение по п.40, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль.

43. Соединение по п.40, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой калиевую соль.

44. Фармацевтическая композиция, включающая соединение, фармацевтически приемлемую соль или дейтерированное производное по любому из пп.38-43 и фармацевтически приемлемый носитель.

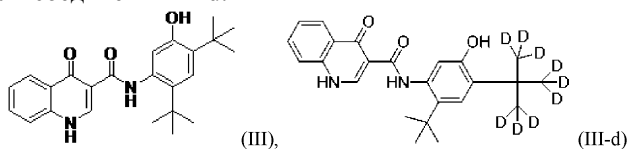
45. Фармацевтическая композиция по п.44, где композиция дополнительно содержит одно или несколько из:

(a) соединения II:



его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных; и

(b) соединения III или соединения III-d:

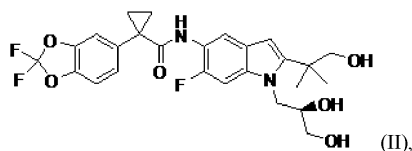


его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных.

46. Фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.38-43 и фармацевтически приемлемый носитель.

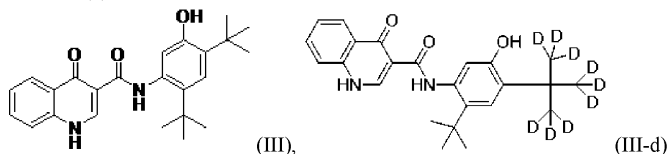
47. Фармацевтическая композиция по п.46, где композиция дополнительно содержит одно или несколько из:

(a) соединения II:



его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных; и

(b) соединения III или соединения III-d:



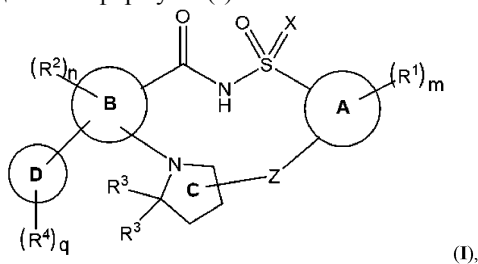
его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных.

48. Применение соединения, фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного по любому из пп.1-35 и 38-43 или фармацевтической композиции по любому из пп.36, 37 и 44-47 для лечения муковисцидоза.

49. Применение по п.48, где соединение, фармацевтически приемлемая соль, дейтерированное производное или фармацевтическую композицию вводят в комбинации с соединением III или соединением III-d.

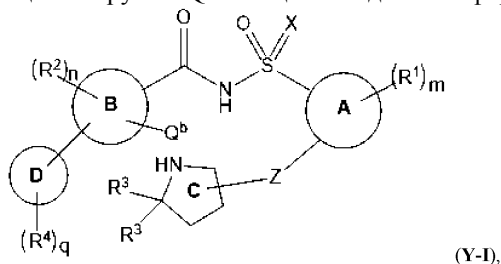
50. Применение по п.48, где соединение, фармацевтически приемлемая соль, дейтерированное производное или фармацевтическую композицию вводят в комбинации с (a) соединением II и (b) соединением III или соединением III-d.

51. Способ получения соединения формулы (I):



его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных, включающий

сочетание группы NH кольца C и группы Q^b кольца B соединения формулы (Y-I):



его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных, где

Q^b представляет собой галоген;

кольцо A представляет собой фенил, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

кольцо B представляет собой пиридиныльное кольцо;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

X представляет собой O, NH или N(C₁-C₄-алкил);

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R^3 представляет собой метил;

каждый R^4 независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и $-(Y)_k-R^7$ групп, или необязательно два R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из $C(R^5)(R^6)$ групп, $-O-$ и $-NR^a$ групп, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_4 -алкильных групп, и C_{3-5} циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3-5} циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп; и

R^7 выбран из водорода, галогенов, циано группы и C_3 - C_{10} -циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_2 -алкильных групп, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1, 2, 3 или 4; и

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L), где

r равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый L независимо выбран из $C(R^8)(R^9)$ групп, $-O-$ и $-NR^b$ групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , где

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, галогенов, C_1 - C_2 -галогеналкильных групп, C_1 - C_2 -алкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_2 -алкоксильных групп и C_1 - C_2 -галогеналкоксильных групп; и

каждый R^b независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 -алкильных групп;

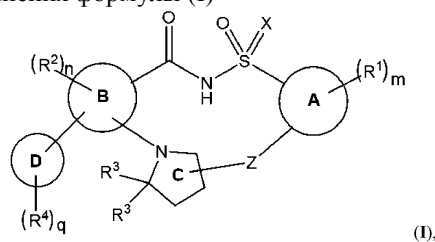
для образования соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных;

где каждое 5-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо включает 1-4 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S;

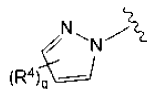
где каждое 6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо включает 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S; и

где каждое гетероциклическое кольцо представляет собой неароматическое кольцо.

52. Способ получения соединения формулы (I)

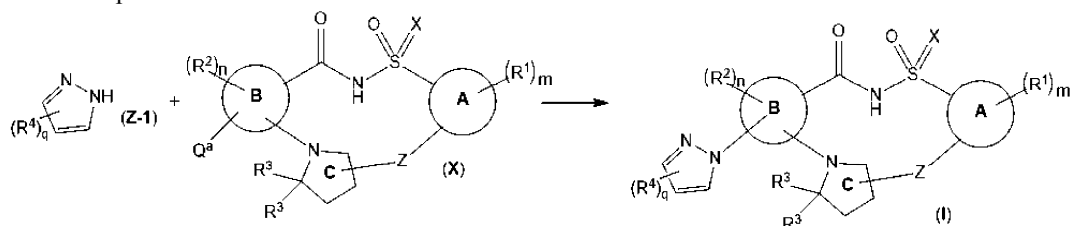


его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленных, где кольцо D представляет собой



включающий

взаимодействие соединения формулы (X), его соли или дейтерированного производного любого из вышеперечисленного с соединением формулы (Z-1), его солью или дейтерированным производным любого из вышеперечисленных:



где Q^a представляет собой галоген;

кольцо А представляет собой фенил, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

кольцо В представляет собой пиридинильное кольцо;

кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

X представляет собой O, NH или N(C₁-C₄-алкил);

каждый R¹ независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-алкоксильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-галогеналкоксильных групп, галогенов, циано группы и гидроксильной группы;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R³ представляет собой метил;

каждый R⁴ независимо выбран из галогенов, оксо группы, гидроксильной группы, циано группы и -(Y)_k-R⁷ групп, или необязательно два R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из галогенов, C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; где

k равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый Y независимо выбран из C(R⁵)(R⁶) групп, -O- и -NR^a- групп, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₄-алкильных групп, и C_{3,5}-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ на одном и том же атоме углерода вместе образуют C_{3,5}-циклоалкильную группу или оксо;

каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп, галогенов, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп; и

R⁷ выбран из водорода, галогенов, циано группы и C₃-C₁₀-циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₂-алкильных групп, C₁-C₂-галогеналкильных групп и галогенов;

q равно 1, 2, 3 или 4; и

Z представляет собой бивалентный линкер формулы (L)_r, где

r равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый L независимо выбран из C(R⁸)(R⁹) групп, -O- и -NR^b- групп, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, где

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, галогенов, C₁-C₂-галогеналкильных групп, C₁-C₂-алкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₂-алкоксильных групп и C₁-C₂-галогеналкоксильных групп; и

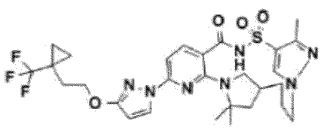
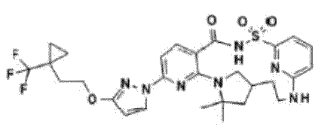
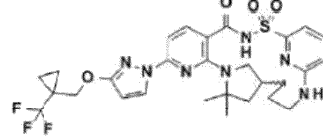
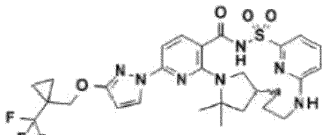
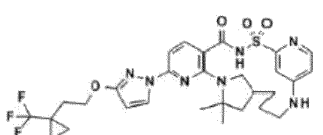
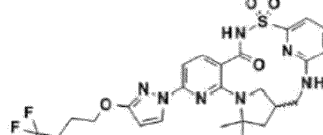
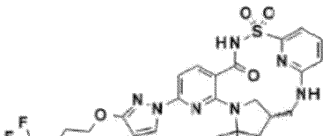
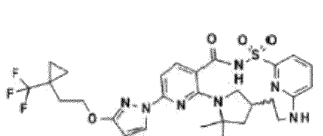
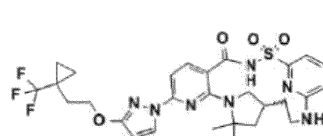
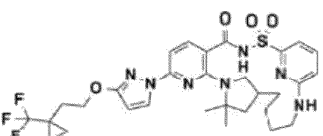
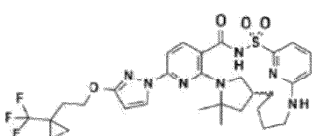
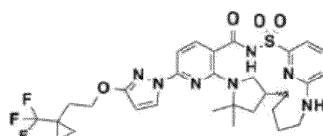
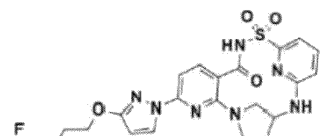
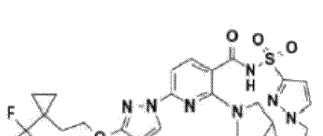
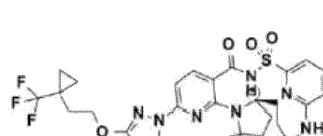
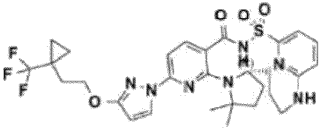
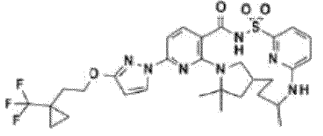
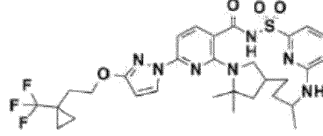
каждый R^b независимо выбран из водорода и C₁-C₂-алкильных групп;

где каждое 5-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо включает 1-4 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S;

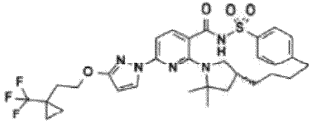
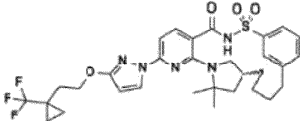
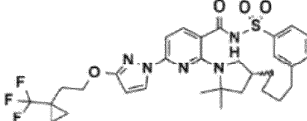
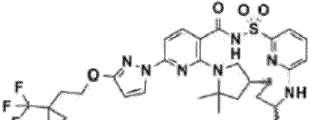
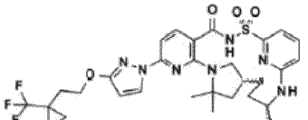
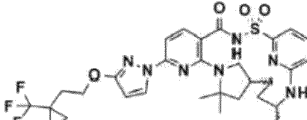
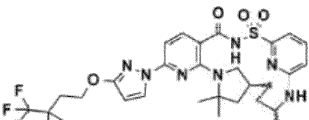
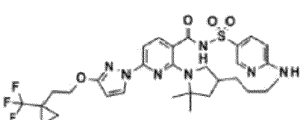
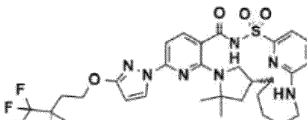
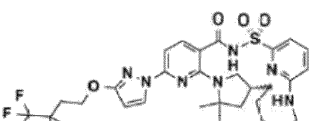
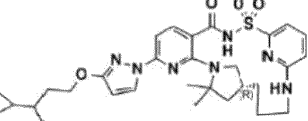
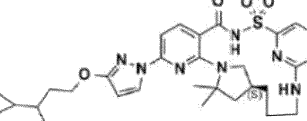
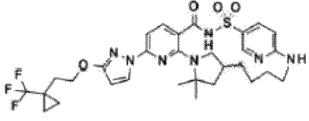
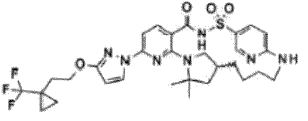
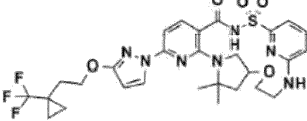
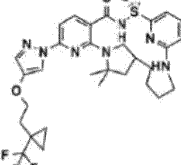
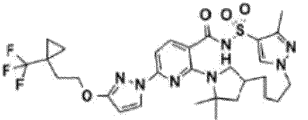
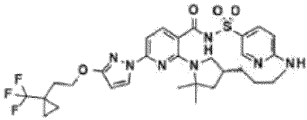
где каждое 6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо включает 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S; и

где каждое гетероциклическое кольцо представляет собой неароматическое кольцо.

Соединение 1	Соединение 2	Соединение 3
Соединение 4	Соединение 5	Соединение 6
Соединение 7	Соединение 8	Соединение 9
Соединение 10	Соединение 11	Соединение 12
Соединение 13	Соединение 14	Соединение 15
Соединение 16	Соединение 17	Соединение 18

Соединение 19	Соединение 20	Соединение 21
		
Соединение 22	Соединение 23	Соединение 24
		
Соединение 25	Соединение 26	Соединение 27
		
Соединение 28	Соединение 29	Соединение 30
		
Соединение 31	Соединение 32	Соединение 33
		
Соединение 34	Соединение 35	Соединение 36
		

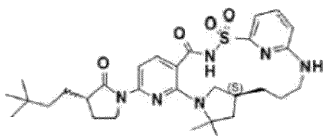
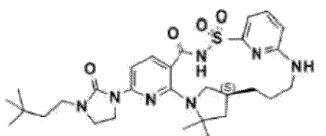
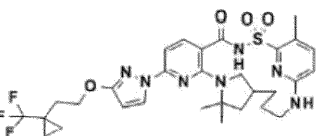
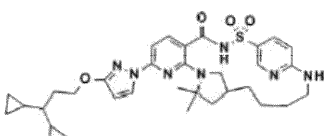
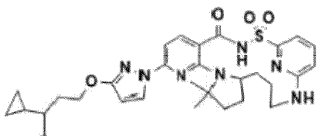
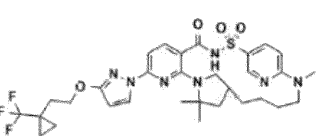
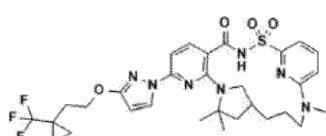
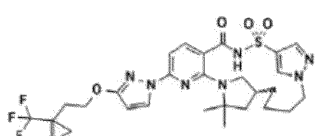
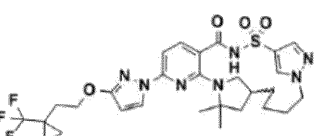
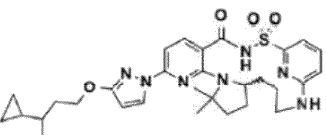
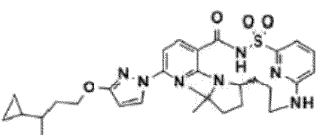
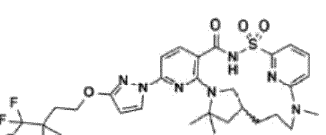
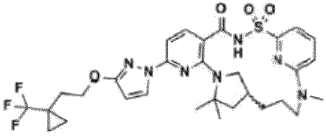
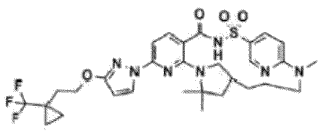
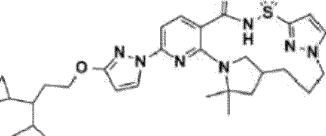
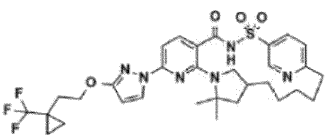
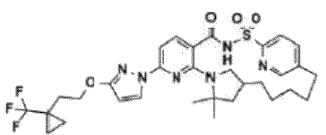
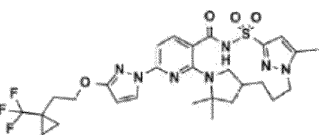
Соединение 37	Соединение 38	Соединение 39
Соединение 40	Соединение 41	Соединение 42
Соединение 43	Соединение 44	Соединение 45
Соединение 46	Соединение 47	Соединение 48
Соединение 49	Соединение 50	Соединение 51
Соединение 52	Соединение 53	Соединение 54

Соединение 55	Соединение 56	Соединение 57
		
Соединение 58	Соединение 59	Соединение 60
		
Соединение 61	Соединение 62	Соединение 63
		
Соединение 64	Соединение 65	Соединение 66
		
Соединение 67	Соединение 68	Соединение 69
		
Соединение 70	Соединение 71	Соединение 72
		

Соединение 73	Соединение 74	Соединение 75
Соединение 76	Соединение 77	Соединение 78
Соединение 79	Соединение 80	Соединение 81
Соединение 82	Соединение 83	Соединение 84
Соединение 85	Соединение 86	Соединение 87
Соединение 88	Соединение 89	Соединение 90

Соединение 91	Соединение 92	Соединение 93
Соединение 94	Соединение 95	Соединение 96
Соединение 97	Соединение 98	Соединение 99
Соединение 100	Соединение 101	Соединение 102
Соединение 103	Соединение 104	Соединение 105
Соединение 106	Соединение 107	Соединение 108

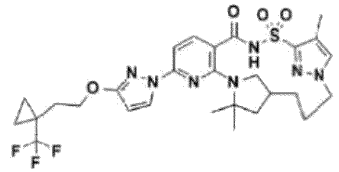
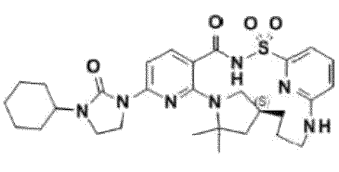
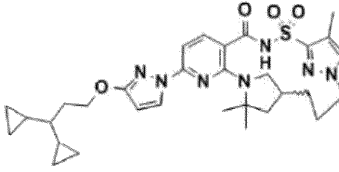
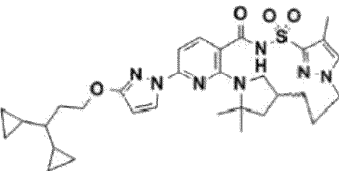
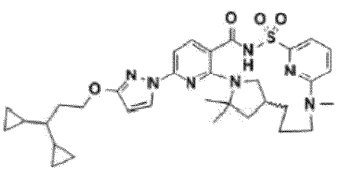
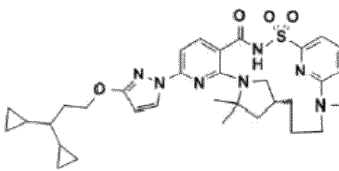
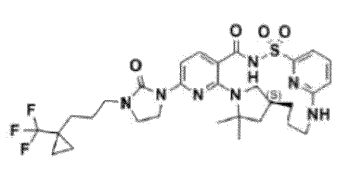
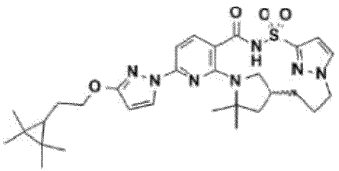
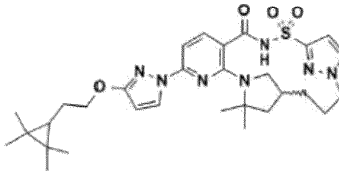
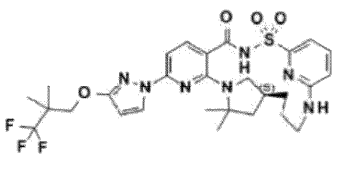
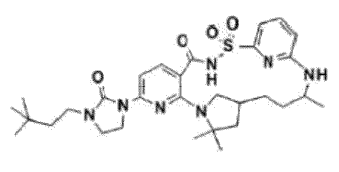
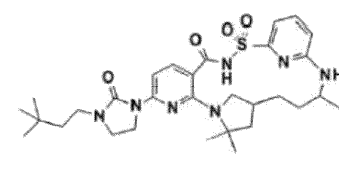
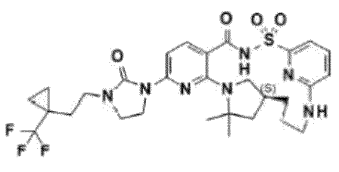
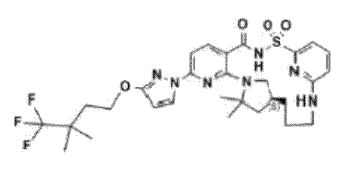
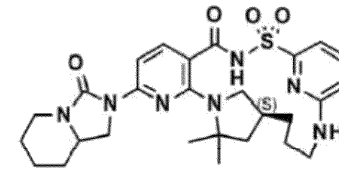
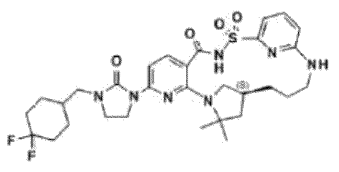
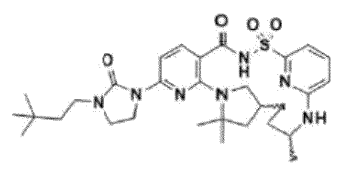
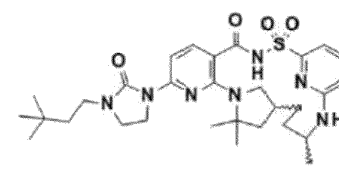
Соединение 109	Соединение 110	Соединение 111
Соединение 112	Соединение 113	Соединение 114
Соединение 115	Соединение 116	Соединение 117
Соединение 118	Соединение 119	Соединение 120
Соединение 121	Соединение 122	Соединение 123
Соединение 124	Соединение 125	Соединение 126

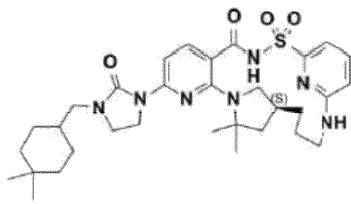
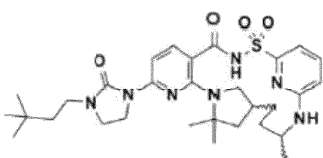
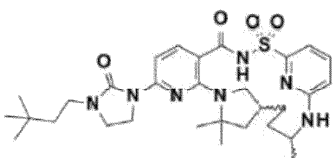
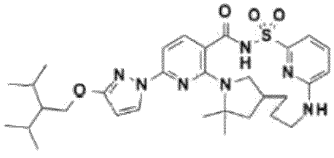
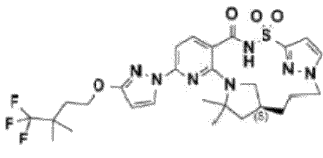
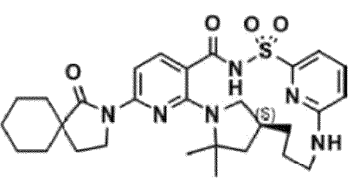
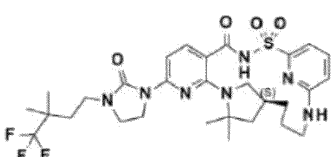
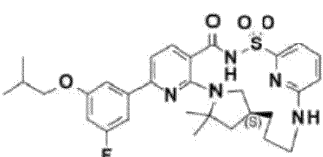
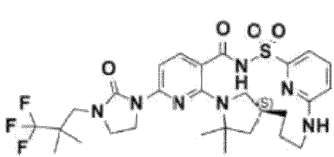
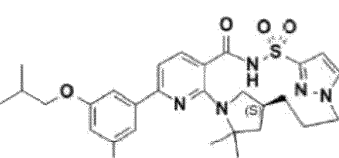
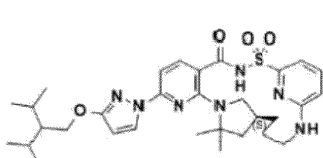
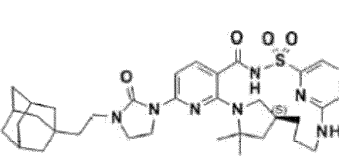
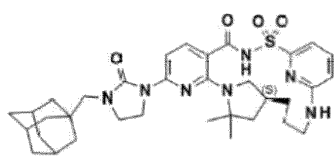
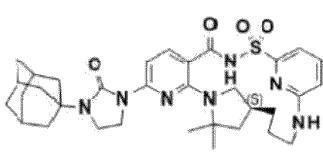
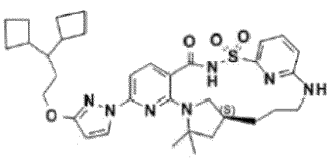
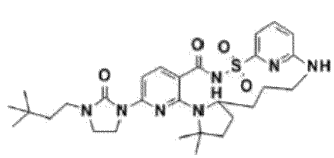
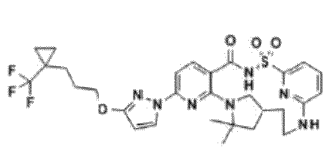
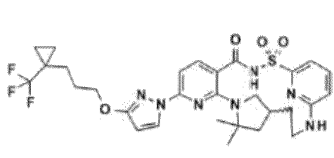
Соединение 127	Соединение 128	Соединение 129
		
Соединение 130	Соединение 131	Соединение 132
		
Соединение 133	Соединение 134	Соединение 135
		
Соединение 136	Соединение 137	Соединение 138
		
Соединение 139	Соединение 140	Соединение 141
		
Соединение 142	Соединение 143	Соединение 144
		

Соединение 145	Соединение 146	Соединение 147
Соединение 148	Соединение 149	Соединение 150
Соединение 151	Соединение 152	Соединение 153
Соединение 154	Соединение 155	Соединение 156
Соединение 157	Соединение 158	Соединение 159
Соединение 160	Соединение 161	Соединение 162

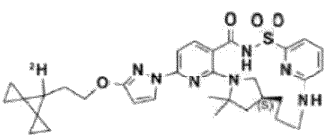
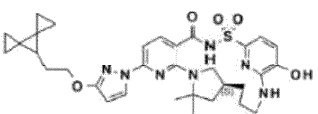
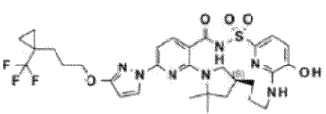
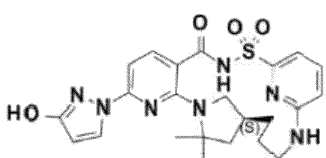
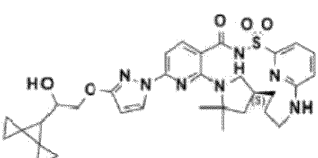
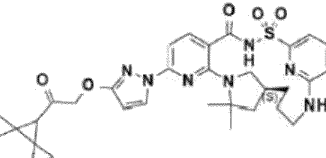
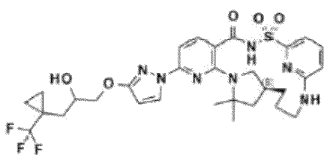
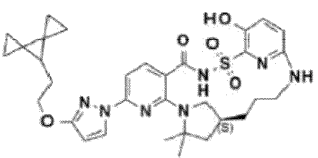
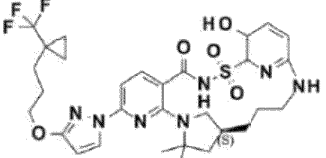
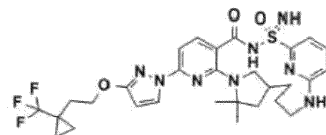
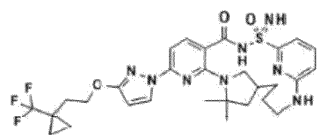
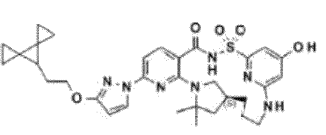
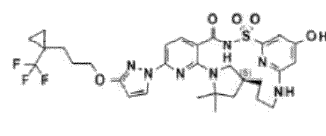
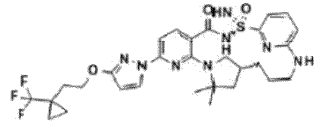
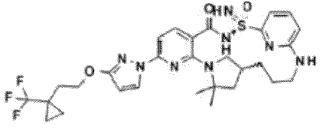
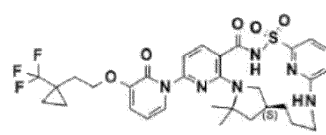
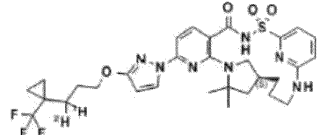
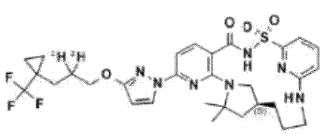
Соединение 163	Соединение 164	Соединение 165
Соединение 166	Соединение 167	Соединение 168
Соединение 169	Соединение 170	Соединение 171
Соединение 172	Соединение 173	Соединение 174
Соединение 175	Соединение 176	Соединение 177
Соединение 178	Соединение 179	Соединение 180

Соединение 181	Соединение 182	Соединение 183
Соединение 184	Соединение 185	Соединение 186
Соединение 187	Соединение 188	Соединение 189
Соединение 190	Соединение 191	Соединение 192
Соединение 193	Соединение 194	Соединение 195
Соединение 196	Соединение 197	Соединение 198

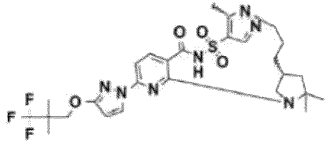
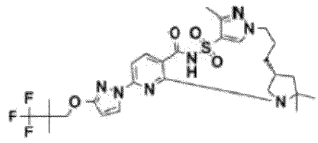
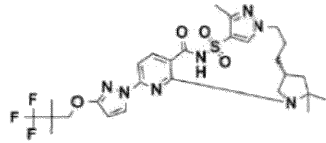
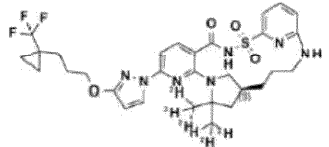
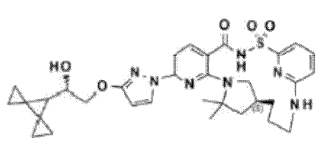
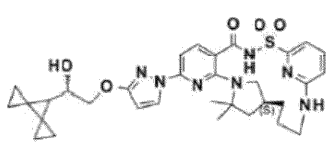
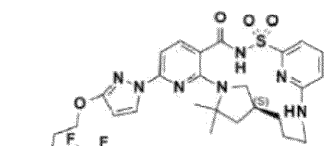
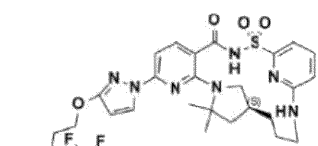
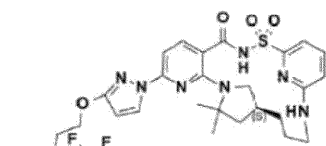
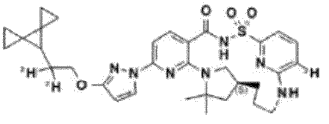
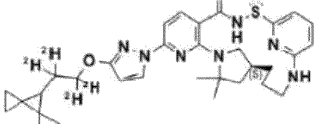
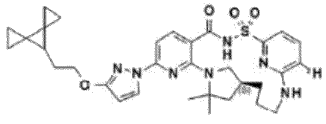
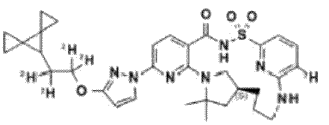
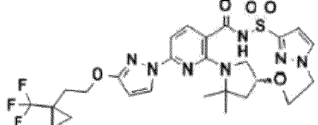
Соединение 199	Соединение 200	Соединение 201
		
Соединение 202	Соединение 203	Соединение 204
		
Соединение 205	Соединение 206	Соединение 207
		
Соединение 208	Соединение 209	Соединение 210
		
Соединение 211	Соединение 212	Соединение 213
		
Соединение 214	Соединение 215	Соединение 216
		

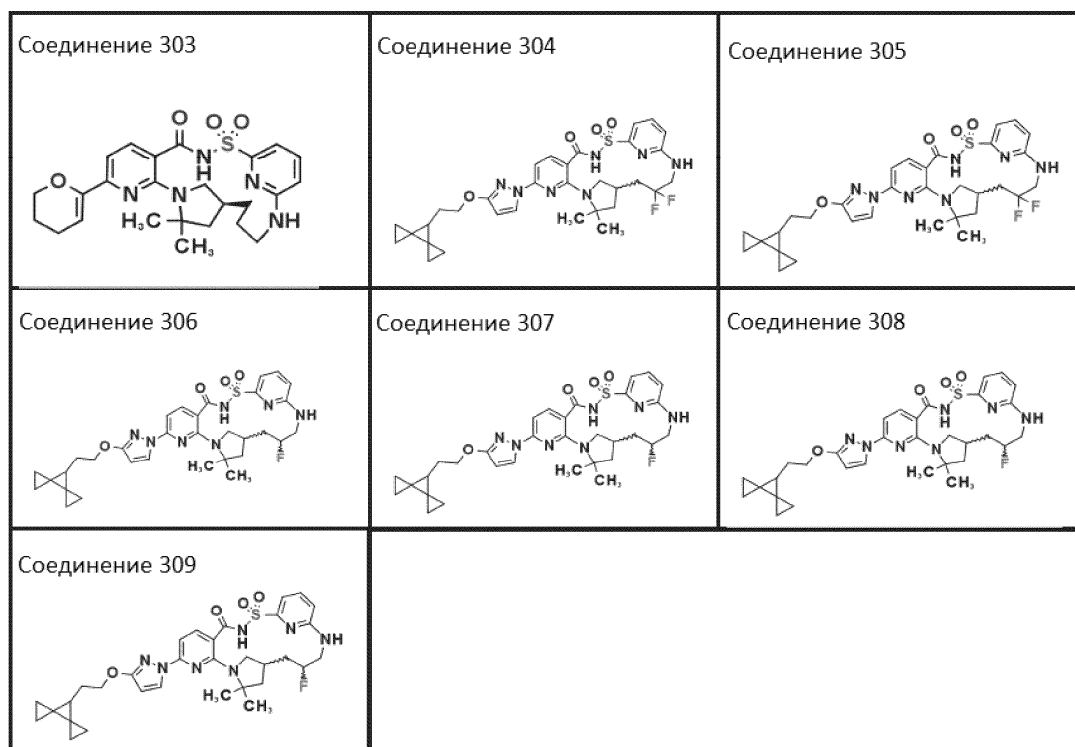
Соединение 217 	Соединение 218 	Соединение 219 
Соединение 220 	Соединение 221 	Соединение 222 
Соединение 223 	Соединение 224 	Соединение 225 
Соединение 226 	Соединение 227 	Соединение 228 
Соединение 229 	Соединение 230 	Соединение 231 
Соединение 232 	Соединение 233 	Соединение 234 

Соединение 235	Соединение 236	Соединение 237
Соединение 238	Соединение 239	Соединение 240
Соединение 241	Соединение 242	Соединение 243
Соединение 244	Соединение 245	Соединение 246
Соединение 247	Соединение 248	Соединение 249
Соединение 250	Соединение 251	Соединение 252

Соединение 253	Соединение 254	Соединение 255
		
Соединение 256	Соединение 257	Соединение 258
		
Соединение 259	Соединение 260	Соединение 261
		
Соединение 262	Соединение 263	Соединение 264
		
Соединение 265	Соединение 266	Соединение 267
		
Соединение 268	Соединение 269	Соединение 270
		

Соединение 271	Соединение 272	Соединение 273
Соединение 274	Соединение 275	Соединение 276
Соединение 277	Соединение 278	Соединение 279
Соединение 280	Соединение 281	Соединение 282
Соединение 283	Соединение 284	Соединение 285
Соединение 286	Соединение 287	Соединение 288

Соединение 289	Соединение 290	Соединение 291
		
Соединение 292	Соединение 293	Соединение 294
		
Соединение 295	Соединение 296	Соединение 297
		
Соединение 298	Соединение 299	Соединение 300
		
Соединение 301	Соединение 302	
		



Фиг. 1

Название мутации кДНК	Название мутации белка	Название наследуемой мутации
c.1A>G		M1V
c.54-5940_273+10250del21kb	p.Ser18ArgfsX16	CFTRdele2,3
c.91C>T	p.Arg31Cys	R31C
c.115C>T	p.Gln39X	Q39X
c.137C>A	p.Ala46Asp	A460
c.165-1G>A	Нет названия белка	297-1G->A
c.166G>A	p.Glu56Lys	E56K
c.174_175insA	p.Arg59LysfsX10	306insA
c.178G>T	p.Glu60X	E60X
c.200C>T	p.Pro67Ileu	P67L
c.220C>T	p.Arg74Trp	R74W
c.223C>T	p.Arg75X	R75X
c.224G>A	p.Arg75Gln	R75Q
c.254G>A	p.Gly85Glu	G85E
c.262_263delTT	p.Leu88IlefsX22	394delTT
c.273+1G>A	Нет названия белка	405+1G->A
c.274-1G>A	Нет названия белка	406-1G->A
c.274G>A	p.Glu92Lys	E92K
c.274G>T	p.Glu92X	E92X
c.292C>T	p.Gln98X	Q98X
c.313delA	p.Ile105SerfsX2	444delA
c.325_327delTATinsG	p.Tyr109GlyfsX4	457TAT->G
c.328G>C	p.Asp110His	D110H
c.349C>T	p.Arg117Cys	R117C
c.350G>A	p.Arg117His	R117H
c.366T>A	p.Tyr122X	Y122X
c.442delA	p.Ile148LeufsX5	574delA
c.443T>C	p.Ile148Thr	I148T
c.489+1G>T	Нет названия белка	621+1G->T

Название мутации кДНК	Название мутации белка	Название наследуемой мутации
c.531delT	p.Ile177MetfsX12	663delT
c.532G>A	p.Gly178Glu	G178R
c.543_546delTAGT	p.Leu183PhefsX5	675del4
c.579+1G>T	Нет названия белка	711+1G->T
c.579+3A>G	Нет названия белка	711+3A->G
c.579+5G>A	Нет названия белка	711+5G->A
c.580-1G>T	Нет названия белка	712-1G->T
C.59SOT	p.His199Tyr	H199Y
C.613CM	p.Pro205Ser	P205S
c.617T>G	p.Leu20GTrp	L206W
C.6580T	p.Gln220X	Q220X
c.580T>G	p.Leu227Arg	L227R
c.720_741delAGGG AGAATGATGATGAA GTAC	p.Gly241GlufsX13	852del22
c.828C>A	p.Cys276X	C276X
c.948delT	p.Phe316LeufsX1 2	1078delT
c.988G>T	p.Gly330X	G330X
c.1000C>T	p.Arg334Trp	R334W
c.1007T>A	p.Ile336Lys	I336K
c.1013C>T	p.Thr338Ele	T338I
c.1021T>C	p.Ser341Pro	S341P
c.1022_1023insTC	p.Phe342HisfsX2 8	1154insTC
c.1040G>A	p.Arg347His	R347H
c.1040G>C	p.Arg347Pro	R347P
c.1055G>A	p.Arg352Gln	R352Q
c.[1075C>A; 10799C> A]	p.[Gln359Lys;Thr 360Lys]	Q359K/T360K
c.1081delT	p.Trp361GlyfsX8	1213delT
c.1116+1G>A	Нет названия белка	1248+1G->A
c.1127_1128insA	p.Gln378AlafsX4	1259insA

Название мутации кДНК	Название мутации белка	Название наследуемой мутации
c.1153_1154insAT	p.Asn386IlefsX3	1288insTA
c.1202G>A или c.1203G>A	p.Trp401X	W401X
c.1209+1G>A	Нет названия белка	1341+1G->A
c.1210-12[5]	Нет названия белка	5T
c.1210-12(7)	Нет названия белка	7T
c.1240C>T	p.Gln414X	Q414X
c.1329_1330insAGAT	p.Ile444ArgfsX3	1461ins4
c.1340delA	p.Lys447ArgfsX2	1471delA
c.1364C>A	p.Ala455Glu	A455E
c.1393-1G>A	Нет названия белка	1525-1G->A
c.1397C>A or c.1397C>G	p.Ser466X	S466X
c.1400T>C	p.Leu467Pro	L467P
c.1408A>G	p.Met470Val	M470V
c.1418delG	p.Gly473GlufsX54	1548delG
c.1466C>A	p.Ser489X	S489X
c.1475C>T	p.Ser492Phe	S492F
c.1477C>T	p.Gln493X	Q493X
c.1519_1521delATC	p.Ile507del	I507del
c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	F508del
c.1545_1546delTA	p.Tyr515X	1677delTA
c.1558G>T	p.Val520Phe	V520F
c.1573C>T	p.Gln525X	Q525X
c.1585-8G>A	Нет названия белка	1717-8G->A
c.1585-1G>A	Нет названия белка	1717-1G->A
c.1624G>T	p.Gly542X	G542X
c.1645A>C или c.1G47T>G	p.Ser549Arg	S549R
c.1646G>A	p.Ser549Asn	S549N
c.1650delA	p.Gly551ValfsX8	1782delA

Название мутации кДНК	Название мутации белка	Название наследуемой мутации
c.1651G>A	p.Gly551Ser	G551S
c.1652G>A	p.Gly551Asp	G551D
c.1654C>T	p.Gln552X	Q552X
c.1657C>T	p.Arg553X	R553X
c.1673T>C	p.Leu558Ser	L558S
c.1675G>A	p.Ala559Thr	A559T
c.1679G>A	p.Arg560Lys	R560K
c.1679G>C	p.Arg560Thr	R560T
c.1679+1G>C	Нет названия белка	1811+1G->C
c.1679+1.6kbA>G	Нет названия белка	1811+1.6kbA->G
c.1680-1G>A	Нет названия белка	1812-1G->A
c.1682C>A	p.Ala561Glu	A561E
c.1692delA	p.Asp565MetfsX7	1824delA
c.1705T>G	p.Tyr569Asp	Y569D
c.1727G>C	p.Gly576Ala	G576A
c.1736A>G	p.Asp579Gly	D579G
c.1753G>T	p.Glu585X	E585X
c.1766+1G>A	Нет названия белка	1898+1G->A
c.1766+1G>C	Нет названия белка	1898+1G->C
c.1766+3A>G	Нет названия белка	1898+3A->G
c.1841A>G	p.Asp614Gly	D614G
c.1923_1931del9ins	p.Ser641ArgfsX5	2055del9->A
c.1973_1985del13insAGAAA	p.Arg658LysfsX4	2105-2117del13insAGAAA
c.1986_1989delAAC T	p.Thr663ArgfsX8	2118del14
c.2002C>T	p.Arg668Cys	R668C
c.2012delT	p.Leu671X	2143delT
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183AA->G+

Название мутации кДНК	Название мутации белка	Название наследуемой мутации
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183delAA->G#
c.2052_2053insA	p.Gln685ThrfsX4	2184insA
c.2052delA	p.Lys684AsnfsX38	2184delA
c.21250T	p.Arg709X	R709X
c.2128A>T	p.Lys710X	K710X
c.2175_2176insA	p.Glu726ArgfsX4	2307insA
c.2195T>G	p.Leu732X	L732X
c.2215delG	p.Val739TyrfsX16	2347delG
c.2260G>A	p.Val754Met	V754M
c.2290C>T	p.Arg764X	R764X
c.2353C>T	p.Arg785X	R785X
c.2374C>T	p.Arg792X	R792X
c.2424_2425insAT	p.Ser809IlefsX13	2556insAT
c.2453delT	p.Leu818TrpfsX3	2585delT
c.2462_2463delGT	p.Ser821ArgfsX4	Нет названия
c.2464G>T	p.Glu822X	E822X
c.2490+1G>A	Нет названия белка	2622+1G->A
c.2491G>T	p.Glu831X	E831X
c.2537G>A or c.2538G>A	p.Trp846X	W846X
c.25470A	p.Tyr849X	Y849X
c.2551C>T	p.Arg851X	R851X
c.2583delT	p.Phe861LeufsX3	2711delT
c.2657+2_2657+3insA	Нет названия белка	2789+2insA
c.2657+5G>A	Нет названия белка	2789+5G->A
c.2658-1G>C	Нет названия белка	2790-1G->C
c.2668C>T	p.Gln890X	Q890X
c.2735C>A	p.Ser912X	S912X
c.2737_2738insG		2869insG
c.2739T>A	p.Tyr913X	Y913X

Название мутации кДНК	Название мутации белка	Название наследуемой мутации
c.2764_2765insAG	p.Val922GlufsX2	2896insAG
c.2780T>C	p.Leu927Pro	L927P
c.2834C>T	p.Ser945Leu	S945L
c.2875delG	p.Ala959HisfsX9	3007delG
c.2908G>C	p.Gly970Arg	G970R
c.2930C>T	p.Ser977Phe	S977F
c.2988G>A	Нет названия белка	3120G->A
c.2988+1G>A	Нет названия белка	3120+1G->A
c.2989-977_3367+248del	Нет названия белка	3121-977_3499+248del2515
c.2989-1G>A	Нет названия белка	3121-1G->A
c.2991G>C	p.Leu997Phe	L997F
c.3002_3003delTG	p.Val1001AspfsX45	3132delTG
c.3080T>C	p.Ile1027Thr	I1027T
c.3140-26A>G	Нет названия белка	3272-26A->G
c.3154T>G	p.Phe1052Val	F1052V
c.3160C>G	p.His1054Asp	H1054D
c.3181G>C	p.Gly1061Arg	G1061R
c.3194T>C	p.Leu1065Pro	L1065P
c.3196C>T	p.Arg1066Cys	R1066C
c.3197G>A	p.Arg1066His	R1066H
c.3205G>A	p.Gly1069Arg	G1069R
c.3208C>T	p.Arg1070Trp	R1070W
c.3209G>A	p.Arg1070Gln	R1070Q
c.3222T>A	p.Phe1074Leu	F1074L
c.3230T>C	p.Leu1077Pro	L1077P
c.3266G>A	p.Trp1089X	W1089X
c.3276C>A или c.3276C>G	p.Tyr1092X	Y1092X
c.3302T>A	p.Met1101Lys	M1101K

Название мутации кДНК	Название мутации белка	Название наследуемой мутации
c.3310G>T	p.Glu1104X	E1104X
c.3454G>C	p.Asp1152His	D1152H
c.3472C>T	p.Arg1158X	R1158X
c.3484C>T	p.Arg1162X	R1162X
c.3485G>T	p.Arg1162Leu	R1162L
c.3528delC	p.Lys1177SerfsX15	3659delC
c.3535_3536insTCA A	p.Thr1179IlefsX17	3667ins4
c.3587C>G	p.Ser1196X	S1196X
c.3605delA	p.Asp1202AlafsX9	3737delA
c.3611G>A или c.3612G>A	p.Trp1204X	W1204X
c.3659delC	p.Thr1220LysfsX8	3791delC
c.3691delT	p.Ser1231ProfsX4	3821delT
c.3700A>G	p.Ile1234Val	I1234V
c.3705T>G	p.Ser1235Arg	S1235R
c.3717+12191C>T	Нет названия белка	3849+10kbC->T
c.371S-1G>A	Нет названия белка	3850-1G->A
c.3731G>A	p.Gly1244Glu	G1244E
c.3744delA	p.Lys1250ArgfsX9	3876delA
c.3752G>A	p.Ser1251Asn	S1251N
c.3763T>C	p.Ser1255Pro	S1255P
c.37640A	p.Ser1255X	S1255X
c.3773_3774insT	p.Leu1258PhefsX7	3905insT
c.3808G>A	p.Asp1270Asn	D1270N
c.3346G>A	p.Trp12S2X	W1282X
c.3873+1G>A	Нет названия белка	4005+1G->A
c.3883delA	p.Ile1295PhefsX33	4015delA

Название мутации кДНК	Название мутации белка	Название наследуемой мутации
c.3884_3885insT	p.Ser1297PhefsX5	4016insT
c.3909C>G	p.Asn1303Lys	N1303K
c.3937C>T	p.Gln1313X	Q1313X
c.3964-78 4242+577del	NULL	CFTRdele22,23
c.4046G>A	p.Gly1349Asp	G1349D
c.4077_4080delTGT TinsAA	Нет названия белка	4209TGTT->AA
c.4111G>T	p.Glu1371X	E1371X
c.4196_4197delTC	p.Cys1400X	4326delTC
c.4234C>T	p.Gln1412X	Q1412X
c.4242+1G>T	Нет названия белка	4374+1G->T
c.4251delA	p.Glu1418ArgfsX14	4382delA
c.4296_4297insGA	p.Ser1435GlyfsX14	4428insGA

Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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