

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391088 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.04(51) Int. Cl. C07D 515/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.10.06

(54) МОДУЛЯТОРЫ РЕГУЛЯТОРА ТРАНСМЕМБРАННОЙ ПРОВОДИМОСТИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

(31) 63/088,935

(32) 2020.10.07

(33) US

(86) PCT/US2021/053860

(87) WO 2022/076624 2022.04.14

(71) Заявитель:

ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

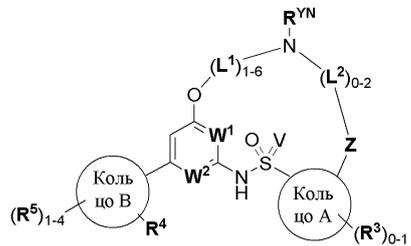
(72) Изобретатель:

Маккартни Джейсон, Абеда
Александр Расселл, Абрахам Санни,
Андерсон Кори Дон, Арумугам
Виджаялакми, Чау Жаклин, Клеменс
Джереми, Кливленд Томас, Кун
Тимоти Ричард, Дуайт Тимоти А.,
Фэннинг Лев Тайлер Деви, Фриман
Брайан А. (US), Груотенхейс Питер
(умер), Гулевич Антон В., Адида Руа
Сара Сабина, Исихара Йосихиро,
Кхатугя Харипада, Кренитски Пол,
Мелилло Вито, Миллер Марк
Томас, Параселли Прасуна, Пьер
Фабрис, Силина Алина, Трэн Джо А.,
Ю Джонни, Вальдес Лино, Чжоу
Цзинлань (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены модуляторы регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), имеющие базовую структуру



фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере один указанный модулятор, способы лечения заболеваний, опосредованных CFTR, включая муковисцидоз, с применением указанных модуляторов и фармацевтических композиций, комбинированные фармацевтические композиции и комбинированные способы терапии, способы и промежуточные соединения для получения указанных модуляторов.

A1

202391088

202391088

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577794EA/032

МОДУЛЯТОРЫ РЕГУЛЯТОРА ТРАНСМЕМБРАННОЙ ПРОВОДИМОСТИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/088935, поданной 7 октября 2020 года, содержание которой включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

[0002] Изобретение относится к модуляторам регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), к фармацевтическим композициям, содержащим модуляторы, к способам лечения заболеваний, опосредованных CFTR, включая муковисцидоз, с применением указанных модуляторов и фармацевтических композиций, к способам комбинированной терапии и комбинированным фармацевтическим композициям, в которых применяют указанные модуляторы, и к способам и промежуточным соединениям для получения указанных модуляторов.

[0003] Муковисцидоз (CF) представляет собой рецессивное генетическое заболевание, которым поражено примерно 70000 детей и взрослых по всему миру. Несмотря на успехи в лечении CF, полное исцеление недостижимо.

[0004] У пациентов с CF мутации CFTR, эндогенно экспрессируемого в эпителии дыхательных путей, приводят к снижению секреции анионов в апикальной части клетки, что вызывает дисбаланс в транспорте ионов и жидкостей. Возникающее в результате снижение транспорта анионов способствует повышенному накоплению слизи в легких и сопутствующим микробным инфекциям, которые в конечном итоге вызывают смерть пациентов с CF. Помимо респираторных заболеваний пациенты с CF, как правило, страдают от проблем с желудочно-кишечным трактом и недостаточности поджелудочной железы, которые в отсутствие лечения приводят к смерти. Кроме того, большинство мужчин с муковисцидозом являются бесплодными, а у женщин с муковисцидозом фертильность снижена.

[0005] При анализе последовательности гена CFTR выявили множество мутаций, вызывающих заболевание (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870 и Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). На момент подачи заявки было идентифицировано более 2000 мутаций в гене CF; в настоящее время база данных для CFTR2 содержит информацию только о 432 из указанных идентифицированных мутаций, при этом факты позволяют достоверно отнести 352 мутации к являющимся причиной заболевания. Наиболее распространенной мутацией, вызывающей заболевание, является делеция фенилаланина в положении 508 аминокислотной последовательности CFTR, которую обычно называют мутацией F508del. Указанная мутация встречается при большинстве случаев муковисцидоза и связана с тяжелой формой заболевания.

[0006] Делеция остатка 508 в CFTR препятствует надлежащей укладке растущего белка. Это приводит к тому, что мутантный белок не может выходить из

эндоплазматического ретикулума (ER) и перемещаться к плазматической мембране. В результате число каналов CFTR для транспорта анионов, присутствующих в мембране, намного меньше их числа, наблюдаемого в клетках, экспрессирующих CFTR дикого типа, т.е. CFTR, не содержащий мутации. Помимо нарушения направленной миграции веществ мутация приводит к нарушению гейтинга каналов. В совокупности, пониженное число каналов в мембране и нарушенный гейтинг приводят к снижению транспорта анионов и жидкостей через эпителий. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Каналы, который приобретают дефект вследствие мутации F508del, сохраняют свою функциональность, хотя она и понижена по сравнению с каналами CFTR дикого типа. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Помимо F508del может происходить повышающая или понижающая регуляция и других мутаций CFTR, вызывающих заболевание, которые могут приводить к нарушению направленной миграции, синтеза и/или гейтинга каналов, в результате чего изменяется секреция анионов и модифицируется течение и/или тяжесть заболевания.

[0007] CFTR представляет собой цАМФ/АТФ-опосредованный анионный канал, который экспрессируется в разнообразных типах клеток, включая абсорбирующие и секреторные клетки эпителия, в которых он регулирует поток анионов через мембрану, а также активность других ионных каналов и белков. В клетках эпителия нормальное функционирование CFTR является ключом для поддержания транспорта электролитов по всему телу, включая ткани дыхательных путей и пищеварительного тракта. CFTR состоит из 1480 аминокислот, которые кодируют белок, состоящий из тандемного повтора трансмембранных доменов, каждый из которых содержит шесть трансмембранных спиралей и нуклеотид-связывающий домен. Два трансмембранных домена связаны крупным полярным регуляторным (R)-доменом, содержащим несколько сайтов фосфорилирования, который регулирует активность каналов и направленную миграцию веществ в клетках.

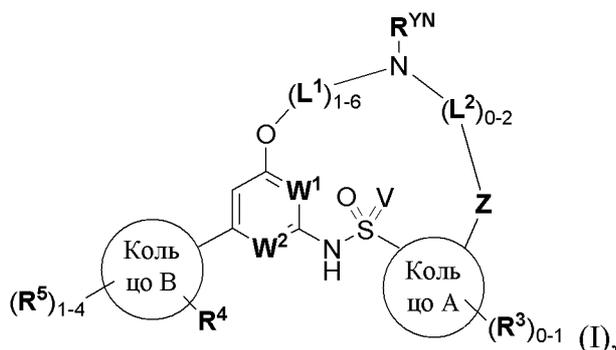
[0008] Транспорт хлоридов происходит благодаря скоординированной активности ENaC и CFTR, присутствующих на апикальной мембране, и $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазного}$ насоса и Cl-каналов, экспрессируемых на базолатеральной поверхности клетки. Вторичный активный транспорт хлоридов с люминальной стороны приводит к накоплению внутриклеточных хлоридов, которые затем могут пассивно покидать клетку через каналы Cl, что обеспечивает векторный перенос. Система $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+\text{-котранспортера}$, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазного}$ насоса и $\text{K}^+\text{-каналов}$ базолатеральной мембраны на базолатеральной поверхности и CFTR на люминальной стороне координирует секрецию хлоридов посредством CFTR на люминальной стороне. Так как активный транспорт воды, вероятно, никогда не происходит, ее поток через эпителий зависит от мельчайших трансэпителиальных осмотических градиентов, создаваемых крупными потоками натрия и хлоридов.

[0009] Недавно был идентифицирован ряд соединений, модулирующих CFTR. Тем

не менее, по-прежнему необходимы соединения, которые могут излечивать или снижать тяжесть муковисцидоза и других заболеваний, опосредованных CFTR, и, в частности, более тяжелых форм указанных заболеваний.

[0010] Согласно одному из аспектов изобретения предложены новые соединения, включая соединения формулы I, соединения формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединения 1-508, их таутомеры, дейтерированные производные указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений.

[0011] В формулу I включены соединения, попадающие в объем следующей структуры:



включая таутомеры указанных соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, где:

кольцо А выбрано из:

C₆-C₁₀ арила,

C₃-C₁₀ циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила;

кольцо В выбрано из:

C₆-C₁₀ арила,

C₃-C₁₀ циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила;

V выбран из O и NH;

W¹ выбран из N и CH;

W² выбран из N и CH, при условии, что по меньшей мере один из **W¹** и **W²** представляет собой N;

Z выбран из O, NR^{ZN} и C(R^{ZC})₂, при условии, что если **L²** отсутствует, то **Z** представляет собой C(R^{ZC})₂;



каждый L^1 независимо выбран из $C(R^{L1})_2$ и
 каждый L^2 независимо выбран из $C(R^{L2})_2$;
кольцо С выбрано из C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами,
 независимо выбранными из:

галогена,

C_1-C_6 алкила, и

$N(R^N)_2$;

каждый R^3 независимо выбран из:

галогена,

C_1-C_6 алкила,

C_1-C_6 алкокси,

C_3-C_{10} циклоалкила,

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

3-10-членного гетероциклила;

R^4 выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

каждый R^5 независимо выбран из:

водорода,

галогена,

гидроксила,

$N(R^N)_2$,

-SO-Me,

-CH=C(R^{LC})₂, где оба R^{LC} объединены с образованием C_3-C_{10} циклоалкила,

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

гидроксила,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
 из C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила,

-(O)₀₋₁-(C_6-C_{10} арила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо
 выбранными из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси,

3-10-членного гетероциклила, и

$N(R^N)_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными

из:

галогена,

С₆-С₁₀ арила, и
 С₃-С₁₀ циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо
 выбранными из С₁-С₆ фторалкила,

С₁-С₆ фторалкила,

С₃-С₁₀ циклоалкила,

С₆-С₁₀ арила, и

3-10-членного гетероциклила;

\mathbf{R}^{YN} выбран из:

С₃-С₁₀ циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо
 выбранными из:

гидроксила,

оксо,

галогена,

циано,

$\text{N}(\mathbf{R}^{\text{N}})_2$,

С₁-С₆ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
 из:

гидроксила,

оксо,

$\text{N}(\mathbf{R}^{\text{N}})_2$,

С₁-С₆ алкокси, и

С₆-С₁₀ арила,

С₁-С₆ алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
 из галогена, оксо, С₆-С₁₀ арила и $\text{N}(\mathbf{R}^{\text{N}})_2$,

галогена,

С₃-С₁₀ циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами,
 независимо выбранными из С₁-С₆ алкила, и

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

гидроксила,

циано,

оксо,

галогена,

$\text{N}(\mathbf{R}^{\text{N}})_2$,

С₁-С₆ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
 из гидроксила, оксо, С₁-С₆ алкокси и $\text{N}(\mathbf{R}^{\text{N}})_2$,

С₁-С₆ алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
 из гидроксила, С₁-С₆ алкокси, $\text{N}(\mathbf{R}^{\text{N}})_2$ и С₃-С₁₀ циклоалкила,

С₁-С₆ фторалкила,

$-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила,

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

оксо,

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

оксо,

гидроксила,

$N(R^N)_2$, и

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_6-C_{10} арила, и $-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила),

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и

3-10-членного гетероциклила, и

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

галогена,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(R^N)_2$, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила);

R^{ZN} выбран из:

водорода,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

циано,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 алкокси,

$N(R^N)_2$,

SO_2Me ,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо

выбранными из:

гидроксила,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} арила и $N(R^N)_2$,

C_1-C_6 фторалкила,

C_1-C_6 алкокси,

COOH,

$N(R^N)_2$,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила,

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

галогена,

гидроксила,

циано,

SiMe₃,

SO₂Me,

SF₅,

$N(R^N)_2$,

P(O)Me₂,

-(O)₀₋₁-(C₃-C₁₀ циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила. оксо, C_1-C_6 алкокси, 5-10-членного гетероарила, SO₂Me и $N(R^N)_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, $N(R^N)_2$ и C_6-C_{10} арила,

C_1-C_6 фторалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

-(O)₀₋₁-(C₆-C₁₀ арила), и

-(O)₀₋₁-(5-10-гетероарила), необязательно замещенного гидроксидом, оксо, $N(R^N)_2$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 фторалкилом и C₃-C₁₀ циклоалкилом,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

$N(R^N)_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкокси,

С₁-С₆ алкокси,
 С₁-С₆ фторалкила,
 С₆-С₁₀ арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и

5-10-членного гетероарила, и

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

гидроксила,

циано,

оксо,

галогена,

В(ОН)₂,

N(R^N)₂,

С₁-С₆ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, С₁-С₆ алкокси (необязательно замещенного 1-3 -SiMe₃), и N(R^N)₂,

С₁-С₆ алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, С₁-С₆ алкокси, N(R^N)₂ и С₃-С₁₀ циклоалкила,

С₁-С₆ фторалкила,

-(O)₀₋₁-(С₃-С₁₀ циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из С₁-С₆ алкила,

-(O)₀₋₁-(С₆-С₁₀ арила),

-(O)₀₋₁-(3-10-членного гетероциклила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, галогена, циано, N(R^N)₂, С₁-С₆ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, N(R^N)₂ и С₁-С₆ алкокси), С₁-С₆ алкокси, С₁-С₆ фторалкила и 3-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из С₁-С₆ фторалкила), и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из С₁-С₆ алкила и С₃-С₁₀ циклоалкила,

С₁-С₆ фторалкила,

С₃-С₁₀ циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

галогена,

циано,

N(R^N)₂,

С₁-С₆ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,
 $N(\mathbf{R}^N)_2$,
 C_1-C_6 алкокси, и
 C_6-C_{10} арила,
 C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
 из галогена, оксо, C_6-C_{10} арила и $N(\mathbf{R}^N)_2$,
 галогена,
 C_3-C_{10} циклоалкила,
 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами,
 независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и
 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо
 выбранными из:
 гидроксила,
 циано,
 оксо,
 галогена,
 $N(\mathbf{R}^N)_2$,
 C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
 из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(\mathbf{R}^N)_2$,
 C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
 из гидроксила, C_1-C_6 алкокси, $N(\mathbf{R}^N)_2$ и C_3-C_{10} циклоалкила,
 C_1-C_6 фторалкила,
 $-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо
 выбранными из C_1-C_6 алкила,
 C_6-C_{10} арила, и
 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами,
 независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,
 C_6-C_{10} арила,
 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами,
 независимо выбранными из:
 оксо,
 C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
 из:
 оксо,
 гидроксила,
 $N(\mathbf{R}^N)_2$,
 C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
 из галогена и C_6-C_{10} арила, и
 $-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила),
 C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, обязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и

3-10-членного гетероциклила,

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

галогена,

C_1-C_6 алкила, обязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(R^N)_2$, и

3-10-членного гетероциклила, обязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила), и

R^F ;

каждый R^{ZC} независимо выбран из:

водорода,

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

C_6-C_{10} арила, обязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

R^F ;

или два R^{ZC} объединены с образованием оксо-группы;

каждый R^{LI} независимо выбран из:

водорода,

$N(R^N)_2$, при условии, что два $N(R^N)_2$ не связаны с одним атомом углерода,

C_1-C_9 алкила, обязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

гидроксила,

оксо,

$N(R^N)_2$,

C_1-C_6 алкокси, обязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила, обязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 фторалкила,

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

3-10-членного гетероциклила, обязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила и оксо),

C_3-C_{10} циклоалкила,

C_6-C_{10} арила, обязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

галогена,

циано,

$SiMe_3$,

$POMe_2$,

C_1-C_7 алкила, обязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

циано,

$SiMe_3$,

$N(R^N)_2$, и

C_3-C_{10} циклоалкила, обязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила,

C_1-C_6 алкокси, обязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из

C_3-C_{10} циклоалкила, обязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила, и

C_1-C_6 алкокси,

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, обязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 фторалкила,

C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, обязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

5-10-членного гетероарила,

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

C_1-C_6 алкила, обязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо, и

C_1-C_6 алкокси,

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

C_1-C_6 алкила, обязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

C_3-C_{10} циклоалкила, обязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила, и

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

из C₁-C₆ алкила, и

R^F;

или два **R^{L1}** при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы; каждый **R^{L2}** независимо выбран из водорода и **R^F**;

или два **R^{L2}** при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы; каждый **R^N** независимо выбран из:

водорода,

C₁-C₈ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными

из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

NH₂,

NHMe,

NMe₂,

NHCOMe,

C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными

из C₆-C₁₀ арила,

-(O)₀₋₁-(C₃-C₁₀ циклоалкила),

C₆-C₁₀ арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными

из галогена и C₁-C₆ алкила,

3-14-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из оксо и C₁-C₆ алкила, и

5-14-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из оксо и C₁-C₆ алкила,

C₃-C₁₀ циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

NH₂,

NHMe, и

C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными

из гидроксила, и

C₆-C₁₀ арила, и

3-10-членного гетероциклила;

или два **R^N** при одном атоме азота объединены совместно с атомом азота, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из:

гидроксила,

оксо,

циано,

C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила, C₁-C₆ алкокси и N(R^{N2})₂, при этом каждый R^{N2} независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила,

C₁-C₆ алкокси, и

C₁-C₆ фторалкила;

или один R⁴ и один R^{L1} объединены с образованием C₆-C₈ алкилена;

если R^F присутствует, то два R^F объединены с атомами, с которыми они связаны, с образованием группы, выбранной из:

C₃-C₁₀ циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила,

C₆-C₁₀ арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

C₁-C₆ алкила,

N(R^N)₂, и

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

3-11-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

N(R^N)₂,

C₁-C₉ алкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

N(R^N)₂,

-SO₂-(C₁-C₆ алкила),

C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, C₆-C₁₀ арила,

C₆-C₁₀ арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена, циано, C₁-C₆ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C₁-C₆ алкокси), C₁-C₆ алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C₆-C₁₀ арила), -(O)₀₋₁-(C₁-C₆ фторалкила) и C₆-C₁₀ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C₁-C₆ алкокси),

-(O)₀₋₁-(C₃-C₁₀ циклоалкила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена, N(R^N)₂, C₁-C₆ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила и C₁-C₆ алкокси), C₁-C₆ фторалкила и C₆-C₁₀ арила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из атомов галогенов)), C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкила и R^N ,

-O-(5-12-членного гетероарила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена) и C_1-C_6 алкила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, $N(R^N)_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из циано), C_1-C_6 алкокси, -(O)₀₋₁-(C_1-C_6 фторалкила), -O-(C_6-C_{10} арила) и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_3-C_{12} циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 фторалкила,

C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси и C_1-C_6 фторалкила, и

5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 фторалкила;

при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

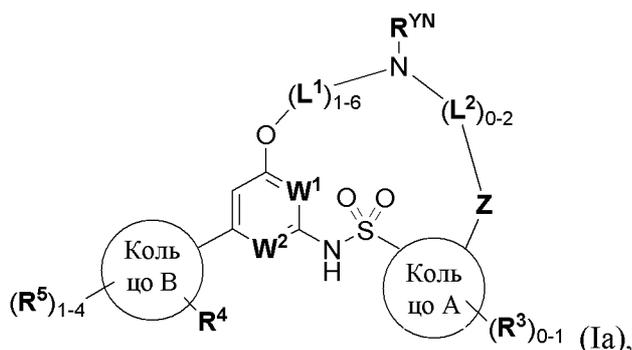
(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

[0012] В формулу I также включены соединения формулы Ia:



таутомеры указанных соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, где **кольцо А**, **кольцо В**, **W¹**, **W²**, **Z**, **L¹**, **L²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵** и **R^{YN}** являются такими, как определено для формулы I, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

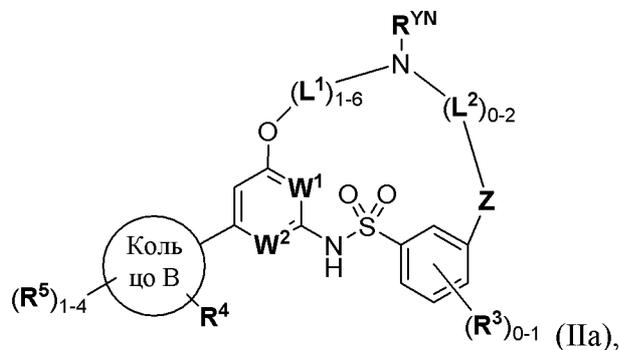
(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

[0013] В формулу I также включены соединения формулы IIa:



таутомеры указанных соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, где **кольцо В**, **W¹**, **W²**, **Z**, **L¹**, **L²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵** и **R^{YN}** являются такими, как

определено для формулы I, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

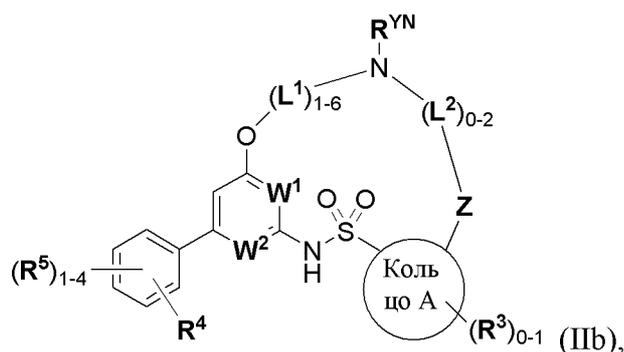
(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

[0014] В формулу I также включены соединения формулы IIb:



таутомеры указанных соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, где **кольцо А**, **W¹**, **W²**, **Z**, **L¹**, **L²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵** и **R^{YN}** являются такими, как определено для формулы I, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

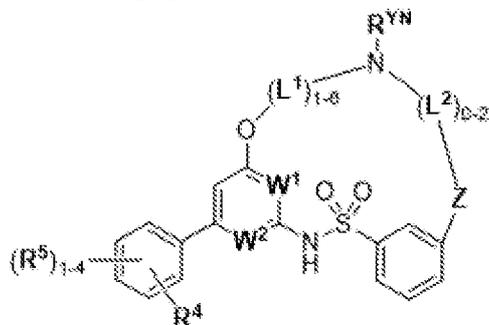
(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-

диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

[0015] В формулу I также включены соединения формулы III:



(III),

таутомеры указанных соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, где W^1 , W^2 , Z , L^1 , L^2 , R^4 , R^5 и R^{YN} являются такими, как определено для формулы I, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

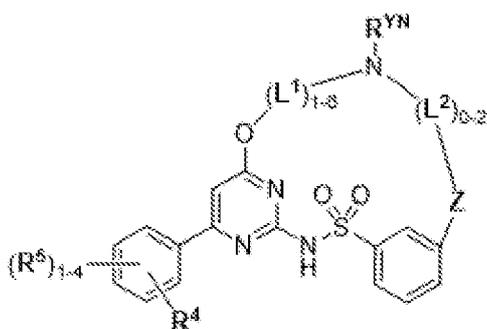
(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

[0016] В формулу I также включены соединения формулы IV:



(IV),

таутомеры указанных соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, где Z , L^1 , L^2 , R^1 , R^4 , R^5 и R^{YN} являются такими, как определено для формулы I, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

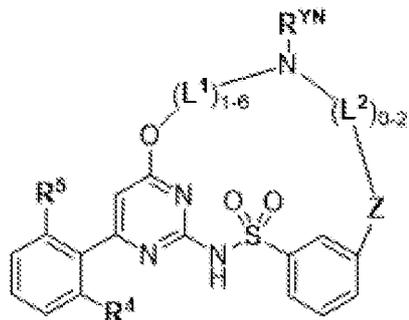
(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

[0017] В формулу I также включены соединения формулы V:



(V),

таутомеры указанных соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, где Z , L^1 , L^2 , R^4 , R^5 и R^{YN} являются такими, как определено для формулы I, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-

окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

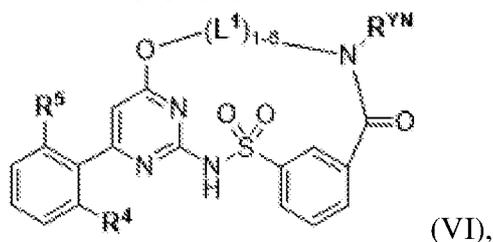
(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

[0018] В формулу I также включены соединения формулы VI:



таутомеры указанных соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, где L^1 , R^4 , R^5 и R^{YN} являются такими, как определено для формулы I, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

[0019] Согласно другому аспекту изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, описанных в настоящем документе, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Указанные композиции могут дополнительно включать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент. В некоторых вариантах реализации в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой по меньшей мере один другой модулятор CFTR. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один другой модулятор CFTR выбран из усилителей CFTR и модуляторов CFTR.

[0020] Таким образом, согласно другому аспекту изобретения предложены способы лечения муковисцидоза, опосредованного CFTR, включающие введение по меньшей мере одного соединения, выбранного из новых соединений, описанных в настоящем документе, их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя. В некоторых вариантах реализации способы включают введение фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, при этом фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент представляет собой по меньшей мере один другой модулятор CFTR. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один другой модулятор CFTR выбран из усилителей CFTR и модуляторов CFTR.

[0021] В определенных вариантах реализации фармацевтические композиции согласно изобретению содержат по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений. В некоторых вариантах реализации композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, может необязательно дополнительно содержать (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид (тезакафтор), 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойной кислоты (лумакафтор) и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей тезакафтора и лумакафтора; и/или (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из N-[2,4-бис(1,1-

диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид (ивакафтор), N-(2-(трет-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоксамид (дейтивакафтор), (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола, дейтерированных производных ивакафтора, дейтивакафтора и (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

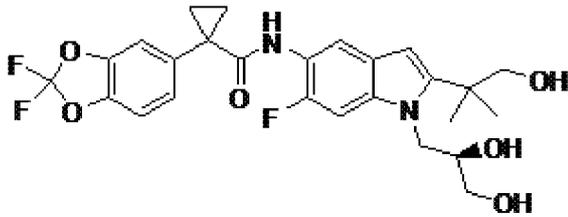
[0022] Согласно другому аспекту изобретения предложены способы лечения муковисцидоза, опосредованного CFTR, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, выбранного из новых соединений, описанных в настоящем документе, их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных любого из приведенных выше соединений, и необязательно дополнительно включающие введение одного или более дополнительных агентов, модулирующих CFTR, выбранных из тезакафтора, ивакафтора, дейтивакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и лумакафтора.

[0023] Согласно дополнительному аспекту соединения согласно изобретению (например, соединения формулы I, соединения любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединения 1-508, их таутомеры, дейтерированные производные указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений) и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения и необязательно дополнительно содержащие один или более агентов, модулирующих CFTR, применяют в терапии или для получения лекарственного средства. В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных агентов, модулирующих CFTR, выбраны из усилителей CFTR. В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных агентов, модулирующих CFTR, выбраны из корректоров CFTR. В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных агентов, модулирующих CFTR, выбраны из тезакафтора, лумакафтора, ивакафтора, дейтивакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

[0024] Согласно дополнительному аспекту изобретения предложены промежуточные соединения и способы для получения соединений и композиций, описанных в настоящем документе.

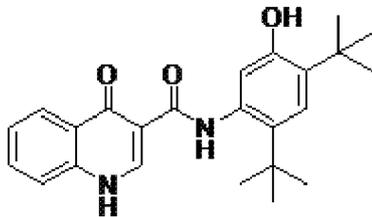
Определения

[0025] «Тезакафтор» в настоящем документе относится к (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамиду, который может быть изображен при помощи следующей структуры:



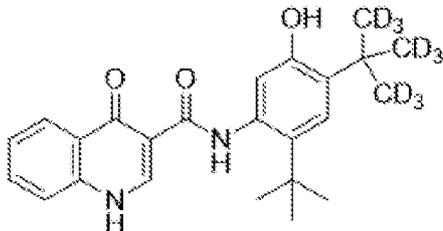
Тезакафтор может иметь форму дейтерированного производного, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемой соли дейтерированного производного. Тезакафтор и способы получения и применения тезакафтора описаны в WO 2010/053471, WO 2011/119984, WO 2011/133751, WO 2011/133951, WO 2015/160787 и заявке на патент США №2009/0131492, содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0026] «Ивакафтор» в настоящем изобретении относится к N-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамиду, который изображен на следующей структуре:



Ивакафтор также может иметь форму дейтерированного производного, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемой соли дейтерированного производного. Ивакафтор и способы получения и применения ивакафтора описаны в WO 2006/002421, WO 2007/079139, WO 2010/108162 и WO 2010/019239, содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

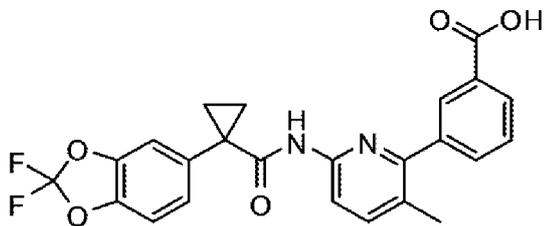
[0027] В некоторых вариантах реализации дейтерированное производное ивакафтора (дейтивакафтор) применяют в композициях и способах, описанных в настоящем документе. Дейтивакафтор имеет химическое название N-(2-(*трет*-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d₃)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d₆)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид и изображен на структуре:



Дейтивакафтор может иметь форму еще более дейтерированного производного, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемой соли дейтерированного производного. Дейтивакафтор и способы получения и применения дейтивакафтора описаны в WO 2012/158885, WO 2014/078842 и патенте США №8865902,

содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0028] «Лумакафтор» в настоящем документе относится к 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойной кислоте, которая изображена при помощи химической структуры:



Лумакафтор может иметь форму дейтерированного производного, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемой соли дейтерированного производного. Лумакафтор и способы получения и применения лумакафтора описаны в WO 2007/056341, WO 2009/073757 и WO 2009/076142, содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0029] В настоящем документе термин «алкил» относится к насыщенному или частично насыщенному разветвленному или неразветвленному алифатическому углеводороду, содержащему атомы углерода (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода), в котором одна или более связей между соседними атомами углерода могут представлять собой двойную связь (алкенил) или тройную связь (алкинил). Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0030] В настоящем документе термин «галогеналкильная группа» относится к алкильной группе, замещенной одним или более атомами галогенов, например, к фторалкилу, который относится к алкильной группе, замещенной одним или более атомами фтора.

[0031] Термин «алкокси» в настоящем документе относится к алкилу или циклоалкилу, ковалентно связанному с атомом кислорода. Алкоксигруппы могут быть замещенными или незамещенными.

[0032] В настоящем документе термин «галогеналкоксигруппа» относится к алкоксигруппе, замещенной одним или более атомами галогенов.

[0033] В настоящем документе «циклоалкил» относится к циклическим, бициклическим, трициклическим или полициклическим неароматическим углеводородным группами, содержащим от 3 до 12 атомов углерода (например, 3-10 атомов углерода) и может включать одну или более ненасыщенных связей. «Циклоалкильные» группы включают моноциклические, бициклические, трициклические, мостиковые, конденсированные и спиро-кольца, включая моноспиро- и диспиро-кольца. Неограничивающими примерами циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, адамантил, норборнил, диспиро[2.0.2.1]гептан и спиро[2,3]гексан. Циклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0034] Термин «арил» в настоящем документе представляет собой функциональную группу или заместитель, полученную(-ый) из ароматического кольца, и включает моноциклические ароматические кольца и бициклические, трициклические и конденсированные системы колец, при этом по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил, нафтил и 1,2,3,4-тетрагидронафталин.

[0035] Термин «гетероарильное кольцо» в настоящем документе относится к ароматическому кольцу, содержащему по меньшей мере один атом в кольце, который представляет собой гетероатом, такой как O, N или S. Гетероарильные группы включают моноциклические кольца и бициклические, трициклические, мостиковые, конденсированные и спироциклические системы колец (включая моноспиро- и диспиро-кольца), при этом по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим. Неограничивающие примеры гетероарильных колец включают пиридин, хинолин, индол и индолин.

[0036] В настоящем документе термин «гетероциклическое кольцо» относится к неароматическому углеводороду, содержащему от 3 до 12 атомов в кольце (например, 3-10 атомов), содержащему по меньшей мере один атом в кольце, который представляет собой гетероатом, такой как O, N или S, и может включать одну или более ненасыщенных связей. «Гетероциклические» кольца включают моноциклические, бициклические, трициклические, полициклические, мостиковые, конденсированные и спиро-кольца, включая моноспиро- и диспиро-кольца.

[0037] «Замещенный» независимо от того, предшествует ему термин «необязательно» или нет, указывает на то, что по меньшей мере один атом водорода в «замещенной» группе заменен на заместитель. Если не указано иное, то «необязательно замещенная» группа может содержать подходящий заместитель при каждом положении группы, которое может иметь заместители, и если более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из конкретной группы, то заместители при каждом положении могут быть как одинаковыми, так и разными.

[0038] Неограничивающие примеры защитных групп атома азота включают, например, трет-бутилкарбамат (Boc), бензил (Bn), *para*-метоксибензил (PMB), тетрагидропиранил (THP), 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), бензилкарбамат (Cbz), метилкарбамат, этилкарбамат, 2,2,2-трихлорэтилкарбамат (Troc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), аллилкарбамат (Alloc или Alloc), формаид, ацетамид, бензамид, аллиламин, трифторацетамид, трифенилметиламин, бензилиденамин и п-толуолсульфонамид. Исчерпывающий список защитных групп азота можно найти в Wuts, P. G. M. «Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: пятое издание,» 2014, John Wiley and Sons.

[0039] В настоящем документе «дейтерированное(-ые) производное(-ые)» относится к соединению, имеющему такую же химическую структуру, что и исходное

соединение, в котором один или более атомов водорода заменены на атом дейтерия. В некоторых вариантах реализации один или более атомов водорода, замененных на дейтерий, входят в состав алкильной группы. В некоторых вариантах реализации один или более атомов водорода, замененных на дейтерий, входят в состав метильной группы.

[0040] Фразу «и дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли указанного соединения» используют взаимозаменяемо с «и дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений» в отношении одного или более указанных соединений. Предполагается, что указанные термины в настоящем документе включают дейтерированные производные указанного(-ых) соединения или соединений и фармацевтически приемлемые соли указанного(-ых) соединения или соединений, а также фармацевтически приемлемые соли дейтерированных производных указанного(-ых) соединения или соединений.

[0041] В настоящем документе «CFTR» обозначает регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе.

[0042] В настоящем документе термин «модулятор CFTR» относится к соединению, которое повышает активность CFTR. Повышение активности, вызванное модулятором CFTR, включает, но не ограничивается указанными, результат действия соединений, которые корректируют, усиливают, стабилизируют и/или амплифицируют CFTR.

[0043] Используемые взаимозаменяемо в настоящем документе термины «корректор CFTR» или «корректор» относятся к соединению, которое способствует процессингу и направленной миграции CFTR для увеличения количества CFTR на клеточной поверхности. Новые соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой корректоры CFTR. Тезакафтор, лумакафтор и их дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли, упомянутые в настоящем документе, также являются корректорами CFTR.

[0044] Термины «усилитель CFTR» и «усилитель» используют в настоящем документе взаимозаменяемо для описания соединения, которое повышает активность канала белка CFTR, расположенного на клеточной поверхности, что приводит к повышению транспорта ионов. Ивакафтор, дейтивакафтор, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол и их дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли являются усилителями CFTR. Следует понимать, что если в настоящем документе приведено описание комбинации соединения, выбранного из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, то, как правило, но не обязательно, комбинация может включать усилитель CFTR, такой как, например, ивакафтор, дейтивакафтор, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-

1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол или дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений. Кроме того, комбинация, как правило, но не обязательно, может включать только один усилитель, но может включать более чем один корректор. Таким образом, в некоторых вариантах реализации комбинация по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, Pa, Pb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, может включать усилитель, выбранный из ивакафтора, дейтивакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и также может включать другой корректор CFTR, такой как, например, соединение-корректор, выбранное из тезакафтора, лумакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей.

[0045] Термин «по меньшей мере одно соединение, выбранное из» в настоящем документе относится к выбору из одного или более соединений из конкретной группы.

[0046] Предполагается, что ссылка на «соединения 1-508» в настоящем изобретении включает описание каждого из соединений от 1 до 508 по отдельности или описание групп соединений, таких как, например, соединения 1-474, соединения 475-506 и соединения 507 и 508.

[0047] В настоящем документе термин «активный фармацевтический ингредиент» или «терапевтический агент» («АФИ») относится к биологически активному соединению.

[0048] Термины «пациент» и «субъект» используются взаимозаменяемо и относятся к животному, включая человека.

[0049] Термины «эффективная доза» и «эффективное количество» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к такому количеству соединения, которое обеспечивает целевой эффект, для которого его вводят (например, облегчение CF или симптома CF или снижение тяжести CF или симптома CF). Точное количество эффективной дозы может зависеть от задачи лечения и может быть установлено специалистом в данной области техники известными способами (см., например, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

[0050] В настоящем документе термины «способ лечения», «лечение» и т.д. в общем случае обозначают облегчение одного или более симптомов CF или снижение тяжести CF или одного или более симптомов CF у субъекта. «Лечение» в настоящем документе включает, но не ограничивается указанными, следующее: ускорение роста субъекта, увеличение прироста массы тела, уменьшение содержания слизи в легких, улучшение функции поджелудочной железы и/или печени, ослабление инфекций органов грудной клетки и/или ослабление кашля или одышки. Облегчение или уменьшение тяжести любого из указанных симптомов может быть легко оценено согласно стандартным способам и методикам, известным в данной области техники.

[0051] В настоящем документе термин «в комбинации с», если он относится к двум или более соединениям, агентам или дополнительным активным фармацевтическим ингредиентам, обозначает введение двух или более соединений, агентов или активных фармацевтических ингредиентов пациенту друг перед другом, одновременно друг с другом или последовательно друг с другом.

[0052] Следует понимать, что описание в настоящем документе способов лечения (например, способов лечения заболевания, опосредованного CFTR, или способа лечения муковисцидоза) с применением одного или более соединений согласно изобретению необязательно в комбинации с одним или более дополнительными агентами, модулирующими CFTR (например, с соединением, выбранным из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, необязательно в комбинации с одним или более дополнительными агентами, модулирующими CFTR), также следует толковать как описание: - одного или более соединений (например, соединения, выбранного из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, необязательно в комбинации с одним или более дополнительными агентами, модулирующими CFTR) для применения в способах лечения, например, муковисцидоза, необязательно в комбинации с одним или более дополнительными агентами, модулирующими CFTR; и/или - применения одного или более соединений (например, соединения, выбранного из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, необязательно в комбинации с одним или более дополнительными агентами, модулирующими CFTR) для получения лекарственного средства для лечения, например, муковисцидоза.

[0053] Также следует понимать, что описание в настоящем документе способов лечения (например, способов лечения заболевания, опосредованного CFTR, или способа лечения муковисцидоза) с применением фармацевтической композиции согласно изобретению (например, фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и необязательно дополнительно содержащей один или более дополнительных агентов, модулирующих CFTR), также следует толковать как описание: - фармацевтической композиции (например, фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров,

дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и необязательно дополнительно содержащей один или более дополнительных агентов, модулирующих CFTR) для применения в способах лечения, например, муковисцидоза; и/или - применения фармацевтической композиции (например, фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений любой из формул Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и необязательно дополнительно содержащей один или более дополнительных агентов, модулирующих CFTR) для получения лекарственного средства для лечения, например, муковисцидоза.

[0054] Термины «примерно» и «приблизительно» могут относиться к приемлемой ошибке для конкретной величины, которая может быть определена специалистом в данной области техники и зависит отчасти от способов измерения или определения значений данной величины. В некоторых вариантах реализации «примерно» и «приблизительно» обозначают в пределах 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или 0,5% от данного значения или диапазона.

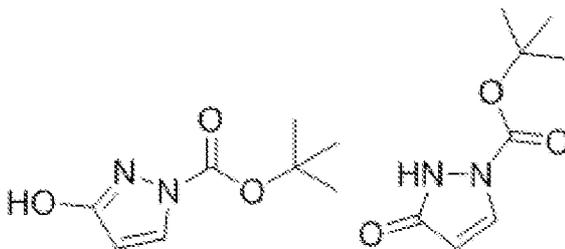
[0055] В настоящем документе термин «растворитель» относится к любой жидкости, в которой продукт по меньшей мере отчасти растворим (растворимость продукта составляет >1 г/л).

[0056] В настоящем документе термин «комнатная температура» или «температура окружающей среды» обозначает от 15°C до 30°C.

[0057] Следует понимать, что определенные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде отдельных стереоизомеров или энантиомеров и/или смесей указанных стереоизомеров или энантиомеров.

[0058] Определенные соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в виде таутомеров, и подразумеваются обе таутомерные формы, даже если изображена только одна таутомерная структура. Например, следует понимать, что описание соединения X включает таутомерное ему соединение Y, и наоборот, а также их смеси:

Соединение X Соединение Y



[0059] В настоящем документе «мутации с минимизацией функции (MF)» относятся к мутациям в гене CFTR, связанным с минимизацией функции CFTR (приводящим к незначительному функционированию белка CFTR или отсутствию

данного функционирования), и включают, например, мутации, связанные с тяжелыми нарушениями способности открытия и закрытия канала CFTR, называемыми нарушением гейтинга канала или «мутациями гейтинга»; мутации, связанные с тяжелыми нарушениями клеточного процессинга CFTR и его доставки к клеточной поверхности; мутации, связанные с отсутствием (или минимальным уровнем) синтеза CFTR; и мутации, связанные с тяжелыми нарушениями проводимости канала.

[0060] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солевой форме соединения согласно настоящему изобретению, при этом соль является нетоксичной. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные с использованием подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Форма соединения в виде «свободного основания», например, не содержит соль, образованную посредством ионных связей.

[0061] Фразу «и дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли указанного соединения» используют взаимозаменяемо с «и дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений» в отношении одного или более соединений или формул согласно изобретению. Подразумевается, что указанные фразы включают фармацевтически приемлемые соли любого из описываемых соединений, дейтерированные производные любого из описываемых соединений и фармацевтически приемлемые соли указанных дейтерированных производных.

[0062] Специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что если описано количество «соединения или его фармацевтически приемлемой соли», то количество соединения в форме фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, эквивалентное концентрации свободного основания соединения. Следует отметить, что описанные количества соединений или их фармацевтически приемлемых солей в настоящем документе приведены в пересчете на форму свободного основания.

[0063] Подходящими фармацевтически приемлемыми солями, например, являются соли, описанные в S. M. Verge, et al. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Например, в таблице 1 указанной статьи приведены следующие фармацевтически приемлемые соли:

Таблица 1:

Ацетат	Йодид	Соль бензатина
Бензолсульфонат	Изетионат	Соль хлорпрокаина
Бензоат	Лактат	Соль холина
Бикарбонат	Лактобионат	Соль диэтанолamina
Битартрат	Малат	Соль этилендиаминa
Бромид	Малеат	Соль меглумина
Эдетат кальция	Манделат	Соль прокаина
Камзилат	Мезилат	Соль алюминия
Карбонат	Метилбромид	Соль кальция

Хлорид	Метилнитрат	Соль лития
Цитрат	Метилсульфат	Соль магния
Дигидрохлорид	Муцинат	Соль калия
Эдетат	Нафзилат	Соль натрия
Эдизилат	Нитрат	Соль цинка
Эстолат	Памоат (эмбонат)	
Эзилат	Пантотенат	
Фумарат	Фосфат/дифосфат	
Глюцептат	Полигалактуронат	
Глюконат	Салицилат	
Глутамат	Стеарат	
Гликолиларсанилат	Субацетат	
Гексилрезорцинат	Сукцинат	
Соль гидрабамина	Сульфат	
Гидробромид	Таннат	
Гидрохлорид	Тартрат	
Гидроксинафтоат	Теоклат	
	Триэтиодид	

[0064] Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты включают соли, полученные с использованием неорганических кислот, таких как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота или перхлорная кислота; соли, полученные с использованием органических кислот, таких как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота; и соли, полученные другими способами, применяемыми в данной области техники, такими как ионообмен. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат и валерат. Фармацевтически приемлемые соли, полученные с использованием соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}алкил)_4$. В настоящем изобретении также рассматривают получение четвертичных оснований на основе любых групп, содержащих основной атом азота, в соединениях, описанных в

настоящем документе. Подходящие неограничивающие примеры солей щелочных и щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния. Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли с катионами аммония, четвертичного аммония и амина, полученные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Другие подходящие неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают безилат и соли глюкозамина.

[0065] Термины «выбран из» и «отобран из» используют в настоящем документе взаимозаменяемо.

Способы лечения

[0066] Любое из новых соединений, описанных в настоящем документе, таких как, например, соединения формулы I, соединения формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединения 1-508, их таутомеры, дейтерированные производные указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, может действовать как модулятор CFTR, т.е. его модулирует активность CFTR в организме. У индивидуумов, страдающих от мутации в гене, кодирующем CFTR, введение модулятора CFTR может оказывать благоприятное действие. Мутация CFTR может влиять на количество CFTR, т.е. на число каналов CFTR на клеточной поверхности, или она может влиять на функцию CFTR, т.е. на функциональную способность каждого канала открываться и транспортировать ионы. Мутации, влияющие на количество CFTR, включают мутации, которые вызывают нарушение синтеза (дефект класса I), мутации, которые вызывают нарушения процессинга и направленной миграции веществ (дефект класса II), мутации, которые вызывают снижение синтеза CFTR (дефект класса V), и мутации, которые снижают поверхностную стабильность CFTR (дефект класса VI). Мутации, которые влияют на функцию CFTR, включают мутации, которые вызывают нарушения гейтинга (дефект класса III), и мутации, которые вызывают нарушения проводимости (дефект класса IV). Некоторые мутации CFTR обладают характеристиками нескольких классов. Определенные мутации в гене CFTR приводят к муковисцидозу.

[0067] Таким образом, в некоторых вариантах реализации в изобретении предложены способы лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, включающие введение пациенту эффективного количества любого из новых соединений, описанных в настоящем документе, таких как, например, соединения формулы I, соединения формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединения 1-508, их таутомеры, дейтерированные производные указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, отдельно или в комбинации с другим активным ингредиентом, таким как один или более агентов, модулирующих CFTR. В некоторых вариантах реализации один или более агентов, модулирующих CFTR, выбраны из ивакафтора, дейтивакафтора, лумакафтора и тезакафтора. В некоторых вариантах реализации пациент имеет генотип

F508del/минимизация функции (MF), генотип F508del/F508del (гомозиготный в отношении мутации F508del), генотип F508del/гейтинг или генотип F508del/остаточная функция (RF). В некоторых вариантах реализации пациент является гетерозиготным и имеет одну мутацию F508del. В некоторых вариантах реализации пациент является гомозиготным в отношении мутации N1303K.

[0068] В некоторых вариантах реализации от 5 мг до 500 мг соединения, описанного в настоящем документе, его таутомера, дейтерированных производных соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений вводят ежедневно.

[0069] В некоторых вариантах реализации пациент имеет по меньшей мере одну мутацию F508del в гене CFTR. В некоторых вариантах реализации у пациента имеется мутация в гене CFTR, которая восприимчива к соединению, таутомеру, дейтерированному производному или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению на основании данных *in vitro*. В некоторых вариантах реализации пациент является гетерозиготным и имеет мутацию F508del в одном аллеле и мутацию в другом аллеле, выбранную из тех, что приведены в таблице 2:

Таблица 2: Мутации CFTR

Категория MF	Мутация					
Нонсенс-мутации	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	
Мутации канонического сплайсинга	сайтог	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 (G970R)	3600+2in sT
		405+1G→A	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G		3850-1G→A
		405+3A→	1341+1G	1811+1643G	3120G→A	4005+1G

	C	→A	→T		→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		
Малые (≤3 нуклеотида)	182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
инсерционные/делеционные (ins/del)	306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
мутации со сдвигом рамки считывания	306delTA GA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
	365-366insT	1154insT C	1833delT	2896insAG	3876delA
	394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
	442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
	444delA	1259insA	2183AA→G ^a	3007delG	4016insT
	457TAT→G	1288insT A	2184delA	3028delA	4021dup T
	541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
	574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
	663delT	1497delG G	2347delG	3271delGG	4279insA
	849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delT C
	935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
Отличные от малых (>3 нуклеотидов)	CFTRdele1		CFTRdele16-17b	1461ins4	
инсерционные/делеционные (ins/del)	CFTRdele2		CFTRdele17a,17b	1924del7	
мутации со сдвигом рамки считывания	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	
	CFTR50kudel		CFTRdele22,23	3667ins4	
	CFTRdup6b-10		124del23bp	4010del4	
	CFTRdele11		602del14	4209TGTT→AA	
	CFTRdele13,14a		852del22		
	CFTRdele14b-17b		991del5		
Миссенс-мутации, которые Не восприимчивы	A46D	V520F	Y569D	N1303K	
	G85E	A559T	L1065P		
	R347P	R560T	R1066C		

к TEZ, IVA или L467P R560S L1077P
 TEZ/IVA I507del A561E M1101K
 и
 %PI >50% и SwCl⁻
 >86 ммоль/л

^aТакже называют 2183delAA→G.

CFTR: регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе;

IVA: ивакафтор.

SwCl⁻: содержание хлоридов в потовой жидкости.

TEZ: тезакафтор.

Источник: CFTR2.org [сеть Интернет]. Baltimore (MD): Clinical and functional translation of CFTR. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2), US Cystic Fibrosis Foundation, Johns Hopkins University, the Hospital for Sick Children.

Доступно по адресу: <http://www.cftr2.org/>. Опубликовано 15 мая 2018 года.

Примечания: %PI: доля гетерозиготных пациентов F508del-CFTR в регистре пациентов с CFTR2, у которых имеется недостаточной поджелудочной железы; SwCl⁻: среднее содержание хлоридов в потовой жидкости у гетерозиготных пациентов F508del-CFTR в регистре пациентов с CFTR2.

[0070] В некоторых вариантах реализации изобретение также относится к способам лечения с применением изотопно-меченных форм упомянутых выше соединений или их фармацевтически приемлемых солей, при этом каждая из формул и переменных, относящихся к указанным соединениям и солям, независимо являются такими, как описано выше или в любых других вариантах реализации, описанных выше, при условии, что составляющие их один или более атомов заменены на атом или атомы, имеющий(-ие) атомную массу или массовое число, которая(-ое) отличается от атомной массы или массового числа атома, которое обычно встречается в природе (т.е. является(-ются) изотопно-меченным(-и)). Примеры изотопов, которые являются коммерчески доступными и подходят для изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F и ³⁶Cl, соответственно.

[0071] Изотопно-меченные соединения и соли можно применять множеством полезных способов. Они могут подходить для лекарственных средств и/или разных типов исследований, таких как исследования распределения субстрата в тканях. Например, соединения, меченные тритием (³H) и/или углеродом-14 (¹⁴C), особенно подходят для разных типов исследований, таких как исследования распределения субстрата в тканях, благодаря относительно простому получению и превосходной возможности выявления. Например, соединения, меченные дейтерием (²H), являются терапевтически полезными и обладают потенциальными терапевтическими преимуществами по сравнению с соединениями, не меченными ²H. В целом, соединения и соли, меченные дейтерием (²H), могут иметь повышенную метаболическую стабильность по сравнению с соединениями, которые не мечены изотопами, вследствие описанного ниже кинетического изотопного эффекта. Более высокая метаболическая стабильность выражается непосредственно в

увеличении периода полувыведения *in vivo* или снижении дозировок, что может быть желательно. Изотопно-меченные соединения и соли, как правило, могут быть получены способами, описанными на схемах синтеза и в соответствующем описании, в разделе примеров и в разделе примеров получения в данном тексте, путем замены реагента, не меченного изотопами, на легкодоступный реагент, меченный изотопами.

[0072] В некоторых вариантах реализации изотопно-меченные соединения и соли представляют собой соединения, меченные дейтерием (^2H). В некоторых вариантах реализации изотопно-меченные соединения и соли помечены дейтерием (^2H), при этом один или более содержащихся в них атомов водорода заменены на дейтерий. В химических структурах дейтерий обозначен как «D».

[0073] Концентрация изотопа(-ов) (например, дейтерия), включенного(-ых) в изотопно-меченные соединения и соли согласно изобретению, может быть определена при помощи коэффициента изотопного обогащения. Термин «коэффициент изотопного обогащения» в настоящем документе обозначает отношение количества изотопа к природному содержанию указанного изотопа. В некоторых вариантах реализации, если заместитель в соединении согласно изобретению обозначен как дейтерий, то в указанном соединении коэффициент изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия составляет по меньшей мере 3500 (уровень включения дейтерия 52,5% для каждого указанного атома дейтерия), по меньшей мере 4000 (уровень включения дейтерия 60%), по меньшей мере 4500 (уровень включения дейтерия 67,5%), по меньшей мере 5000 (уровень включения дейтерия 75%), по меньшей мере 5500 (уровень включения дейтерия 82,5%), по меньшей мере 6000 (уровень включения дейтерия 90%), по меньшей мере 6333,3 (уровень включения дейтерия 95%), по меньшей мере 6466,7 (уровень включения дейтерия 97%), по меньшей мере 6600 (уровень включения дейтерия 99%) или по меньшей мере 6633,3 (уровень включения дейтерия 99,5%).

Способы комбинированной терапии

[0074] Согласно одному из аспектов, описанных в настоящем документе, предложены способы лечения муковисцидоза и других заболеваний, опосредованных CFTR, с применением любого из новых соединений, описанных в настоящем документе, таких как, например, соединения формулы I, соединения формулы Ia, Pa, Pb, III, IV, V и VI, соединения 1-508, их таутомеры, дейтерированные производные указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом.

[0075] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из муколитических агентов, бронхорасширяющих средств, антибиотиков, противомикробных агентов и противовоспалительных агентов.

[0076] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой антибиотик. Примеры подходящих антибиотиков, описанных в

настоящем документе, включают тобрамицин, включая порошок тобрамицина для ингаляции (ТИР), азитромицин, азтреонам, включая азтреонам в виде аэрозоля, амикацин, включая его липосомальные составы, ципрофлоксацин, включая его составы, подходящие для введения путем ингаляции, левофлоксацин, включая его составы в виде аэрозолей, и комбинации двух антибиотиков, например, фосфомицин и тобрамицин.

[0077] В некоторых вариантах реализации дополнительный агент представляет собой муколитик. Примеры подходящих муколитиков, описанных в настоящем документе, включают Пульмозим®.

[0078] В некоторых вариантах реализации дополнительный агент представляет собой бронхорасширяющее средство. Примеры бронхорасширяющих средств включают альбутерол, метапротенерола сульфат, пирбутерола ацетат, сальметерол или тетрабулина сульфат.

[0079] В некоторых вариантах реализации дополнительный агент представляет собой противовоспалительный агент, т.е. агент, который может снижать воспаление в легких. Примеры указанных подходящих агентов, описанных в настоящем документе, включают ибупрофен, докозагексаеновую кислоту (ДГК), силденафил, ингаляционный глутатион, пиоглитазон, гидроксихлорохин или симвастатин.

[0080] В некоторых вариантах реализации дополнительный агент представляет собой питательное вещество. Примеры питательных веществ включают панкрелипазу (заменитель фермента поджелудочной железы), включая Панкреазу®, Панкреакарб®, Ультразу® или Креон®, Липротамазу® (ранее Тризитек®), Аквадекс® или ингаляционный препарат глутатиона. В некоторых вариантах реализации дополнительное питательное вещество представляет собой панкрелипазу.

[0081] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из агентов, модулирующих CFTR. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из усилителей CFTR. В некоторых вариантах реализации усилитель выбран из ивакафтора, дейтивакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из корректоров CFTR. В некоторых вариантах реализации корректоры выбраны из лумакафтора, тезакафтора и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

[0082] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из (а) тезакафтора, лумакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; и/или (б) ивакафтора, дейтивакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и

дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

[0083] Таким образом, в некоторых вариантах реализации способы комбинированной терапии, предложенные в настоящем документе, включают (a) соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; и (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора, лумакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; или (c) по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В других вариантах реализации способы комбинированной терапии, предложенные в настоящем документе, включают (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора, лумакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; и (c) по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В других вариантах реализации способы комбинированной терапии, предложенные в настоящем документе, включают (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора, лумакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; и/или (c) по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей.

[0084] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по

меньшей мере с одним соединением, выбранным из лумакафтора и его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из ивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из дейтивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1 - 508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его фармацевтически приемлемых солей.

[0085] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере с одним соединением, выбранным из ивакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере с одним соединением, выбранным из дейтивакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с

одним соединением, выбранным из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере с одним соединением, выбранным из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей.

[0086] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из лумакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере с одним соединением, выбранным из ивакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из лумакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере с одним соединением, выбранным из дейтивакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из лумакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере с одним соединением, выбранным из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей.

[0087] Каждое из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений независимо можно вводить раз в день, два раза в день или три раза в день.

[0088] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, его таутомеры, дейтерированные производные указанных соединений и

выше соединений, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[0092] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят раз в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1 - 508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[0093] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят раз в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[0094] Соединения формулы I, соединения формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединения 1-508, их таутомеры, дейтерированные производные указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его

дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят раз в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1 - 508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[0095] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора, лумакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят раз в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1 - 508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора, лумакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[0096] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят раз в день, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его

фармацевтически приемлемых солей, вводят раз в день, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[0097] Соединения формулы I, соединения формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединения 1-508, их таутомеры, дейтерированные производные указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из приведенных выше соединений, тезакафтор, ивакафтор и дейтивакафтор и их фармацевтически приемлемые соли и дейтерированные производные можно вводить в составе одной фармацевтической композиции или отдельных фармацевтических композиций. Указанные фармацевтические композиции можно вводить раз в день или несколько раз в день, например, два раза в день. В настоящем документе фраза, относящаяся к тому, что данное количество АФИ (например, тезакафтора, лумакафтора, ивакафтора, дейтивакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола или их дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли) вводят один или два раза в день, означает, что данное количество вводят в виде дозировки один или два раза в день.

[0098] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в составе первой фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе второй фармацевтической композиции; и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе третьей фармацевтической композиции.

[0099] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в составе первой фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе второй фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из дейтивакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе третьей фармацевтической композиции.

[00100] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений

и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в составе первой фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе второй фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе третьей фармацевтической композиции.

[00101] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в составе первой фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора, лумакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе второй фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе третьей фармацевтической композиции.

[00102] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в составе первой фармацевтической композиции; и по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе второй фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации вторая фармацевтическая композиция содержит половину дневной дозы ивакафтора, и оставшуюся половину дневной дозы ивакафтора вводят в составе третьей фармацевтической композиции.

[00103] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в составе первой фармацевтической композиции; и по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе второй фармацевтической композиции. В некоторых

вариантах реализации вторая фармацевтическая композиция содержит половину дневной дозы ивакафтора, и оставшуюся половину дозы ивакафтора вводят в составе третьей фармацевтической композиции.

[00104] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, вводят в составе первой фармацевтической композиции; и по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора, лумакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе второй фармацевтической композиции.

[00105] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе первой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе первой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора, лумакафтора и их фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе первой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации первую фармацевтическую композицию вводят пациенту два раза в

день. В некоторых вариантах реализации первую фармацевтическую композицию вводят раз в день. В некоторых вариантах реализации первую фармацевтическую композицию вводят раз в день, и если первая фармацевтическая композиция содержит ивакафтор, то вторую композицию, содержащую только ивакафтор, вводят раз в день.

[00106] Можно применять любые фармацевтически композиции соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений. Некоторые примеры фармацевтических композиций тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2011/119984 и WO 2014/014841, включенных в настоящий документ посредством ссылок. Некоторые примеры фармацевтических композиций ивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731 и WO 2013/130669, и некоторые примеры фармацевтических композиций дейтивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в патентах США №8865902, 9181192, 9512079, WO 2017/053455 и WO 2018/080591, содержание всех из которых включено в настоящий документ посредством ссылок. Некоторые примеры фармацевтических композиций лумакафтора и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2010/037066, WO 2011/127421 и WO 2014/071122, включенных в настоящий документ посредством ссылок.

Фармацевтические композиции

[00107] Согласно другому аспекту изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00108] В некоторых вариантах реализации в изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой модулятор CFTR. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой корректор CFTR. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой усилитель CFTR. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит по меньшей

мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и по меньшей мере два дополнительных активных фармацевтических ингредиента, один из которых представляет собой корректор CFTR, и другой представляет собой усилитель CFTR.

[00109] В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и (c) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00110] В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и (c) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00111] В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и (c) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00112] В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и (c) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00113] В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая (а) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, (с) по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и (d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00114] В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая (а) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, (с) по меньшей мере одно соединение, выбранное из дейтивакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и (d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00115] В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая (а) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, дейтивакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, (с) по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и (d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00116] В некоторых вариантах реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая (а) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, соединений формулы Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора, лумакафтора и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, (с) по меньшей мере одно соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-

1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей, и (d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00117] Любая фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, может содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых сред-наполнителей и фармацевтически приемлемых адъювантов. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых наполнителей, разрыхлителей, поверхностно-активных веществ, связывающих веществ и смазывающих веществ.

[00118] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, подходят для лечения муковисцидоза и других заболеваний, опосредованных CFTR.

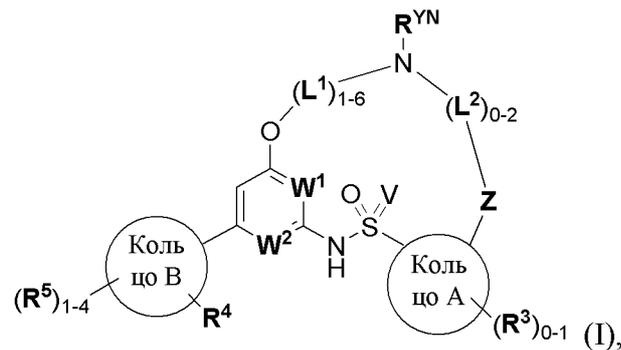
[00119] Как описано выше, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут необязательно дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из адъювантов и сред-наполнителей. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель в настоящем документе включает любые и все растворители, разбавители, другие жидкие наполнители, диспергирующие добавки, суспендирующие добавки, поверхностно-активные вещества, изотонические агенты, загустители, эмульгаторы, консерванты, твердые связывающие вещества и смазывающие вещества, которые подходят для конкретной желаемой лекарственной формы. В Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21е издание, 2005, ред. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, и Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, ред. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, описаны разные носители, применяемые для приготовления фармацевтических композиций, и известные способы их получения. За исключением случаев, когда какой-либо традиционный носитель несовместим с соединениями согласно настоящему изобретению, например, вызывая какой-либо нежелательный биологический эффект или вступая в иное негативное взаимодействие с каким(-и)-либо другим(-и) компонентом(-ами) фармацевтической композиции, его применение рассматривается в рамках объема настоящего изобретения. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей включают, но не ограничиваются указанными, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки (такие как сывороточный альбумин человека), буферные вещества (такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота и сорбат калия), смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли и электролиты (такие как протамина сульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия и соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена-полиоксипропилена, ланолин, сахара (такие как лактоза, глюкоза и сахароза), крахмалы (такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал),

целлюлозу и ее производные (такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы), порошковый трагакант, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества (такие как масло какао и воски для суппозиториев), 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), альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт, фосфатные буферные растворы, нетоксичные совместимые смазывающие вещества (такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния), красители, антиадгезивы, агенты для нанесения покрытия, подсластители, вкусоароматические добавки, ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примеры вариантов реализации

[00120] Далее приведен неограничивающий перечень типовых вариантов реализации:

1. Соединение формулы I:



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где:

кольцо А выбрано из:

C₆-C₁₀ арила,

C₃-C₁₀ циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила;

кольцо В выбрано из:

C₆-C₁₀ арила,

C₃-C₁₀ циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила;

V выбран из O и NH;

W¹ выбран из N и CH;

W² выбран из N и CH, при условии, что по меньшей мере один из **W¹** и **W²**

представляет собой N;

Z выбран из O, NR^{ZN} и $\text{C}(\text{R}^{\text{ZC}})_2$, при условии, что если L^2 отсутствует, то **Z** представляет собой $\text{C}(\text{R}^{\text{ZC}})_2$;



каждый L^1 независимо выбран из $\text{C}(\text{R}^{\text{L1}})_2$ и

каждый L^2 независимо выбран из $\text{C}(\text{R}^{\text{L2}})_2$;

кольцо C выбрано из $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, и

$\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$;

каждый R^3 независимо выбран из:

галогена,

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила,

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси,

$\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила,

$\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, и

3-10-членного гетероциклила;

R^4 выбран из водорода и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;

каждый R^5 независимо выбран из:

водорода,

галогена,

гидроксила,

$\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$,

-SO-Me,

-CH=C(R^{LC})₂, где оба R^{LC} объединены с образованием $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила,

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси и $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила,

$\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила,

-(O)₀₋₁-($\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси,

3-10-членного гетероциклила, и

$\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2$,

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными

из

галогена,

C₆-C₁₀ арила, и

C₃-C₁₀ циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо
выбранными из C₁-C₆ фторалкила,

C₁-C₆ фторалкила,

C₃-C₁₀ циклоалкила,

C₆-C₁₀ арила, и

3-10-членного гетероциклила;

R^{YN} выбран из:

C₃-C₁₀ циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо
выбранными из:

гидроксила,

оксо,

галогена,

циано,

N(**R^N**)₂,

C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
из:

гидроксила,

оксо,

N(**R^N**)₂,

C₁-C₆ алкокси, и

C₆-C₁₀ арила,

C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
из галогена, оксо, C₆-C₁₀ арила и N(**R^N**)₂,

галогена,

C₃-C₁₀ циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами,
независимо выбранными из C₁-C₆ алкила, и

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

гидроксила,

циано,

оксо,

галогена,

N(**R^N**)₂,

C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
из гидроксила, оксо, C₁-C₆ алкокси и N(**R^N**)₂,

C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными

из гидроксила, C₁-C₆ алкокси, N(R^N)₂ и C₃-C₁₀ циклоалкила,
 C₁-C₆ фторалкила,
 -(O)₀₋₁-(C₃-C₁₀ циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо
 выбранными из C₁-C₆ алкила,
 C₆-C₁₀ арила, и
 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами,
 независимо выбранными из C₁-C₆ алкила,
 C₆-C₁₀ арила,
 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами,
 независимо выбранными из:

оксо,
 C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
 из:

оксо,
 гидроксила,
 N(R^N)₂,
 C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
 из галогена и C₆-C₁₀ арила, и
 -(O)₀₋₁-(C₃-C₁₀ циклоалкила),
 C₁-C₆ фторалкила,
 C₃-C₁₀ циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо
 выбранными из галогена, и
 3-10-членного гетероциклила, и
 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо
 выбранными из:

галогена,
 C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
 из оксо, C₁-C₆ алкокси и N(R^N)₂, и
 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами,
 независимо выбранными из C₁-C₆ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами,
 выбранными из оксо, C₁-C₆ алкокси и C₆-C₁₀ арила);
 R^{ZN} выбран из:

водорода,
 C₁-C₉ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
 из:

гидроксила,
 оксо,
 циано,
 C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
 из галогена и C₁-C₆ алкокси,



C_3 - C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1 - C_6 алкокси, C_6 - C_{10} арила и $N(\mathbf{R}^N)_2$,

C_1 - C_6 фторалкила,

C_1 - C_6 алкокси,

COOH,



C_6 - C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1 - C_6 алкила,

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

галогена,

гидроксила,

циано,



$-(O)_{0-1}$ -(C_3 - C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 фторалкила,

C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1 - C_6 алкокси, 5-10-членного гетероарила, SO_2Me и $N(\mathbf{R}^N)_2$,

C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, $N(\mathbf{R}^N)_2$ и C_6 - C_{10} арила,

C_1 - C_6 фторалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила,

$-(O)_{0-1}$ -(C_6 - C_{10} арила), и

$-(O)_{0-1}$ -(5 - 10 -гетероарила), необязательно замещенного гидроксидом, оксо, $N(\mathbf{R}^N)_2$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 фторалкилом и C_3 - C_{10} циклоалкилом,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,



C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1 - C_6 алкокси,

C_1 - C_6 алкокси,

C_1 - C_6 фторалкила,

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

5-10-членного гетероарила, и

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

гидроксила,

циано,

оксо,

галогена,

$B(OH)_2$,

$N(\mathbf{R}^N)_2$,

C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1 - C_6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 $-SiMe_3$) и $N(\mathbf{R}^N)_2$,

C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1 - C_6 алкокси, $N(\mathbf{R}^N)_2$ и C_3 - C_{10} циклоалкила,

C_1 - C_6 фторалкила,

$-(O)_{0-1}$ -(C_3 - C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила,

$-(O)_{0-1}$ -(C_6 - C_{10} арила),

$-(O)_{0-1}$ -(3 - 10 -членного гетероциклила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, галогена, циано, $N(\mathbf{R}^N)_2$, C_1 - C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, $N(\mathbf{R}^N)_2$ и C_1 - C_6 алкокси), C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 фторалкила и 3 - 10 -членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 фторалкила), и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{10} циклоалкила,

C_1 - C_6 фторалкила,

C_3 - C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

галогена,

циано,

$N(\mathbf{R}^N)_2$,

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

гидроксила,

оксо,

$N(R^N)_2$,

C_1 - C_6 алкокси, и

C_6 - C_{10} арила,

C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, оксо, C_6 - C_{10} арила и $N(R^N)_2$,

галогена,

C_3 - C_{10} циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила, и

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

гидроксила,

циано,

оксо,

галогена,

$N(R^N)_2$,

C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1 - C_6 алкокси и $N(R^N)_2$,

C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, C_1 - C_6 алкокси, $N(R^N)_2$ и C_3 - C_{10} циклоалкила,

C_1 - C_6 фторалкила,

$-(O)_{0-1}$ -(C_3 - C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила,

C_6 - C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила,

C_6 - C_{10} арила,

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

оксо,

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

из:

оксо,

гидроксила,

$N(R^N)_2$,

C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными

из галогена и C₆-C₁₀ арила, и

-(O)₀₋₁-(C₃-C₁₀ циклоалкила),

C₁-C₆ фторалкила,

C₃-C₁₀ циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и

3-10-членного гетероциклила,

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

галогена,

C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C₁-C₆ алкокси и N(R^N)₂, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из оксо, C₁-C₆ алкокси и C₆-C₁₀ арила), и

R^F;

каждый R^{ZC} независимо выбран из:

водорода,

C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C₆-C₁₀ арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила),

C₆-C₁₀ арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила, и

R^F;

или два R^{ZC} объединены с образованием оксо-группы;

каждый R^{LI} независимо выбран из:

водорода,

N(R^N)₂, при условии, что два N(R^N)₂ не связаны с одним атомом углерода,

C₁-C₉ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

гидроксила,

оксо,

N(R^N)₂,

C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C₆-C₁₀ арила,

C₃-C₁₀ циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C₁-C₆ фторалкила,

C₆-C₁₀ арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами,

независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила и оксо),

C_3 - C_{10} циклоалкила,

C_6 - C_{10} арила, независимо замещенного 1-4 группами, независимо выбранными

из:

галогена,

циано,

$SiMe_3$,

$POMe_2$,

C_1 - C_7 алкила, независимо замещенного 1-3 группами, независимо выбранными

из:

гидроксила,

оксо,

циано,

$SiMe_3$,

$N(R^N)_2$, и

C_3 - C_{10} циклоалкила, независимо замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 фторалкила,

C_1 - C_6 алкокси, независимо замещенного 1-3 группами, независимо выбранными

из

C_3 - C_{10} циклоалкила, независимо замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 фторалкила, и

C_1 - C_6 алкокси,

C_1 - C_6 фторалкила,

C_3 - C_{10} циклоалкила, независимо замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 фторалкила,

C_6 - C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, независимо замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила, и

5-10-членного гетероарила,

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

C_1 - C_6 алкила, независимо замещенного 1-3 группами, независимо выбранными

из:

оксо, и

C_1 - C_6 алкокси,

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

C_1 - C_6 алкила, независимо замещенного 1-3 группами, независимо выбранными

из:

C_3 - C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 фторалкила, и

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

R^F ;

или два R^{L1} при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы; каждый R^{L2} независимо выбран из водорода и R^F ;

или два R^{L2} при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы; каждый R^N независимо выбран из:

водорода,

C_1 - C_8 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

NH_2 ,

$NHMe$,

NMe_2 ,

$NHCOMe$,

C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6 - C_{10} арила,

$-(O)_{0-1}$ -(C_3 - C_{10} циклоалкила),

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

3-14-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из оксо и C_1 - C_6 алкила, и

5-14-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из оксо и C_1 - C_6 алкила,

C_3 - C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

NH_2 ,

$NHMe$, и

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

C_6 - C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила;

или два R^N при одном атоме азота объединены совместно с атомом азота, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из:

гидроксила,

оксо,

циано,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила, C_1-C_6 алкокси и $N(R^{N2})_2$, при этом каждый R^{N2} независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила,

C_1-C_6 алкокси, и

C_1-C_6 фторалкила;

или один R^4 и один R^{L1} объединены с образованием C_6-C_8 алкилена;

если R^F присутствует, то два R^F объединены с атомами, с которыми они связаны, с образованием группы, выбранной из:

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

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

галогена,

C_1-C_6 алкила,

$N(R^N)_2$, и

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

3-11-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

$N(R^N)_2$,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

$N(R^N)_2$,

$-SO_2-(C_1-C_6)$ алкила),

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

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена, циано, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкокси), C_1-C_6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила), $-(O)_{0-1}-(C_1-C_6)$ фторалкила) и C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси),

$-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10})$ циклоалкила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо

выбранными из гидроксила, галогена, $N(\mathbf{R}^N)_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила и C_1-C_6 алкокси), C_1-C_6 фторалкила и C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из атомов галогенов)), C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкила и \mathbf{R}^N ,

-O-(5-12-членного гетероарила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена) и C_1-C_6 алкила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, $N(\mathbf{R}^N)_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из циано), C_1-C_6 алкокси, $-(O)_{0-1}$ -(C_1-C_6 фторалкила), $-O$ -(C_6-C_{10} арила) и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_3-C_{12} циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 фторалкила,

C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси и C_1-C_6 фторалкила, и

5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 фторалкила;

при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

2. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно варианту реализации 1, отличающееся тем, что **кольцо А**

выбрано из C₆-C₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила.

3. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно вариантам реализации 1 или 2, отличающееся тем, что **кольцо А** выбрано из фенила, пиридила, пиазанила и пиазолила.

4. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-3, отличающееся тем, что **кольцо А** представляет собой фенил.

5. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-4, отличающееся тем, что **кольцо В** выбрано из C₆-C₁₀ арила и C₃-C₁₀ циклоалкила.

6. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-5, отличающееся тем, что **кольцо В** выбрано из фенила и циклогексила.

7. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-6, отличающееся тем, что **кольцо В** представляет собой фенил.

8. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-7, отличающееся тем, что **V** представляет собой O.

9. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-8, отличающееся тем, что **W¹** представляет собой N, и **W²** представляет собой N.

10. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-8, отличающееся тем, что **W¹** представляет собой CH, и **W²** представляет собой N.

11. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-10, отличающееся тем, что **Z** представляет собой C(**R^{ZC}**)₂.

12. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-11, отличающееся тем, что два **R^{ZC}** объединены с образованием оксо-группы.

13. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-12, отличающееся тем, что каждый **R³** независимо выбран из C₁-C₆ алкила.

14. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-13, отличающееся тем, что каждый **R³** представляет собой метил.

15. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-12, отличающееся тем, что **R³** отсутствует.

16. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-15, отличающееся тем, что R^4 выбран из водорода и метила.

17. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-16, отличающееся тем, что R^4 представляет собой метил.

18. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-17, отличающееся тем, что каждый R^5 независимо выбран из водорода, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 фторалкила и C_6-C_{10} арила.

19. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-18, отличающееся тем, что R^{YN} выбран из:

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

циано,

$N(R^N)_2$,

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

гидроксила,

оксо,

$N(R^N)_2$, и

C_6-C_{10} арила,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, оксо, C_6-C_{10} арила и $N(R^N)_2$,

C_3-C_{10} циклоалкила, и

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

гидроксила,

оксо,

$N(R^N)_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси, и

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_3-C_{10} циклоалкила,

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

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

оксо,
 гидроксила,
 $N(\mathbf{R}^N)_2$,
 C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила, и
 $-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила),
 C_1-C_6 фторалкила,
 C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и
 3-10-членного гетероциклила, и
 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:
 галогена,
 C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(\mathbf{R}^N)_2$, и
 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила).

20. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-19, отличающееся тем, что каждый \mathbf{R}^{L1} независимо выбран из:

водорода,
 $N(\mathbf{R}^N)_2$, при условии, что два $N(\mathbf{R}^N)_2$ не связаны с одним атомом углерода,
 C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:
 галогена,
 гидроксила, и
 C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 фторалкила, и
 C_3-C_{10} циклоалкила.

21. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-20, отличающееся тем, что каждый \mathbf{R}^N независимо выбран из:

водорода,
 C_1-C_8 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:
 NH_2 ,
 $NHCOMe$,
 C_1-C_6 алкокси,
 $-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила),

C₆-C₁₀ арила, и
3-14-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами,
независимо выбранными из C₁-C₆ алкила, и

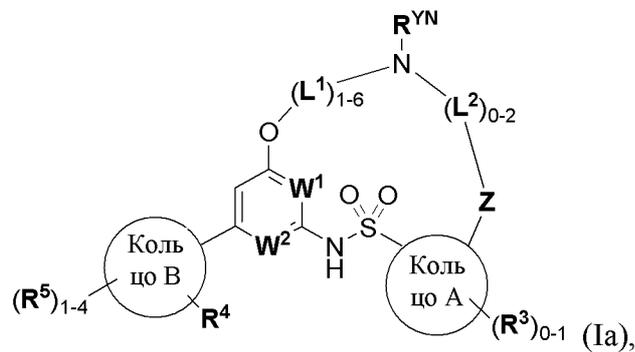
C₆-C₁₀ арила, и
или два R^N при одном атоме азота объединены совместно с атомом азота, с
которым они связаны, с образованием 3-10-членного гетероциклила, необязательно
замещенного 1-3 группами, выбранными из:

циано,

C₁-C₆ алкила, и

C₁-C₆ алкокси.

22. Соединение формулы Ia:



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или
фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **КОЛЬЦО
А**, **КОЛЬЦО В**, W¹, W², Z, L¹, L², R³, R⁴, R⁵ и R^{YN} определены согласно варианту
реализации 1, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-
окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-
гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-
тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-
тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-
пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-
тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-
диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-
1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-
{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-
1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

23. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически

приемлемая соль согласно варианту реализации 22, отличающееся тем, что **кольцо А** выбрано из C₆-C₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила.

24. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно вариантам реализации 22 или 23, отличающееся тем, что **кольцо А** выбрано из фенила, пиридила, пиазинила и пиазолила.

25. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 22-24, отличающееся тем, что **кольцо А** представляет собой фенил.

26. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 22-25, отличающееся тем, что **кольцо В** выбрано из C₆-C₁₀ арила и C₃-C₁₀ циклоалкила.

27. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 22-26, отличающееся тем, что **кольцо В** выбрано из фенила и циклогексила.

28. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 22-27, отличающееся тем, что **кольцо В** представляет собой фенил.

29. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 22-28, отличающееся тем, что **W¹** представляет собой N, и **W²** представляет собой N.

30. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 22-29, отличающееся тем, что **W¹** представляет собой СН, и **W²** представляет собой N.

31. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 22-30, отличающееся тем, что **Z** представляет собой C(**R^{ZC}**)₂.

32. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 22-31, отличающееся тем, что два **R^{ZC}** объединены с образованием оксо-группы.

33. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 22-32, отличающееся тем, что каждый **R³** независимо выбран из C₁-C₆ алкила.

34. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 22-33, отличающееся тем, что каждый **R³** представляет собой метил.

35. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 22-32, отличающееся тем, что **R³** отсутствует.

36. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 22-35, отличающееся тем, что

R^4 выбран из водорода и метила.

37. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 22-36, отличающееся тем, что R^4 представляет собой метил.

38. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 22-37, отличающееся тем, что каждый R^5 независимо выбран из водорода, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 фторалкила и C_6-C_{10} арила.

39. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 22-38, отличающееся тем, что R^{YN} выбран из:

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

циано,

$N(R^N)_2$,

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

гидроксила,

оксо,

$N(R^N)_2$, и

C_6-C_{10} арила,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, оксо, C_6-C_{10} арила и $N(R^N)_2$,

C_3-C_{10} циклоалкила, и

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

гидроксила,

оксо,

$N(R^N)_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси, и

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_3-C_{10} циклоалкила,

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

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

оксо,

гидроксила,

$N(\mathbf{R}^N)_2$,
 C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила, и
 $-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила),
 C_1-C_6 фторалкила,
 C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и
 3-10-членного гетероциклила, и
 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:
 галогена,
 C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(\mathbf{R}^N)_2$, и
 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила).

40. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 22-39, отличающееся тем, что каждый \mathbf{R}^{LI} независимо выбран из:

водорода,
 $N(\mathbf{R}^N)_2$, при условии, что два $N(\mathbf{R}^N)_2$ не связаны с одним атомом углерода,
 C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:
 галогена,
 гидроксила, и
 C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 фторалкила, и
 C_3-C_{10} циклоалкила.

41. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 22-40, отличающееся тем, что каждый \mathbf{R}^N независимо выбран из:

водорода,
 C_1-C_8 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:
 NH_2 ,
 $NHCOMe$,
 C_1-C_6 алкокси,
 $-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила),
 C_6-C_{10} арила, и
 3-14-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами,

независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

C_6-C_{10} арила, и

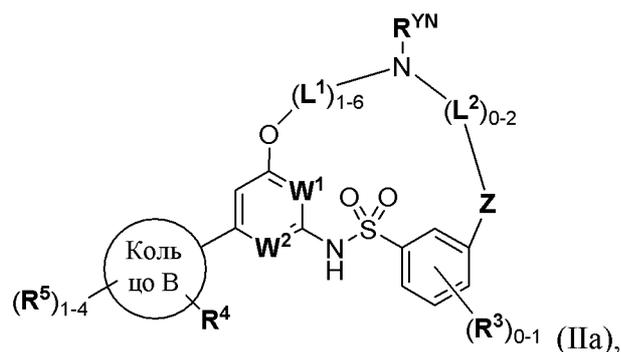
или два R^N при одном атоме азота объединены совместно с атомом азота, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из:

циано,

C_1-C_6 алкила, и

C_1-C_6 алкокси.

42. Соединение формулы IIa:



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **кольцо В**, W^1 , W^2 , Z , L^1 , L^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^{YN} определены согласно варианту реализации 1, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

43. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно варианту реализации 42, отличающееся тем, что **кольцо В** выбрано из C_6-C_{10} арила и C_3-C_{10} циклоалкила.

44. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно вариантам реализации 42 или 43, отличающееся тем, что **кольцо В** выбрано из фенила и циклогексила.

45. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 42-44, отличающееся тем, что **кольцо В** представляет собой фенил.

46. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 42-45, отличающееся тем, что **W¹** представляет собой N, и **W²** представляет собой N.

47. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 42-46, отличающееся тем, что **W¹** представляет собой CH, и **W²** представляет собой N.

48. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 42-47, отличающееся тем, что **Z** представляет собой $C(R^{ZC})_2$.

49. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 42-48, отличающееся тем, что два **R^{ZC}** объединены с образованием оксо-группы.

50. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 42-49, отличающееся тем, что каждый **R³** независимо выбран из C₁-C₆ алкила.

51. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 42-50, отличающееся тем, что каждый **R³** представляет собой метил.

52. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 42-49, отличающееся тем, что **R³** отсутствует.

53. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 42-52, отличающееся тем, что **R⁴** выбран из водорода и метила.

54. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 42-53, отличающееся тем, что **R⁴** представляет собой метил.

55. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 42-54, отличающееся тем, что каждый **R⁵** независимо выбран из водорода, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ фторалкила и C₆-C₁₀ арила.

56. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 42-55, отличающееся тем, что **R^{YN}** выбран из:

C_3 - C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

циано,

$N(R^N)_2$,

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

гидроксила,

оксо,

$N(R^N)_2$, и

C_6 - C_{10} арила,

C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, оксо, C_6 - C_{10} арила и $N(R^N)_2$,

C_3 - C_{10} циклоалкила, и

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

гидроксила,

оксо,

$N(R^N)_2$,

C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкокси, и

C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_3 - C_{10} циклоалкила,

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

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

оксо,

гидроксила,

$N(R^N)_2$,

C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6 - C_{10} арила, и

$-(O)_{0-1}$ -(C_3 - C_{10} циклоалкила),

C_1 - C_6 фторалкила,

C_3 - C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и

3-10-членного гетероциклила, и

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

галогена,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(R^N)_2$, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила).

57. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 42-56, отличающееся тем, что каждый R^{L1} независимо выбран из:

водорода,

$N(R^N)_2$, при условии, что два $N(R^N)_2$ не связаны с одним атомом углерода,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

гидроксила, и

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 фторалкила, и

C_3-C_{10} циклоалкила.

58. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 42-57, отличающееся тем, что каждый R^N независимо выбран из:

водорода,

C_1-C_8 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

NH_2 ,

$NHCOMe$,

C_1-C_6 алкокси,

$-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила),

C_6-C_{10} арила, и

3-14-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

C_6-C_{10} арила,

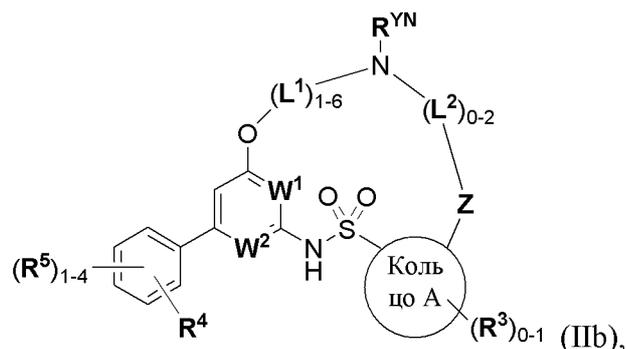
или два R^N при одном атоме азота объединены совместно с атомом азота, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из:

циано,

C_1-C_6 алкила, и

C_1-C_6 алкокси.

59. Соединение формулы IIb:



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **кольцо А**, W^1 , W^2 , Z , L^1 , L^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^{YN} определены согласно варианту реализации 1, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

60. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно варианту реализации 59, отличающееся тем, что **кольцо А** выбрано из C_6 - C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила.

61. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно вариантам реализации 59 или 60, отличающееся тем, что **кольцо А** выбрано из фенила, пиридила, пиазинила и пиразолила.

62. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 59-61, отличающееся тем, что **кольцо А** представляет собой фенил.

63. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 59-62, отличающееся тем, что W^1 представляет собой N, и W^2 представляет собой N.

64. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 59-63, отличающееся тем, что W^1 представляет собой CH, и W^2 представляет собой N.

65. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 59-64, отличающееся тем, что Z представляет собой $C(R^{ZC})_2$.

66. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 59-65, отличающееся тем, что два R^{ZC} объединены с образованием оксо-группы.

67. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 59-66, отличающееся тем, что каждый R^3 независимо выбран из C_1-C_6 алкила.

68. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 59-67, отличающееся тем, что каждый R^3 представляет собой метил.

69. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 59-66, отличающееся тем, что R^3 отсутствует.

70. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 59-69, отличающееся тем, что R^4 выбран из водорода и метила.

71. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 59-70, отличающееся тем, что R^4 представляет собой метил.

72. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 59-71, отличающееся тем, что каждый R^5 независимо выбран из водорода, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 фторалкила и C_6-C_{10} арила.

73. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 59-72, отличающееся тем, что R^{YN} выбран из:

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

циано,

$N(R^N)_2$,

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

гидроксила,

оксо,

$N(\mathbf{R}^N)_2$, и
 C_6-C_{10} арила,
 C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, оксо, C_6-C_{10} арила и $N(\mathbf{R}^N)_2$,
 C_3-C_{10} циклоалкила, и
 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,
 оксо,
 $N(\mathbf{R}^N)_2$,
 C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси, и
 C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_3-C_{10} циклоалкила,
 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

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

оксо,
 гидроксила,
 $N(\mathbf{R}^N)_2$,
 C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила, и
 $-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила),
 C_1-C_6 фторалкила,
 C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и
 3-10-членного гетероциклила, и
 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,
 C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(\mathbf{R}^N)_2$, и
 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила).

74. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 59-73, отличающееся тем, что каждый \mathbf{R}^{L1} независимо выбран из:

водорода,

$N(R^N)_2$, при условии, что два $N(R^N)_2$ не связаны с одним атомом углерода, C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

гидроксила, и

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 фторалкила, и

C_3-C_{10} циклоалкила.

75. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 59-74, отличающееся тем, что каждый R^N независимо выбран из:

водорода,

C_1-C_8 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными

из:

NH_2 ,

$NHCOMe$,

C_1-C_6 алкокси,

$-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила),

C_6-C_{10} арила, и

3-14-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, и

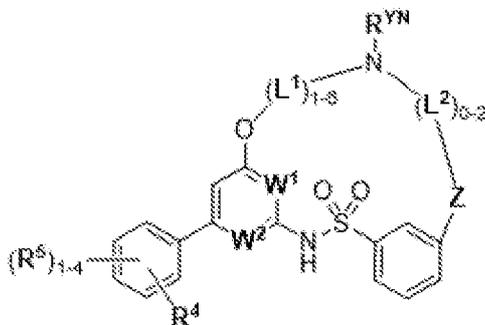
или два R^N при одном атоме азота объединены совместно с атомом азота, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из:

циано,

C_1-C_6 алкила, и

C_1-C_6 алкокси.

76. Соединение формулы III:



(III),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где W^1 , W^2 , Z , L^1 , L^2 , R^4 , R^5 и R^{YN} определены согласно варианту реализации 1, при условии, что

соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

77. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно варианту реализации 76, отличающееся тем, что W^1 представляет собой N, и W^2 представляет собой N.

78. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно вариантам реализации 76 или 77, отличающееся тем, что W^1 представляет собой CH, и W^2 представляет собой N.

79. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 76-78, отличающееся тем, что Z представляет собой $C(R^{ZC})_2$.

80. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 76-79, отличающееся тем, что два R^{ZC} объединены с образованием оксо-группы.

81. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 76-80, отличающееся тем, что R^4 выбран из водорода и метила.

82. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 76-81, отличающееся тем, что R^4 представляет собой метил.

83. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 76-82, отличающееся тем, что каждый R^5 независимо выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 фторалкила и C_6 - C_{10} арила.

84. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 76-83, отличающееся тем, что

R^{YN} выбран из:

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

циано,

$N(R^N)_2$,

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

гидроксила,

оксо,

$N(R^N)_2$, и

C_6-C_{10} арила,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, оксо, C_6-C_{10} арила и $N(R^N)_2$,

C_3-C_{10} циклоалкила, и

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

гидроксила,

оксо,

$N(R^N)_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси, и

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_3-C_{10} циклоалкила,

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

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

оксо,

гидроксила,

$N(R^N)_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила, и

$-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила),

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и

3-10-членного гетероциклила, и

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

галогена,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(R^N)_2$, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила).

85. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 76-84, отличающееся тем, что каждый R^{L1} независимо выбран из:

водорода,

$N(R^N)_2$, при условии, что два $N(R^N)_2$ не связаны с одним атомом углерода,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

гидроксила, и

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 фторалкила, и

C_3-C_{10} циклоалкила.

86. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 76-85, отличающееся тем, что каждый R^N независимо выбран из:

водорода,

C_1-C_8 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными

из:

NH_2 ,

$NHCOMe$,

C_1-C_6 алкокси,

$-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила),

C_6-C_{10} арила, и

3-14-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

C_6-C_{10} арила, и

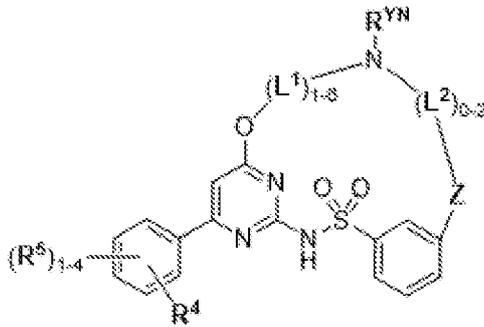
или два R^N при одном атоме азота объединены совместно с атомом азота, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из:

циано,

C_1-C_6 алкила, и

C_1-C_6 алкокси.

87. Соединение формулы IV:



(IV),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **Z**, **L¹**, **L²**, **R⁴**, **R⁵** и **R^{YN}** определены согласно варианту реализации 1, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

88. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно варианту реализации 87, отличающееся тем, что **Z** представляет собой C(**R^{ZC}**)₂.

89. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно вариантам реализации 87 или 88, отличающееся тем, что два **R^{ZC}** объединены с образованием оксо-группы.

90. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 87-89, отличающееся тем, что **R⁴** выбран из водорода и метила.

91. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 87-90, отличающееся тем, что **R⁴** представляет собой метил.

92. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически

приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 87-91, отличающееся тем, что каждый \mathbf{R}^5 независимо выбран из водорода, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкила и $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила.

93. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 87-92, отличающееся тем, что \mathbf{R}^{YN} выбран из:

$\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

циано,

$\text{N}(\mathbf{R}^{\text{N}})_2$,

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

$\text{N}(\mathbf{R}^{\text{N}})_2$, и

$\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила,

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, оксо, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила и $\text{N}(\mathbf{R}^{\text{N}})_2$,

$\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, и

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

гидроксила,

оксо,

$\text{N}(\mathbf{R}^{\text{N}})_2$,

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, и

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила,

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

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

гидроксила,

$\text{N}(\mathbf{R}^{\text{N}})_2$,

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, и

$-(\text{O})_{0-1}\text{-}(\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила),

$\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкила,

C_3 - C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и

3-10-членного гетероциклила, и

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

галогена,

C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1 - C_6 алкокси и $N(R^N)_2$, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из оксо, C_1 - C_6 алкокси и C_6 - C_{10} арила).

94. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 87-93, отличающееся тем, что каждый R^{LI} независимо выбран из:

водорода,

$N(R^N)_2$, при условии, что два $N(R^N)_2$ не связаны с одним атомом углерода,

C_1 - C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

гидроксила, и

C_3 - C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1 - C_6 фторалкила, и

C_3 - C_{10} циклоалкила.

95. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 87-94, отличающееся тем, что каждый R^N независимо выбран из:

водорода,

C_1 - C_8 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

NH_2 ,

$NHCOMe$,

C_1 - C_6 алкокси,

$-(O)_{0-1}$ -(C_3 - C_{10} циклоалкила),

C_6 - C_{10} арила, и

3-14-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила,

C_6 - C_{10} арила, и

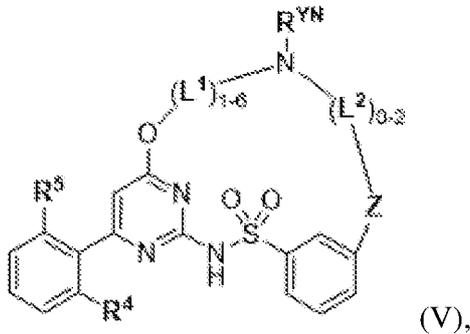
или два R^N при одном атоме азота объединены совместно с атомом азота, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из:

циано,

C₁-C₆ алкила, и

C₁-C₆ алкокси.

96. Соединение формулы V:



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **Z**, **L¹**, **L²**, **R⁴**, **R⁵** и **R^{YN}** определены согласно варианту реализации 1, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

97. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно варианту реализации 96, отличающееся тем, что **Z** представляет собой C(**R^{ZC}**)₂.

98. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно вариантам реализации 96 или 97, отличающееся тем, что два **R^{ZC}** объединены с образованием оксо-группы.

99. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 96-98, отличающееся тем, что **R⁴** выбран из водорода и метила.

100. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически

приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 96-99, отличающееся тем, что R^4 представляет собой метил.

101. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 96-100, отличающееся тем, что каждый R^5 независимо выбран из водорода, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 фторалкила и C_6-C_{10} арила.

102. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 96-101, отличающееся тем, что R^{YN} выбран из:

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

циано,

$N(R^N)_2$,

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

гидроксила,

оксо,

$N(R^N)_2$, и

C_6-C_{10} арила,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, оксо, C_6-C_{10} арила и $N(R^N)_2$,

C_3-C_{10} циклоалкила,

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

гидроксила,

оксо,

$N(R^N)_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси, и

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_3-C_{10} циклоалкила,

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

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

оксо,

гидроксила,

$N(R^N)_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными

из C_6-C_{10} арила, и

$-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила),

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и

3-10-членного гетероциклила, и

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

галогена,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(R^N)_2$, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила).

103. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 96-102, отличающееся тем, что каждый R^{L1} независимо выбран из:

водорода,

$N(R^N)_2$, при условии, что два $N(R^N)_2$ не связаны с одним атомом углерода,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

гидроксила, и

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 фторалкила, и

C_3-C_{10} циклоалкила.

104. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 96-103, отличающееся тем, что каждый R^N независимо выбран из:

водорода,

C_1-C_8 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными

из:

NH_2 ,

$NHCOMe$,

C_1-C_6 алкокси,

$-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила),

C_6-C_{10} арила, и

3-14-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

C_6-C_{10} арила,

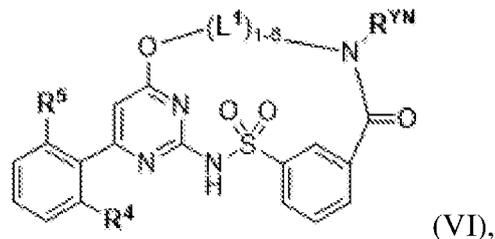
или два R^N при одном атоме азота объединены совместно с атомом азота, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из:

циано,

C_1 - C_6 алкила, и

C_1 - C_6 алкокси.

105. Соединение формулы VI:



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где L^1 , R^4 , R^5 и R^N определены согласно варианту реализации 1, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

106. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно варианту реализации 105, отличающееся тем, что R^4 выбран из водорода и метила.

107. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно вариантам реализации 105 или 106, отличающееся тем, что R^4 представляет собой метил.

108. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 105-107, отличающееся тем,

что каждый \mathbf{R}^5 независимо выбран из водорода, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 фторалкила и C_6-C_{10} арила.

109. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 105-108, отличающееся тем, что \mathbf{R}^{YN} выбран из:

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

циано,

$N(\mathbf{R}^N)_2$,

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

гидроксила,

оксо,

$N(\mathbf{R}^N)_2$, и

C_6-C_{10} арила,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, оксо, C_6-C_{10} арила и $N(\mathbf{R}^N)_2$,

C_3-C_{10} циклоалкила,

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

гидроксила,

оксо,

$N(\mathbf{R}^N)_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси, и

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_3-C_{10} циклоалкила,

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

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

оксо,

гидроксила,

$N(\mathbf{R}^N)_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила, и

$-(O)_{0-1}$ -(C_3-C_{10} циклоалкила),

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо

выбранными из галогена, и

3-10-членного гетероциклила, и

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

галогена,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
из оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(R^N)_2$, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами,
независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами,
выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила).

110. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически
приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 105-109, отличающееся тем,
что каждый R^{L1} независимо выбран из:

водорода,

$N(R^N)_2$, при условии, что два $N(R^N)_2$ не связаны с одним атомом углерода,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
из:

галогена,

гидроксила, и

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо
выбранными из галогена и C_1-C_6 фторалкила, и

C_3-C_{10} циклоалкила.

111. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически
приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 105-110, отличающееся тем,
что каждый R^N независимо выбран из:

водорода,

C_1-C_8 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными
из:

NH_2 ,

$NHCOMe$,

C_1-C_6 алкокси,

$-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила),

C_6-C_{10} арила, и

3-14-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами,
независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и

C_6-C_{10} арила,

или два R^N при одном атоме азота объединены совместно с атомом азота, с
которым они связаны, с образованием 3-10-членного гетероциклила, необязательно
замещенного 1-3 группами, выбранными из:

циано,

C₁-C₆ алкила, и

C₁-C₆ алкокси.

112. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-111, выбранное из соединений формулы I, Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

113. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-112, выбранное из соединений 1-474 (таблицы 8, 9, 10, 11), соединений 475-506 (таблица 7), соединений 507 и 508 (таблица 12), их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

114. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль согласно любому из вариантов реализации 1-113 и фармацевтически приемлемый носитель.

115. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 114, дополнительно содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов.

116. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 115, отличающаяся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из муколитических агентов, бронхорасширяющих средств, антибиотиков, противомикробных агентов и противовоспалительных агентов.

117. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 115, отличающаяся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов, представляют собой антибиотик, выбранный из тобрамицина, включая порошок тобрамицина для ингаляции (TIP), азитромицина, азтреонама, включая азтреонам в виде аэрозоля, амикацина, включая его липосомальные составы, ципрофлоксацина, включая его составы, подходящие для введения путем ингаляции, левофлоксацина, включая его составы в виде аэрозолей, и комбинаций двух антибиотиков, например, фосфомицина и тобрамицина.

118. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 115, отличающаяся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой один или более агентов, модулирующих CFTR.

119. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 118, отличающаяся тем, что указанные один или более агентов, модулирующих CFTR, выбраны из усилителей CFTR.

120. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 118, отличающаяся тем, что указанные один или более агентов, модулирующих CFTR, выбраны из корректоров CFTR.

121. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 118,

отличающаяся тем, что указанные один или более агентов, модулирующих CFTR, содержат по меньшей мере один усилитель CFTR и по меньшей мере один корректор CFTR.

122. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов реализации 118-121, отличающаяся тем, что указанные один или более агентов, модулирующих CFTR, выбраны из (а) тезакафтора, лумакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; и (b) ивакафтора, дейтивакафтора и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

123. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов реализации 118-121, отличающаяся тем, что указанные один или более агентов, модулирующих CFTR, выбраны из (а) тезакафтора, лумакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей; или (b) (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей.

124. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов реализации 118-121, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит тезакафтор и ивакафтор.

125. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов реализации 118-121, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит тезакафтор и дейтивакафтор.

126. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов реализации 118-121, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит тезакафтор и (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол.

127. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов реализации 118-121, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит лумакафтор и ивакафтор.

128. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов реализации 118-121, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит лумакафтор и дейтивакафтор.

129. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов реализации 118-121, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит лумакафтор и (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол.

130. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов реализации 1-113 или фармацевтической композиции согласно любому из вариантов реализации 114-129.

131. Способ согласно варианту реализации 130, дополнительно включающий

введение пациенту одного или более дополнительных терапевтических агентов до, одновременно с или после соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов реализации 1-113 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 114.

132. Способ согласно варианту реализации 131, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из агентов, модулирующих CFTR.

133. Способ согласно варианту реализации 132, отличающийся тем, что указанные один или более агентов, модулирующих CFTR, выбраны из усилителей CFTR.

134. Способ согласно варианту реализации 132, отличающийся тем, что указанные один или более агентов, модулирующих CFTR, выбраны из корректоров CFTR.

135. Способ согласно варианту реализации 132, отличающийся тем, что указанные один или более агентов, модулирующих CFTR, содержат как усилитель CFTR, так и дополнительный корректор CFTR.

136. Способ согласно вариантам реализации 133 и 135, отличающийся тем, что указанный усилитель CFTR выбран из ивакафтора, дейтивакафтора, (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

137. Способ согласно варианту реализации 134 или варианту реализации 135, отличающийся тем, что указанный корректор CFTR выбран из тезакафтора, лумакафтора и их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей.

138. Способ согласно варианту реализации 131, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой соединение, выбранное из тезакафтора, ивакафтора, дейтивакафтора, лумакафтора и их фармацевтически приемлемых солей.

139. Способ согласно варианту реализации 131, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой соединение, выбранное из (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола и его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей.

140. Способ согласно варианту реализации 131, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой тезакафтор и ивакафтор.

141. Способ согласно варианту реализации 131, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой тезакафтор и дейтивакафтор.

142. Способ согласно варианту реализации 131, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой тезакафтор

и (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол.

143. Способ согласно варианту реализации 131, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой лумакафтор и ивакафтор.

144. Способ согласно варианту реализации 131, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой лумакафтор и дейтивакафтор.

145. Способ согласно варианту реализации 131, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой лумакафтор и (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол.

146. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-113 или фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов реализации 114-129 для применения для лечения муковисцидоза.

147. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-113 или фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов реализации 114-129 для применения для получения лекарственного средства для лечения муковисцидоза.

148. Соединение, выбранное из соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

149. Дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-508.

150. Фармацевтически приемлемая соль соединения, выбранного из соединений 1-508.

151. Соединение, выбранное из соединений 1-508.

152. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, выбранное из соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и фармацевтически приемлемый носитель.

153. Фармацевтическая композиция, содержащая дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-508, и фармацевтически приемлемый носитель.

154. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемую соль соединения, выбранного из соединений 1-508, и фармацевтически приемлемый носитель.

155. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, выбранное из соединений 1-508, и фармацевтически приемлемый носитель.

156. Фармацевтическая композиция, содержащая (а) соединение, выбранное из соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений

и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; (b) усилитель CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

157. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-508; (b) усилитель CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

158. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) фармацевтически приемлемую соль соединения, выбранного из соединений 1-508; (b) усилитель CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

159. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-508; (b) усилитель CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

160. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; (b) дополнительный корректор CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

161. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-508; (b) дополнительный корректор CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

162. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) фармацевтически приемлемую соль соединения, выбранного из соединений 1-508; (b) дополнительный корректор CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

163. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-508; (b) дополнительный корректор CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

164. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; (b) дополнительный корректор CFTR; (c) усилитель CRTR; и (d) фармацевтически приемлемый носитель.

165. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-508; (b) дополнительный корректор CFTR; (c) усилитель CFTR; и (d) фармацевтически приемлемый носитель.

166. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) фармацевтически приемлемую соль соединения, выбранного из соединений 1-508; (b) дополнительный корректор CFTR; (c) усилитель CFTR; и (d) фармацевтически приемлемый носитель.

167. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-508; (b) дополнительный корректор CFTR; (c) усилитель CFTR; и (d) фармацевтически приемлемый носитель.

168. Соединение, выбранное из соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически

приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, для применения в способе лечения муковисцидоза.

169. Дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-508, для применения в способе лечения муковисцидоза.

170. Фармацевтически приемлемая соль соединения, выбранного из соединений 1-508, для применения в способе лечения муковисцидоза.

171. Соединение, выбранное из соединений 1-508, для применения в способе лечения муковисцидоза.

172. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, выбранное из соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

173. Фармацевтическая композиция, содержащая дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-508, и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

174. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемую соль соединения, выбранного из соединений 1-508, и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

175. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, выбранное из соединений 1-508, и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

176. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; (b) усилитель CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

177. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-508; (b) усилитель CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

178. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) фармацевтически приемлемую соль соединения, выбранного из соединений 1-508; (b) усилитель CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

179. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-508; (b) усилитель CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель.

180. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; (b) дополнительный корректор CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый

носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

181. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-508; (b) дополнительный корректор CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

182. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) фармацевтически приемлемую соль соединения, выбранного из соединений 1-508; (b) дополнительный корректор CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

183. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-508; (b) дополнительный корректор CFTR; и (c) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

184. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-508, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений; (b) дополнительный корректор CFTR; (c) усилитель CRTR; и (d) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

185. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) дейтерированное производное соединения, выбранного из соединений 1-508; (b) дополнительный корректор CFTR; (c) усилитель CFTR; и (d) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

186. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) фармацевтически приемлемую соль соединения, выбранного из соединений 1-508; (b) дополнительный корректор CFTR; (c) усилитель CFTR; и (d) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

187. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) соединение, выбранное из соединений 1-508; (b) дополнительный корректор CFTR; (c) усилитель CFTR; и (d) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в способе лечения муковисцидоза.

ПРИМЕРЫ

Список сокращений

ACN: Ацетонитрил

Вос-ангидрид ((Вос)₂О): Ди-трет-бутил-дикарбонат

CDCl₃: хлороформ-d

CDI: Карбонилдиимидазол

CDMT: 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин

CH₂Cl₂: Дихлорметан

CH₃CN: Ацетонитрил

COMU: Гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)-

диметиламиноморфолинокарбения

Соед.: Соединение

DABCO: 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан

DBU: 1,8-диазабцикло(5.4.0)ундец-7-ен

ДХЭ: 1,2-дихлорэтан

ДХМ: Дихлорметан

ДИ: Деионизированный

DIAD: Диизопропилазодикарбоксилат

DIEA: (DIPEA, DiPEA) : N, N-диизопропилэтиламин

DMAA: N, N-диметилацетамид

DMAP: 4-диметиламинопиридин

DMФА: N, N-диметилформамид

DMCO: Диметилсульфоксид

DMP: Периодинан Десса-Мартина

ЭА: Этилацетат

EDC: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

ELSD: Испарительный детектор светорассеяния

диэтиловый эфир: диэтиловый эфир

ИЭР-МС: масс-спектрометрия с ионизацией электронным распылением

EtOAc: Этилацетат

EtOH: Этанол

ГХ: Газовая хроматография

Катализатор Граббса 1^{го} поколения:

дихлор(бензилиден)бис(трициклогексилфосфин)рутений (II)

Катализатор Граббса 2^{го} поколения: [1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазолидин-2-илиден]-дихлор-[(2-изопропоксифенил)метилден]рутений

NATU: Гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида

ВЭЖХ: Высокоэффективная жидкостная хроматография

Катализатор Ховейда-Граббса 2^{го} поколения: (1,3-бис-(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор(о-изопропоксифенилметилден)рутений, дихлор[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден](2-изопропоксифенилметилден)рутений (II)

IPA: Изопропанол

KHSO₄: Бисульфат калия

ЖХ: Жидкостная хроматография

ЖХМС: Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия

Сп. ЖХМС: Способ ЖХМС

Rt ЖХМС: Время удерживания в анализе ЖХМС

LDA: Диизопропиламид лития

LiOH: Гидроксид лития

MeCN: Ацетонитрил
 MeOH: метанол
 МТБЭ: Метил-*трет*-бутиловый эфир
 Me-ТГФ или 2-Me-ТГФ: 2-метилтетрагидрофуран
 MgSO₄: Сульфат магния
 NaHCO₃: Бикарбонат натрия
 NaOH: Гидроксид натрия
 NMP: N-метил-2-пирролидон
 NMM: N-метилморфолин
 Pd₂(dba)₃: Трис(добензилиденацетон)дипалладий (0)
 Pd/C: Палладий на углеродной подложке
 Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
 Pd(OAc)₂: Ацетат палладия (II)
 ПТФЭ: Политетрафторэтилен
 к.т., КТ: Комнатная температура
 RuPhos: 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
 СФХ: Сверхкритическая флюидная хроматография
 ТВАI: Йодид тетрабутиламмония
 ТЭА: Триэтиламин
 ТФУК: Трифторуксусная кислота
 ТГФ: Тетрагидрофуран
 ТСХ: Тонкослойная хроматография
 TMS: Триметилсилил
 TMSCl: Триметилсилилхлорид
 ТЗР: Ангидрид пропанфосфоновой кислоты
 СВЭЖХ: Сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография
 XANTPHOS: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
 XPhos: 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
 Общие способы

[00121] Если не утверждается иное, реагенты и исходные вещества получали из коммерческих источников и использовали без очистки.

[00122] Спектры протонного и углеродного ЯМР получали либо на спектрометре Bruker Biospin DRX 400 МГц FTNMR, эксплуатируемом при резонансной частоте для ¹H и ¹³C, составляющей 400 и 100 МГц, соответственно, либо на 300 МГц ЯМР-спектрометре. Одномерные протонные и углеродные спектры получали с использованием широкополосного зонда для наблюдения (BBFO) с вращением образца с частотой 20 Гц при цифровом разрешении 0,1834 и 0,9083 Гц/точка соответственно. Все протонные и углеродные спектры получали при контролируемой температуре 30°C с использованием стандартных, ранее опубликованных последовательностей импульсов и традиционных параметров обработки.

[00123] ЯМР-спектры (1D и 2D) также получали на спектрометре Bruker AVNEO 400 МГц, эксплуатируемом при 400 МГц и 100 МГц, соответственно, оборудованном 5 мм мультиядерным зондом Iprobe.

[00124] ЯМР-спектры также получали на приборе ЯМР Varian Mercury при 300 МГц для ^1H с применением угла импульса 45 градусов, ширины спектра 4800 Гц и 28860 точек значений. FID заполняли нулями до 32 тыс. точек, а перед преобразованием Фурье применяли уширение линии в 0,3 Гц. ^{19}F ЯМР-спектр получали при 282 МГц с применением угла импульса 30 градусов, ширины спектра 100 кГц и 59202 точек значений. FID заполняли нулями до 64 тыс. точек, а перед преобразованием Фурье применяли уширение линии в 0,5 Гц.

[00125] ЯМР-спектры также получали на приборе ЯМР Bruker Avance III HD при 400 МГц для ^1H с применением угла импульса 30 градусов, ширины спектра 8000 Гц и 128 тыс. точек значений. FID заполняли нулями до 256 тыс. точек, а перед преобразованием Фурье применяли уширение линии в 0,3 Гц. ^{19}F ЯМР-спектр получали при 377 МГц с применением угла импульса 30 град., ширины спектра 89286 кГц и 128 тыс. точек значений. FID заполняли нулями до 256 тыс. точек, а перед преобразованием Фурье применяли уширение линии в 0,3 Гц.

[00126] Спектры ЯМР также получали на приборе Bruker AC 250MHz, оборудованном: 5 мм зондом QNP(H1/C13/F19/P31) (тип: 250-SB, сер.№: 23055/0020) или на приборе Varian 500MHz, оборудованном ID PFG, 5 мм зондом 50-202/500 МГц (модель/№ партии 99337300).

[00127] Конечную чистоту соединений определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350), и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В в течение 3,0 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл и температура колонки=60°C. Конечную чистоту вычисляли путем определения средней площади под кривой (ППК) для двух кривых, построенных в УФ-области (220 нм, 254 нм). На масс-спектрах низкого разрешения указывали [M+1]⁺ частиц, полученных с использованием одноквадрупольного масс-спектрометра, оборудованного источником ионизации электронным распылением (ИЭР), для которого может быть достигнута точность определения массы 0,1 Да при минимальном показателе разрешения 1000 (единицы разрешения не указаны) для всего диапазона обнаружения. Оптическую чистоту метил-(2S)-2,4-диметил-4-нитропентаноата определяли при помощи анализа хиральной газовой хроматографии (ГХ) на приборе Agilent 7890A/MSD 5975C с применением колонки Restek Rt-βDEXcst (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм_толщина пленки), с расходом 2,0 мл/мин (газ-носитель H₂), при температуре блока ввода проб 220°C и температуре термостата 120°C, 15 минут.

Общие аналитические способы СВЭЖХ/ВЭЖХ

[00128] **Способ ЖХ А:** Аналитическая обращенно-фазовая СВЭЖХ с

использованием колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350), и цикл с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В в течение 3,0 минуты. Подвижная фаза А=Н₂О (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00129] **Способ ЖХ D:** Колонка Acquity UPLC BEH C₁₈ (30 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002349), и цикл с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В в течение 1,0 минуты. Подвижная фаза А=Н₂О (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,5 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00130] **Способ ЖХ I:** Колонка Acquity UPLC BEH C₁₈ (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350), и цикл с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В в течение 5,0 минуты. Подвижная фаза А=Н₂О (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В =CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00131] **Способ ЖХ J:**Обращенно-фазовая СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350), и цикл с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В в течение 2,9 минуты. Подвижная фаза А=Н₂О (0,05% NH₄HCO₂). Подвижная фаза В=CH₃CN. Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00132] **Способ ЖХ K:** Kinetex Polar C₁₈ 3,0×50 мм, 2,6 мкм, 3 мин, 5-95% ACN в Н₂О (0,1% муравьиной кислоты) 1,2 мл/мин.

[00133] **Способ ЖХ Q:** Обращенно-фазовая СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350), и цикл с двойным градиентом 30-99% подвижной фазы В в течение 2,9 минуты. Подвижная фаза А=Н₂О (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00134] **Способ ЖХ S:** Колонка Merckmillipore Chromolith SpeedROD C₁₈ (50×4,6 мм) и цикл с двойным градиентом 5-100% подвижной фазы В в течение 12 минут. Подвижная фаза А=вода (0,1% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,1% CF₃CO₂H).

[00135] **Способ ЖХ T:** Колонка Merckmillipore Chromolith SpeedROD C₁₈ (50×4,6 мм) и цикл с двойным градиентом 5-100% подвижной фазы В в течение 6 минут. Подвижная фаза А=вода (0,1% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,1% CF₃CO₂H).

[00136] **Способ ЖХ U:** Kinetex Polar C₁₈ 3,0×50 мм, 2,6 мкм, 6 мин, 5-95% ACN в Н₂О (0,1% муравьиной кислоты) 1,2 мл/мин.

[00137] **Способ ЖХ V:** Колонка Acquity UPLC BEH C₁₈ (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350), и цикл с двойным

градиентом 1-30% подвижной фазы В в течение 2,9 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

[00138] **Способ ЖХ W:** Waters Cortecs, 2,7 мкм C₁₈ (3,0 мм x 50 мм), темп.: 55°C; расход: 1,2 мл/мин; подвижная фаза: 100% воды с 0,1% трифторуксусной кислоты (ТФУК), а затем 100% ацетонитрила с 0,1% ТФУК, градиент: от 5% до 100% В в течение 4 минут, выдерживали при 100% В в течение 0,5 мин, уравнивали до 5% В в течение 1,5 мин.

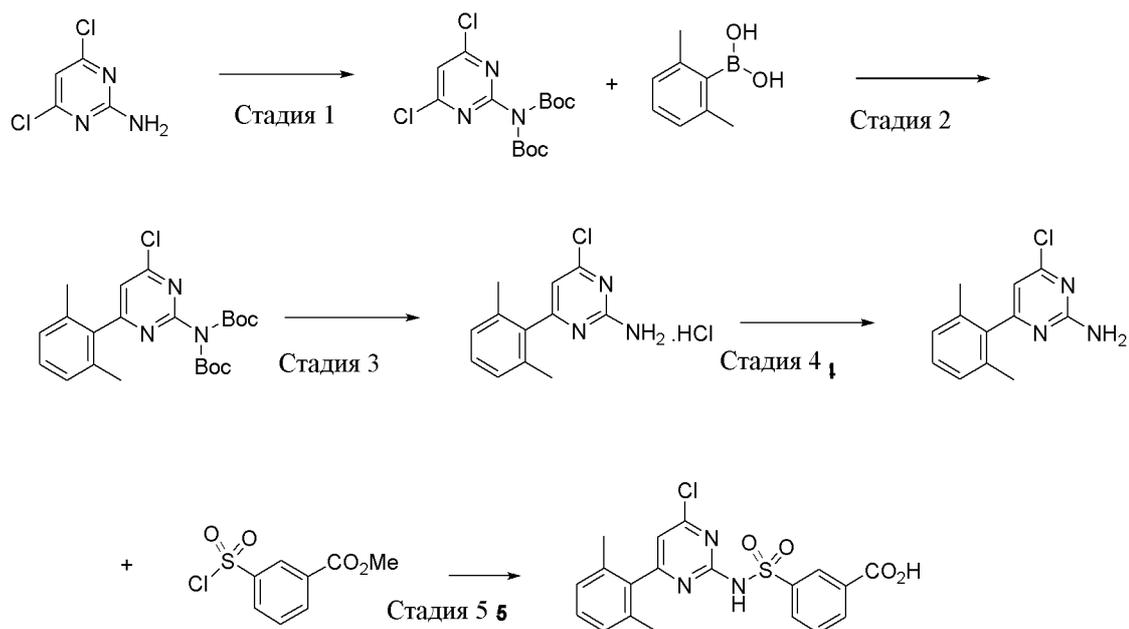
[00139] **Способ ЖХ X:** СВЭЖХ Luna C₁₈(2) 50×3 мм, 3 мкм. Цикл: 2,5 мин. Подвижная фаза: Сначала 95% H₂O 0,1% МК/5% MeCN 0,1% МК, линейный градиент до 95% MeCN 0,1% МК в течение 1,3 минуты, выдерживали в течение 1,2 минуты 95% CH₃CN 0,1% МК, Т: 45С, расход: 1,5 мл/мин.

[00140] **Способ ЖХ Y:** СВЭЖХ SunFire C₁₈ 75×4,6 мм, 3,5 мкм, цикл: 6 мин. Условия изменения подвижной фазы: Сначала 95% H₂O+0,1% МК/5% CH₃CN+0,1% МК, линейный градиент до 95% CH₃CN в течение 4 мин, выдерживали в течение 2 мин при 95% CH₃CN. Т:45°C, расход: 1,5 мл/мин

[00141] **Способ ЖХ 1A:** Система обращенно-фазовой хроматографии UPC2 с колонкой Viridis VEN 2-Ethylpyridine (150 × 2,1 мм, 3,5 мкм размер частиц), произведенная в Waters (№ партии: 186006655), и цикл с двойным градиентом 5-80% подвижной фазы В в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза А=CO₂. Подвижная фаза В=MeOH (20 mM NH₃). Переменный расход=1,30-0,40 мл/мин для поддержания постоянного давления, объем пробы=2,0 мкл, и температура колонки=55°C.

Синтез общих промежуточных соединений

Пример А: Получение 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты

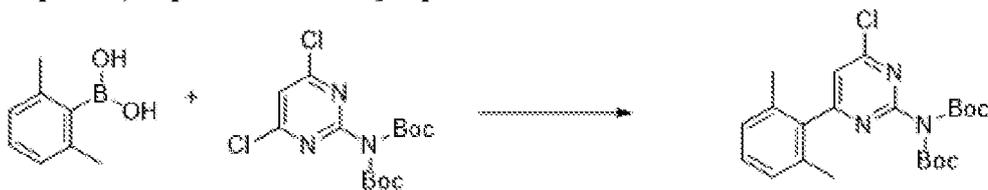


Стадия 1: *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)карбамат



[00142] В раствор 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (300 г, 1,829 моль) в ДХМ (2,1 л) добавляли $(\text{BOC})_2\text{O}$ (838 г, 3,840 моль), затем DMAP (5,6 г, 45,84 ммоль). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 6 часов. Добавляли дополнительное количество DMAP (5,6 г, 45,84 ммоль) и продолжали перемешивать реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Разбавляли смесь водой (2,1 л) и отделяли органическую фазу. Промывали органическую фазу водой (2,1 л), 2,1 л солевого раствора, сушили над сульфатом магния, фильтровали через Целит и концентрировали в вакууме с получением светло-оранжевого маслянистого вещества, во взвеси которого присутствовал осадок. Разбавляли смесь ~500 мл гептана и фильтровали через М-фильтр. Промывали осадок (исходное вещество) 250 мл гептана. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением густого оранжевого маслянистого вещества, в которое вносили затравку твердого вещества, полученного в предыдущем эксперименте, и которое кристаллизовалось при стоянии, с получением светло-оранжевого плотного твердого вещества, *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)карбамата (645 г, 97%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,07 (s, 1H), 1,44 (s, 18H). ИЭР-МС m/z расчет 363,07526, эксперимент 364,1 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,12 минуты (способ ЖХ А).

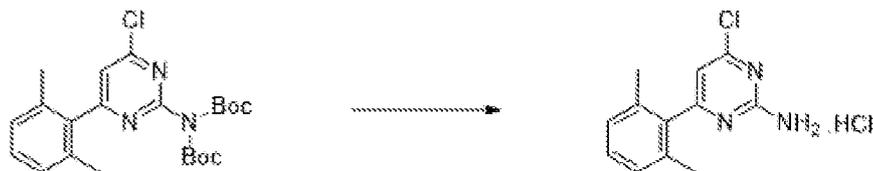
Стадия 2: *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]карбамат.



[00143] Дегазировали все растворители перед использованием. Во взвесь *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)карбамата (88 г, 241,6 ммоль), (2,6-диметилфенил)бороновой кислоты (примерно 36,24 г, 241,6 ммоль) и Cs_2CO_3 (примерно 196,8 г, 604,0 ммоль) в ДМЭ (704 мл) и воде (176 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (примерно 8,839 г, 12,08 ммоль) и интенсивно перемешивали смесь в атмосфере азота при 80°C (обратная конденсация) в течение 1 часа (исходное вещество (ИВ) не оставалось). Охлаждали реакционную смесь до температуры окружающей среды и разбавляли водой (704 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали EtOAc (704 мл). Промывали органическую фазу 700 мл солевого раствора, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии на 1500 г колонке с силикагелем, элюируя 0-30% смесями EtOAc /гексаны.

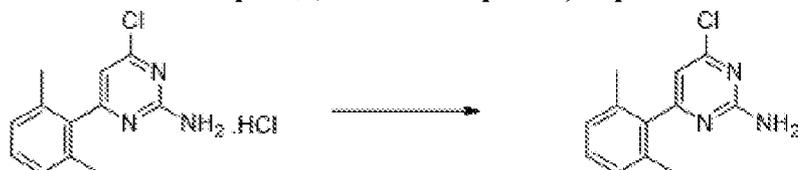
Объединяли фракции продукта (которые элюировали при 15% EtOAc) и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде прозрачного маслянистого вещества, которое кристаллизовалось при стоянии. *Трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]карбамат (81,3 г, 78%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,30 (dd, $J=8,2, 7,0$ Гц, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,38 (s, 18H). ИЭР-МС m/z расчет 433,17682, эксперимент 434,1 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 2,32 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 3: 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амин (гидрохлоридная соль)



[00144] Растворяли *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]карбамат (514,8 г, 915,9 ммоль) в дихлорметане (4 л). Добавляли хлороводород в *p*-диоксане (1 л, 4 моль) и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Собирали полученный осадок вакуумным фильтрованием и сушили в вакууме с получением гидрохлорида 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амина в виде белого твердого вещества (213,5 г, 82%). ^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,45-6,91 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 2,08 (s, 6H). ИЭР-МС m/z расчет 233,072, эксперимент 234,1 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 2,1 минуты (способ ЖХ С).

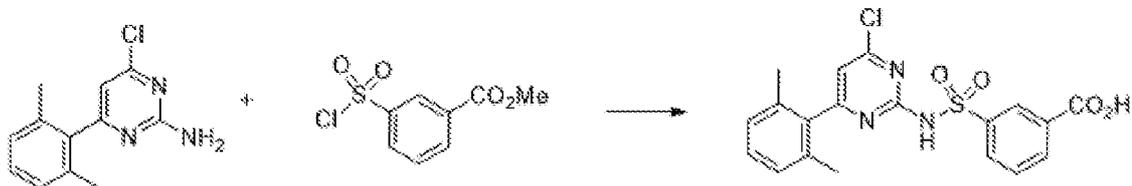
Стадия 4: 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амин



[00145] Суспендировали 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амин (гидрохлоридная соль) (166 г, 614,5 ммоль) и 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амин (гидрохлоридная соль) (30 г, 111,0 ммоль) в ДХМ (2,5 л), обрабатывали NaOH (725 мл, 1 М, 725,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Переносили смесь в делительную воронку и оставляли отстаиваться на ночь. Отделяли фазу в ДХМ и еще два раза экстрагировали водную фазу, содержащую нерастворенное вещество, ДХМ (2 \times 500 мл). Перемешивали объединенные коричневые фазы в ДХМ над сульфатом магния и активированным углем в течение 1 часа, фильтровали и концентрировали желтый раствор до объема \sim 500 мл. Разбавляли раствор гептаном (750 мл) и удаляли ДХМ при пониженном давлении при 60 $^\circ\text{C}$ с получением кремовой суспензии, которую перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, фильтровали, промывали холодным гептаном и сушили с получением 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амина (157 г, 91%) в виде кремового твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,28-7,14 (m, 3H), 7,10 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 6,63 (s, 1H), 2,06 (s,

6H). ИЭР-МС m/z расчет 233,07198, эксперимент 234,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,45 минуты (способ ЖХ А).

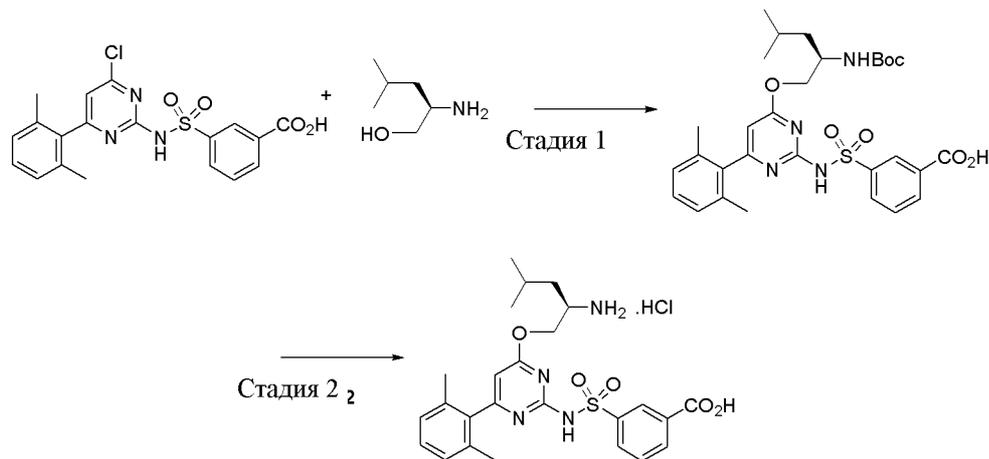
Стадия 5: **3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота**



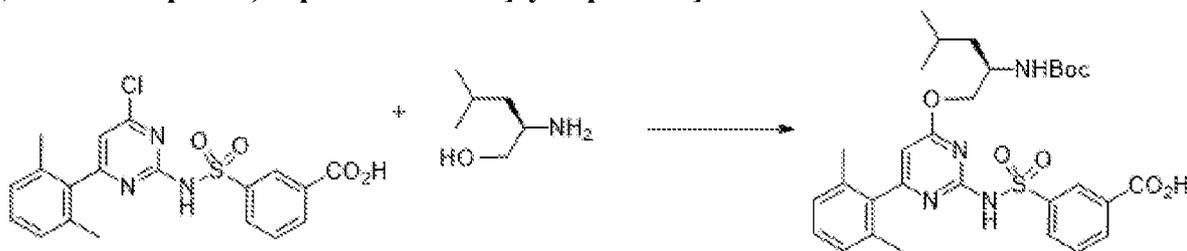
[00146] Растворили 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амин (235 г, 985,5 ммоль) в Ме-ТГФ (2,3 л) и охлаждали на ледяной бане при перемешивании в атмосфере азота. В холодный раствор за один раз добавляли метил-3-хлорсульфонилбензоат (347 г, 1,479 моль) (наблюдается небольшое поглощение тепла) и в холодный бледно-желтый раствор по каплям добавляли раствор 2-метилбутан-2-ола (литиевая соль) (875 мл, 3,1 М, 2,712 моль) (в гептане) в течение 1,25 часа (экзотермическая реакция, внутренняя температура повышалась от 0°C до 10°C). Удаляли ледяную баню и перемешивали зеленоватый раствор в течение 4 часов при комнатной температуре. В зеленоватый раствор добавляли холодную HCl (2 л, 1,5 М, 3,000 моль), разделяли фазы и промывали органическую фазу один раз водой (1 л) и один раз солевым раствором (500 мл). Повторно экстрагировали водные фазы один раз Ме-ТГФ (350 мл) и объединяли органические фазы. Обрабатывали полученный желтый раствор метил-3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоата (ИЭР-МС m/z расчет 431,07065, эксперимент 432,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,81 минуты) в ТГФ с использованием NaOH (2,3 л, 2 М, 4,600 моль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Разделяли фазы и дважды промывали фазу NaOH с использованием Ме-ТГФ (2×500 мл) и экстрагировали объединенные органические фазы один раз 2М NaOH (1×250 мл). Объединяли фазы в NaOH, перемешивали на масляной бане и медленно подкисляли, добавляя HCl (416 мл, 36% (масс./масс.), 4,929 моль), поддерживая внутреннюю температуру от 10 до 20°C. После завершения добавления (pH ~5-6) доводили конечный pH до 2-3, добавляя твердую лимонную кислоту. Перемешивали полученную желтую клейкую суспензию при комнатной температуре в течение ночи с получением кремовой покрытой коркой суспензии. Собирали твердое вещество фильтрованием, промывали избытком воды и вакуумировали досуха в течение 3 часов. Сушили твердое вещество при пониженном давлении в атмосфере азота при 45-50°C в течение 120 часов, выделяли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (395 г, 96%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,44 (s, 1H), 12,46 (s, 1H), 8,48-8,39 (m, 1H), 8,25-8,15 (m, 1H), 8,15-8,08 (m, 1H), 7,68 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28-7,18 (m, 1H), 7,10 (d, J=7,6 Гц, 2H), 1,84 (s, 6H). ИЭР-МС m/z расчет. 417,055, эксперимент 418,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,56 минуты. (Способ ЖХ А).

Пример В: **Получение 3-[[4-[(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной**

КИСЛОТЫ

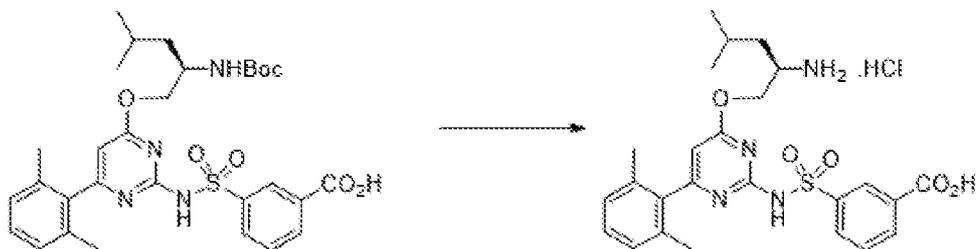


Стадия 1: 3-[[4-[(2R)-2-(*tert*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойная кислота



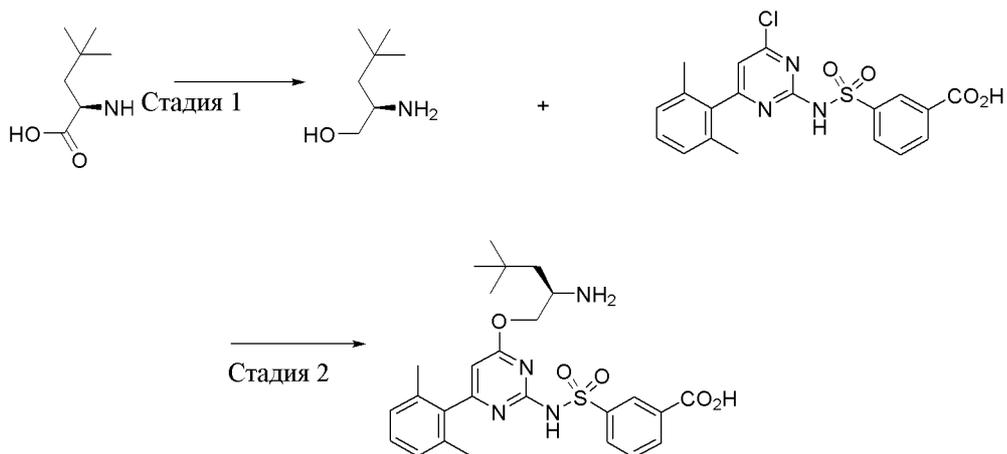
[00147] В перемешиваемый раствор (2R)-2-амино-4-метилпентан-1-ола (12,419 г, 105,97 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли *tert*-бутоксид натрия (15,276 г, 158,95 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут и добавляли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (22,14 г, 52,983 ммоль). Помещали реакционную смесь на водяную баню, предварительно нагретую до 60°C, и перемешивали в течение 20 минут. После охлаждения до комнатной температуры добавляли ди-*tert*-бутилдикарбонат (69,381 г, 317,90 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов. Гасили реакцию насыщенным водным хлоридом аммония (150 мл). Удаляли летучие вещества в вакууме и подкисляли водный слой до pH ~3 при помощи 10% водной лимонной кислоты. Экстрагировали продукт этилацетатом (3×200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали до остаточного объема ~250 мл. Осаждали продукт в избытке гексанов (750 мл) и собирали вакуумным фильтрованием. Повторно очищали полученное белое твердое вещество путем хроматографии на силикагеле с градиентом 0-40% смесей ацетона (0,15% уксуснокислый буфер) в гексанах (0,15% уксуснокислый буфер) с получением 3-[[4-[(2R)-2-(*tert*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (20,73 г, 61%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 598,2461, эксперимент 599,4 (M+1)⁺; время удерживания: 5,85 минуты (способ ЖХ S).

Стадия 2: 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота (гидрохлоридная соль).

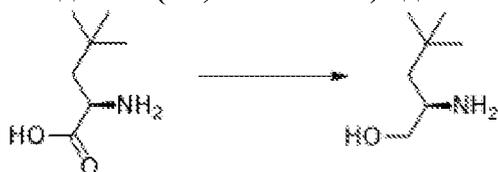


[00148] В перемешиваемый раствор 3-[[4-[(2R)-2-(*tert*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (20,73 г, 34,624 ммоль) в ДХМ (200 мл) при комнатной температуре добавляли HCl (87 мл, 4 М раствор в 1,4-диоксане, 346,24 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов. Удаляли летучие вещества в вакууме и растирали полученное твердое вещество с диэтиловым эфиром (150 мл). После удаления летучих веществ сушили продукт в вакууме с получением 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (19,68 г, 100%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,56-8,27 (m, 4H), 8,14 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,70 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,34-7,18 (m, 1H), 7,17-7,02 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,42-4,23 (m, 1H), 4,23-4,06 (m, 1H), 3,5-3,4 (m, 1H, перекрывался с сигналом воды), 2,01 (s, 6H), 1,82-1,31 (m, 3H), 1,02-0,78 (m, 6H). ИЭР-МС m/z расчет 498,1937, эксперимент 499,3 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 1,63 минуты (способ ЖХ Т).

Пример С: Получение 3-[[4-[(2R)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты



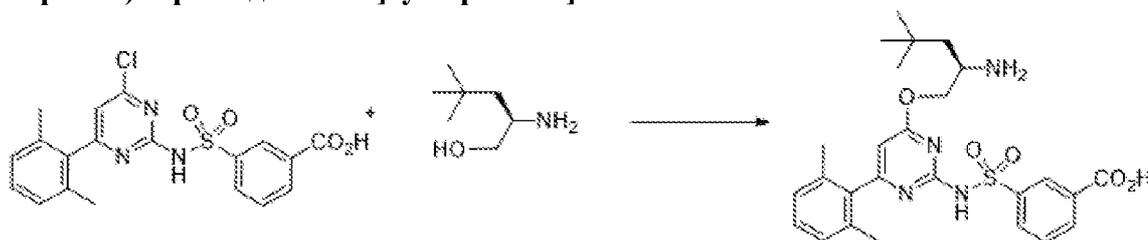
Стадия 1: (2R)-2-амино-4,4-диметилпентан-1-ол



[00149] В раствор (2R)-2-амино-4,4-диметилпентановой кислоты (15 г, 103,3

ммоль) в ТГФ (150 мл) при 0°C по каплям добавляли комплекс боран-ТГФ (260 мл, 1 М, 260,0 ммоль), поддерживая температуру реакционной смеси <10°C. Добавление занимало примерно 30 минут. Оставляли смесь нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 22 часов. Гасили реакцию, медленно добавляя метанол (80 мл, 1,975 моль), и удаляли растворитель в вакууме. Выпаривали остаток 3х совместно с метанолом (200 мл, 4,937 моль). Разбавляли неочищенный остаток HCl (200 мл, 1 М, 200,0 ммоль) и промывали 200 мл МТБЭ. Упаривали водную фазу для удаления остаточного органического растворителя. Дополнительно удаляли воду в вакууме с получением беловатого твердого вещества. Дополнительно сушили твердое вещество, перегоняя в виде азеотропа с ацетонитрилом. Суспендировали твердое вещество в 200 мл ACN и собирали осадок на фритте М. Сушили твердое вещество на воздухе в течение 1 часа, затем в вакууме при 45°C в течение 20 часов с получением (2R)-2-амино-4,4-диметилпентан-1-ола (гидрохлоридная соль) (14,73 г, 85%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,80 (s, 3H), 5,36 (t, J=5,1 Гц, 1H), 3,59 (dt, J=11,7, 4,1 Гц, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,10 (dq, J=7,7, 3,8 Гц, 1H), 1,46 (dd, J=14,5, 7,1 Гц, 1H), 1,33 (dd, J=14,5, 3,5 Гц, 1H), 0,91 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет. 131,13101, эксперимент 132,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,51 минуты (способ ЖХ А).

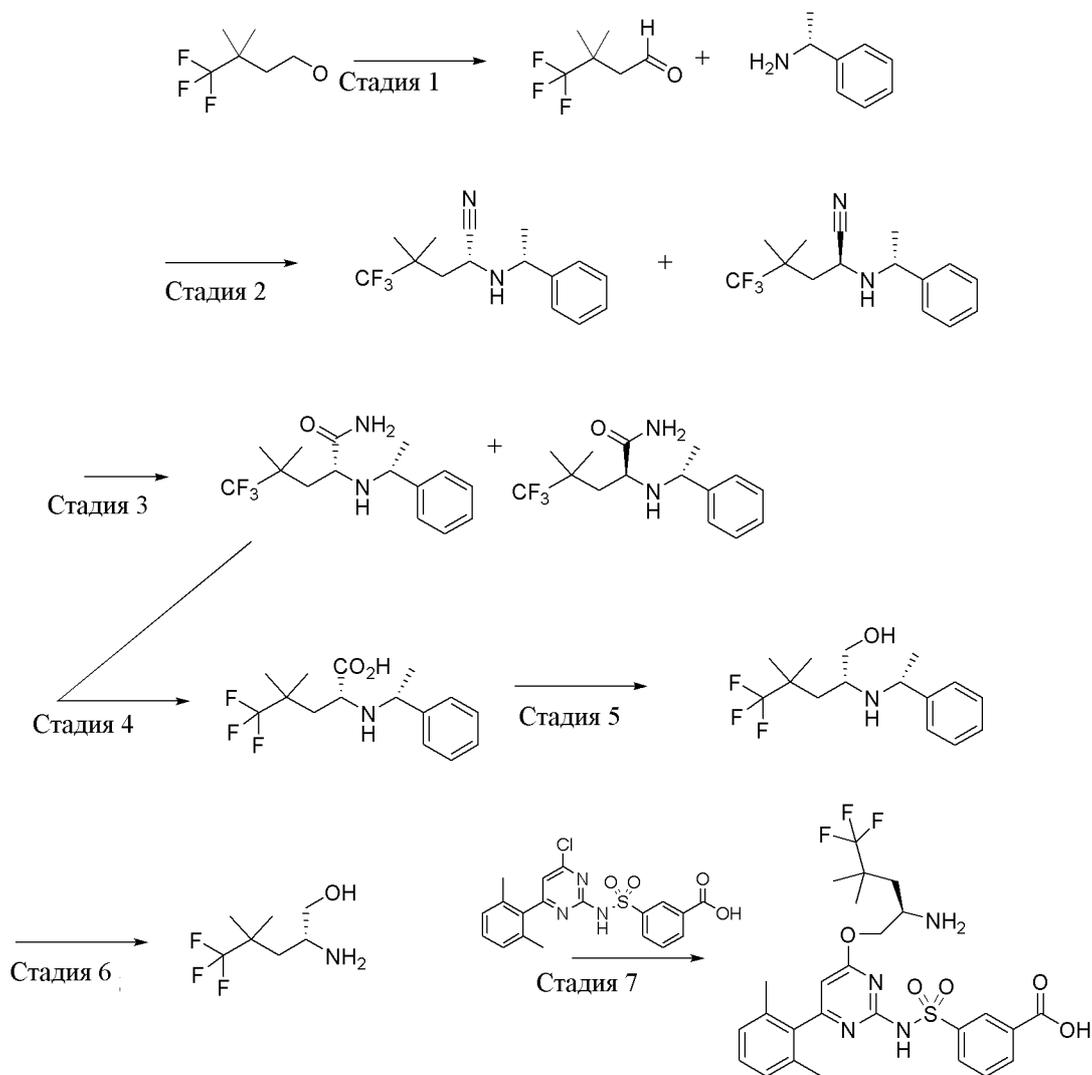
Стадия 2: 3-[[4-[(2R)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00150] Суспендировали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (20 г, 47,862 ммоль) в смеси 2-метилтетрагидрофурана (80 мл) и ДМФА (20 мл) и охлаждали раствор до -5°C. Затем растворяли *трет*-бутоксид натрия (23 г, 239,33 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (100 мл), охлаждали до 5°C и добавляли в течение 10 минут, затем добавляли (2R)-2-амино-4,4-диметилпентан-1-ол (гидрохлоридная соль) (8,02 г, 47,830 ммоль). Затем нагревали реакционную смесь до 10°C и перемешивали в течение 4 часов. Затем охлаждали ее до 0°C и гасили реакцию, добавляя водный раствор хлороводородной кислоты (2 М, 200 мл) в течение 10 минут. Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу 2-метилтетрагидрофураном (200 мл). Объединяли органические фазы и промывали водным раствором хлорида натрия (15% (масс./масс.), 2х 200 мл), сушили над сульфатом натрия (60 г), фильтровали и выпаривали досуха. Затем растирали твердое вещество с этилацетатом (200 мл) в течение 16 часов, фильтровали, промывали этилацетатом и сушили в вакуумной печи при 50°C в течение 20 часов с получением 3-[[4-[(2R)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (22,29 г, 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,26 (ушир.s, 2H), 8,45 (t, J=1,6 Гц, 1H),

8,28-8,06 (m, 5H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,29 (ушир.с, 1H), 4,30 (dd, J=11,7, 2,7 Гц, 1H), 4,10 (dd, J=11,5, 7,1 Гц, 1H), 3,56 (ушир.с, 1H), 2,13-1,90 (s, 6H), 1,62-1,47 (m, 2H), 0,94 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 512,20935, эксперимент 513,0 (M+1)⁺; время удерживания: 2,334 минуты; способ ЖХ U.

Пример D: Получение 3-[[4-[(2R)-2-амино-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты



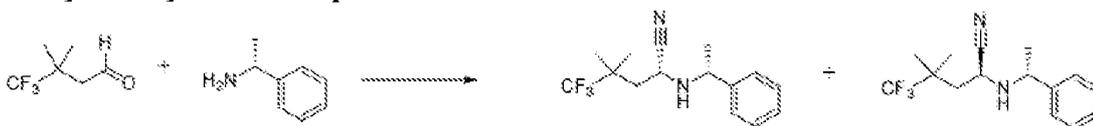
Стадия 1: 4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутаналь



[00151] В 1 л трехгорлую колбу помещали 4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутан-1-ол (8,987 г, 57,555 ммоль), ДХМ (63 мл), воду (63 мл), NaBr (544 мг, 5,2870 ммоль), бикарбонат натрия (12,32 г, 146,66 ммоль) и ТЕМПО (92 мг, 0,5888 ммоль). Охлаждали смесь на бане лед-вода. По каплям добавляли водный раствор NaOCl (47 мл, 1,31 М, 61,570 ммоль) в течение 2 часов при 2,5-4,4°C. После завершения добавления перемешивали смесь в течение 10 минут. Разделяли два слоя. Экстрагировали водную

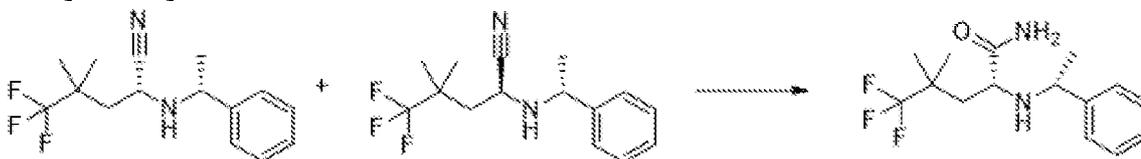
фазу ДХМ (2x 15 мл). Сушили объединенные органические слои сульфатом натрия и фильтровали с получением 113,7 г (примерно 80 мл) неочищенного продукта в ДХМ, который использовали непосредственно на следующей стадии. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,82-9,78 (m, 1H), 2,54 (d, $J=2,6$ Гц, 2H), 1,28 (s, 6H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -79,11 (s, 3F).

Стадия 2: (2R)-5,5,5-трифтор-4,4-диметил-2-[[1R]-1-фенилэтил]амино]пентаннитрил и (2S)-5,5,5-трифтор-4,4-диметил-2-[[1R]-1-фенилэтил]амино]пентаннитрил



[00152] В раствор 4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанала (113,7 г, 57,540 ммоль) в ДХМ (80 мл) (чистота примерно 7,8%) добавляли MeOH (110 мл). Охлаждали смесь на бане лед-вода. Добавляли (1R)-1-фенилэтанамина (8,46 г, 69,814 ммоль), затем уксусную кислоту (4,41 г, 73,436 ммоль). Перемешивали смесь при 0°C в течение 10 минут, затем добавляли NaCN (3,56 г, 72,642 ммоль). Оставляли смесь медленно нагреваться до к.т. и перемешивали в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и по каплям добавляли раствор карбоната калия (4 г) в воде (20 мл), затем солевой раствор (40 мл). Экстрагировали смесь ДХМ (2x100 мл). Сушили органические слои сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии (120 г силикагеля, гептаны/EtOAc 0-30%) с получением смеси 4:1 (2R)-5,5,5-трифтор-4,4-диметил-2-[[1R]-1-фенилэтил]амино]пентаннитрила и (2S)-5,5,5-трифтор-4,4-диметил-2-[[1R]-1-фенилэтил]амино]пентаннитрила (14,87 г, 91%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 284,15002, эксперимент 285,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,38 минуты; способ ЖХ У.

Стадия 3: (2R)-5,5,5-трифтор-4,4-диметил-2-[[1R]-1-фенилэтил]амино]пентанамид и (2S)-5,5,5-трифтор-4,4-диметил-2-[[1R]-1-фенилэтил]амино]пентанамид



[00153] В раствор смеси 4:1 (2R)-5,5,5-трифтор-4,4-диметил-2-[[1R]-1-фенилэтил]амино]пентаннитрила и (2S)-5,5,5-трифтор-4,4-диметил-2-[[1R]-1-фенилэтил]амино]пентаннитрила (14,87 г, 52,300 ммоль) в ДХМ (105 мл) добавляли серную кислоту (56,3 г, 551,06 ммоль). Перемешивали смесь при к.т. в течение ночи, выливали в колотый лед (200 г) и нейтрализовали до pH 9 при помощи 28% NH_3 в воде (100 мл). Экстрагировали смесь ДХМ (500 мл). Сушили органический слой сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии (330 г силикагеля, гептаны/EtOAc 20-50%) с получением (2R)-5,5,5-трифтор-4,4-диметил-

2-[[**(1R)**-1-фенилэтил]амино]пентанамида (10,77 г, 68%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,39-7,22 (m, 5H), 6,35 (ушир. s, 1H), 5,55 (ушир. s, 1H), 3,65 (q, $J=6,5$ Гц, 1H), 2,93 (dd, $J=7,6, 3,8$ Гц, 1H), 1,87 (dd, $J=15,0, 3,8$ Гц, 1H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,35 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -78,77 (s, 3F). 99,4% д.и. согласно ^{19}F ЯМР.

Стадия 4: (2R)-5,5,5-трифтор-4,4-диметил-2-[[(1R)**-1-фенилэтил]амино]пентановая кислота**



[00154] В раствор (2R)-5,5,5-трифтор-4,4-диметил-2-[[**(1R)**-1-фенилэтил]амино]пентанамида (11,35 г, 37,541 ммоль) в HOAc (50 мл) добавляли конц. HCl (65 мл, 11,8 М, 767,00 ммоль), затем воду (50 мл). Образовывался белый осадок. Грели смесь при 100°C в течение 66 часов. Добавляли дополнительные порции конц. HCl (40 мл, 11,8 М, 472,00 ммоль) и HOAc (10 мл). Перемешивали смесь при 100°C в течение ночи. Добавляли дополнительную порцию HCl в воде (20 мл, 6 М, 120,00 ммоль). После выдерживания в течение 7 часов при 100°C добавляли дополнительную порцию HCl в воде (20 мл, 6 М, 120,00 ммоль). Перемешивали смесь при 100°C в течение ночи. Смесь превращалась в прозрачный раствор. Добавляли дополнительную порцию HCl в воде (20 мл, 6 М, 120,00 ммоль). Перемешивали смесь при 100°C в течение 7 часов, добавляли дополнительную порцию HCl в воде (20 мл, 6 М, 120,00 ммоль). Перемешивали смесь при 100°C в течение ночи. Концентрировали смесь и выпаривали совместно с водой (50 мл). Смешивали остаток (17 г) с водой (25 мл) при 50°C в течение 20 минут, охлаждали на бане лед-вода в течение 20 минут и фильтровали. Смешивали неочищенный продукт с 1,4-диоксаном (60 мл). Концентрировали смесь и сушили в вакууме в течение ночи с получением (2R)-5,5,5-трифтор-4,4-диметил-2-[[**(1R)**-1-фенилэтил]амино]пентановой кислоты (гидрохлоридная соль) (13,04 г, 97%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,09 (ушир. s, 1H), 7,54-7,31 (m, 5H), 7,29-7,05 (m, 1H), 4,07 (q, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,16-2,98 (m, 1H), 2,08-1,83 (m, 2H), 1,49 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -78,28 (s, 3F). ИЭР-МС m/z расчет. 303,14462, эксперимент 304,2 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,98 минуты; способ ЖХ U.

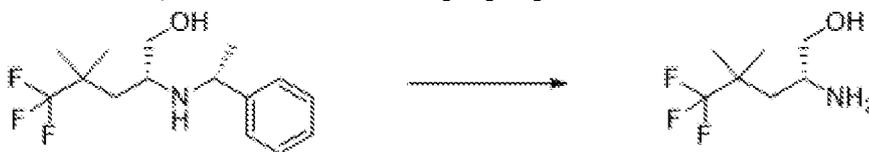
Стадия 5: (2R)-5,5,5-трифтор-4,4-диметил-2-[[(1R)**-1-фенилэтил]амино]пентан-1-ол**



[00155] В суспензию (2R)-5,5,5-трифтор-4,4-диметил-2-[[**(1R)**-1-фенилэтил]амино]пентановой кислоты (гидрохлоридная соль) (13,04 г, 36,267 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 35°C по каплям добавляли ЛАН в ТГФ (100 мл, 1 М, 100,00 ммоль).

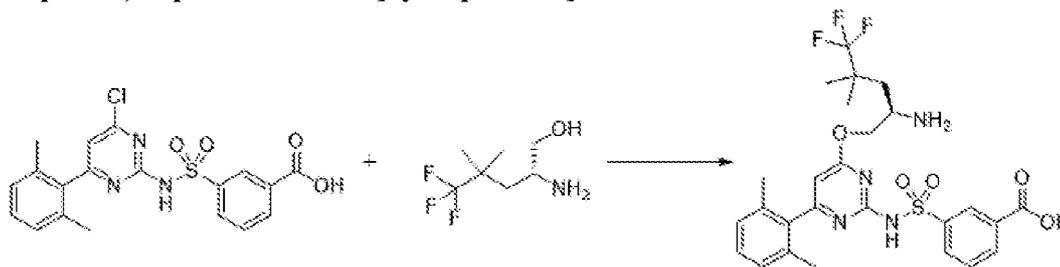
Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов, охлаждали до 10°C на бане лед-вода и разбавляли ТГФ (200 мл). По каплям добавляли смесь воды (3,8 г) и ТГФ (50 мл), затем 25% водный NaOH (3,8 г) и воду (10 г). Перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 30 минут и при 50°C в течение 1 часа, фильтровали и промывали теплым ТГФ. Концентрировали фильтрат с получением 12,02 г продукта (свободный амин) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,37-7,24 (m, 5H), 3,82 (q, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,21 (dd, $J=10,6, 4,7$ Гц, 1H), 2,67 (квинт., $J=4,6$ Гц, 1H), 1,66 (dd, $J=14,7, 5,9$ Гц, 1H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,36 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -78,83 (s, 3F). Растворяли полученный выше неочищенный продукт (12,02 г) в диэтиловом эфире (20 мл) и разбавляли гептанами (80 мл), и охлаждали на бане лед-вода. По каплям добавляли HCl в 1,4-диоксане (10,5 мл, 4 M, 42,000 ммоль). Перемешивали смесь при к.т. в течение 30 минут и фильтровали с получением (2R)-5,5,5-трифтор-4,4-диметил-2-[[1(R)-1-фенилэтил]амино]пентан-1-ола (гидрохлоридная соль) (11,56 г, 98%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,57 (ушир.s, 1H), 9,25 (t, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,80-7,59 (m, 2H), 7,53-7,32 (m, 3H), 5,63 (ушир.s, 1H), 4,58 (t, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,81-3,65 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 1H), 2,91-2,74 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,63 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,88 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -77,71 (s, 3F). ИЭР-МС m/z расчет 289,16534, эксперимент 290,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,08 минуты; способ ЖХ U.

Стадия 6: (2R)-2-амино-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентан-1-ол



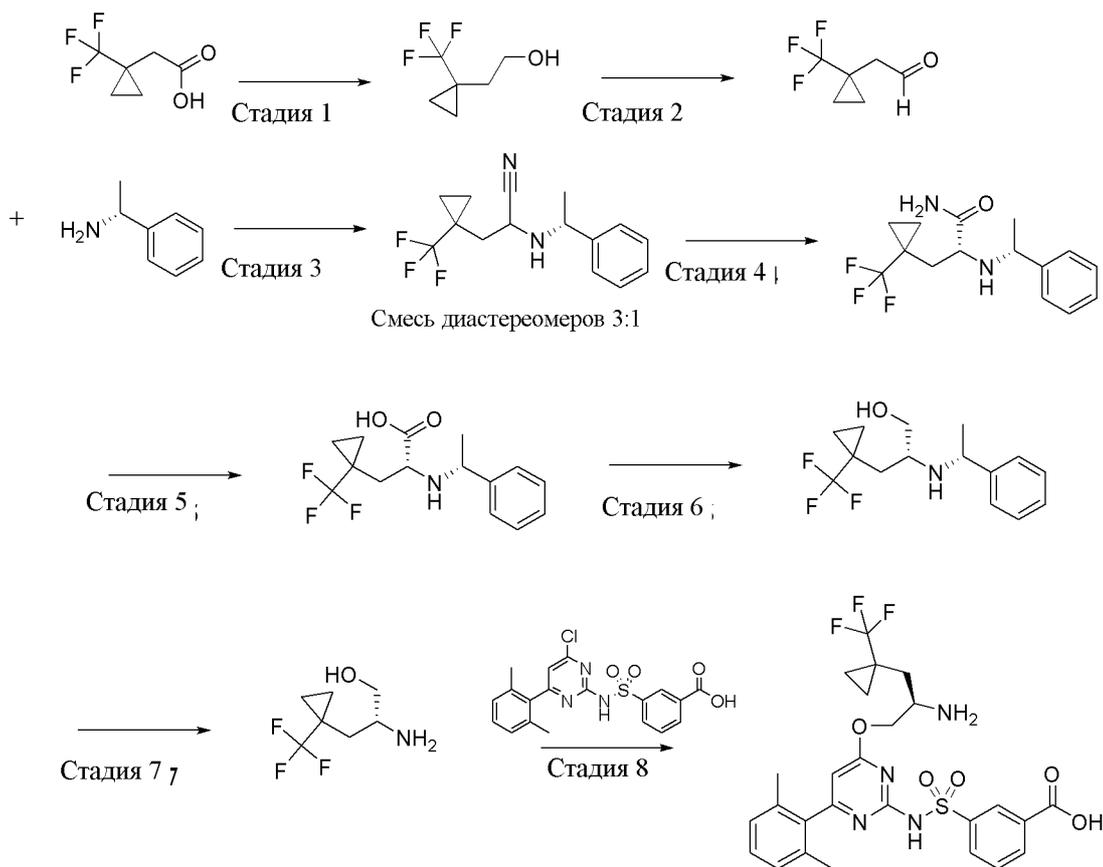
[00156] В раствор (2R)-5,5,5-трифтор-4,4-диметил-2-[[1(R)-1-фенилэтил]амино]пентан-1-ола (гидрохлоридная соль) (11,56 г, 35,482 ммоль) в EtOH (200 мл) добавляли 10% палладий на углеродной подложке, 50% влажный (5 г, 2,3492 ммоль). Гидрировали смесь во встряхивателе Парра для гидрирования при 40 psi (280 кПа) водорода при к.т. в течение 9 часов. Добавляли дополнительную порцию 10% палладия на углеродной подложке, 50% влажный (1 г, 0,4698 ммоль). Встряхивали смесь при 40 psi (280 кПа) в течение 7 часов. Фильтровали смесь через Целит и промывали EtOH. Концентрировали фильтрат. Растирали остаток (7,9 г) со смесью 2-метилтетрагидрофурана (28 мл) и гептанов (200 мл) и перемешивали в течение ночи. Фильтровали смесь и сушили белое твердое вещество в вакууме с получением (2R)-2-амино-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентан-1-ола (гидрохлоридная соль) (7,66 г, 93%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,08 (ушир.s, 3H), 5,46 (t, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,67-3,52 (m, 1H), 3,43 (dt, $J=11,7, 5,8$ Гц, 1H), 3,29-3,16 (m, 1H), 1,88-1,73 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -78,07 (s, 3F). ИЭР-МС m/z расчет. 185,10275, эксперимент 186,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,64 минуты; способ ЖХ U.

Стадия 7: 3-[[4-[(2R)-2-амино-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота

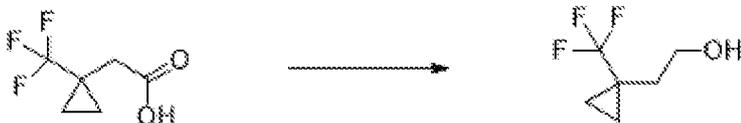


[00157] Смешивали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (6,12 г, 14,65 ммоль) и (2R)-2-амино-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентан-1-ол (гидрохлоридная соль) (3,27 г, 14,75 ммоль) в ТГФ (30 мл) и охлаждали полученную суспензию на бане вода-лед. Добавляли *трет*-бутоксид натрия (5,63 г, 58,58 ммоль), в результате чего быстро начиналось частичное растворение твердого вещества. Через 5 минут удаляли охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа (90% конверсия). Добавляли дополнительную порцию (2R)-2-амино-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентан-1-ола (гидрохлоридная соль) (363 мг, 1,638 ммоль) и перемешивали смесь один час (без изменений). Добавляли дополнительную порцию *трет*-бутоксид натрия (744 мг, 7,742 ммоль) и перемешивали смесь в течение 40 минут (96% конверсия). Добавляли этилацетат (100 мл), HCl (90 мл, 1 М, 90,00 ммоль) и солевой раствор (50 мл) и разделяли две полученные фазы. Промывали органическую фазу соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Растирали остаток в смеси EtOAc/MeOH/гексаны и выпаривали растворители с получением 3-[[4-[(2R)-2-амино-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (8,88 г, 93%) в виде кремового твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,15 (очень ушир. s, 1H), 8,61-8,30 (m, 4H), 8,14 (dd, J=7,9, 1,9 Гц, 2H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,31-7,20 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,33 (s, 1H), 4,43 (dd, J=11,9, 3,3 Гц, 1H), 4,29-4,15 (m, 1H), 3,74 (s, 1H), 2,06-1,94 (ушир. m, 6H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). ИЭР-МС m/z расчет 566,1811, эксперимент 567,62 (M+1)⁺; время удерживания: 1,13 минуты (способ ЖХ А).

Пример Е: Получение 3-[[4-[(2R)-2-амино-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты

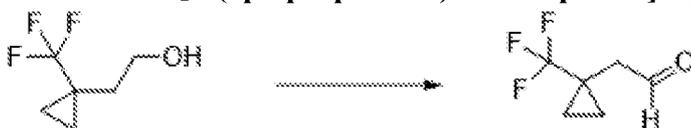


Стадия 1: 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанол



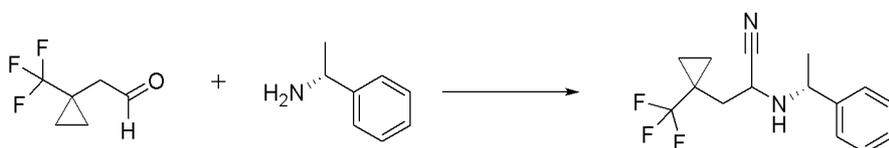
[00158] В ТГФ (1700 мл) добавляли ЛАН (49,868 г, 1,3139 моль) в атмосфере азота и перемешивали смесь в течение 30 минут, после чего охлаждали до 0°C. По каплям добавляли 2-[1-(трифторметил)циклопропил]уксусную кислоту (190,91 г, 1,0107 моль) в ТГФ (500 мл), поддерживая температуру < 5°C. Оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. Охлаждали полученную суспензию до 0°C, очень медленно добавляли воду (50 мл), затем 15% (масс./масс.) гидроксид натрия (50 мл) и воду (150 мл). Перемешивали смесь при 0°C в течение 30 минут и фильтровали через подложку с Целитом, промывали осадок на фильтре ТГФ (2×500 мл). Упаривали объединенные фильтраты в вакууме с получением 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанола (160,27 г, 98%) в виде янтарного маслянистого вещества, содержащего ~5% (масс./масс.) ТГФ (согласно ЯМР). ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 4,57 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3,55-3,39 (m, 2H), 1,74 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,00-0,58 (m, 4H).

Стадия 2: 2-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетальдегид



[00159] Перемешивали раствор 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанола (80 г, 467,1 ммоль) в метиленхлориде (1,1 л) при комнатной температуре и обрабатывали, добавляя по каплям периодиан Десса-Мартина (250 г, 589,4 ммоль) (экзотермическая реакция! охлаждали на ледяной бане и поддерживали $T < 15^{\circ}\text{C}$). В смесь медленно добавляли воду (12 мл, 666,1 ммоль) в течение 0,5 часа (выделение теплоты во время добавления до 33°C , выдерживали от 20 до 33°C , охлаждая холодной водой) с получением густой суспензии. После завершения добавления перемешивали бледно-желтую мелкодисперсную суспензию при комнатной температуре в течение 18 часов. Разбавляли желтую суспензию диэтиловым эфиром (500 мл) (желтая суспензия) и перемешивали в течение 30 минут. Фильтровали взвесь через Целит и промывали осадок 100 мл диэтилового эфира. Осторожно обрабатывали органическую фазу насыщенным водным раствором карбоната натрия (500 мл, интенсивное выделение газа, $\text{pH} \sim 10$ в завершении). Перемешивали трехфазную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и удаляли твердое вещество фильтрованием (крупная стеклянная фритта). Разделяли фазы (желтая мутная фаза в диэтиловом эфире, бесцветная фаза в воде) и промывали органическую фазу еще раз насыщенным водным раствором карбоната натрия (250 мл), один раз 1М тиосульфатом натрия (250 мл) и один раз солевым раствором (250 мл). Повторно экстрагировали водные фазы еще раз диэтиловым эфиром (150 мл) и сушили объединенные органические фазы, фильтровали и упаривали с получением 2-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетальдегида (40 г, 56%) в виде желтой жидкости.

Стадия **3:** **2-[[1(R)-1-фенилэтил]амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрил**



Смесь диастереомеров 3:1

[00160] Обрабатывали 2-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетальдегид (102 г, 670,5 ммоль) в MeOH (700 мл) (1R)-1-фенилэтанамином (86 мл, 667,1 ммоль) и охлаждали на ледяной бане. Обрабатывали раствор уксусной кислотой (38 мл, 668,2 ммоль), перемешивали в течение 20 минут на ледяной бане, затем за один раз добавляли твердый NaCN (С ОСТОРОЖНОСТЬЮ, 33 г, 673,4 ммоль) и перемешивали суспензию на бане с таящим льдом в течение 14 часов. Концентрировали раствор при пониженном давлении (**ВНИМАНИЕ, HCN!**, пропускали поток, выходящий из насоса, через ловушку с известью) и экстрагировали остаток МТБЭ (1000 мл) и смесью насыщенный карбонат натрия/вода 1:1 (1000 мл), и промывали солевым раствором (350 мл). Повторно экстрагировали водные фазы один раз МТБЭ (250 мл) и сушили объединенные органические фазы, фильтровали и упаривали с получением 2-[[1(R)-1-фенилэтил]амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрила (180,8 г, 96%) в виде смеси 3:1

диастереомеров. ИЭР-МС m/z расчет 282,13437, эксперимент 283,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,69 минуты (основной изомер) и 1,62 минуты (неосновной изомер), способ ЖХ А.

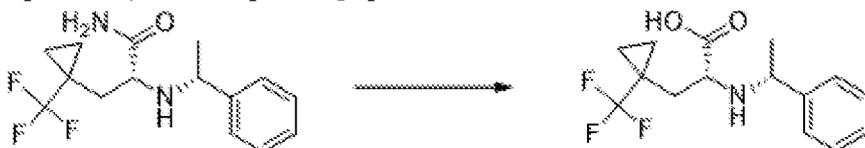
Стадия 4: (2R)-2-[[1(R)-1-фенилэтил]амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропенамид



[00161] В 2 л колбу, оборудованную механической мешалкой и температурным датчиком, добавляли серную кислоту (285 мл, 18 М, 5,130 моль), охлаждали на ледяной бане. При внутренней температуре 5°C по каплям добавляли раствор 2-[[1(R)-1-фенилэтил]амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрила (180,8 г, 640,4 ммоль, 3:1 смесь диастереомеров) в ДХМ (900 мл) в течение 20 минут. Удаляли ледяную баню и перемешивали темно-оранжевую эмульсию при комнатной температуре в течение 18 часов и при 30-40°C в течение 2 часов. Осторожно добавляли темно-оранжевую эмульсию в смеси льда и воды (2,2 л) при механическом перемешивании с получением желтой трехфазной смеси, которую подщелачивали, медленно добавляя гидроксид аммония (1,33 л, 30% (масс./масс.), 10,25 моль) и охлаждая во льду (крайне экзотермическая процедура, поддерживали внутреннюю температуру от 10 до 25°C, добавляя лед). Перемешивали желтую эмульсию в течение 10 минут при комнатной температуре (pH ~10), разбавляли ДХМ (500 мл) и разделяли фазы. Еще два раза промывали водную фазу ДХМ (400 и 200 мл) и промывали объединенные органические фазы один раз смесью вода/солевой раствор 1:1 (500 мл). Сушили фазу в ДХМ, фильтровали и упаривали с получением неочищенного 2-[[1(R)-1-фенилэтил]амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропанамида (189,5 г, 99%) в виде желто-оранжевого маслянистого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 300,14496, эксперимент 301,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,40 минуты (основной изомер) и 1,50 минуты (неосновной изомер) (3:1 смесь диастереомеров). Растворяли продукт в этаноле (1,5 л) и быстро обрабатывали HCl (240 мл, 4 М, 960,0 ммоль) (4М в диоксане), и перемешивали полученную густую суспензию при комнатной температуре в течение ночи при механическом перемешивании. Собирали твердое вещество фильтрованием, промывали холодным этанолом и сушили в вакууме в токе азота при 40-45°C с получением

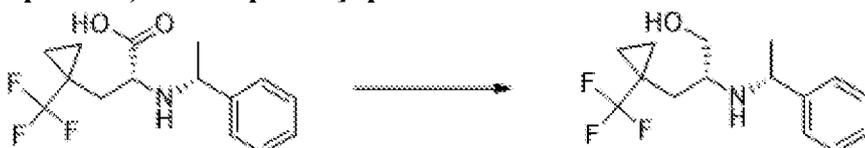
(2R)-2-[[1(R)-1-фенилэтил]амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропанамида (гидрохлоридная соль) (147 г, 68%). ¹H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,74 (d, J=67,9 Гц, 2H), 8,16-7,94 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,64-7,51 (m, 2H), 7,51-7,34 (m, 3H), 4,22 (s, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 2,45 (d, J=15,9 Гц, 1H), 1,85 (dd, J=15,1, 10,4 Гц, 1H), 1,58 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,89 (pd, J=9,6, 9,2, 4,3 Гц, 2H), 0,84-0,66 (m, 2H). ИЭР-МС m/z расчет. 300,14496, эксперимент 301,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,40 минуты (основной изомер) и 1,40 минуты (неосновной изомер), 97:3 смесь диастереомеров (способ ЖХ V).

Стадия 5: (2R)-2-[[1(R)-1-фенилэтил]амино]-3-[1-

(трифторметил)циклопропил]пропановая кислота

[00162] В 5 л колбе, оборудованной механической мешалкой, к уксусной кислоте (735 мл) добавляли (2R)-2-[[1-(1R)-1-фенилэтил]амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропанамид (гидрохлоридная соль) (147 г, 436,5 ммоль) при перемешивании и обрабатывали густую бесцветную суспензию HCl (1,3 л, 12 М, 15,60 моль). Осторожно нагревали бесцветную суспензию до 60-65°C (обильное пенообразование, добавляли уксусную кислоту (145 мл)) и перемешивали суспензию при 60-65°C в течение 16 часов. Затем медленно нагревали суспензию до 100°C (в течение 4 часов, обильное пенообразование) и перемешивали полученный раствор при 100°C еще 20 часов. Концентрировали бледно-желтый раствор при пониженном давлении при 65°C до получения полутвердой массы и обрабатывали водой (1,5 л). Нагревали густую суспензию до 70-80°C и оставляли охлаждаться до комнатной температуры при перемешивании на 2 часа. Собирали твердое вещество фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме в течение ночи. Дополнительно сушили влажное твердое вещество при пониженном давлении при 50-60°C в течение 4 часов с получением (2R)-2-[[1-(1R)-1-фенилэтил]амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]-пропановой кислоты (гидрохлоридная соль) (135 г, 92%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 301,12897, эксперимент 302,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,82 минуты; (способ ЖХ V).

Стадия 6: (2R)-2-[[1-(1R)-1-фенилэтил]амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ол

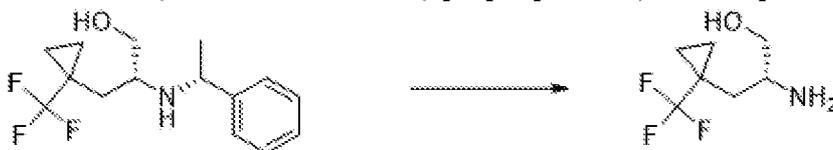


[00163] В 5 л колбе, оборудованной механической мешалкой, в атмосфере сухого азота суспендировали (2R)-2-[[1-(1R)-1-фенилэтил]амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]-пропановую кислоту (гидрохлоридная соль) (135 г, 399,7 ммоль) в ТГФ (2 л) (густая суспензия). Нагревали ее до 35-40°C и медленно добавляли ЛАН (47,3 г, 1,214 моль) (гранулы) в течение 1 часа, поддерживая внутреннюю температуру от 30 до 40°C при помощи внешнего источника охлаждения. Перемешивали смесь в течение 1 часа при 30-40°C (практически полное отсутствие выделение дополнительного водорода, серая суспензия, большая часть исходного вещества находилась в растворе) и грели при 50-55°C в течение 1 часа. Оставляли серую суспензию перемешиваться в рубашке, обеспечивающей охлаждение-нагревание, на ночь. Охлаждали серую суспензию на бане с ледяной водой и гасили реакцию, осторожно добавляя воду (44 мл, 2,442 моль), NaOH (41 мл, 6 М, 246,0 ммоль) и снова воду (44 мл, 2,442 моль) (выделение большого количества теплоты при первом добавлении воды,

поддерживали при температуре от 5°C до 30°C путем охлаждения). Нагревали серую суспензию до 50-55°C в течение 1 часа, к этому времени образовывалась бесцветная суспензия. Фильтровали теплую суспензию через подложку с Целитом, нанесенную на сульфат магния. Промывали твердые вещества горячим ТГФ и упаривали с получением неочищенного

(2R)-2-[[[(1R)-1-фенилэтил]амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ола (121 г, 105%) в виде маслянистого вещества. Растворяли неочищенное вещество в диэтиловом эфире (1 л, прозрачный раствор) и медленно обрабатывали HCl (101 мл, 4 М, 404,0 ммоль) (4М в диоксане) при охлаждении. Перемешивали полученную густую суспензию при комнатной температуре в течение 1 часа, собирали твердое вещество фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и сушили при пониженном давлении при 40-45°C в токе азота с получением (2R)-2-[[[(1R)-1-фенилэтил]амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ола (гидрохлоридная соль) (126,6 г, 98%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,34 (s, 2H), 7,66 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,43 (dt, J=25,1, 7,4 Гц, 3H), 5,59 (s, 1H), 4,58 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,83 (d, J=12,6 Гц, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 1,67-1,51 (m, 4H), 0,97-0,81 (m, 3H), 0,71 (s, 1H). ИЭР-МС m/z расчет. 287,1497, эксперимент 288,0 (M+1)⁺; время удерживания: 0,99 минуты (способ ЖХ А).

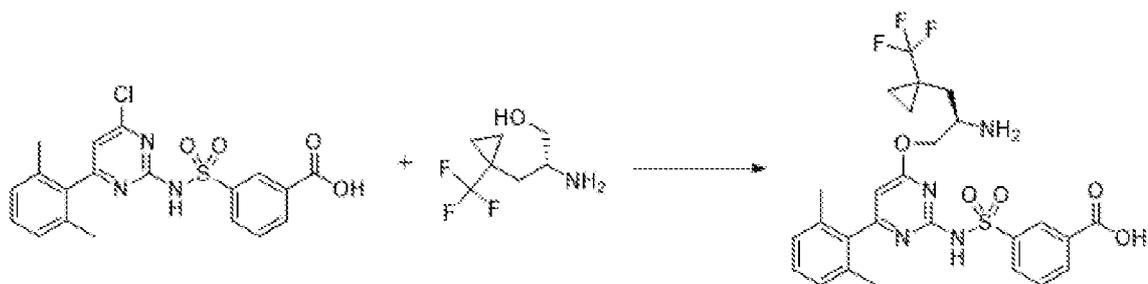
Стадия 7: (2R)-2-амино-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ол



[00164] В 1 л реакторе гидрирования растворяли (2R)-2-[[[(1R)-1-фенилэтил]амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ол (гидрохлоридная соль) (63,3 г, 195,5 ммоль) в EtOH (630 мл) (при нагревании) и обрабатывали Pd/C (6,3 г, 10% (масс./масс.), 5,920 ммоль) (12,5 г материала содержанием влаги 50%) и перемешивали реакционную смесь под давлением 2 бар (200 кПа) водорода при 40°C в течение 24 часов. Фильтровали реакционную смесь через Целит. Промывали подложку этанолом и упаривали бесцветный фильтрат до получения твердой массы, которую растирали с диэтиловым эфиром. Перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение 1 часа. Отфильтровывали твердое вещество, промывали избытком диэтилового эфира и сушили с получением

(2R)-2-амино-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ола (гидрохлоридная соль) (41,8 г, 97%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,18 (s, 3H), 5,45 (t, J=4,9 Гц, 1H), 3,71 (dt, J=11,6, 3,9 Гц, 1H), 3,55 (dt, J=11,2, 5,4 Гц, 1H), 3,24 (h, J=4,7 Гц, 1H), 2,08 (dd, J=15,1, 5,4 Гц, 1H), 1,69 (dd, J=15,1, 9,4 Гц, 1H), 0,97 (h, J=6,5, 5,9 Гц, 2H), 0,86 (s, 2H). ИЭР-МС m/z расчет. 183,0871, эксперимент 184,0 (M+1)⁺; время удерживания: 0,65 минуты; способ ЖХ А.

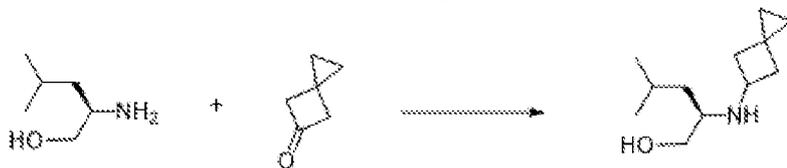
Стадия 8: 3-[[[4-[(2R)-2-амино-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00165] Растворили 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (19,09 г, 45,68 ммоль) и (2R)-2-амино-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ол (гидрохлоридная соль) (10,18 г, 46,35 ммоль) в ТГФ (100 мл) и охлаждали на бане с ледяной водой. Добавляли *трет*-бутоксид натрия (18,14 г, 188,8 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа, затем разделяли в этилацетате (500 мл) и водной HCl (275 мл, 1 М, 275,0 ммоль). Отделяли органический слой, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 3-[[4-[(2R)-2-амино-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (26,74 г, 94%). ИЭР-МС *m/z* расчет 564,1654, эксперимент 565,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,48 минуты; способ ЖХ D.

Пример F: Получение (2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ола

Стадия 1: (2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ол



[00166] Перемешивали смесь спиро[2.3]гексан-5-она (100 г, 1,040 моль) и (2R)-2-амино-4-метилпентан-1-ола (123,5 г, 1,054 моль) в ДХЭ (1,5 л) при температуре окружающей среды в течение 1 часа. В смесь по частям добавляли триацетоксиборгидрид натрия (228 г, 1,076 моль). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Разбавляли реакционную смесь HCl (1,1 л, 2 М, 2,200 моль) до pH ~1. Отделяли водную фазу и экстрагировали органическую фазу HCl (600 мл, 2 М, 1,200 моль). Отделяли органическую фазу (ДХЭ) и подщелачивали водный слой NaOH (550 г, 50% (масс./масс.), 6,875 моль) с получением раствора при ~ pH 12. Экстрагировали смесь 2X EtOAc (1 л) и промывали объединенные органические фазы соевым раствором (150 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением прозрачного маслянистого вещества. Использовали без дополнительной очистки. (2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ол (160,7 г, 78%). ИЭР-МС *m/z* расчет 197,17796, эксперимент 198,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,54 минуты (способ ЖХ А)

Стадия 2: (2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ол (гидрохлоридная соль)



[00167] В перемешиваемый (механически) раствор (2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ола (254 г, 1,287 моль) в диэтиловом эфире (2,286 л) добавляли HCl (354 мл, 4 М, 1,416 моль) (4 М в диоксане) на бане лед/ледяная вода в течение 20 минут, поддерживая внутреннюю температуру от 10°C до 22°C. После завершения добавления перемешивали раствор при к.т. в течение 1,5 часа. Отфильтровывали продукт и промывали 2000 мл диэтилового эфира. В точности повторяли указанный способ в точно таком же масштабе (всего использовали 508 г аминспирта в качестве ИВ). Сушили продукт в вакууме при 35°C в течение ночи с получением 562,3 г (2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ола (гидрохлоридная соль) (562,3 г, 93%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,17-8,84 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,99 (p, J=7,2 Гц, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,43-1,30 (m, 1H), 0,93-0,83 (m, 6H), 0,55-0,45 (m, 2H), 0,45-0,36 (m, 2H).

Пример G: Получение 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ола

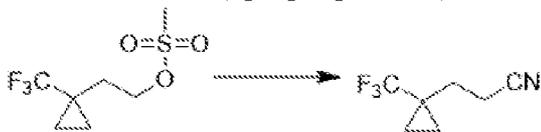
Стадия 1: 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил-метансульфонат



[00168] Оборудовали 1000 мл 3-горлую круглодонную колбу механической мешалкой, охлаждающей баней, температурным датчиком J-Кет, капельной воронкой и трубкой для подвода/отвода азота. В сосуд в атмосфере азота помещали 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанол (125 г, 811,0 ммоль) и 2-метилтетрагидрофуран (625 мл), в результате чего получали прозрачный бесцветный раствор. Начинали перемешивание и устанавливали температуру сосуда 19°C. Затем в сосуд помещали триэтиламин (124,3 мл, 891,8 ммоль), который добавляли в чистом виде за один раз. Затем в охлаждающую баню помещали колотый лед/воду и понижали температуру сосуда до 0°C. В капельную воронку помещали раствор метансульфонилхлорида (62,77 мл, 811,0 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (125 мл, 2 мл/г), который затем добавляли по каплям в течение 90 минут, в результате чего получали белую суспензию, наблюдали нагревание до 1°C. Оставляли смесь медленно нагреваться до комнатной температуры и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего выливали смесь в ледяную воду (250 мл), а затем переносили в делительную воронку. Удаляли органический слой и промывали 20 масс.% раствором бикарбоната калия (250 мл), сушили над сульфатом натрия (200 г), а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Концентрировали прозрачный фильтрат при пониженном давлении с получением 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил-метансульфоната (185 г, 98%) в виде

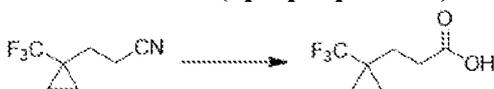
прозрачного бледно-желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,36 (ddt, $J=7,1, 6,4, 0,7$ Гц, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,03 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,11-0,98 (m, 2H), 0,81-0,66 (m, 2H).

Стадия 2: 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрил



[00169] Оборудовали 1000 мл 3-горлую круглодонную колбу механической мешалкой, нагревательным кожухом, температурным датчиком/контрольным устройством J-Кет, обратным холодильником с водяным охлаждением и трубкой для подвода/отвода азота. В сосуд в атмосфере азота помещали 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил-метансульфонат (50 г, 215,3 ммоль) и диметилсульфоксид (250 мл), в результате чего получали прозрачный бледно-желтый раствор. Начинали перемешивание и устанавливали температуру сосуда 19°C . В сосуд помещали цианид натрия (13,19 г, 269,1 ммоль), который добавляли в виде твердого вещества за один раз. Нагревали смесь до температуры сосуда 70°C и поддерживали в указанных условиях в течение 24 часов. После нагревания цианид натрия полностью растворялся, и реакционная смесь превращалась в светло-янтарную суспензию. После охлаждения до комнатной температуры выливали реакционную смесь в воду (500 мл), а затем переносили в делительную воронку и разделяли метил-*трет*-бутиловым эфиром (500 мл). Удаляли органический слой и экстрагировали оставшийся водный слой метил-*трет*-бутиловым эфиром (3 X 250 мл). Промывали объединенные органические слои водой (2 X 250 мл), сушили над сульфатом натрия (200 г), а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Концентрировали прозрачный фильтрат при пониженном давлении с получением 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрила (30 г, 85%) в виде прозрачного янтарного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,55 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,93 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 1,11-1,04 (m, 2H), 0,78-0,70 (m, 2H).

Стадия 3: 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропановая кислота



[00170] Оборудовали 1000 мл 3-горлую круглодонную колбу механической мешалкой, нагревательным кожухом, температурным датчиком/контрольным устройством J-Кет, обратным холодильником с водяным охлаждением и трубкой для подвода/отвода азота. Затем в сосуд в атмосфере азота помещали 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропаннитрил (25 г, 153,2 ммоль) и этиловый спирт (375 мл), в результате чего получали прозрачный янтарный раствор. Начинали перемешивание и устанавливали температуру сосуда 19°C . Затем в сосуд помещали гидроксид натрия (102,1 мл, 6 М, 612,6 ммоль), который добавляли за один раз. Нагревали полученный

прозрачный янтарный раствор до температуры сосуда 70°C и поддерживали в указанных условиях в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали реакционную смесь для удаления этилового спирта. Разбавляли оставшийся водный слой водой (150 мл), а затем переносили в делительную воронку и разделяли метил-*трет*-бутиловым эфиром (50 мл). Удаляли водный слой и доводили до pH ~ 1 при помощи 6 М раствора хлороводородной кислоты. Переносили полученный водный раствор в делительную воронку и разделяли метил-*трет*-бутиловым эфиром (250 мл). Удаляли органический слой и экстрагировали оставшийся водный слой метил-*трет*-бутиловым эфиром (2 X 150 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия (150 г), а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Концентрировали прозрачный фильтрат при пониженном давлении с получением 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропановой кислоты (26 г, 93%) в виде прозрачного янтарного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,63-2,50 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,03-0,95 (m, 2H), 0,66-0,58 (m, J=1,7 Гц, 2H).

Стадия 4: 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ол

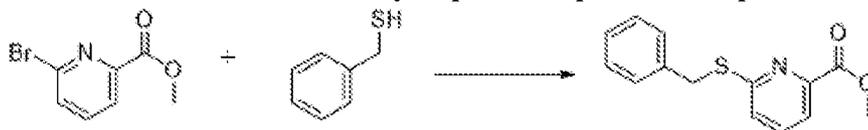


[00171] Оборудовали 1000 мл 3-горлую круглодонную колбу механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, температурным датчиком J-Kem и трубкой для подвода/отвода азота. В сосуд в атмосфере азота помещали гранулы алюмогидрида лития (6,775 г, 178,5 ммоль). Затем в сосуд в атмосфере азота помещали тетрагидрофуран (250 мл). Начинали перемешивание и устанавливали температуру сосуда 20°C. Оставляли смесь перемешиваться при комнатной температуре на 0,5 часа для растворения гранул. Устанавливали температуру сосуда с полученной серой суспензией 24°C. Затем помещали в охлаждающую баню колотый лед/воду и понижали температуру сосуда до 0°C. В капельную воронку помещали раствор 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропановой кислоты (25 г, 137,3 ммоль) в тетрагидрофуране (75 мл, 3 мл/г) и по каплям добавляли прозрачный бледно-желтый раствор в течение 1 часа. После завершения добавления устанавливали температуру сосуда с полученной серовато-коричневой суспензией 5°C. Оставляли смесь медленно нагреваться до комнатной температуры и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 24 часов. Охлаждали суспензию до 0°C на охлаждающей бане колотый лед/вода, а затем гасили реакцию, очень медленно по каплям добавляя воду (6,775 мл), затем 15 масс.% раствор гидроксида натрия (6,775 мл) и, наконец, воду (20,32 мл). Устанавливали температуру сосуда с полученной белой суспензией 5°C. Продолжали перемешивать суспензию при ~5°C в течение 30 минут, а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой с 20 мм слоем целита. Проводили промывку осадка на фильтре вытеснением тетрагидрофураном (2 X 150 мл), а затем сушили в вакууме в течение 15 минут. Сушили фильтрат над сульфатом натрия (250 г), а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Концентрировали фильтрат при пониженном

давлении с получением прозрачного бледно-янтарного маслянистого вещества, которое представляло собой целевой продукт, 3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ол (21,2 г, 92%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,65 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,78-1,59 (m, 4H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,59 (dp, $J=4,7, 1,7$ Гц, 2H).

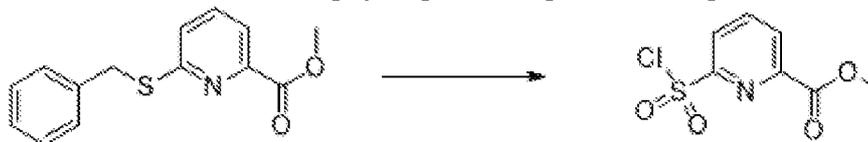
Пример Н: Получение 6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]пиридин-2-карбоновой кислоты

Стадия 1: метил-6-бензилсульфанилпиридин-2-карбоксилат



[00172] В раствор фенилметантиола (28,408 г, 26,800 мл, 228,72 ммоль) в ТГФ (600 мл) добавляли несколько порций NaH (11,200 г, 60% (масс./масс.), 280,03 ммоль) при 0°C. Нагревали взвесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут, затем за один раз добавляли метил-6-бромпиридин-2-карбоксилат (50 г, 231,45 ммоль). Через 3 часа разбавляли реакционную смесь диэтиловым эфиром (800 мл) и гасили реакцию водой (400 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл). Разделяли слои и промывали органический слой солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-6-бензилсульфанилпиридин-2-карбоксилата (56,35 г, 89%) в виде желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,84-7,77 (m, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,48 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,28(t, $J=7,2, 7,2$ Гц, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (d, $J=1,2$ Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет 259,0667, эксперимент 260,1 (M+1)⁺; время удерживания: 3,2 минуты; способ ЖХ Т.

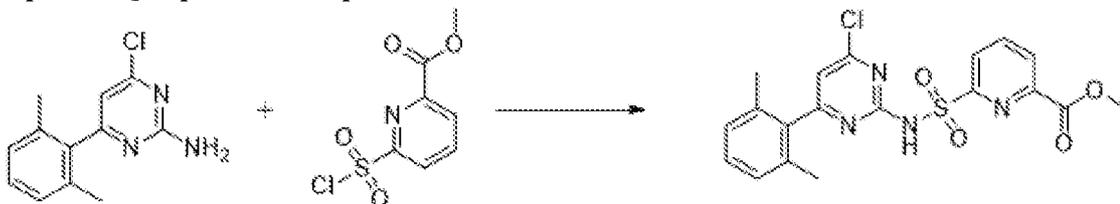
Стадия 2: метил-6-хлорсульфонилпиридин-2-карбоксилат



[00173] Охлаждали раствор метил-6-бензилсульфанилпиридин-2-карбоксилата (121,62 г, 431,47 ммоль) в ДХМ (950 мл) и ДИ воде (300 мл) на ледяной бане при -1-0°C и при интенсивном перемешивании по каплям добавляли сульфурилхлорид (228,14 г, 140 мл, 1,6396 моль), поддерживая температуру ниже 5°C. После завершения добавления отделяли органическую фазу, промывали ДИ водой (2×500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Растворяли остаток в ДХМ (500 мл). Добавляли гексаны (1000 мл) и медленно выпаривали ДХМ. Отфильтровывали белый осадок в вакууме и промывали твердые вещества гексанами (2×500 мл). Собирали отфильтрованные твердые вещества. Отфильтровывали оставшиеся в фильтрате твердые вещества и растворяли в ДХМ (500 мл). Переносили раствор в ДХМ в 1л круглодонную колбу и концентрировали в вакууме. Растворяли остаток в ДХМ (200 мл). Добавляли гексаны (600 мл) и медленно выпаривали ДХМ. Отфильтровывали белый осадок в

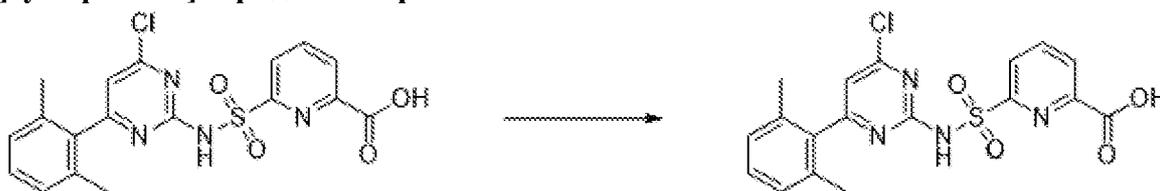
вакууме и промывали твердые вещества гексанами (2×500 мл). После сушки выделяли метил-6-хлорсульфонилпиримидин-2-карбоксилат (56,898 г, 55%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,48 (dd, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 8,31 (dd, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 8,25 (t, J=7,8 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H). ИЭР-МС m/z расчет 234,97061, эксперимент 236,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,74 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 3: метил-6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиримидин-2-карбоксилат



[00174] Охлаждали раствор 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амин (16,63 г, 71,161 ммоль) и метил-6-хлорсульфонилпиримидин-2-карбоксилата (16,8 г, 71,294 ммоль) в безводном ТГФ (680 мл) до -78°C. Затем по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид лития (143 мл, 1 М, 143,00 ммоль) в виде раствора в ТГФ. Оставляли смесь медленно нагреваться до 0°C, а затем добавляли 1М водную HCl (146 мл), после чего ДИ воду (680 мл). Выпаривали ТГФ и экстрагировали водную фазу хлороформом (3×250 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным водным NaCl (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Перекристаллизовывали неочищенный остаток в 10% смеси ацетона в гексанах (500 мл). Отфильтровывали белый осадок и промывали ацетоном (2×100 мл) с получением метил-6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиримидин-2-карбоксилата (15,79 г, 50%). ИЭР-МС m/z расчет 432,06592, эксперимент 433,3 (M+1)⁺; время удерживания: 5,5 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 4: 6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиримидин-2-карбоновая кислота

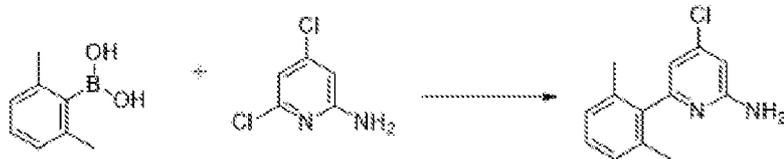


[00175] В раствор метил-6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиримидин-2-карбоксилата (15,79 г, 36,477 ммоль) в ТГФ (180 мл) добавляли водный гидроксид натрия (182 мл, 1 М, 182,00 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 1 часа. Выпаривали ТГФ и промывали водный слой диэтиловым эфиром (2×200 мл). Подкисляли водный слой до pH 2 при помощи 1 М водной HCl (250 мл). Отфильтровывали осадок и промывали белое твердое вещество ДИ водой (2×250 мл). Сушили твердые вещества в вакууме с получением 6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиримидин-2-карбоновой кислоты (14,3444 г, 93%). ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,14-7,99 (m, 3H), 7,21-7,11 (m, 1H), 7,03 (d, J=7,7

Гц, 2Н), 6,92 (s, 1Н), 1,78 (s, 6Н). ИЭР-МС m/z расчет 418,05026, эксперимент 419,1 (M+1)⁺; время удерживания: 2,61 минуты; способ ЖХ Т.

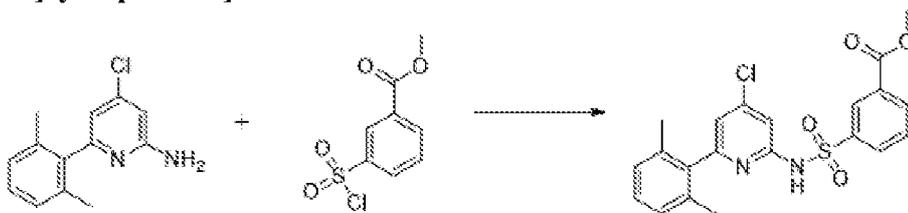
Пример I: Получение 3-[[4-(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)-2-пиридил]сульфамоил]бензойной кислоты

Стадия 1: 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиридин-2-амин



[00176] В перемешиваемый раствор (2,6-диметилфенил)бороновой кислоты (11,515 г, 76,775 ммоль) и 4,6-дихлорпиридин-2-амина (12,513 г, 76,765 ммоль) в толуоле (425 мл) и EtOH (213 мл) добавляли водный раствор карбоната натрия (115 мл, 2 М, 230,00 ммоль) и дегазировали реакционную смесь газообразным азотом в течение 45 минут. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (6,271 г, 7,6791 ммоль), продолжая дегазировать еще 15 минут. Закрывали реакционную пробирку и нагревали смесь до 100°C и перемешивали при указанной температуре в течение 24 часов. После этого удаляли летучие вещества при пониженном давлении и экстрагировали остаток этилацетатом (3×200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (0-25% EtOAc в гексанах) и растирали с гексанами с получением 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиридин-2-амина (6,469 г, 34%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 232,07672, эксперимент 233,1 (M+1)⁺; время удерживания: 2,31 минуты; (способ ЖХ Т).

Стадия 2: метил-3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-2-пиридил]сульфамоил]бензоат



[00177] В раствор 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиридин-2-амина (4,9 г, 20,635 ммоль) и метил-3-хлорсульфонилбензоата (4,9 г, 20,046 ммоль) в ТГФ (200 мл) по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид лития (45 мл, 1 М, 45,000 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при -78°C; затем нагревали до 0°C и перемешивали в течение 2 часов при 0°C. Гасили реакцию холодной 1,0 М хлороводородной кислотой (50 мл) и разбавляли водой (200 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (2×400 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем хроматографии с использованием 0-20% смесей этилацетата в гексанах с получением метил-3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-2-

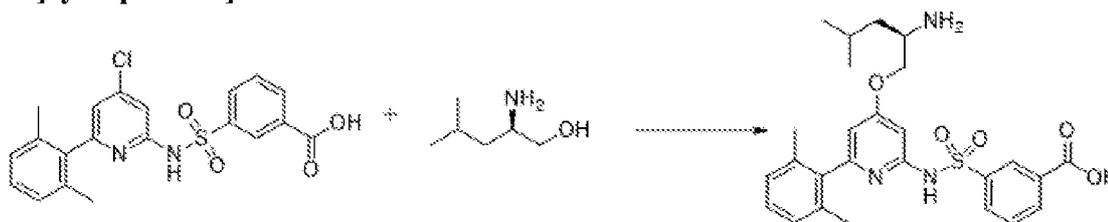
пиридил]сульфамойл]бензоата (6,2 г, 68%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 430,0754, эксперимент 431,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,65 минуты; (способ ЖХ Т).

Стадия 3: 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-2-пиридил]сульфамойл]бензойная кислота



[00178] В перемешиваемый раствор метилового эфира 3-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиридин-2-илсульфамойл]бензойной кислоты (5,3 г, 12,3 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (80 мл) и воды (80 мл) при комнатной температуре добавляли моногидрат гидроксида лития (1,55 г, 36,9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 45С в течение 2 часов. Удаляли тетрагидрофурани в вакууме и разбавляли остаток водой (100 мл). Промывали водный слой диэтиловым эфиром (2×50 мл), гексанами (50 мл) и подкисляли 1,0 М хлороводородной кислотой до pH=2-3. Собирали осажденный продукт фильтрованием и сушили в вакуумной печи при 75°С до достижения постоянной массы с получением 3-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиридин-2-илсульфамойл]бензойной кислоты (4,8 г, 93%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ (ppm): 8,32 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,14 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,28-6,96 (m, 5H), 1,77 (s, 6H). ИЭР-МС m/z расчет 416,8, эксперимент 417,0 (M1). Время удерживания: 5,11 минуты.

Стадия 4: 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)-2-пиридил]сульфамойл]бензойная кислота



[00179] В 25 мл пробирку помещали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-2-пиридил]сульфамойл]бензойную кислоту (300 мг, 0,7196 ммоль), (2R)-2-амино-4-метилпентан-1-ол (110 мг, 0,9387 ммоль) и безводный тетрагидрофурани (12 мл) в указанном порядке. Затем продували пробирку азотом в течение 30 секунд и добавляли твердый *трет*-бутоксид калия (350 мг, 3,119 ммоль), закрыв крышку, в атмосфере азота. После перемешивания при 105°С в течение 14 часов (в течение ночи) оставляли реакционную смесь охлаждаться до температуры окружающей среды. Затем добавляли ледяную уксусную кислоту (200 мкл, 3,517 ммоль) и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. К остатку добавляли ДМСО (5 мл) и проводили микрофильтрацию. Очистка путем обращенно-фазовой хроматографии (колонка C₁₈, 1-99% ацетонитрила в воде в течение 15 минут) приводила к получению 3-[[4-[(2R)-2-

амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)-2-пиримидил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (278 мг, 72%) в виде желтоватого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 497,19846, эксперимент 498,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,43 минуты (способ ЖХ D).

Пример J: Получение метил-3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил](метоксиметил)сульфамоил]бензоата

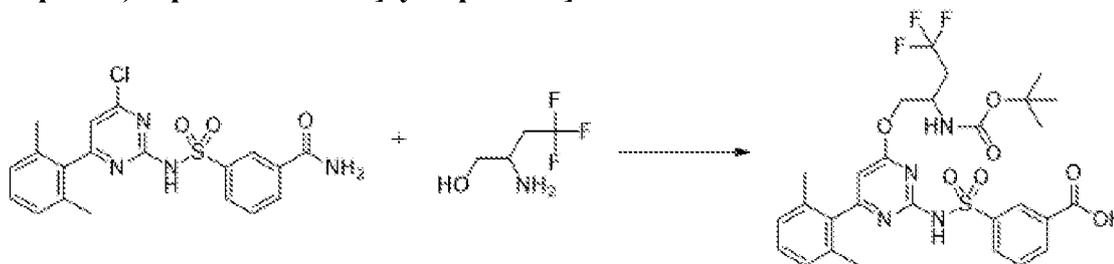
Стадия 1: метил-3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил](метоксиметил)сульфамоил]бензоат



[00180] В раствор метил-3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоата (35,04 г, 81,131 ммоль) в ацетонитриле (525 мл) и 1,2-дихлорэтаноле (525 мл) добавляли карбонат калия (16,8 г, 121,56 ммоль), затем хлорметилметиловый эфир (7,5260 г, 7,1 мл, 93,475 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Выпаривали растворитель и разделяли полученное вещество в воде (300 мл) и EtOAc (300 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (2 X 200 мл). Промывали объединенные органические слои водой (300 мл) и соевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-40% смесей EtOAc в гексане с получением метил-3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил](метоксиметил)сульфамоил]бензоата (30,95 г, 80%) в виде прозрачного геля. ИЭР-МС m/z расчет 475,0969, эксперимент 476,3 (M+1)⁺; время удерживания: 3,96 минуты, способ ЖХ T.

Пример K: Получение 3-[[4-(2-амино-4,4,4-трифторбутокси)-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты

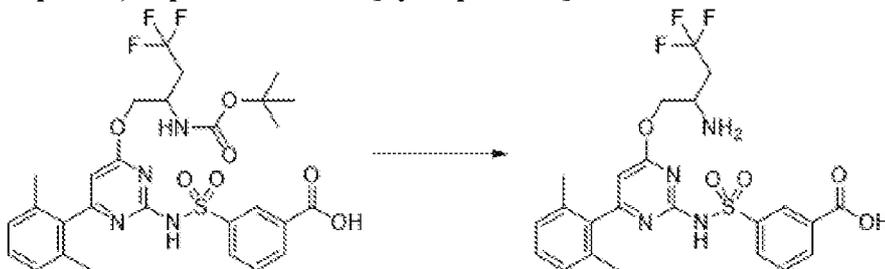
Стадия 1: 3-[[4-(2-(трет-бутоксикарбониламино)-4,4,4-трифторбутокси)-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00181] Перемешивали раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (0,63 г, 1,508 ммоль), 2-амино-4,4,4-трифторбутан-1-ола (гидрохлоридная соль) (0,54 г, 3,007 ммоль) и трет-бутоксид натрия (0,73 г, 7,596 ммоль) в ТГФ (8 мл) в течение пяти минут, после чего она становилась ярко-желтой. Помещали реакционную смесь на предварительно нагретую до 60°C баню и

перемешивали в течение 25 минут. Анализ СВЭЖХ-МС показывал полную конверсию в промежуточный амин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (0,67 г, 3,070 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 17 часов. Гасили реакцию 1 М хлороводородной кислотой, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Промывали объединенные экстракты водой, сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей метанола в дихлорметане с получением смеси, содержащей продукт. Повторно очищали смесь путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-9% смесей метанола в дихлорметане с получением 3-[[4-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4,4,4-трифторбутокс]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (0,54 г, 57%); ИЭР-МС m/z расчет 624,1866, эксперимент 625,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,67 минуты, в виде бесцветного твердого вещества, способ ЖХ D.

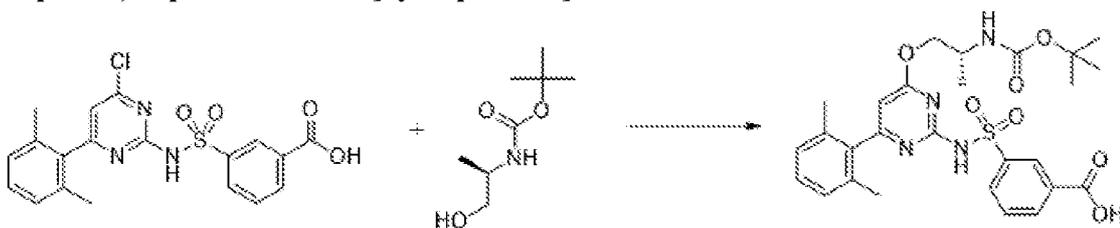
Стадия 2: 3-[[4-(2-амино-4,4,4-трифторбутокс)-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00182] Перемешивали раствор 3-[[4-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4,4,4-трифторбутокс]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (83 мг, 0,1329 ммоль) и HCl (4 мл, 4 М, 16,00 ммоль) (в диоксане) в течение одного часа. Удаляли растворитель в вакууме и растирали твердые вещества с диэтиловым эфиром с получением 3-[[4-(2-амино-4,4,4-трифторбутокс)-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (81 мг, 109%); ИЭР-МС m/z расчет 524,13416, эксперимент 525,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,39 минуты, в виде бесцветного твердого вещества, способ ЖХ D.

Пример L: Получение 3-[[4-[(2R)-2-аминопропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты

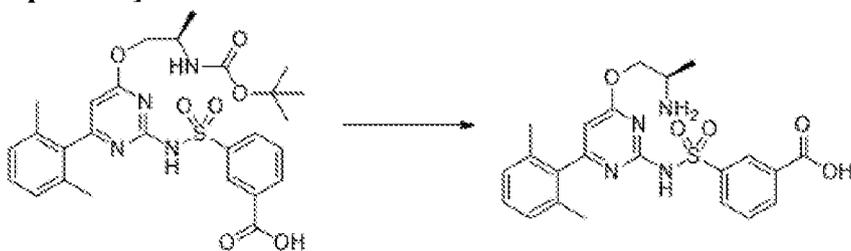
Стадия 1: 3-[[4-[(2R)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00183] К *трет*-бутил-N-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]карбамату (примерно 47,17 мг, 0,2692 ммоль) добавляли раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-

ил]сульфамоил]бензойной кислоты (75 мг, 0,1795 ммоль) в ТГФ (0,7 мл). Затем добавляли твердый *трет*-бутоксид натрия (примерно 86,25 мг, 0,8975 ммоль). Оставляли реакционную смесь перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Добавляли уксусную кислоту (примерно 64,68 мг, 61,25 мкл, 1,077 ммоль). Разбавляли реакционную смесь ДХМ и промывали HCl (1 М, 1× 7 мл) и солевым раствором (2× 75 мл). Сушили органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии на 12-граммовой колонке с силикагелем, элюируя с градиентом смесями EtOAc/гексан. Получали 3-[[4-[(2R)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (1,65 г, 2,964 ммоль) (65 мг, 65%). ИЭР-МС *m/z* расчет 556,19916, эксперимент 557,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,63 минуты, способ ЖХ А.

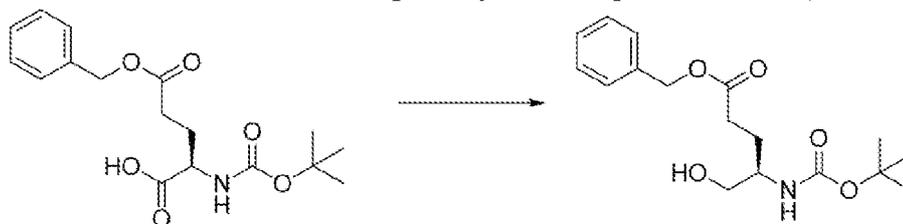
Стадия 2: 3-[[4-[(2R)-2-аминопропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00184] Перемешивали раствор 3-[[4-[(2R)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (1,65 г, 2,964 ммоль) в HCl (8 мл, 4 М, 32,00 ммоль) (в диоксане) в течение двух часов и удаляли растворитель в вакууме. Растирали твердые вещества с диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением 3-[[4-[(2R)-2-аминопропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (1,55 г, 106%) в виде бесцветного твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 456,14673, эксперимент 457,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,37 минуты, способ ЖХ D.

Пример М: Получение 3-[[4-[(2R)-2-амино-5-гидрокси-5-метилгексокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты

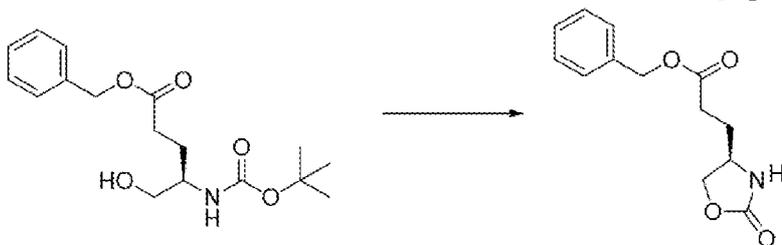
Стадия 1: бензил-(4R)-4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-гидроксипентаноат



[00185] Растворяли (2R)-5-бензилокси-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-оксопентановую кислоту (10 г, 29,641 ммоль) в диметоксиэтаноле (30 мл) и охлаждали раствор до -15°C. Добавляли N-метилморфолин (3,0360 г, 3,3 мл, 30,016 ммоль), затем

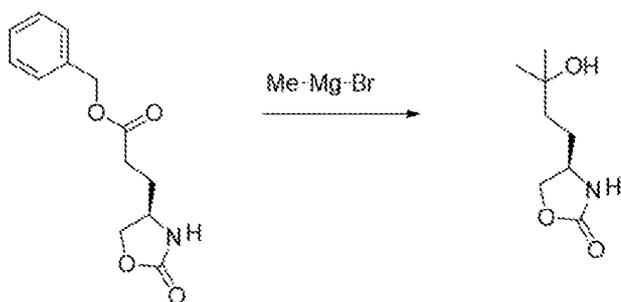
медленно добавляли изобутилхлорформат (4,1067 г, 3,9 мл, 30,069 ммоль), поддерживая температуру реакционной смеси ниже -10°C . Перемешивали смесь в течение 30 минут. Быстро отфильтровывали твердые вещества и промывали диметоксиэтаном (30 мл). Охлаждали фильтрат до -40°C и медленно добавляли раствор боргидрида натрия (1,45 г, 38,327 ммоль) в воде (15 мл), поддерживая температуру реакционной смеси от -30°C до -15°C . Перемешивали смесь в течение 15 минут. Затем по каплям добавляли воду (180 мл) при -15°C и медленно повышали температуру до 5°C , контролируя при этом выделение газа. Фильтровали суспензию и промывали водой (300 мл). Растворяли твердое вещество в дихлорметане (100 мл) и переносили в делительную воронку. Разделяли фазы, сушили органическую фазу над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха с получением бензил-(4R)-4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-гидроксипентаноата (7,98 г, 83%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,42-7,30 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,81 (ушир.s, 1H), 3,65 (ушир.s, 2H), 3,60-3,51 (m, 1H), 2,57-2,36 (m, 3H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 323,1733, эксперимент 224,4 (M-99)⁺; время удерживания: 1,696 минуты, способ ЖХ X.

Стадия 2: бензил-3-[(4R)-2-оксооксазолидин-4-ил]пропаноат



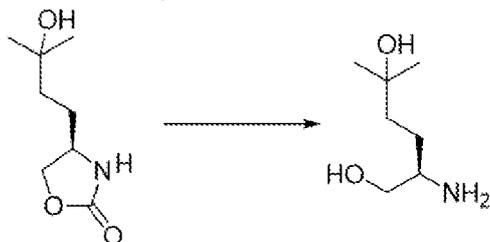
[00186] В раствор бензил-(4R)-4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-гидроксипентаноата (7,98 г, 24,652 ммоль) в дихлорэтане (80 мл) добавляли пиридин (48,900 г, 50 мл, 618,21 ммоль). Затем добавляли ангидрид *p*-толуолсульфокислоты (8,65 г, 25,972 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем нагревали до 90°C в течение 2 часов. Охлаждали смесь, разбавляли дихлорметаном (150 мл) и промывали 1н. HCl (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили сульфатом натрия и удаляли растворители в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле на 80 г колонке, элюируя 20%-80% смесями EtOAc в гептане, с получением бензил-3-[(4R)-2-оксооксазолидин-4-ил]пропаноата (4,85 г, 77%) в виде бледно-коричневого маслянистого вещества, которое медленно кристаллизовалось со временем. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,43-7,30 (m, 5H), 6,15 (ушир.s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,48 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,02 (dd, $J=8,6, 6,1$ Гц, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 2,45 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,00-1,85 (m, 2H). ИЭР-МС m/z расчет. 249,1001, эксперимент 250,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,511 минуты, способ ЖХ X.

Стадия 3: (4R)-4-(3-гидрокси-3-метилбутил)оксазолидин-2-он



[00187] В смесь толуола (42 мл) и тетрагидрофурана (42 мл) добавляли бромид метилмагния (26 мл, 3 M, 78,000 ммоль) в диэтиловом эфире при -20°C (метанол+вода+сухой лед). Затем по каплям добавляли теплый раствор бензил-3-[(4R)-2-оксооксазолидин-4-ил]пропаноата (4,85 г, 19,457 ммоль) в тетрагидрофуране (22 мл), поддерживая температуру ниже -10°C . Нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 0°C , гасили реакцию 10% водным раствором уксусной кислоты (50 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Разделяли слои. Экстрагировали водный слой метил-ТГФ (3×100 мл), а затем дихлорметаном (2×100 мл). Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле на 50 г и 120 г колонках, элюируя 0-15% смесями изопропанола в дихлорметане, с получением (4R)-4-(3-гидрокси-3-метилбутил)оксазолидин-2-она (1,73 г, 51%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,05 (ушир. s, 1H), 4,50 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,03 (dd, $J=8,4, 6,2$ Гц, 1H), 3,95-3,81 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,59-1,44 (m, 3H), 1,25 (s, 6H). ИЭР-МС m/z расчет 173,1052, эксперимент 174,2 ($\text{M}+1$) $^+$; время удерживания: 0,95 минуты, способ ЖХ X.

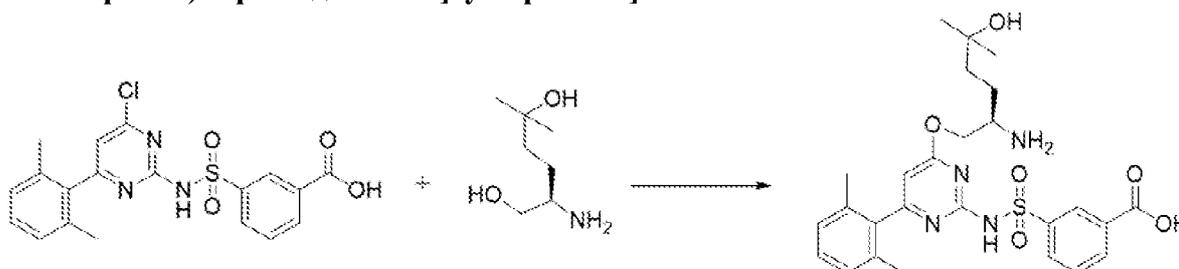
Стадия 4: (2R)-2-амино-5-метилгексан-1,5-диол



[00188] Грели смесь (4R)-4-(3-гидрокси-3-метилбутил)оксазолидин-2-она (307 мг, 1,7724 ммоль), октагидрата гидроксида бария (1,69 г, 5,3572 ммоль), этанола (12 мл) и воды (12 мл) при температуре от 95°C до температуры обратной конденсации в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, после чего медленно добавляли сухой лед (~1,8 г) и интенсивно перемешивали смесь в течение 2 дней. Фильтровали суспензию через подложку с Целитом и промывали этанолом (~15 мл). Разбавляли фильтрат толуолом, трижды выпаривали совместно с ним и концентрировали при пониженном давлении. На стенках колбы наблюдали соли бария. Добавляли минимальное количество этанола и фильтровали раствор второй раз через подложку с Целитом. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением (2R)-2-

амино-5-метилгексан-1,5-диола (338,4 мг, 130%) в виде желтого маслянистого вещества. Использовали неочищенный продукт на следующей стадии без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 3,40-3,28 (m, 1H), 3,25-3,11 (m, 1H), 2,64 (ушир. s 1H), 1,81 (s, 2H), 1,51-1,37 (m, 2H), 1,37-1,29 (m, 1H), 1,29-1,18 (m, 1H), 1,06 (d, $J=1,0$ Гц, 6H). ИЭР-МС m/z расчет. 147,1259, эксперимент 148,4 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 0,22 минуты, способ ЖХ Х.

Стадия 5: 3-[[4-[(2R)-2-амино-5-гидрокси-5-метилгексокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00189] В раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (371 мг, 0,8878 ммоль) и (2R)-2-амино-5-метилгексан-1,5-диола (261 мг, 1,7729 ммоль) в ТГФ, охлажденный до 0°C, медленно добавляли *трет*-бутоксид натрия (375 мг, 3,9020 ммоль). Через 2 часа в реакционную смесь медленно добавляли *трет*-бутоксид натрия (76 мг, 0,7908 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 2 часа после завершения добавления медленно добавляли *трет*-бутоксид натрия в ТГФ (200 мкл, 2 М, 0,4000 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Разделяли реакционную смесь в этилацетате (6 мл) и 1н. хлороводородной кислоте (6 мл). Экстрагировали водную фазу этилацетатом (2×6 мл) и 2-метилтетрагидрофураном (3×6 мл). Объединяли органические фазы, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Растирали твердое вещество с этилацетатом (10 мл) и отфильтровывали осадок, затем промывали этилацетатом (2×10 мл) с получением 3-[[4-[(2R)-2-амино-5-гидрокси-5-метилгексокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (653,4 мг, 139%, повышенная масса выделенного вещества может быть связана с содержанием соли в качестве примеси) в виде бледно-желтого твердого вещества. Использовали неочищенный продукт на следующей стадии без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,24 (ушир. s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,19-8,06 (m, 3H), 7,70 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,32-7,19 (m, 1H), 7,18-7,05 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,46-4,32 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,53 (s, 1H), 1,99 (s, 6H), 1,78-1,61 (m, 2H), 1,57-1,37 (m, 2H), 1,11 (d, $J=7,8$ Гц, 6H). ИЭР-МС m/z расчет 528,2043, эксперимент 529,2 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 1,3 минуты, способ ЖХ Х.

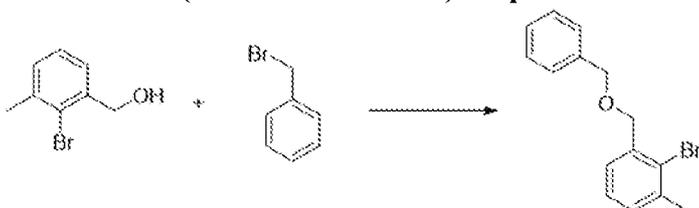
Пример N: Получение 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-[2-(бензилоксиметил)-6-метилфенил]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты

Стадия 1: (2-бром-3-метилфенил)метанол



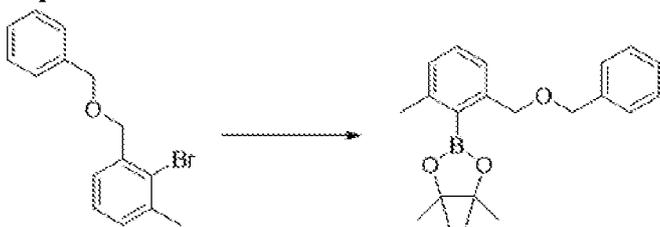
[00190] В раствор метил-2-бром-3-метилбензоата (10,0281 г, 42,902 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл), перемешиваемый при 0°C, добавляли боргидрид лития (4,9305 г, 215,02 ммоль). Затем нагревали реакционную смесь до 50°C и перемешивали при указанной температуре в течение 4 часов. Разбавляли реакционную смесь ДИ водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Промывали объединенные слои в EtOAc насыщенным водным NaCl (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Получали неочищенный продукт (8,637 г) в виде светло-оранжевого твердого вещества. (2-бром-3-метилфенил)метанол (8,637 г, 100%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,37 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,28 (t, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,23 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,39 (t, J=5,6, 5,6 Гц, 1H), 4,51 (d, J=5,7 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H).

Стадия 2: 1-(бензилоксиметил)-2-бром-3-метилбензол



[00191] К (2-бром-3-метилфенил)метанолу (1,87 г, 9,301 ммоль) в ДМСО (38 мл), охлажденному до 0°C, на ледяной бане добавляли NaN (1,227 г, 60% (масс./масс.), 30,68 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут. Затем добавляли бромметилбензол (1,75 мл, 14,71 ммоль) и оставляли смесь нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 16 часов. Разделяли смесь в EtOAc и воде. Промывали органический слой солевым раствором, сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества, которое очищали путем хроматографии на силикагеле (80-граммовая колонка) с использованием пологого градиента от 100% гексанов до 40% EtOAc (соединение элюировалось при 18% этилацетата) с получением 1-(бензилоксиметил)-2-бром-3-метилбензола (2,69 г, 99%). ИЭР-МС m/z расчет 290,03064, эксперимент 291,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,06 минуты; способ ЖХ А.

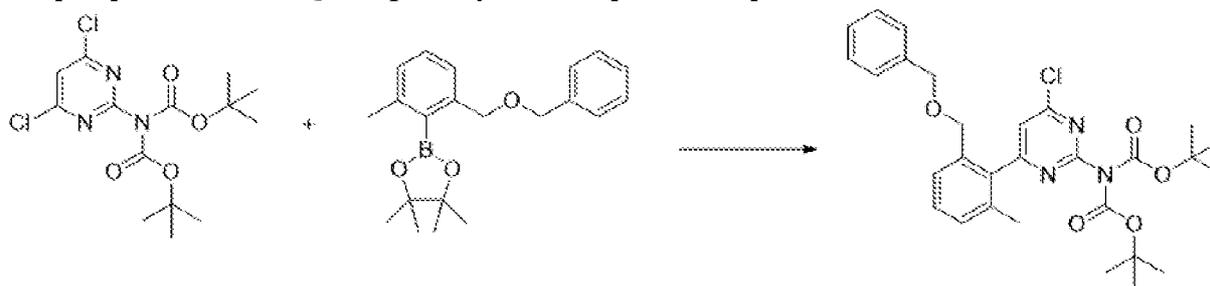
Стадия 3: 2-[2-(бензилоксиметил)-6-метилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



[00192] В 350 мл герметичном сосуде растворяли 1-(бензилоксиметил)-2-бром-3-

метилбензол (5,4 г, 18,55 ммоль) в диоксане (55 мл) и добавляли KOAc (3,85 г, 39,23 ммоль), и дегазировали смесь азотом в течение нескольких минут. Затем добавляли бис(пинакол)дифторид (7,25 г, 28,55 ммоль), после него Pd(dppf)Cl₂ (1,41 г, 1,932 ммоль) и снова продували реакционную смесь N₂, закрывали и нагревали до 100°C в течение 16 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли насыщенный хлорид аммония и экстрагировали реакционную смесь этилацетатом. Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали полученное коричневое маслянистое вещество путем колоночной хроматографии на силикагеле (220-граммовая колонка) с использованием градиента от 100% гексанов до 30% этилацетата в гексанах (соединение элюировалось при 10% этилацетата) с получением целевого соединения, 2-[2-(бензилоксиметил)-6-метилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (4,63 г, 74%), в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 338,20532, эксперимент 339,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,23 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7,37-7,32 (m, 4H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,10 (dd, J=23,3, 7,5 Гц, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

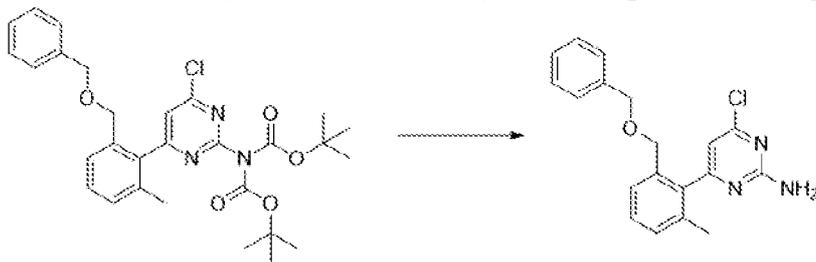
Стадия 4: трет-бутил-N-[4-[2-(бензилоксиметил)-6-метилфенил]-6-хлорпиримидин-2-ил]-N-трет-бутоксикарбонилкарбамат



[00193] Смешивали трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)карбамат (1,5 г, 4,118 ммоль) и 2-[2-(бензилоксиметил)-6-метилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,4 г, 4,139 ммоль) в диметоксиэтаноле (36 мл) и воде (6 мл). В смесь добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (315 мг, 0,4305 ммоль) и карбонат калия (1,5 г, 10,85 ммоль) и через суспензию барботировали азот в течение 1 минуты. Закрывали реакционную смесь и нагревали до 80°C в течение 2 часов. Охлаждали смесь до температуры окружающей среды и добавляли насыщенный хлорид аммония, и экстрагировали этилацетатом. Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (80-граммовая колонка) с использованием градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах (соединение элюировалось при 30% EtOAc) с получением, в виде бледно-желтого маслянистого вещества, трет-бутил-N-[4-[2-(бензилоксиметил)-6-метилфенил]-6-хлорпиримидин-2-ил]-N-трет-бутоксикарбонилкарбамата (1,73 г, 78%). ИЭР-МС m/z расчет 539,2187, эксперимент 540,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,87 минуты; способ ЖХ

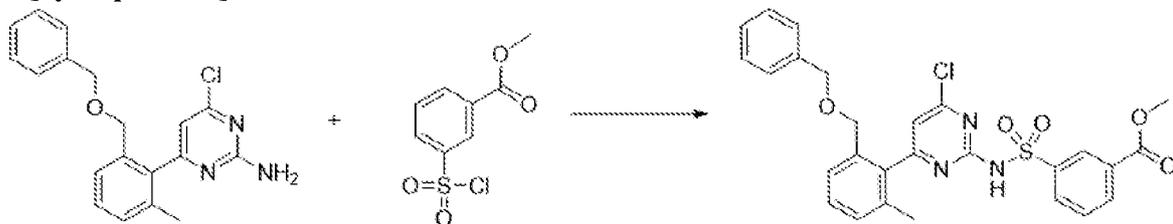
Q. ^1H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7,39-7,35 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,29-7,23 (m, 4H), 4,40 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,44 (s, 18H).

Стадия 5: 4-[2-(бензилоксиметил)-6-метилфенил]-6-хлорпиримидин-2-амин



[00194] Растворяли *tert*-бутил-N-[4-[2-(бензилоксиметил)-6-метилфенил]-6-хлорпиримидин-2-ил]-N-*tert*-бутоксикарбонилкарбамат (1,7 г, 3,148 ммоль) в ДХМ (35 мл) и в смесь добавляли HCl (4M в диоксане) (21 мл, 4 M, 84,00 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре. Через 6 часов выпаривали смесь досуха, затем разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл x 2), после этого смесью гексаны:дихлорметан (1:1, 50 мл) и концентрировали. Затем помещали вещество в насос глубокого вакуума на 16 часов с получением, в виде бледно-желтого вязкого вещества, продукта 4-[2-(бензилоксиметил)-6-метилфенил]-6-хлорпиримидин-2-амина (1,07 г, 100%). ИЭР-МС m/z расчет 339,11383, эксперимент 340,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,67 минуты; способ ЖХ А. ^1H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,35-7,30 (m, 4H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,10 (s, 3H).

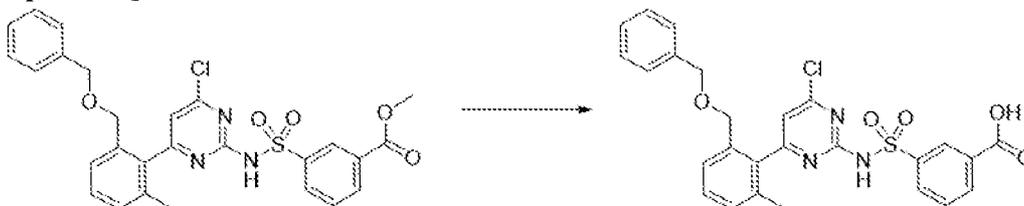
Стадия 6: метил-3-[[4-[2-(бензилоксиметил)-6-метилфенил]-6-хлорпиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоат



[00195] Растворяли 4-[2-(бензилоксиметил)-6-метилфенил]-6-хлорпиримидин-2-амин (2,74 г, 8,063 ммоль) в ТГФ (50 мл) и охлаждали на ледяной бане до 0°C. За один раз добавляли метил-3-хлорсульфонилбензоат (2,85 г, 12,15 ммоль). По каплям добавляли *tert*-амоксид лития (7,25 мл, 40% (масс./масс.), 22,50 ммоль) и оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до комнатной температуры. Перемешивали реакционную смесь в течение 6 часов. Помещали смесь в насос глубокого вакууме на ночь, затем повторно разбавляли ТГФ (25 мл). После охлаждения на ледяной бане добавляли метил-3-хлорсульфонилбензоат (1,0 г), затем по каплям добавляли *tert*-амоксид лития (3 мл, 40% (масс./масс.)) и оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры на 4 часа. Подкисляли смесь, добавляя 1 M HCl. Экстрагировали реакционную смесь этилацетатом. Промывали органические слои соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Очищали неочищенное вещество путем колоночной хроматографии на силикагеле (120-граммовая колонка) с использованием градиента от 100% гексанов до

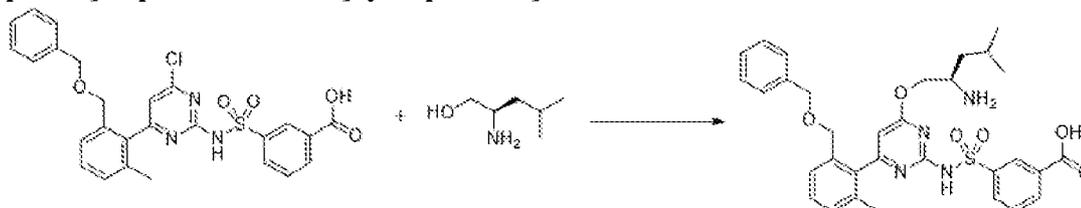
80% этилацетата в гексанах (соединение элюировалось при 50% EtOAc) с получением бледно-желтого маслянистого вещества, которое отверждалось в глубоком вакууме с получением метил-3-[[4-[2-(бензилоксиметил)-6-метилфенил]-6-хлорпиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоата (2,06 г, 47%). ИЭР-МС m/z расчет 537,11255, эксперимент 538,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,97 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 7: 3-[[4-[2-(бензилоксиметил)-6-метилфенил]-6-хлорпиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00196] Смешивали метил-3-[[4-[2-(бензилоксиметил)-6-метилфенил]-6-хлорпиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоат (2,06 г, 3,829 ммоль) и NaOH (30 мл, 1 М, 30,00 ммоль) в ТГФ (25 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Подкисляли реакционную смесь, добавляя 1М HCl, и экстрагировали этилацетатом. Промывали органические слои соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Помещали вещество в глубокий вакуум на ночь с получением 3-[[4-[2-(бензилоксиметил)-6-метилфенил]-6-хлорпиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (1,95 г, 97%). ИЭР-МС m/z расчет 523,09686, эксперимент 524,1 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,72 минуты; способ ЖХ А.

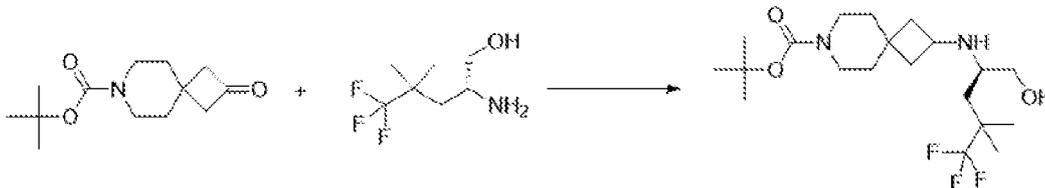
Стадия 8: 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-[2-(бензилоксиметил)-6-метилфенил]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00197] В 500 мл колбе перемешивали 3-[[4-[2-(бензилоксиметил)-6-метилфенил]-6-хлорпиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (2,0 г, 3,817 ммоль), (2R)-2-амино-4-метилпентан-1-ол (460 мг, 3,925 ммоль) и ТГФ (40 мл) и охлаждали на ледяной бане при 0°C, после чего добавляли KOtBu (2,15 г, 19,16 ммоль). Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов. Подкисляли реакционную смесь, добавляя HCl (4М в диоксане) (7 мл, 4 М, 28,00 ммоль), перемешивали в течение 15 минут, а затем концентрировали в вакууме. Растворяли вещество в смеси ДХМ/диэтиловый эфир и растирали, фильтровали и сушили в глубоком вакууме с получением, в виде беловатого твердого вещества, 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-[2-(бензилоксиметил)-6-метилфенил]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (2,4 г, 98%). ИЭР-МС m/z расчет 604,23553, эксперимент 605,2 $(M+1)^+$; время удерживания: 1,29 минуты; способ ЖХ А.

Пример О: Получение *трет*-бутил-2-[[*(1R)*-4,4,4-трифтор-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата

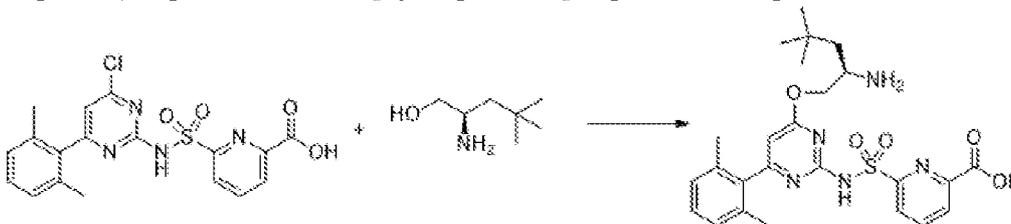
Стадия 1: *трет*-бутил-2-[[*(1R)*-4,4,4-трифтор-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



[00198] В 250 мл колбе в раствор *трет*-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,496 г, 6,251 ммоль) в безводном ДХЭ (10 мл) добавляли (2*R*)-2-амино-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентан-1-ол (гидрохлоридная соль) (1,513 г, 6,826 ммоль) в атмосфере азота и перемешивали при к.т. в течение 20 минут (мутный раствор). Разделяли триацетоксиборгидрид натрия (3,98 г, 18,78 ммоль) на 3 отдельные порции и добавляли с получением густой суспензии (магнитное перемешивание по-прежнему проходило эффективно). Перемешивали смесь при к.т. в течение 22 часов. Охлаждали смесь на ледяной бане (внутренняя температура=2°C), затем очень медленно добавляли HCl (10 мл, 4 М, 40,00 ммоль), поддерживая температуру от 2°C до 6°C. Добавляли раствор карбоната калия (10 г, 72,36 ммоль) в воде (10 мл), поддерживая температуру ниже 10°C, затем добавляли еще одну порцию воды (15 мл) (конечный pH=11), а после этого ДХМ (20 мл). Разделяли две фазы. Дополнительно экстрагировали водную фазу ДХМ (30 мл). Промывали объединенные экстракты насыщенным бикарбонатом натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали растворители. Сушка в вакууме приводила к получению неочищенного *трет*-бутил-2-[[*(1R)*-4,4,4-трифтор-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,446 г, 96%) в виде коричневой, похожей на мед, смолы ИЭР-МС *m/z* расчет 408,25998, эксперимент 409,26 (M+1)⁺; время удерживания: 1,32 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 4,54 (t, J=5,5 Гц, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,31-3,13 (m, 7H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,47-1,27 (m, 15H), 1,19-1,12 (m, 3H), 1,12-1,00 (m, 3H).

Пример Р: Получение 6-[[4-[(2*R*)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-карбоновой кислоты

Стадия 1: 6-[[4-[(2*R*)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-карбоновая кислота



[00199] Смешивали 6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-карбоновую кислоту (5,03 г, 12,01 ммоль) и (2*R*)-2-амино-4,4-

диметилпентан-1-ол (гидрохлоридная соль) (2,05 г, 12,23 ммоль) в ТГФ (35 мл). В полученную суспензию (которую было тяжело перемешивать) 3 равными порциями добавляли *трет*-бутоксид натрия (4,62 г, 48,07 ммоль), в результате чего происходило частичное растворение твердых веществ и начиналась слабо экзотермическая реакция. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 часов (мутная суспензия). Добавляли дополнительные порции (2R)-2-амино-4,4-диметилпентан-1-ола (гидрохлоридная соль) (338 мг, 2,016 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (натриевая соль) (610 мг, 6,347 ммоль) и перемешивали смесь еще 1,5 часа. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (80 мл), HCl (75 мл, 1 M, 75,00 ммоль) и соевым раствором (50 мл) и разделяли две полученные фазы. Дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc (3×20 мл). Сушили объединенные органические экстракты над сульфатом натрия и концентрировали. Растирали остаток в смеси 1:3 EtOAc:гексаны и перемешивали в указанной смеси растворителей в течение выходных. Отфильтровывали твердое вещество и сушили с получением 6-[[4-[(2R)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]пиридин-2-карбоновой кислоты (гидрохлоридная соль) (6,397 г, 97%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 513,2046, эксперимент 514,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,05 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,36 (ушир. s, 1H), 8,43-7,87 (m, 6H), 7,28 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,20 (dd, J=12,3, 2,9 Гц, 1H), 4,09-3,91 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 2,03 (s, 6H), 1,57 (dd, J=14,7, 7,3 Гц, 1H), 1,46 (dd, J=14,6, 3,7 Гц, 1H), 0,93 (s, 9H).

Синтез новых соединений

Пример 1: Получение соединения 1

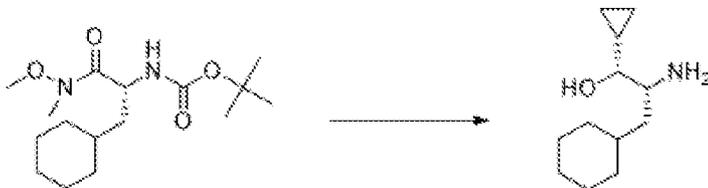
Стадия 1: *трет*-бутил-N-[(1R)-1-(циклогексилметил)-2-[метокси(метил)амино]-2-оксоэтил]карбамат



[00200] В раствор (2R)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-циклогексилпропановой кислоты (10,36 г, 38,18 ммоль) и 1-гидроксибензотриазола (5,5 г, 40,70 ммоль) в ДМФА (120 мл) добавляли DIPEA (20 мл, 114,8 ммоль), затем EDCI-HCl (7,9 г, 41,21 ммоль), после этого N-метоксиметанамин (гидрохлоридная соль) (4,9 г, 50,23 ммоль) и DIPEA (10 мл, 57,41 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в 0,1 н. HCl (500 мл), доводили pH до 4 при помощи 1 н. HCl, а затем экстрагировали EtOAc (3x). Объединяли органические слои, промывали 0,1 н. HCl, водой, насыщенным водным бикарбонатом натрия (2x), соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха. Очистка путем колоночной хроматографии (220 г диоксида кремния; 0-30% EtOAc в гексанах) приводила к получению, в виде прозрачного маслянистого вещества, *трет*-бутил-N-[(1R)-1-(циклогексилметил)-2-[метокси(метил)амино]-2-оксоэтил]карбамата (11,1 г, 93%); ¹H

ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,03 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,91 (d, J=12,9 Гц, 1H), 1,76-1,59 (m, 4H), 1,57-1,32 (m, 12H), 1,32-1,08 (m, 3H), 1,02-0,82 (m, 2H). ИЭР-МС m/z расчет. 314,22055, эксперимент 315,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,69 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 2: (1R,2R)-2-амино-3-циклогексил-1-циклопропилпропан-1-ол

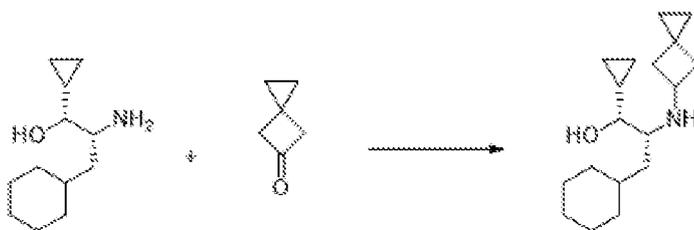


[00201] Этап 1: Охлаждали раствор *tert*-бутил-N-[(1R)-1-(циклогексилметил)-2-[метокси(метил)амино]-2-оксоэтил]карбамата (2,18 г, 6,933 ммоль) в ТГФ (12 мл) до 0°C на бане лед-вода и обрабатывали, добавляя по каплям раствор ЛАН в ТГФ (7 мл, 1 М, 7,00 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут, а затем осторожно гасили реакцию лимонной кислотой (15 мл, 1 М, 15,00 ммоль). Экстрагировали смесь этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические экстракты водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением светло-желтого маслянистого вещества. Использовали альдегидный продукт на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00202] Этап 2: Помещали полученный выше продукт этапа 1 в ТГФ (12 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали бром(циклопропил)магнием в Me-ТГФ (15 мл, 1 М, 15,00 ммоль), и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры, и перемешивали в течение 2 часов. Затем гасили реакцию водной HCl (20 мл, 1 М, 20,00 ммоль) и разбавляли этилацетатом (15 мл). Отделяли органическую фазу и промывали водой (10 мл), затем соевым раствором (10 мл). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Использовали неочищенный продукт на следующей стадии без дополнительной очистки.

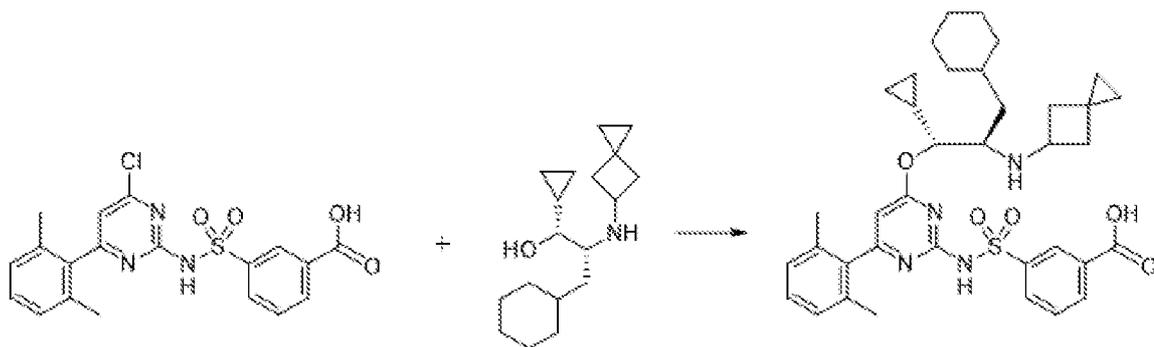
[00203] Этап 3: Обрабатывали полученный выше продукт стадии 2 HCl в диоксане (примерно 1,733 мл, 4 М, 6,933 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут, а затем концентрировали в вакууме. Помещали остаток в MeOH (3 мл), очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с получением (1R,2R)-2-амино-3-циклогексил-1-циклопропилпропан-1-ола (гидрохлоридная соль) (170,8 мг, 11%); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,76 (s, 2H), 3,15-2,97 (m, 1H), 2,87 (dd, J=7,8, 5,4 Гц, 1H), 1,71-1,57 (m, 5H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,46-1,33 (m, 2H), 1,27-1,05 (m, 4H), 0,96-0,73 (m, 3H), 0,52-0,38 (m, 2H), 0,34-0,28 (m, 1H), 0,28-0,16 (m, 1H). ИЭР-МС m/z расчет. 197,17796, эксперимент 198,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,01 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 3: (1R,2R)-3-циклогексил-1-циклопропил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пропан-1-ол



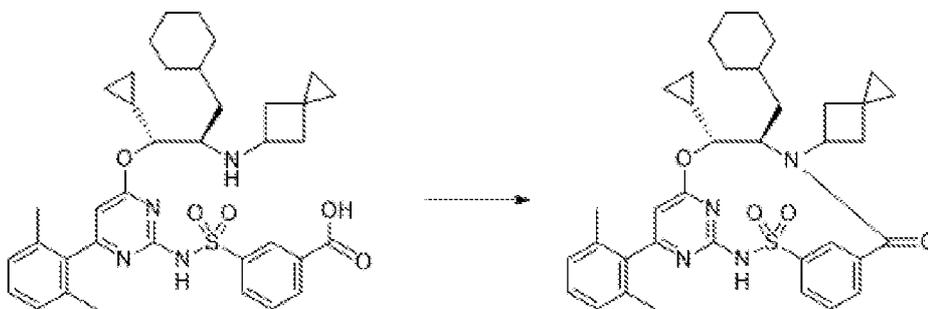
[00204] В раствор спиро[2.3]гексан-5-она (13,2 мг, 0,1373 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли (1R,2R)-2-амино-3-циклогексил-1-циклопропилпропан-1-ол (гидрохлоридная соль) (33,7 мг, 0,1442 ммоль), затем триацетоксигорбидрид натрия (51,2 мг, 0,2416 ммоль) и перемешивали смесь в течение 3 часов. Удаляли летучие вещества в вакууме, затем фильтровали остаток и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18} ; модификатор HCl был критически важен для предотвращения изомеризации) с получением (1R,2R)-3-циклогексил-1-циклопропил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пропан-1-ола (30,2 мг, 75%). ИЭР-МС m/z расчет 277,24057, эксперимент 278,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,55 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 4: 3-[[4-[(1R,2R)-3-циклогексил-1-циклопропил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойная кислота



[00205] Перемешивали смесь (1R,2R)-3-циклогексил-1-циклопропил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пропан-1-ола (36,2 мг, 0,1305 ммоль), 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (66,5 мг, 0,1591 ммоль) и трет-бутоксид натрия (62,6 мг, 0,6514 ммоль) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Фильтровали растворы и разбавляли фильтрат 0,8 мл MeOH, и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с получением 3-[[4-[(1R,2R)-3-циклогексил-1-циклопропил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (23,9 мг, 26%). ИЭР-МС m/z расчет 658,3189, эксперимент 659,6 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,05 минуты; способ ЖХ А.

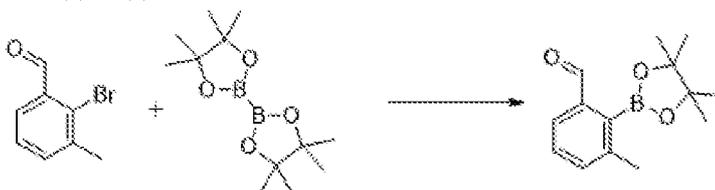
Стадия 5: (10R,11R)-11-(циклогексилметил)-10-циклопропил-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 1)



[00206] Перемешивали раствор 3-[[4-[(1R,2R)-3-циклогексил-1-циклопропил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (13,5 мг, 0,01942 ммоль), СОМУ (13,2 мг, 0,03082 ммоль) и триэтиламина (20 мкл, 0,1435 ммоль) в ДМФА (1,8 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Фильтровали растворы и очищали фильтрат путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с получением (10R,11R)-11-(циклогексилметил)-10-циклопропил-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (3,8 мг, 31%). ИЭР-МС m/z расчет 640,30835, эксперимент 641,7 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,39 минуты; способ ЖХ А.

Пример 2: Получение соединения 2

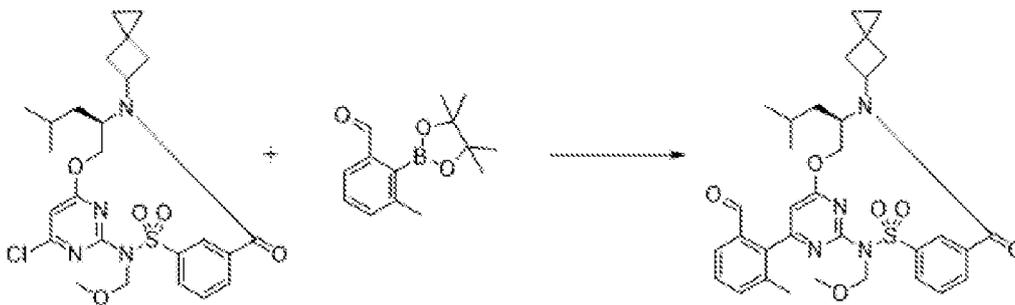
Стадия 1: 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид



[00207] Готовили раствор 2-бром-3-метилбензальдегида (22,5 г, 113,04 ммоль), бис(пинаколато)дибора (43,1 г, 169,73 ммоль) и КОАс (22,2 г, 226,20 ммоль) в 1,4-диоксане (500 мл). Барботировали полученную взвесь в токе азота в течение пяти минут, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (8,3 г, 11,343 ммоль) и кипятили смесь с обратным холодильником в атмосфере азота в течение двадцати часов, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили реакцию 1M хлороводородной кислотой до pH примерно 3-4. Затем разделяли фазы: отбрасывали водную фазу и концентрировали органическую фазу в вакууме, объединяли с неочищенным продуктом другой реакции, которую проводили с использованием 2,5 г навески, и очищали путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей этилацетата в гексане с получением 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (22,5 г, 81%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 9,98 (s, 1H), 7,63 (dd, $J=6,6, 2,1$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,49 (s, 12H). Продукт по-прежнему содержал ~25 мол.% бис(пинаколато)дибора. ИЭР-МС m/z расчет 246,14273, эксперимент 247,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,66 минуты; способ ЖХ S.

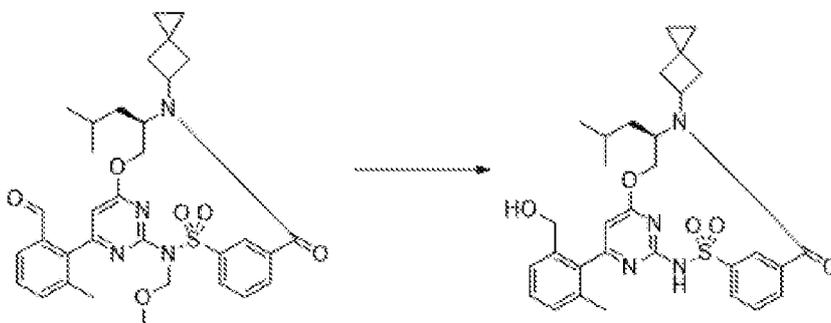
Стадия 2: 2-[(11R)-11-изобутил-3-(метоксиметил)-2,2,13-триоксо-12-

спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-6-ил]-3-метилбензальдегид



[00208] Нагревали гетерогенный раствор (11R)-6-хлор-11-изобутил-3-(метоксиметил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (90 мг, 0,1682 ммоль), 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (78 мг, 0,3169 ммоль), карбоната калия (77 мг, 0,5571 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (26 мг, 0,0318 ммоль) в ДМАА (2 мл) до 100°C в термостате в течение 0,5 часа, гасили реакцию небольшим количеством 1M хлороводородной кислоты, затем разбавляли ДХМ (10 мл). Разделяли фазы: и концентрировали органическую фазу в вакууме. Объединяли неочищенное вещество с другими партиями, полученными в реакциях, которые проводили в схожем масштабе, после чего проводили хроматографию на силикагеле (0-60% диэтилового эфира в гексане) с получением 2-[(11R)-11-изобутил-3-(метоксиметил)-2,2,13-триоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-6-ил]-3-метилбензальдегида (65 мг, 62%). ИЭР-МС m/z расчет 618,2512, эксперимент 619,7 (M+1)⁺; время удерживания: 7,46 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 3: (11R)-6-[2-(гидроксиметил)-6-метилфенил]-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 2)

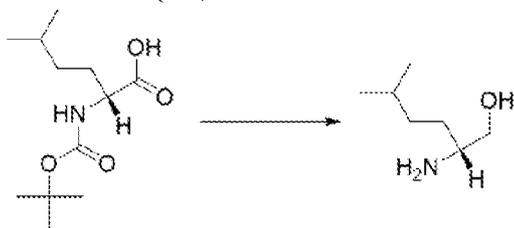


[00209] Перемешивали раствор 2-[(11R)-11-изобутил-3-(метоксиметил)-2,2,13-триоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-6-ил]-3-метилбензальдегида (93 мг, 0,1618 ммоль) и боргидрида натрия (31 мг, 0,0328 мл, 0,8194

ммоль) в этаноле (10 мл) при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Гасили реакцию небольшим количеством хлороводородной кислоты, а затем концентрировали в вакууме с получением (11R)-6-[2-(гидроксиметил)-6-метилфенил]-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (93 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества (смесь вещества, содержащего защитную MOM-группу, и вещества с удаленными защитными группами). Обработывали полученное вещество HCl (1 мл, 12 М, 12,000 ммоль) в этаноле (5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часа, затем концентрировали в вакууме и очищали путем ВЭЖХ (5-100% ацетонитрила в воде с 0,1% буфером HCl) с получением (11R)-6-[2-(гидроксиметил)-6-метилфенил]-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (28 мг, 30%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,68 (s, 1H), 8,00 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,90 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,64 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,39 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,36(s, 1H), 5,38 (dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 4,48 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,31 (d, J=12,1 Гц, 1H), 4,20-4,06(m, 2H), 3,86 (td, J=9,6, 7,8, 5,7 Гц, 1H), 3,27 (dt, J=25,9, 9,5 Гц, 2H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,70 (ddd, J=14,2, 11,0, 2,8 Гц, 1H), 1,46 (tt, J=6,5, 3,1 Гц, 1H), 1,28 (ddd, J=13,9, 10,6, 2,9 Гц, 1H), 0,83 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,56 (d, J=3,4 Гц, 4H), 0,35 (d, J=6,4 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет. 576,24066, эксперимент 577,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,56 минуты; способ ЖХ W.

Пример 3: Получение соединения 3

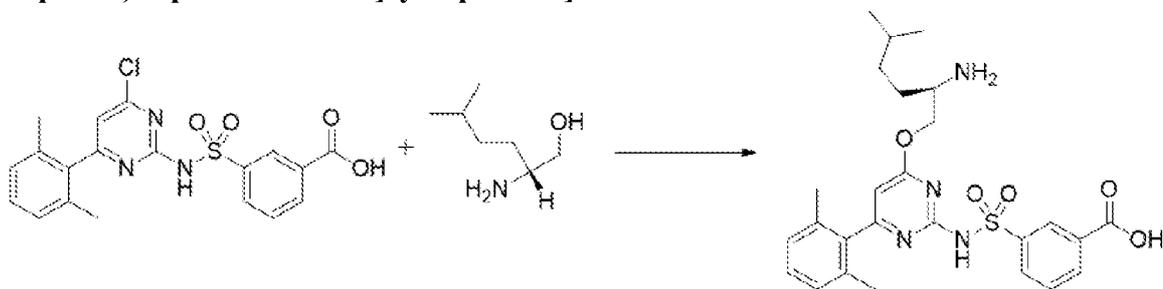
Стадия 1: (2R)-2-амино-5-метилгексан-1-ол (гидрохлоридная соль)



[00210] Этап 1: Растворяли (2R)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метилгексановую кислоту (1,8 г, 7,337 ммоль) в ТГФ (15 мл), охлаждали на ледяной бане и по каплям добавляли NH₃ (22,5 мл, 1 М, 22,50 ммоль). После завершения добавления удаляли ледяную баню и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем снова охлаждали реакционную смесь до 0°C и по каплям добавляли метанол (интенсивное выделение газа). Оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до комнатной температуры на час, затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 10 мл метанола и снова концентрировали реакционную смесь (дважды). Повторяли указанную процедуру три раза с использованием 10 мл ТГФ и концентрировали при пониженном давлении с получением, в виде бесцветного маслянистого вещества, *трет*-бутил-N-[(1R)-1-(гидроксиметил)-4-метилпентил]карбамата (1,691 г, 100%). ИЭР-МС m/z расчет 231,18344, эксперимент 232,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,57 минуты (способ ЖХ D).

[00211] Этап 2: Растворяли продукт в дихлорметане (15 мл) и добавляли HCl (22 мл, 4 М, 88,000 ммоль) в диоксане. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, затем концентрировали. Добавляли гексаны и дихлорметан и концентрировали реакционную смесь второй раз с получением Вос-защищенного вещества и небольшого количества остаточного растворителя, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. (2R)-2-амино-5-метилгексан-1-ол (гидрохлоридная соль) (1,21 г, 98%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,89 (s, 2H), 3,58 (dd, J=11,5, 3,8 Гц, 1H), 3,47 (ddt, J=28,1, 11,5, 5,7 Гц, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,00 (dq, J=11,2, 6,1 Гц, 1H), 1,50 (qd, J=6,7, 3,9 Гц, 3H), 1,28-1,15 (m, 2H), 0,87 (dt, J=6,5, 1,7 Гц, 6H).

Стадия 2: 3-[[4-[(2R)-2-амино-5-метилгексокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота

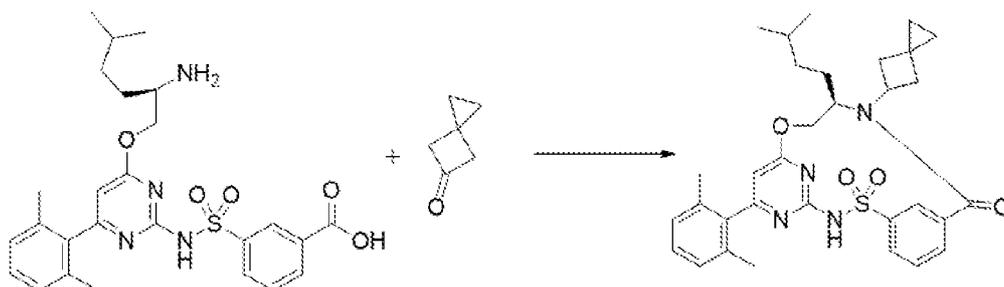


[00212] Этап 1: Смешивали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (1,495 г, 3,578 ммоль), (2R)-2-амино-5-метилгексан-1-ол (гидрохлоридная соль) (1,2 г, 7,157 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (1,725 г, 17,95 ммоль) в безводном ТГФ (8,418 мл) и нагревали до 60°C в течение периода от 15 (1 граничное значение) до 30 (2 граничное значение) минут. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и добавляли Вос-ангидрид (1,565 г, 7,171 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов добавляли дополнительные порции Вос-ангидрида (700 мг, 3,207 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (600 мг, 6,243 ммоль) и продолжали перемешивать еще 2 часа. Выливали реакционную смесь в делительную воронку, содержащую 0,2 М HCl и этилацетат. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 4х этилацетатом, и промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали полученное неочищенное вещество путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% смесями этилацетата в гексанах. Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали.

[00213] Этап 2: Растворяли полученное неочищенное вещество в дихлорметане (10 мл), добавляли HCl (18 мл, 4 М, 72,00 ммоль) (в диоксане) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, затем концентрировали при пониженном давлении, суспендировали в дихлорметане и гексанах и концентрировали второй раз, после чего сушили в течение ночи в глубоком вакууме с получением, в виде белого твердого вещества, 3-[[4-[(2R)-2-амино-5-метилгексокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль)

(750 мг, 38%). ИЭР-МС m/z расчет 512,20935, эксперимент 513,4 (M+1)⁺; время удерживания: 0,44 минуты; способ ЖХ D.¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,46 (q, J=1,8 Гц, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,18-8,10 (m, 2H), 7,70 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,33 (d, J=17,4 Гц, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 4,23 (dd, J=11,9, 6,5 Гц, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,52-3,44 (m, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,60 (ddt, J=10,4, 7,8, 3,8 Гц, 2H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,31-1,17 (m, 2H), 0,87 (dt, J=6,8, 2,4 Гц, 6H).

Стадия 3: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изопентил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2 λ ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 3)



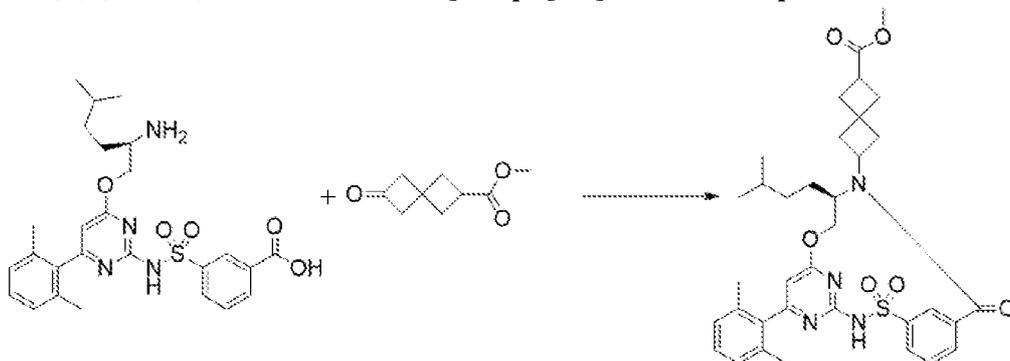
[00214] Этап 1: Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-5-метилгексокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (60 мг, 0,1093 ммоль) и спиро[2.3]гексан-5-он (примерно 21,01 мг, 0,2186 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (примерно 46,33 мг, 0,2186 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли вторую порцию триацетоксиборгидрида натрия (примерно 46,33 мг, 0,2186 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще час. Добавляли дополнительную порцию спиро[2.3]гексан-5-она (примерно 21,01 мг, 0,2186 ммоль), затем через 30 минут третью порцию триацетоксиборгидрида натрия (примерно 46,33 мг, 0,2186 ммоль). По прошествии в сумме четырех часов взаимодействия добавляли реакционную смесь в делительную воронку, содержащую этилацетат и 0,5 М HCl. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 3х этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Использовали полученное твердое вещество на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00215] Этап 2: Смешивали неочищенный продукт с HATU (примерно 66,50 мг, 0,1749 ммоль) в ДМФА и добавляли DIPEA (примерно 84,76 мг, 114,2 мкл, 0,6558 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем добавляли реакционную смесь в делительную воронку, содержащую 25 мл 0,5 М HCl и 25 мл этилацетата. Разделяли слои и экстрагировали водный слой 2х 15 мл этилацетата, и промывали объединенные органические слои водой, солевым раствором, и сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали. Очищали полученный неочищенный остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изопентил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-

ил-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (5 мг, 8%). ИЭР-МС m/z расчет 574,26135, эксперимент 575,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,11 минуты; способ ЖХ А.

Пример 4: Получение соединения 4 и соединения 5

Стадия 1: метил-6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(3-метилбутил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

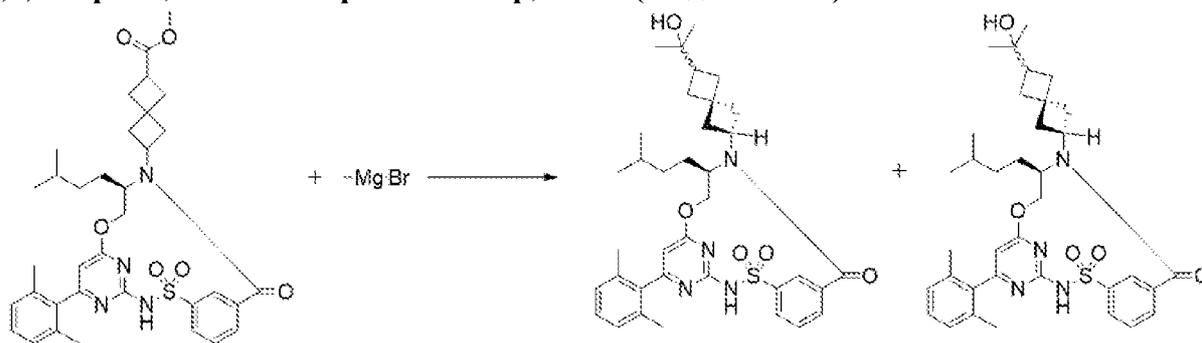


[00216] В 4 мл пробирке смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-5-метилгексокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (118 мг, 0,2149 ммоль) в атмосфере азота с метил-2-оксоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилатом (64 мг, 0,3805 ммоль) в безводном ДХМ (0,6 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (150 мг, 0,7077 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3,5 часа. Разделяли реакционную смесь 1М HCl, солевом растворе и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно трижды экстрагировали водный слой этилацетатом. Промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли остаток в ДМСО (2 мл). Проводили микрофильтование раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора. Выпаривание приводило к получению 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[(6-метоксикарбонилспиро[3.3]гептан-2-ил)амино]-5-метилгексокси]пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (77 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 664,2931, эксперимент 665,35 (M+1)⁺; время удерживания: 1,32 минуты (способ ЖХ А).

[00217] В 20 мл пробирку в атмосфере азота помещали [диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метил]ен]диметиламмоний (гексафторфосфатный ион) (193 мг, 0,5076 ммоль) (HATU), безводный ДМФА (5 мл) и DIEA (0,19 мл, 1,091 ммоль). По каплям через шприц добавляли раствор полученного выше промежуточного соединения в ДМФА (1 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 21 часа. Концентрировали смесь при пониженном давлении, затем разделяли в 1М HCl, солевом растворе и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 2х этилацетатом. Промывали объединенные органические

слои соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли полученное неочищенное вещество в смеси ДХМ/МеОН и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка) с использованием градиента смесей этилацетата (от 0 до 100% за 20 минут) в гексанах. Выпаривание растворителей приводило к получению метил-6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(3-метилбутил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (27,7 мг, 20%) в виде белого твердого вещества (1:1 смесь изомеров). ИЭР-МС m/z расчет 646,28253, эксперимент 647,35 (M+1)⁺; время удерживания: 2,0 минуты; второй изомер, время удерживания 2,02 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил]-11-(3-метилбутил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион, более полярный изомер, пик 1 (соединение 4), и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил]-11-(3-метилбутил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион, менее полярный изомер, пик 2 (соединение 5)

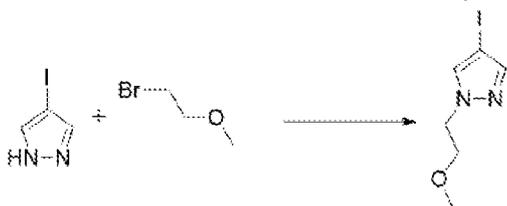


[00218] В 4 мл пробирку в атмосфере азота помещали метил-6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(3-метилбутил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (27 мг, 0,04174 ммоль) (отношение изомеров 1:1), безводный ТГФ (300 мкл) и охлаждали раствор на ледяной бане. По каплям добавляли бромид метилмагния (0,050 мл, 3 М, 0,1500 ммоль) (3М раствор в диэтиловом эфире). Перемешивали реакционную смесь на ледяной бане в течение 5 минут, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Охлаждали смесь во льду и гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 капель) и ДМСО (1 мл). Проводили микрофильтрацию раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (0-60% за 20 минут, затем 60-100% за 5 минут) и HCl в качестве модификатора, в результате чего после выпаривания выделяли два отдельных изомера: Более полярный изомер, пик 1 (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил]-11-(3-метилбутил)-9-окса-2λ⁶-тия-

3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (10 мг, 74%). ИЭР-МС m/z расчет 646,3189, эксперимент 647,35 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,96 минуты (способ ЖХ А). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,19-11,69 (ушир.м, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,5 Гц, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,10 (dd, J=11,0, 3,9 Гц, 1H), 4,34 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,82 (p, J=8,6 Гц, 1H), 3,69-3,55 (m, 1H), 2,90 (t, J=9,6 Гц, 1H), 2,82 (t, J=9,8 Гц, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,19-1,88 (m, 11H), 1,80 (t, J=9,5 Гц, 1H), 1,68-1,53 (m, 1H), 1,53-1,37 (m, 1H), 1,18-0,88 (m, 8H), 0,83-0,71 (m, 1H), 0,68 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,60 (d, J=6,4 Гц, 3H); и менее полярный изомер, пик 2 (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил]-11-(3-метилбутил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (10,3 мг, 74%). ИЭР-МС m/z расчет 646,3189, эксперимент 647,35 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,0 минуты (способ ЖХ А). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,45-11,43 (ушир.м, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,32-7,19 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,09 (dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 4,32 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,82 (p, J=8,6 Гц, 1H), 3,59 (d, J=12,0 Гц, 1H), 2,92 (t, J=9,5 Гц, 1H), 2,80 (t, J=9,8 Гц, 1H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,20-1,88 (m, 11H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,70-1,53 (m, 1H), 1,53-1,39 (m, 1H), 1,14-0,90 (m, 8H), 0,86-0,73 (m, 1H), 0,68 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,61 (d, J=6,3 Гц, 3H).

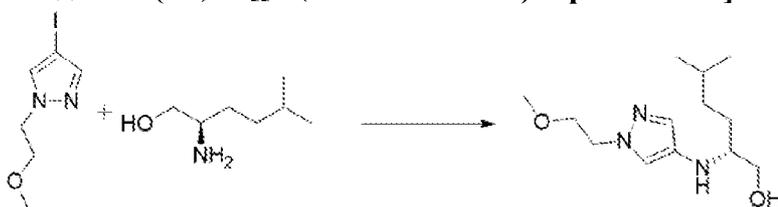
Пример 5: Получение соединения 6

Стадия 1: йод-1-(2-метоксиэтил)пиразол



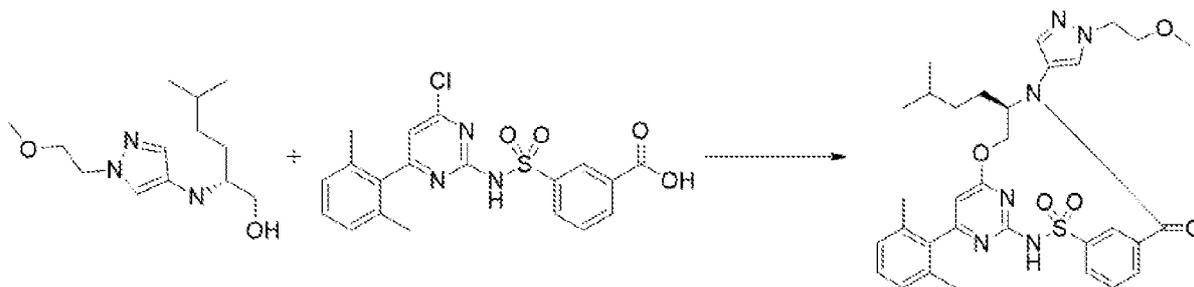
[00219] Смешивали 4-йод-1H-пиразол (2 г, 10,31 ммоль) с карбонатом цезия (5,1 г, 15,65 ммоль) в безводном ацетонитриле (15 мл). Добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (1,15 мл, 12,24 ммоль) и интенсивно перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем фильтровали реакционную смесь через Целит, элюируя ацетонитрилом. Концентрировали фильтрат, затем растворяли в диэтиловом эфире и второй раз фильтровали через Целит. Снова концентрировали фильтрат с получением, в виде желтоватого маслянистого вещества, 4-йод-1-(2-метоксиэтил)пиразола (2,2 г, 85%). ИЭР-МС m/z расчет 251,97595, эксперимент 253,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,41 минуты (способ ЖХ D). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,53 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,29 (t, J=5,1 Гц, 2H), 3,71 (t, J=5,1 Гц, 2H), 3,33 (s, 3H).

Стадия 2: (2R)-2-[[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]амино]-5-метилгексан-1-ол



[00220] Смешивали 4-йод-1-(2-метоксиэтил)пиразол (примерно 150,3 мг, 0,596 ммоль) с (2R)-2-амино-5-метилгексан-1-олом (гидрохлоридная соль) (100 мг, 0,5964 ммоль), CuI (примерно 11,36 мг, 0,05965 ммоль) и NaOH (примерно 95,43 мг, 2,386 ммоль) (измельчали пестиком в ступке) в пробирке с завинчивающейся крышкой, которую затем продували азотом. Добавляли ДМСО (0,3 мл) и воду (0,15 мл) и перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли реакционную смесь метанолом и фильтровали. Концентрировали фильтрат, упаривания на роторном испарителе, и растворяли полученный остаток в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали второй раз и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-50% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением указанного (2R)-2-[[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]амино]-5-метилгексан-1-ола (гидрохлоридная соль) (115 мг, 66%) после сушки. ИЭР-МС m/z расчет 255,19467, эксперимент 256,6 (M+1)⁺; время удерживания: 0,32 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 3: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изопентил-12-[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-триа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение б)

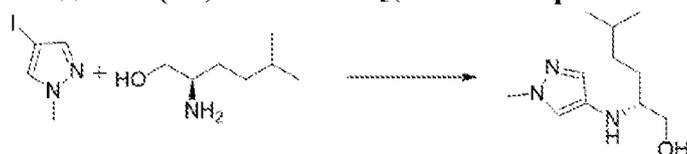


[00221] Смешивали (2R)-2-[[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]амино]-5-метилгексан-1-ол (гидрохлоридная соль) (115 мг, 0,3941 ммоль) с 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислотой (примерно 126,7 мг, 0,3032 ммоль) в ТГФ (0,75 мл) и перемешивали до практически полного растворения твердых веществ/получения суспензии. Добавляли *трет*-бутоксид натрия (примерно 174,9 мг, 1,820 ммоль), и реакционная смесь ненадолго незначительно нагревалась. Продолжали перемешивать 15 минут без внешнего источника нагрева. Затем разделяли реакционную смесь в 1M HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 4x этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Растворили полученное неочищенное вещество в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-60 ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением продукта SNAg. Растворяли продукт в ДМФА (8 мл) и добавляли NMM (примерно 122,7 мг, 133,4 мкл, 1,213 ммоль). Охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли CDMT (примерно 79,87 мг, 0,4549 ммоль). Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры по мере таяния льда и перемешивали в течение 48 часов. Гасили реакцию несколькими каплями воды, частично концентрировали,

разбавляли смесью 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% АСН в воде, модификатор HCl, цикл 30 минут) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изопентил-12-[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (30 мг, 16%). ИЭР-МС m/z расчет 618,26245, эксперимент 619,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,65 минуты; способ ЖХ А.

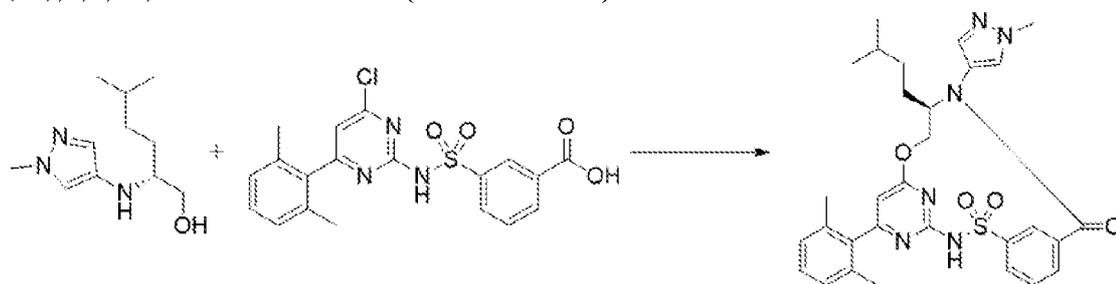
Пример 6: Получение соединения 7

Стадия 1: (2R)-5-метил-2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]гексан-1-ол



[00222] Смешивали 4-йод-1-метилпиразол (примерно 124,1 мг, 0,5965 ммоль) с (2R)-2-амино-5-метилгексан-1-олом (гидрохлоридная соль) (100 мг, 0,5964 ммоль), CuI (примерно 11,36 мг, 0,05965 ммоль) и NaOH (примерно 95,43 мг, 2,386 ммоль) (измельчали пестиком в ступке) в пробирке с завинчивающейся крышкой, которую затем продували азотом. Добавляли ДМСО (0,3 мл) и воду (0,15 мл) и перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли реакционную смесь метанолом и фильтровали. Концентрировали фильтрат, упаривания на ротаторном испарителе, и растворяли полученный остаток в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали второй раз и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-50% АСН в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением указанного (2R)-5-метил-2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]гексан-1-ола (гидрохлоридная соль) (86 мг, 58%) после сушки. ИЭР-МС m/z расчет 211,16846, эксперимент 212,6 (M+1)⁺; время удерживания: 0,29 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изопентил-12-(1-метилпиразол-4-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 7)

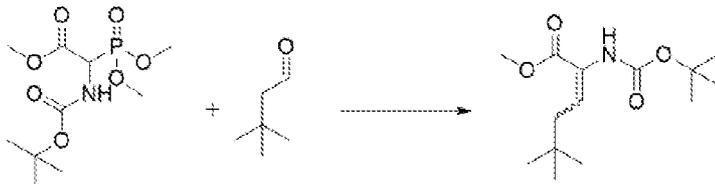


[00223] Смешивали (2R)-5-метил-2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]гексан-1-ол (гидрохлоридная соль) (86 мг, 0,3471 ммоль) с 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфоамил]бензойной кислотой (примерно 111,6 мг, 0,2670 ммоль) в ТГФ (0,75 мл) и перемешивали до практически полного растворения твердых веществ. Добавляли *трет*-бутоксид натрия (примерно 154,0 мг, 1,602 ммоль), и реакционная смесь ненадолго незначительно нагревалась. Продолжали перемешивать 15

минут без внешнего источника нагрева. Затем разделяли реакционную смесь в 1М HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 4 раза этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли полученное неочищенное вещество в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-60 ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением продукта SNAg. Растворяли продукт в ДМФА (8 мл) и добавляли NMM (примерно 162,0 мг, 176,1 мкл, 1,602 ммоль). Охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли CDMT (примерно 70,32 мг, 0,4005 ммоль). Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры по мере таяния льда и перемешивали в течение 48 часов. Гасили реакцию несколькими каплями воды, частично концентрировали, разбавляли смесью 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 30 минут) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изопентил-12-(1-метилпиразол-4-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (29,0 мг, 19%). ИЭР-МС m/z расчет 574,2362, эксперимент 575,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,61 минуты; способ ЖХ А.

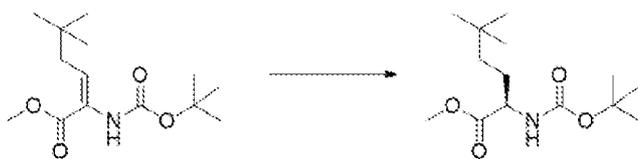
Пример 7: Получение соединения 8 и соединения 9

Стадия 1: метил-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5,5-диметилгекс-2-еноат



[00224] В перемешиваемый раствор метил-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-диметоксифосфорилацетата (2,86 г, 9,6218 ммоль) и DBU (1,4252 г, 1,4 мл, 9,3617 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 3,3-диметилбутиральдегид (997,50 мг, 1,25 мл, 8,7358 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли водную HCl (1 н.) (25 мл) и разделяли фазы. Промывали водный слой ДХМ (2×20 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на 40 г картридже с силикагелем с использованием градиента 0-30% смесей EtOAc в гептанах с получением метил-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5,5-диметилгекс-2-еноата (2,305 г, 97%) в виде прозрачного маслянистого вещества, которое кристаллизовалось с образованием белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 271,1784, эксперимент 216,4 (M-55)⁺; время удерживания: 1,91 минуты; способ ЖХ X. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,67 (t, J=7,6 Гц, 1H), 5,86 (ушир.s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

Стадия 2: метил-(2R)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5,5-диметилгексаноат



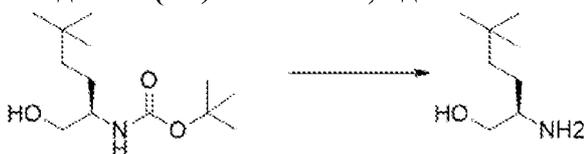
[00225] Барботировали азотом раствор метил-(E)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4,5,5-триметилгекс-2-еноата (2 г, 7,0082 ммоль) в этаноле (27 мл) и 1,4-диоксане (9 мл) в течение 5 минут. Затем добавляли трифторметансульфонат 1,2-бис[(2R,5R)-2,5-диэтилфосфолано]бензол(1,5-циклооктадиен)родия (I) (51 мг, 0,0706 ммоль) и помещали смесь на ультразвуковую баню на 5 минут в атмосфере азота. Гидрировали реакцию смесь под давлением водорода 50 psi (3,5 бар, 350 кПа) при комнатной температуре в течение 16 часов. В реакцию смесь добавляли силикагель и выпаривали досуха. Очищали продукт путем хроматографии на 40 г картридже с силикагелем с использованием градиента 0-30% смесей EtOAc в гептанах с получением метил-(2R)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5,5-диметилгексаноата (1,91 г, 100%). ИЭР-МС m/z расчет 273,194, эксперимент 218,4 (M-55)⁺; время удерживания: 1,96 минуты, способ ЖХ X. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,08-4,88 (m, 1H), 4,36-4,21 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,26-1,16 (m, 2H), 0,87 (s, 9H).

Стадия 3: *трет*-бутил-N-[(1R)-1-(гидроксиметил)-4,4-диметилпентил]карбамат



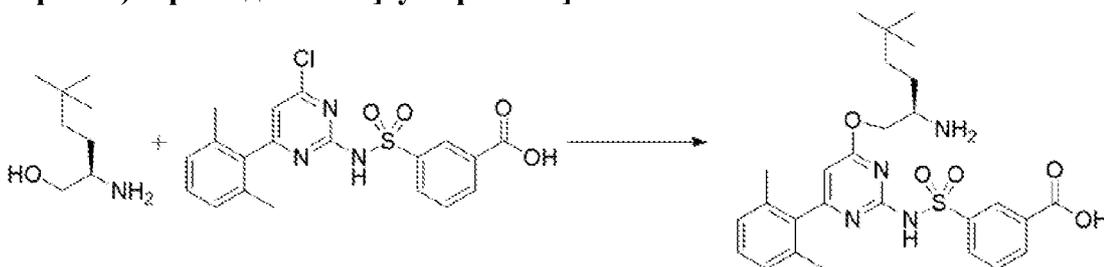
[00226] В раствор метил-(2R)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5,5-диметилгексаноата (1,9 г, 6,9503 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли LiBH₄ (2 М раствор в ТГФ) (8,8 мл, 2 М, 17,600 ммоль). Перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Затем медленно выливали реакцию смесь в насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл) при 0°C (обильное выделение газа, но без выделения тепла). Экстрагировали продукт EtOAc (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта *трет*-бутил-N-[(1R)-1-(гидроксиметил)-4,4-диметилпентил]карбамата (1,725 г, 101%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ¹H ЯМР. ИЭР-МС m/z расчет 245,1991, эксперимент 190,2 (M-55)⁺; время удерживания: 1,81 минуты. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,65-4,51 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,62-3,51 (m, 2H), 2,35 (ушир.s, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,42-1,17 (m, 4H), 0,89 (s, 9H). Способ ЖХ X.

Стадия 4: (2R)-2-амино-5,5-диметилгексан-1-ол



[00227] В раствор *трет*-бутил-N-[(1R)-1-(гидроксиметил)-4,4-диметилпентил]карбамата (1,72 г, 7,0102 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) добавляли хлороводородную кислоту (4 н. в 1,4-диоксане) (9 мл, 4 М, 36,000 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Упаривали смесь с получением (2R)-2-амино-5,5-диметилгексан-1-ола (гидрохлоридная соль) (1,19 г, 93%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,81 (ушир.s, 3H), 5,26 (t, J=4,9 Гц, 1H), 3,58 (dt, J=11,5, 4,0 Гц, 1H), 3,47-3,37 (m, 1H), 2,98 (ушир.s, 1H), 1,53-1,41 (m, 2H), 1,26-1,14 (m, 2H), 0,87 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 145,14667, эксперимент 146,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,05 минуты; способ ЖХ X.

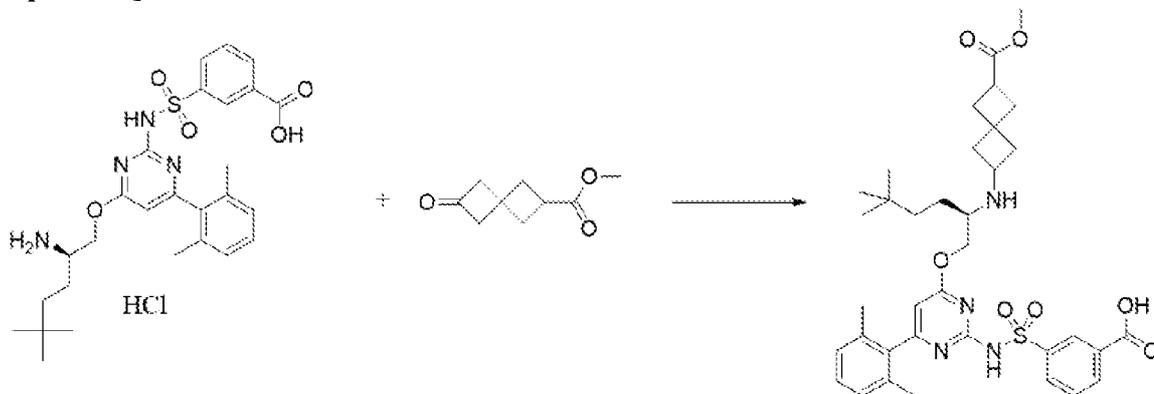
Стадия 5: 3-[[4-[(2R)-2-амино-5,5-диметилгексокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00228] В раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (2,71 г, 5,9649 ммоль) и (2R)-2-амино-5,5-диметилгексан-1-ола (гидрохлоридная соль) (1,19 г, 6,5491 ммоль) в ДМФА (15 мл), выдерживаемый при 15°C на водяной бане, добавляли *трет*-бутоксид натрия (2,87 г, 29,864 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли 2-Ме-ТГФ (50 мл), затем 1 н. водную HCl (50 мл). Разделяли фазы и промывали водную фазу 2-Ме-ТГФ (4×50 мл). Промывали объединенные органические слои 15% солевым раствором (2×50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Растирали неочищенную пену (4 г, 119%) в EtOAc (50 мл) при перемешивании в течение 16 часов. После 16-часового перемешивания твердое вещество частично растворялось. Выпаривали растворитель досуха, а затем растирали остаток в смеси 1:1 гептаны/EtOAc (50 мл) в течение 1 часа. Отфильтровывали твердое вещество на воронке Бюхнера и промывали смесью 1:1 гептаны/EtOAc (50 мл). Сушили твердое вещество в вакууме с получением продукта (3,3 г, 99%) в виде беловатого твердого вещества. Дополнительно очищали продукт путем обращенно-фазовой хроматографии на 120 г картридже C₁₈ с использованием градиента 10-100% смесей MeOH в воде (с 0,1% HCl) с получением, после лиофилизации в воде (15 мл) и MeCN (10 мл), 3-[[4-[(2R)-2-амино-5,5-диметилгексокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (2,37 г, 70%) в виде бледно-розового твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 526,225, эксперимент 527,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,5 минуты. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 14,11-12,43 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,40-8,07 (m, 5H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,13 (d, J=7,8 Гц, 2H), 6,31 (ушир.s, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 3,53-3,42

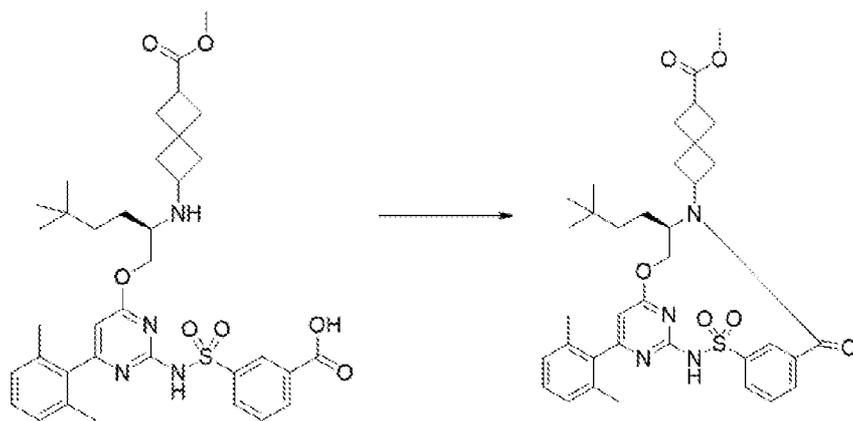
(m, 1H), 2,00 (ушир.s, 6H), 1,67-1,50 (m, 2H), 1,37-1,25 (m, 1H), 1,24-1,12 (m, 1H), 0,86 (s, 9H). Способ ЖХ Y.

Стадия 6: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[(6-метоксикарбонилспиро[3.3]гептан-2-ил)амино]-5,5-диметилгексокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00229] В 20 мл пробирке смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-5,5-диметилгексокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (298 мг, 0,4970 ммоль) в атмосфере азота с метил-2-оксоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилатом (135 мг, 0,8027 ммоль) в безводном ДХМ (1,5 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (347 мг, 1,637 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Разделяли реакционную смесь 1М HCl, соевом растворе и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно трижды экстрагировали водный слой этилацетатом. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали. Растирали остаток в диэтиловом эфире и отфильтровывали и сушили полученное твердое вещество с получением неочищенной 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[(6-метоксикарбонилспиро[3.3]гептан-2-ил)амино]-5,5-диметилгексокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (243 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. Использовали продукт на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расчет 678,3087, эксперимент 679,34 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,38 минуты. Способ ЖХ А.

Стадия 7: метил-2-[(11R)-11-(3,3-диметилбутил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилат



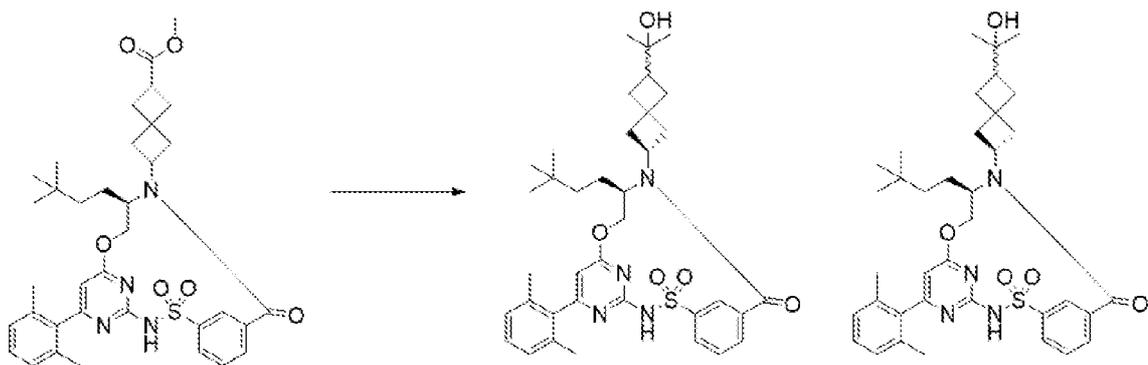
[00230]

Растворяли

3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[(6-

метоксикарбонилспиро[3.3]гептан-2-ил)амино]-5,5-диметилгексокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (243 мг, 0,3397 ммоль) в ДМФА (2,4 мл). Добавляли N-метилморфолин (57 мкл, 0,5185 ммоль) и охлаждали раствор до 0°C, после чего добавляли 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (78 мг, 0,4443 ммоль). Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры, перемешивали в течение 3 часов и хранили в течение ночи в холодильнике при 4°C. Затем разбавляли реакционную смесь EtOAc (50 мл) и промывали водной HCl (1× 50 мл). Дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc (2× 50 мл). Объединяли все органические слои, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии на 12-граммовой колонке с силикагелем, элюируя с градиентом 0-50% смесями EtOAc/гексан в течение 40 минут, с получением метил-2-[(11R)-11-(3,3-диметилбутил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (183 мг, 82%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 660,29816, эксперимент 661,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,11 минуты; второй диастереомер имел время удерживания 2,13 минуты. Способ ЖХ А.

Стадия 8: (11R)-11-(3,3-диметилбутил)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)спиро[3.3]гептан-2-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, менее полярный изомер (соединение 8), и (11R)-11-(3,3-диметилбутил)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)спиро[3.3]гептан-2-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, более полярный изомер (соединение 9)



[00231] Растворяли метил-2-[(11R)-11-(3,3-диметилбутил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилат (187 мг, 0,2830 ммоль) в ТГФ (2,00 мл). При 0°C в атмосфере азота медленно добавляли бром(метил)магний (340 мкл, 3 М, 1,020 ммоль) в диэтиловом эфире. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 5 минут, оставляли нагреваться до комнатной температуры, а затем оставляли перемешиваться на 2 часа. Разбавляли реакционную смесь метанолом (1 мл) и ДМСО (3 мл) и очищали путем УФ-активируемой обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя с градиентом 35-50% смесями ацетонитрил/вода в течение 30 минут с использованием 5 мМ кислотного модификатора HCl. Получали менее полярный изомер, (11R)-11-(3,3-диметилбутил)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)спиро[3.3]гептан-2-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (63,3 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 660,33453, эксперимент 661,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,99 минуты (способ ЖХ I); получали более полярный изомер, (11R)-11-(3,3-диметилбутил)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)спиро[3.3]гептан-2-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (27,3 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 660,33453, эксперимент 661,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,93 минуты, способ ЖХ I.

Пример 8: Получение соединения 10

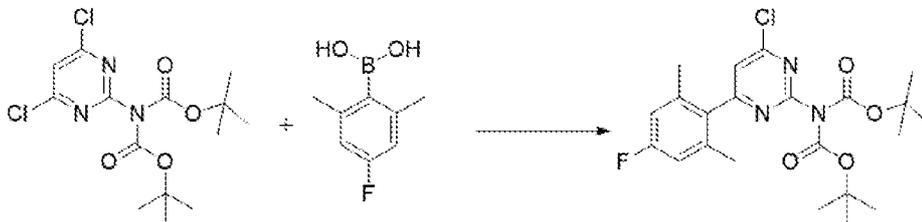
Стадия 1: (4-фтор-2,6-диметилфенил)бороновая кислота



[00232] В раствор 2-бром-5-фтор-1,3-диметилбензола (30 г, 147,75 ммоль) в ТГФ (300,00 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (74 мл, 2,5 М, 185,00 ммоль) при -78°C. Перемешивали раствор в течение 2 часов при -78°C, после чего по каплям добавляли триметилборат (35,319 г, 38,6 мл, 339,89 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение ночи, после чего гасили реакцию 1М HCl (300 мл) и водой (200 мл). Перемешивали полученный раствор в течение 1 часа, затем разбавляли диэтиловым эфиром (200 мл) и промывали водой (200 мл). Затем отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Затем растирали твердое вещество с гексанами

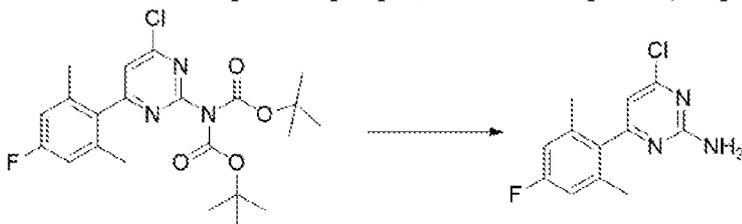
(2×100 мл) с получением (4-фтор-2,6-диметилфенил)бороновой кислоты (11,154 г, 38%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,18 (s, 1H), 6,76 (d, J=10,4 Гц, 2H), 2,28 (s, 6H).

Стадия 2: *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-[4-хлор-6-(4-фтор-2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]карбамат



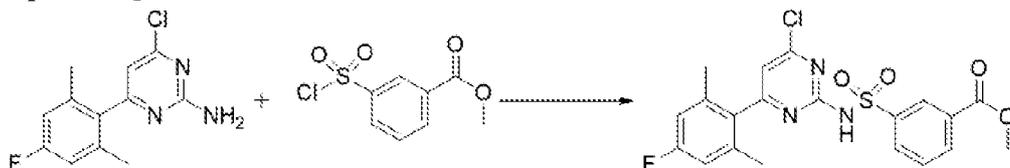
[00233] В раствор *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)карбамата (12,43 г, 34,127 ммоль) в ДМЭ (87 мл) и воде (12 мл) добавляли (4-фтор-2,6-диметилфенил)бороновую кислоту (7,45 г, 44,352 ммоль) и карбонат цезия (28,9 г, 88,700 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали раствор в течение 10 минут, барботируя в токе азота. Затем в раствор добавляли Pd(dppf)Cl₂ (2,5 г, 3,4167 ммоль) и нагревали до 80°C в течение 2 часов. Охлаждали раствор до комнатной температуры, после чего разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл) и сушили над сульфатом натрия, после чего концентрировали в вакууме. Очищали органический остаток путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-20% смесями этилацетат-гексаны, с получением *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-[4-хлор-6-(4-фтор-2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]карбамата (9,05 г, 59%). ИЭР-МС m/z расчет 451,1674, эксперимент 452,1 (M+1)⁺; время удерживания: 4,11 минуты, способ ЖХ Т.

Стадия 3: 4-хлор-6-(4-фтор-2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амин



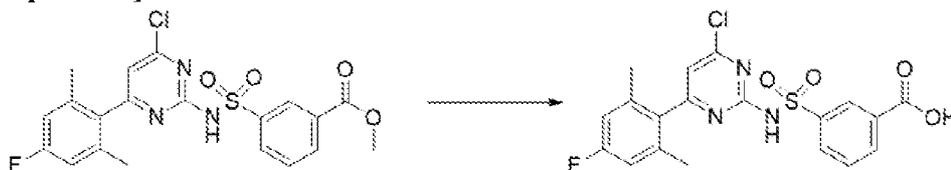
[00234] В раствор *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-[4-хлор-6-(4-фтор-2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]карбамата (9,05 г, 20,026 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ТФУК (29,600 г, 20 мл, 259,60 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Удаляли летучие вещества в вакууме и помещали остаток в бикарбонат натрия (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), и промывали солевым раствором (100 мл). Сушили органический слой над сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-хлор-6-(4-фтор-2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амин (5,59 г, 111%) в виде белой твердой пены. ИЭР-МС m/z расчет 251,0626, эксперимент 252,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,29 минуты. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,24 (s, 2H), 6,98 (d, J=9,8 Гц, 2H), 6,65 (s, 1H), 2,08 (s, 6H), способ ЖХ Т.

Стадия 4: метил-3-[[4-хлор-6-(4-фтор-2,6-диметилфенил)пиримидин-2-

ил]сульфамоил]бензоат

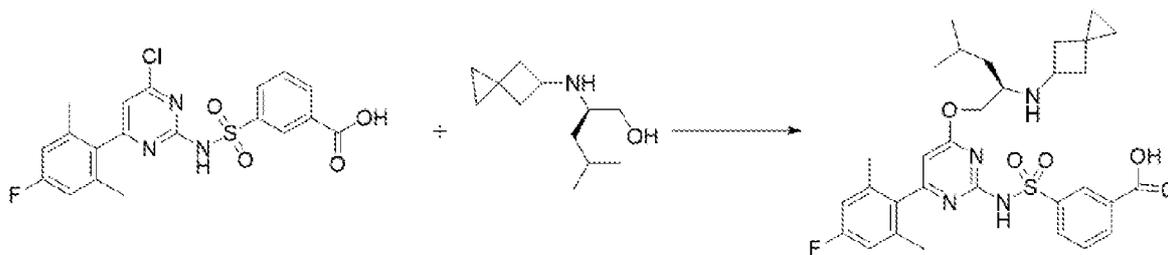
[00235] В раствор 4-хлор-6-(4-фтор-2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амина (2,78 г, 11,045 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0°C добавляли метил-3-хлорсульфонилбензоат (4,32 г, 18,410 ммоль). Затем в раствор по каплям добавляли *трет*-амоксид лития (6,1320 г, 21 мл, 40% (масс./масс.), 26,071 ммоль), поддерживая температуру ниже 5°C. Оставляли раствор нагреваться до комнатной температуры при перемешивании на ночь. Подкисляли раствор 2М НСl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Промывали органический слой солевым раствором (200 мл) и сушили над сульфатом натрия. Затем концентрировали органический слой в вакууме и очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-40% смесями гексаны-этилацетат, с получением метил-3-[[4-хлор-6-(4-фтор-2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоата (792 мг, 16%). ИЭР-МС m/z расчет 449,0612, эксперимент 450,0 (M+1)⁺; время удерживания: 3,49 минуты, способ ЖХ Т.

Стадия 5: 3-[[4-хлор-6-(4-фтор-2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



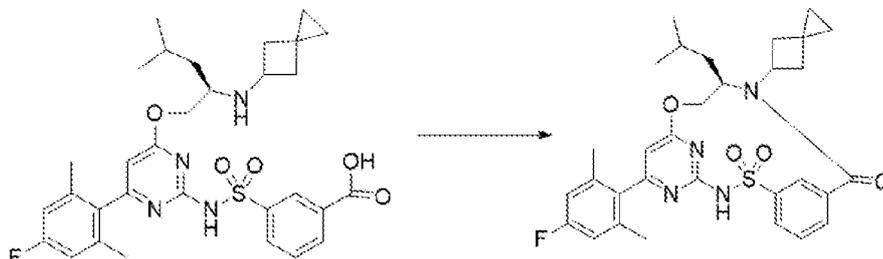
[00236] В раствор метил-3-[[4-хлор-6-(4-фтор-2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоата (792 мг, 1,7605 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли водный раствор NaOH (10 мл, 1 М, 10,000 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Промывали раствор диэтиловым эфиром (2×100 мл), после чего подкисляли 1М НСl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл), затем промывали солевым раствором (200 мл). Сушили органический слой над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, после чего очищали путем препаративной ВЭЖХ с использованием ТФУК в качестве буфера. Объединяли чистые фракции и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл), а затем промывали солевым раствором (150 мл). Затем сушили органический слой над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 3-[[4-хлор-6-(4-фтор-2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (424,4 мг, 54%). ИЭР-МС m/z расчет 435,0456, эксперимент 436,0 (M+1)⁺; время удерживания: 2,41 минуты, способ ЖХ Т. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,44 (s, 1H), 12,45 (s, 1H), 8,44 (t, J=1,8 Гц, 1H), 8,18 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 8,12 (ddd, J=7,9, 2,0, 1,2 Гц, 1H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,98 (d, J=9,7 Гц, 2H), 1,86 (s, 6H).

Стадия 6: 3-[[4-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00237] Смешивали 3-[[4-хлор-6-(4-фтор-2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (76,2 мг, 0,1748 ммоль), (2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ол (гидрохлоридная соль) (41,2 мг, 0,1762 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (85,2 мг, 0,8865 ммоль) в ТГФ (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Разделяли реакционную смесь в этилацетате и 1M растворе HCl. Отделяли органический слой, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 3-[[4-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (102 мг, 92%). ИЭР-МС m/z расчет 596,2469, эксперимент 597,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,53 минуты, способ ЖХ D.

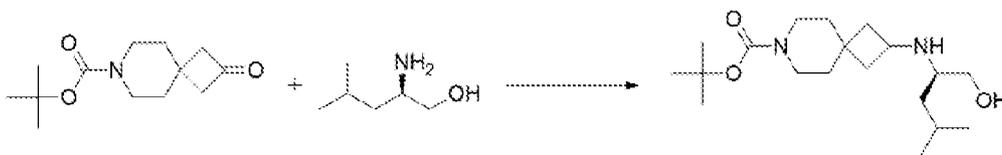
Стадия 7: (11R)-6-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 10)



[00238] Смешивали 3-[[4-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (102 мг, 0,1611 ммоль), НАТУ (70,5 мг, 0,1854 ммоль) и триэтиламин (90 мкл, 0,6457 ммоль) в ДМФА (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Фильтровали реакционную смесь и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием градиента 1-99% смесей ацетонитрила в 5 мМ водной HCl с получением (11R)-6-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (45,1 мг, 48%). ИЭР-МС m/z расчет 578,2363, эксперимент 579,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,1 минуты, способ ЖХ А.

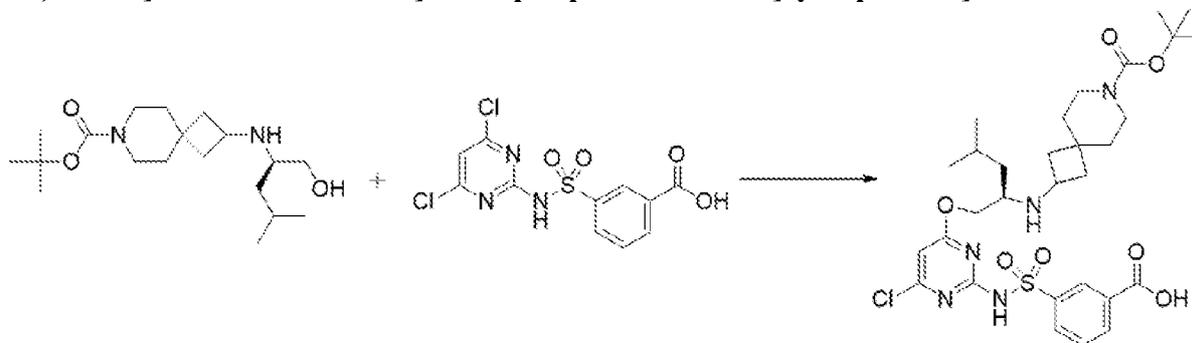
Пример 9: Получение соединения 11 и соединения 12

Стадия 1: *трет*-бутил-2-[[1(R)-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]амино]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



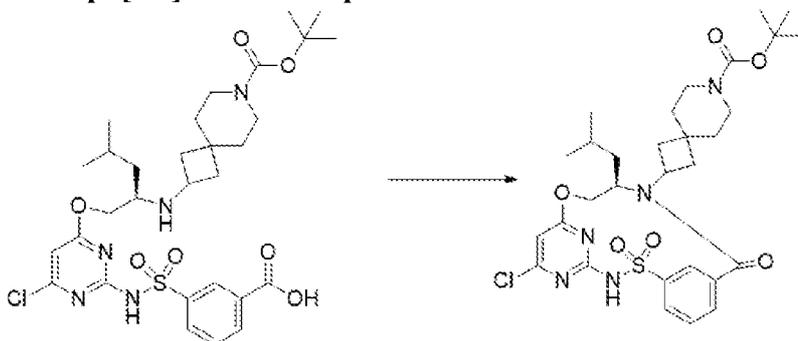
[00239] В раствор *tert*-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (100 г, 417,9 ммоль) в безводном ДХЭ (715 мл) добавляли (2R)-2-амино-4-метилпентан-1-ол (63 мл, 522,0 ммоль) в атмосфере азота и перемешивали при к.т. в течение 15 минут. Разделяли триацетоксиборгидрид натрия (266 г, 1,255 моль) на 3 отдельные порции и добавляли, поддерживая температуру ниже 27°C, затем перемешивали при к.т. в течение 18 часов. Охлаждали смесь до 4°C, затем очень медленно добавляли HCl (420 мл, 4 M, 1,680 моль), поддерживая температуру от 4°C до 12°C (большое выделение теплоты с задержкой, выделение газа и пенообразование в начале добавления HCl). Добавляли раствор карбоната калия (694 г, 5,022 моль) в воде (650 мл), поддерживая температуру ниже 10°C, затем добавляли еще одну порцию воды (600 мл), после этого МТБЭ (715 мл). Отделяли органический слой, промывали раствором карбоната калия (58 г, 419,7 ммоль) в воде (100 мл), сушили над сульфатом магния, затем концентрировали с получением *tert*-бутил-2-[[[(1R)-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]амино]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (148,29 г, 100%). ИЭР-МС m/z расчет 340,27258, эксперимент 341,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,15 минуты, способ ЖХ А.

Стадия 2: 3-[[4-[(2R)-2-[(7-*tert*-бутоксикарбонил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-4-метилпентокси]-6-хлорпиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



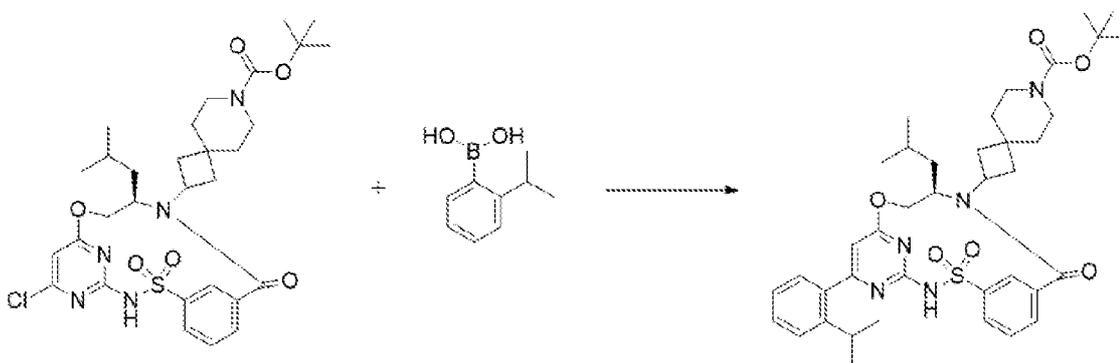
[00240] Смешивали *tert*-бутил-2-[[[(1R)-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]амино]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (гидрохлоридная соль) (1,042 г, 2,764 ммоль) и 3-[[4,6-дихлорпиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (960,4 мг, 2,758 ммоль) в ТГФ (19 мл). Добавляли *tert*-бутоксид натрия (1,349 г, 14,04 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Разделяли реакционную смесь в этилацетате (40 мл) и 1M растворе HCl (40 мл). Отделяли органический слой, промывали солевым раствором (40 мл) и сушили над сульфатом натрия. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали. Дополнительно сушили твердое вещество с получением 3-[[4-[(2R)-2-[(7-*tert*-бутоксикарбонил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-4-метилпентокси]-6-хлорпиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (1,783 г, 99%). ИЭР-МС m/z расчет 651,2493, эксперимент 652,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,53 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 3: *трет*-бутил-2-[(11R)-6-хлор-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



[00241] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-[(7-*трет*-бутоксикарбонил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-4-метилпентокси]-6-хлорпиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (1,01 г, 1,549 ммоль), НАТУ (591 мг, 1,554 ммоль) и триэтиламин (875 мкл, 6,278 ммоль) в ДМФА (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Разделяли реакционную смесь в этилацетате (20 мл) и 1М растворе HCl (20 мл). Отделяли органический слой, промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-70% смесями этилацетата в гексанах, с получением *трет*-бутил-2-[(11R)-6-хлор-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (405 мг, 41%). ИЭР-МС *m/z* расчет 633,2388, эксперимент 634,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,8 минуты, способ ЖХ D.

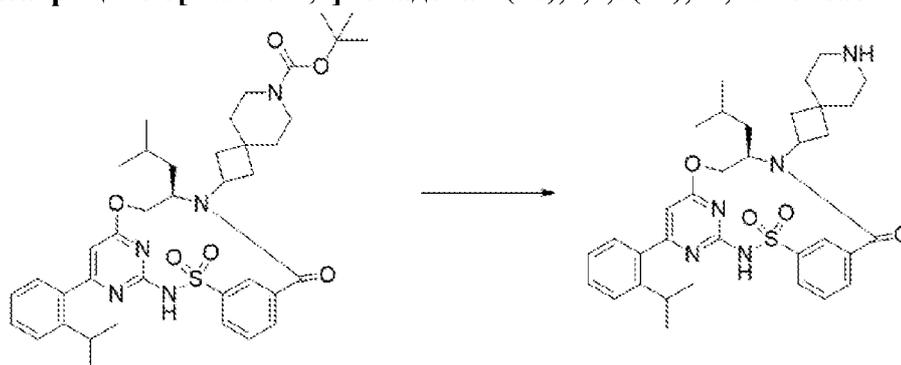
Стадия 4: *трет*-бутил-2-[(11R)-11-изобутил-6-(2-изопропилфенил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (соединение 12)



[00242] Смешивали *трет*-бутил-2-[(11R)-6-хлор-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (53,2 мг, 0,08389 ммоль), (2-изопропилфенил)бороновую кислоту (28,0 мг, 0,1707 ммоль), PEPPSI-Ipr (6,2 мг, 0,009111 ммоль) и 2М водный карбонат калия (210 мкл, 2 М, 0,4200 ммоль) в изопропанол (530

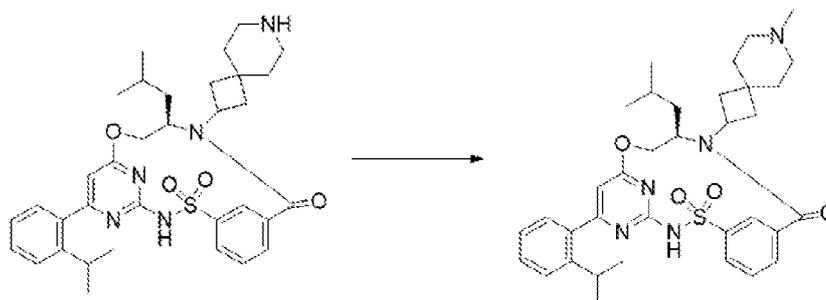
мкл) и грели при 100°C в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь и очищали путем ЖХ/МС с использованием градиента 1-99% смесей ацетонитрила в 5 мМ водной HCl с получением *трет*-бутил-2-[(11R)-11-изобутил-6-(2-изопропилфенил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (13,4 мг, 22%). ИЭР-МС m/z расчет 717,356, эксперимент 718,4 (M+1)⁺; время удерживания: 0,84 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 5: (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-11-изобутил-6-(2-изопропилфенил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он



[00243] Растворяли *трет*-бутил-2-[(11R)-11-изобутил-6-(2-изопропилфенил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (11 мг, 0,01532 ммоль) в 4M HCl в диоксане (0,2 мл, 4 M, 0,8000 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 20 минут упаривали реакционную смесь с получением (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-11-изобутил-6-(2-изопропилфенил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (10 мг, 100%). ИЭР-МС m/z расчет 617,3036, эксперимент 618,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,54 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 6: (11R)-11-изобутил-6-(2-изопропилфенил)-12-(7-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (соединение 11)

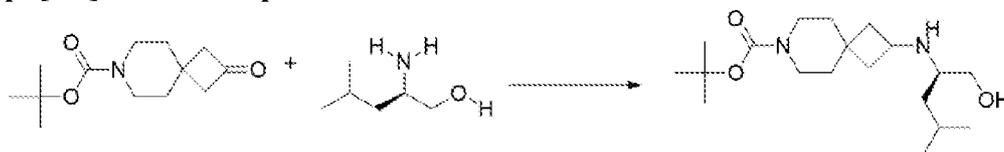


[00244] Растворяли (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-11-изобутил-6-(2-изопропилфенил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-

тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (10 мг, 0,01528 ммоль) в смеси формальдегид (200 мкл, 7,260 ммоль):муравьиная кислота (200 мкл) и грели при 90°C в течение 20 часов в пробирке с завинчивающейся крышкой. Разбавляли реакцию смесь метанолом (0,6 мл) и очищали путем ЖХ/МС с использованием градиента 1-99% смесей ацетонитрила в 5 мМ водной HCl с получением (11R)-11-изобутил-6-(2-изопропилфенил)-12-(7-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (4,2 мг, 41%). ИЭР-МС m/z расчет 631,3192, эксперимент 632,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,36 минуты, способ ЖХ D.

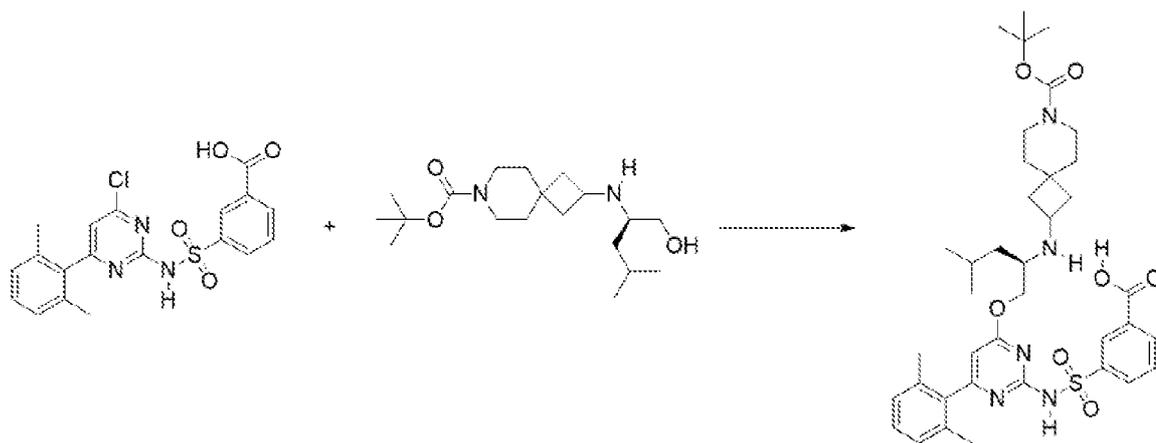
Пример 10: Получение соединения 13 и соединения 14

Стадия 1: *трет*-бутил-2-[[**(1R)**-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]амино]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



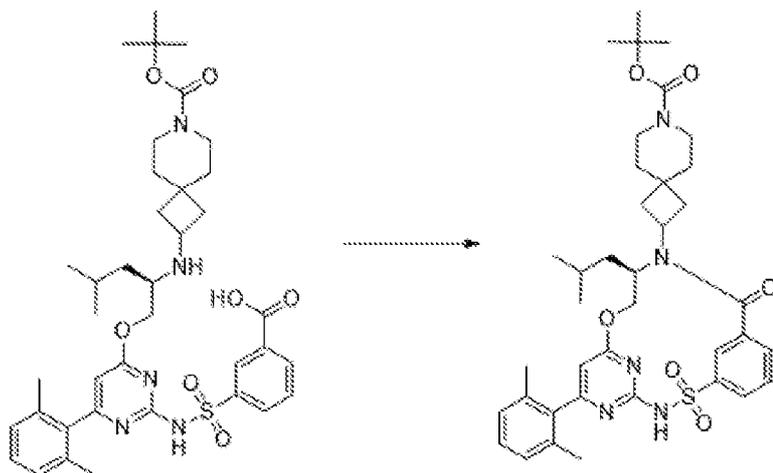
[00245] В раствор *трет*-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (5,00 г, 20,89 ммоль) в безводном ДХЭ (30 мл) добавляли (2R)-2-амино-4-метилпентан-1-ол (4,0 мл, 31,30 ммоль) в атмосфере азота и перемешивали при к.т. в течение 30 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,64 г, 31,33 ммоль) и перемешивали реакцию смесь при к.т. в течение 1 часа 45 минут, затем добавляли еще одну порцию триацетоксиборгидрида натрия (3,33 г, 15,71 ммоль) и перемешивали реакцию смесь в течение 2 часов. Добавляли третью порцию триацетоксиборгидрида натрия (3,33 г, 15,71 ммоль) и перемешивали реакцию смесь в течение 2 часов. Добавляли HCl (84 мл, 1 М, 84,00 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли раствор карбоната калия (12,13 г, 87,77 ммоль) в воде (20 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой ДХМ (30 мл). Объединяли органические слои и сушили над сульфатом магния, затем концентрировали с получением *трет*-бутил-2-[[**(1R)**-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]амино]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (8,79 г, 108%). ИЭР-МС m/z расчет 340,27258, эксперимент 341,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,19 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 2: 3-[[4-[(2R)-2-[(7-*трет*-бутоксикарбонил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



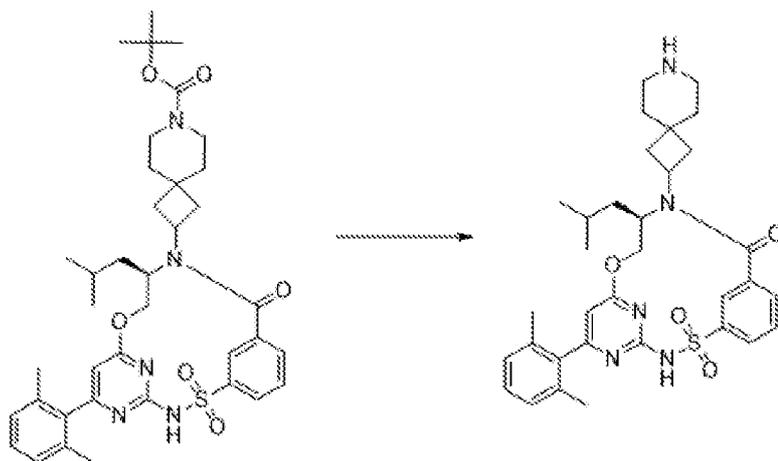
[00246] В ТГФ (2000 мл) добавляли NaOtBu (227,1 г, 2,363 моль) при -25°C (выделение тепла). Добавляли раствор *трет*-бутил-2-[[$(1R)$ -1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]амино]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (178,6 г, 517,7 ммоль) в ТГФ (600 мл) при -15°C . По частям добавляли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (197,5 г, 472,6 ммоль) (выделение тепла с задержкой), поддерживая температуру порядка -15°C . Затем оставляли раствор постепенно нагреваться на охлаждающей бане и перемешивали при к.т. в течение 14 часов. Объединяли полученную реакционную смесь с еще одной реакционной смесью, которую получали в схожем масштабе с использованием 194,5 г 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты, после чего проводили обработку. Помещали 5400 г льда в 50-литровый реактор. Затем добавляли концентрированную 12 М HCl (494 мл), что обеспечивало получение 1 М раствора HCl. Добавляли EtOAc (10,4 л). Затем добавляли объединенную реакционную смесь при перемешивании. Отделяли органический слой и отдельно оставляли водный слой. Промывали органический слой солевым раствором (2600 мл), затем отделяли слой в солевом растворе и добавляли к первому водному слою. Экстрагировали объединенные водные слои EtOAc (1500 мл), затем объединяли органические слои и сушили над сульфатом магния. Затем концентрировали смесь в 20-литровой колбе при пониженном давлении на водяной бане при 45°C . Объединяли полученный продукт с еще одной порцией (которую получали с использованием 6,4 г исходного хлорпиримидина) и перекристаллизовывали объединенные твердые вещества в EtOAc с получением 503,4 г 3-[[4-[[$(2R)$ -2-[[$(7$ -*трет*-бутоксикарбонил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (503,4 г, скорректированный выход 68%). ИЭР-МС m/z расчет 721,3509, эксперимент 722,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,45 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 3: *трет*-бутил-2-[[$(11R)$ -6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (соединение 13)



[00247] Растворяли 3-[[4-[(2R)-2-[(7-*tert*-бутоксикарбонил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (52 г, 68,57 ммоль) в ДМФА (1 л), обрабатывали сначала DIEA (48 мл, 275,6 ммоль), а сразу после NATU (39 г, 102,6 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 13 часов. Упаривали темно-оранжевый раствор при пониженном давлении при 45-50°C с получением оранжевой массы и обрабатывали лимонной кислотой (550 мл, 1 М, 550,0 ммоль) с получением светло-коричневой суспензии, которую перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Собирали твердое вещество фильтрованием и растворяли влажное твердое вещество в ДХМ, промывали 1М лимонной кислотой и соевым раствором и повторно экстрагировали водные фазы еще раз ДХМ. Сушили объединенные органические фазы (сульфат магния), обрабатывали активированным углем, фильтровали через целит и упаривали с получением 52,3 г темно-оранжевой пены. Очищали половину неочищенного продукта (26 г) путем хроматографии на силикагеле (330 г, наносили в жидком виде в ДХМ) с линейным градиентом от гексана до 50% этилацетата с получением *tert*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (18,86 г, 78%) в виде желтой пены. ИЭР-МС *m/z* расчет 703,34033, эксперимент 704,0 (M+1)⁺; время удерживания: 2,19 минуты; способ ЖХ А.

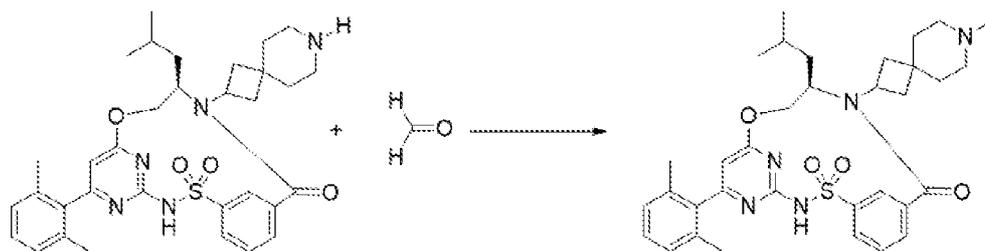
Стадия 4: (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 14)



[00248] К *трет*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилату (62 г, 88,08 ммоль) в MeOH (300 мл) и толуоле (150 мл) добавляли HCl (70 мл, 4 M, 280,0 ммоль). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Удаляли растворители в вакууме. Дважды упаривали полутвердое вещество с Me-ТГФ (300 мл) и перемешивали твердое вещество при температуре окружающей среды в Me-ТГФ (300 мл) в течение 48 часов. Собирали осадок при помощи М-фритты и промывали Me-ТГФ. Сушили твердое вещество на воздухе в течение 4 часов, затем в вакууме при 45°C в течение 24 часов с получением (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (58,24 г, 103%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,56 (d, J=25,7 Гц, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,26 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,10 (dd, J=10,6, 4,3 Гц, 1H), 4,36 (t, J=11,0 Гц, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,06 (p, J=8,9 Гц, 2H), 3,79-3,67 (m, 2H), 3,01 (d, J=33,4 Гц, 4H), 2,83 (q, J=10,8 Гц, 2H), 2,11-1,81 (m, 12H), 1,63 (t, J=12,6 Гц, 1H), 1,38-1,24 (m, 1H), 1,12 (d, J=6,1 Гц, 2H), 0,74 (d, J=6,7 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет. 603,2879, эксперимент 604,2 (M+) $^+$; время удерживания: 1,79 минуты; способ ЖХ I.

Пример 11: Получение соединения 15

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(7-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 15)

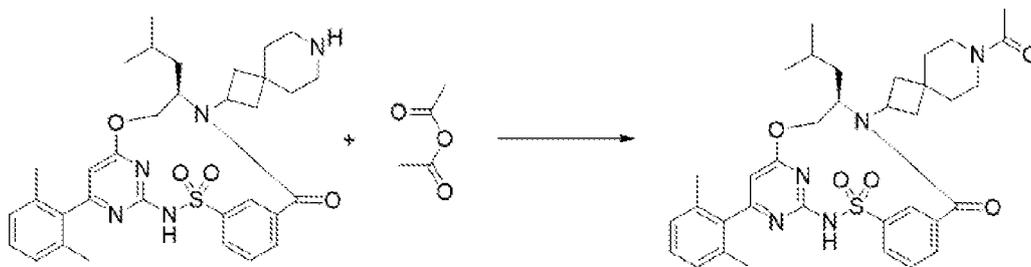


[00249] Растворяли (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-

изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (110 мг, 0,1718 ммоль) в муравьиной кислоте (1 мл) и смешивали с водным формальдегидом (1,2 мл, 43,56 ммоль), и нагревали до 90°C в течение 20 часов в пробирке с завинчивающейся крышкой. Затем частично концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении, разбавляли метанолом, фильтровали, затем очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% АСН в воде, модификатор НСl, 15 минут) двумя партиями. Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали с получением после сушки, в виде белого порошка, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(7-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (39 мг, 34%), ИЭР-МС m/z расчет 617,3036, эксперимент 618,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,24 минуты; способ ЖХ А.; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,68 (s, 1H), 8,39 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,91 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,26 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,10 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,35 (td, J=10,9, 7,1 Гц, 1H), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,39-3,25 (m, 2H), 2,89 (tt, J=24,2, 12,6 Гц, 3H), 2,79-2,70 (m, 3H), 2,06 (ddd, J=35,5, 23,2, 9,2 Гц, 9H), 1,84-1,69 (m, 2H), 1,61 (t, J=11,9 Гц, 1H), 1,27 (dd, J=17,4, 6,5 Гц, 2H), 1,19-1,08 (m, 1H), 0,91-0,82 (m, 1H), 0,74 (dd, J=11,6, 6,6 Гц, 3H), 0,20 (t, J=5,7 Гц, 3H).

Пример 12: Получение соединения 16

Стадия 1: (11R)-12-(7-ацетил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 16)

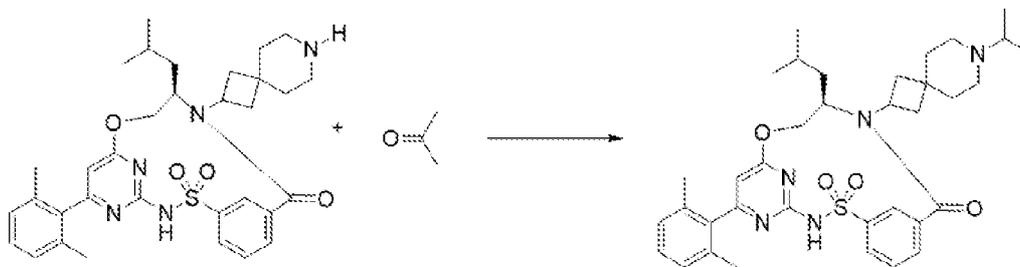


[00250] Смешивали (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (100 мг, 0,1562 ммоль) в дихлорметане (1 мл) с ангидридом уксусной кислоты (40 мкл, 0,4239 ммоль) и триэтиламин (110 мкл, 0,7892 ммоль). Перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре в течение 15 минут, затем разбавляли этилацетатом и промывали 1M водной НСl. Еще два раза экстрагировали водный слой этилацетатом, промывали объединенные органические слои солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали полученное неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-10% смесей метанола в дихлорметане (элюировалось примерно при 5% метанола). Объединяли фракции,

содержащие продукт, и концентрировали с получением, в виде белого порошка, (11R)-12-(7-ацетил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (32 мг, 32%) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,28-12,53 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,5 Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,23-4,99 (m, 1H), 4,37 (t, J=10,9 Гц, 1H), 4,13-4,00 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,40 (d, J=20,7 Гц, 2H), 2,82 (dt, J=19,1, 9,3 Гц, 2H), 2,15-2,03 (m, 3H), 2,02-1,87 (m, 7H), 1,69 (dd, J=11,7, 5,5 Гц, 2H), 1,60 (t, J=8,2 Гц, 3H), 1,33-1,22 (m, 2H), 1,17-1,09 (m, 1H), 0,91-0,77 (m, 2H), 0,73 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,20 (d, J=6,0 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет. 645,29846, эксперимент 646,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,66 минуты; способ ЖХ А.

Пример 13: Получение соединения 17

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(7-изопропил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 17)



[00251] Смешивали (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (100 мг, 0,1562 ммоль) с ацетоном (500 мкл, 6,810 ммоль) в дихлорэтано (500 мкл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 5 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (150 мг, 0,7077 ммоль) и повышали температуру реакционной смеси до 50°C. Через 90 минут добавляли дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (150 мг, 0,7077 ммоль) и продолжали перемешивать еще 90 минут при 50°C. Затем концентрировали реакционную смесь, разбавляли 1,5 мл смеси 1:1 ДМСО/метанол и 0,2 мл уксусной кислоты, фильтровали, затем очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% АСН в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением, в виде белого твердого вещества, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(7-изопропил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (38 мг, 35%). ИЭР-МС m/z расчет 645,3349, эксперимент 646,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,32 минуты (способ ЖХ А). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,86 (d, J=28,1 Гц, 1H), 8,39 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,98-7,83 (m, 1H), 7,68 (dd, J=7,5, 4,7 Гц, 2H), 7,26 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,5 Гц, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,10 (dt, J=10,1, 3,8 Гц, 1H), 4,37 (t, J=11,0 Гц, 1H), 4,09 (h, J=9,2, 8,3 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=7,4, 3,5 Гц, 1H), 3,41 (d, J=5,1 Гц, 1H), 3,37-3,21 (m, 3H), 2,96-2,70 (m, 4H), 2,24-2,05

(m, 5H), 2,04-1,85 (m, 7H), 1,63 (t, J=12,3 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 7H), 1,21-1,06 (m, 1H), 0,74 (t, J=6,3 Гц, 3H), 0,20 (d, J=6,2 Гц, 3H).

Пример 14: Получение соединения 18

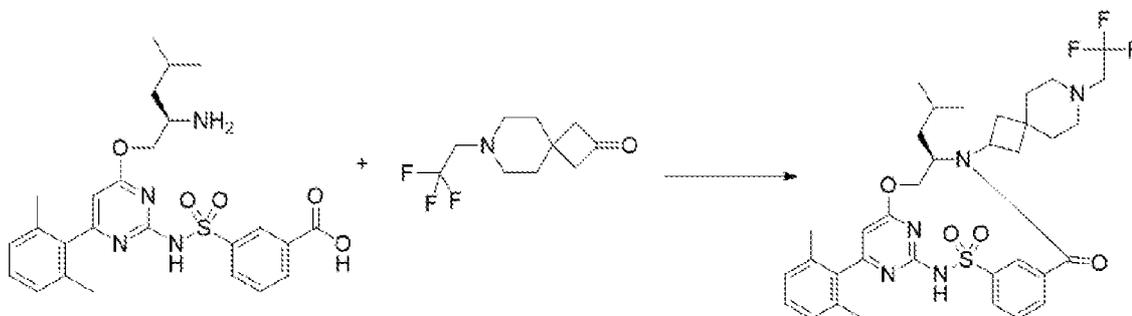
Стадия 1: 7-(2,2,2-трифторэтил)-7-азаспиро[3,5]нонан-2-он



[00252] Смешивали *tert*-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (250 мг, 1,045 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл) с HCl (2,5 мл, 4 М, 10,00 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем концентрировали реакционную смесь с получением желтоватого аморфного твердого вещества. Растирали полученное вещество с диэтиловым эфиром, затем собирали фильтрованием, в виде беловатого твердого вещества, 7-азаспиро[3.5]нонан-2-он (гидрохлоридная соль) (180 мг, 98%). ИЭР-МС m/z расчет 139,09972, эксперимент 140,0 (M+1)⁺; время удерживания: 0,09 минуты (способ ЖХ D).

[00253] Растворяли продукт в пробирке с завинчивающейся крышкой совместно с безводным ацетоном (4 мл), 2,2,2-трифторэтил-трифторметансульфонатом (188 мкл, 1,305 ммоль) и триэтиламино (750 мкл, 5,381 ммоль) и нагревали до 55°C в течение 5 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и концентрировали. Растворяли полученный остаток в 15 мл дихлорметана и промывали 15 мл водного бикарбоната натрия. Дополнительно экстрагировали водный слой 2x 15 мл дихлорметана и промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением красноватого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, 7-(2,2,2-трифторэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-он (215 мг, 93%). ИЭР-МС m/z расчет 221,10275, эксперимент 222,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,21 минуты (способ ЖХ D).

Стадия 2: (11R)6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-[7-(2,2,2-трифторэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 18)

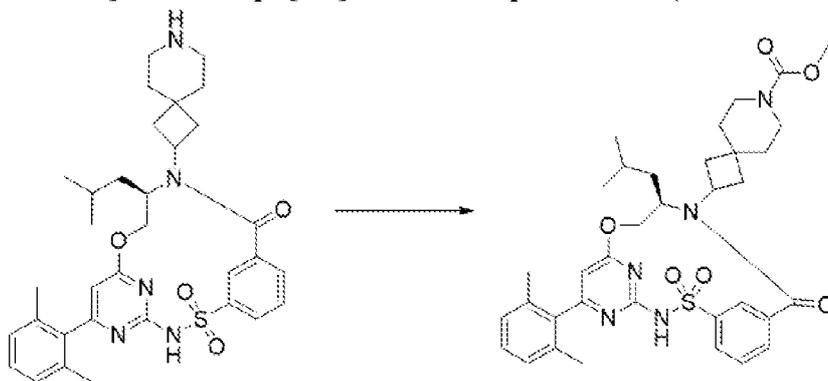


[00254] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (50 мг, 0,09345 ммоль) и 7-(2,2,2-трифторэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-он (примерно 41,35

мг, 0,1869 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (примерно 39,61 мг, 0,1869 ммоль). Через один час добавляли дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (примерно 39,61 мг, 0,1869 ммоль), затем дополнительную порцию 7-(2,2,2-трифторэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-она (примерно 41,35 мг, 0,1869 ммоль). Еще через пять часов выливали реакционную смесь в делительную воронку, содержащую 20 мл 0,5 М HCl и 20 мл этилацетата. Разделяли слои и трижды дополнительно экстрагировали водный слой 15 мл этилацетата. В водный слой добавляли 20 мл солевого раствора и дополнительно экстрагировали 10×15 мл этилацетата. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали. Смешивали полученный неочищенный остаток в ДМФА (3,5 мл) с HATU (примерно 53,31 мг, 0,1402 ммоль) и добавляли DIPEA (примерно 72,47 мг, 97,67 мкл, 0,5607 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение двух часов фильтровали реакционную смесь и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN, модификатор HCl, 15 минут) двумя партиями с получением соответствующего (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-[7-(2,2,2-трифторэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (12 мг, 17%). ИЭР-МС m/z расчет 685,29095, эксперимент 686,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,5 минуты, способ ЖХ А.

Пример 15: Получение соединения 19

Стадия 1: метил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (соединение 19)

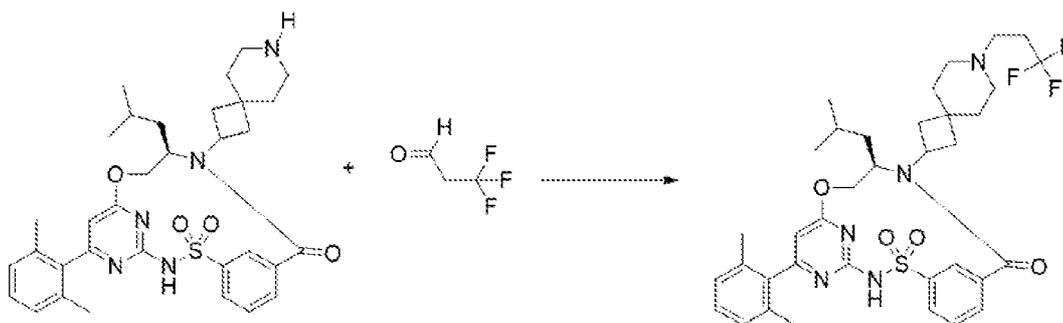


[00255] В раствор (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (37,3 г, 56,51 ммоль) и триэтиламина (26,0 мл, 186,5 ммоль) в ДХМ (1000 мл) добавляли метил-хлорформат (224 мл, 0,25 М, 56,00 ммоль) (0,25 М в ДХМ) в атмосфере азота, поддерживая температуру от -18°C до -10°C, и перемешивали смесь при -10°C в течение 35 минут. Добавляли раствор лимонной кислоты (43,5 г, 226,4 ммоль) в воде (200 мл), перемешивали в течение 45 минут, затем отделяли органический слой, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Очищали продукт, последовательно пропуская через две колонки с

диоксидом кремния, с градиентным элюированием 0%-3% смесями MeOH в ДХМ с получением метил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (26,52 г, 71%). ИЭР-МС m/z расчет 661,2934, эксперимент 662,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,92 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (499 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,57-11,47 (ушир. s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,90 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,77-7,55 (m, 2H), 7,25 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,0 Гц, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,09 (dd, J=10,7, 4,3 Гц, 1H), 4,36 (t, J=11,1 Гц, 1H), 4,05 (p, J=8,9 Гц, 1H), 3,72 (td, J=11,0, 10,5, 5,4 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,36 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,29 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,80 (dt, J=16,2, 9,7 Гц, 2H), 2,09-1,93 (m, 8H), 1,70-1,56 (m, 5H), 1,38-1,24 (m, 1H), 1,20-1,06 (m, 1H), 0,73 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,20 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 16: Получение соединения 20

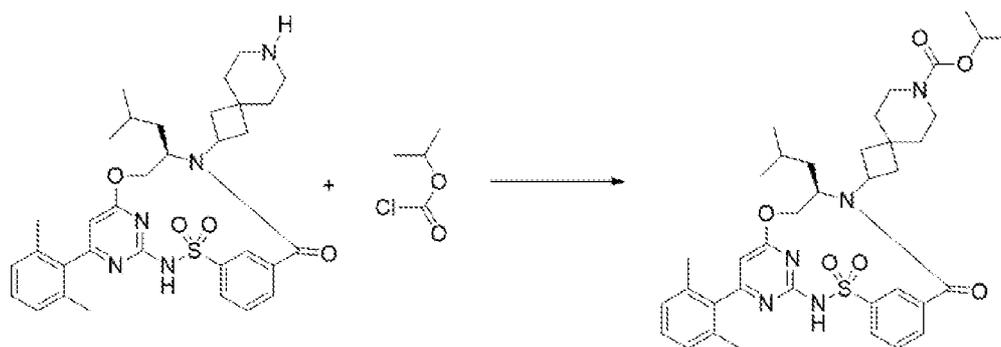
Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-[7-(3,3,3-трифторпропил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 20)



[00256] Смешивали (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (20 мг, 0,03124 ммоль) с 3,3,3-трифторпропаналем (7 мг, 0,06247 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (26 мг, 0,1227 ммоль). Перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 1 часа, затем частично концентрировали, разбавляли смесью 1:1 ДМСО и метанола, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% АСН в воде, модификатор HCl) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-[7-(3,3,3-трифторпропил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль). ИЭР-МС m/z расчет 699,30664, эксперимент 700,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,36 минуты; способ ЖХ А.

Пример 17: Получение соединения 21

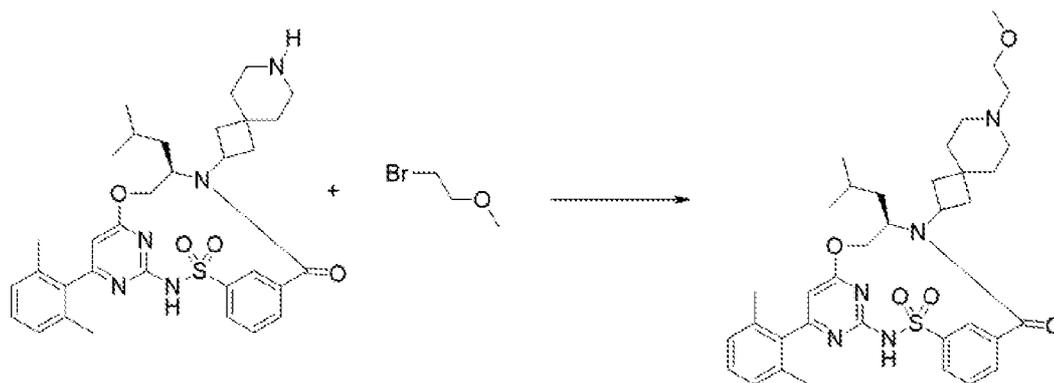
Стадия 1: изопропил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (соединение 21)



[00257] Смешивали (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (52,5 мг, 0,08200 ммоль), изопрропил-хлорформат (85 мкл, 2 М, 0,1700 ммоль) и триэтиламин (48 мкл, 0,3444 ммоль) в ДМФА (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Фильтровали реакционную смесь и очищали путем ЖХ/МС с градиентом 1-99% смесей ацетонитрила в 5 мМ водной HCl с получением изопрропил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (32,1 мг, 57%). ИЭР-МС m/z расчет 689,3247, эксперимент 690,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,11 минуты (способ ЖХ А).

Пример 18: Получение соединения 22

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[7-(2-метоксиэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 22)

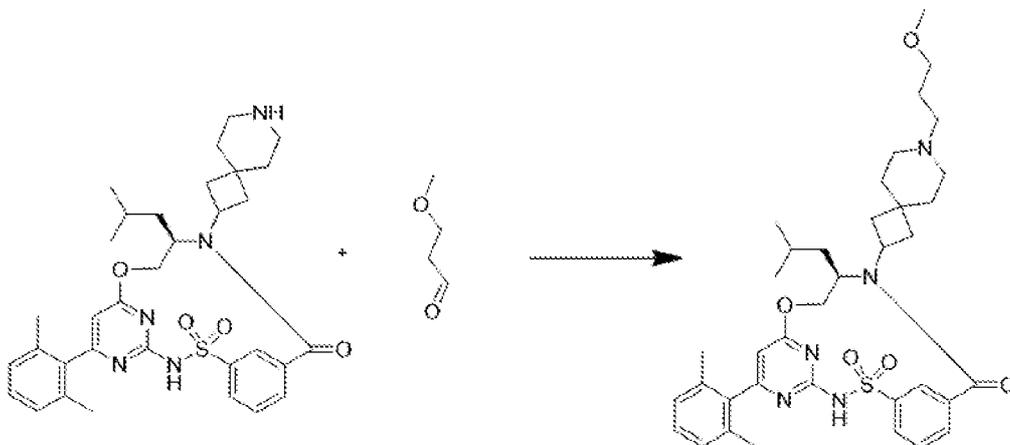


[00258] Смешивали (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (25 мг, 0,03905 ммоль) с триэтиламином (35 мкл, 0,2511 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) в пробирке с завинчивающейся крышкой и добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (4,5 мкл, 0,04788 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 55°C в течение 20 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли метанолом, фильтровали, затем очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (15-75 ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут). Одна

из основных фракций перекрывалась с исходным веществом, и повторно очищали ее путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-50% АСН в воде, модификатор HCl). Объединяли чистые фракции после обоих циклов и сушили с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[7-(2-метоксиэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (8,3 мг, 30%); ИЭР-МС m/z расчет 661,3298, эксперимент 662,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,38 минуты; способ ЖХ А.

Пример 19: Получение соединения 23

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[7-(3-метоксипропил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 23)

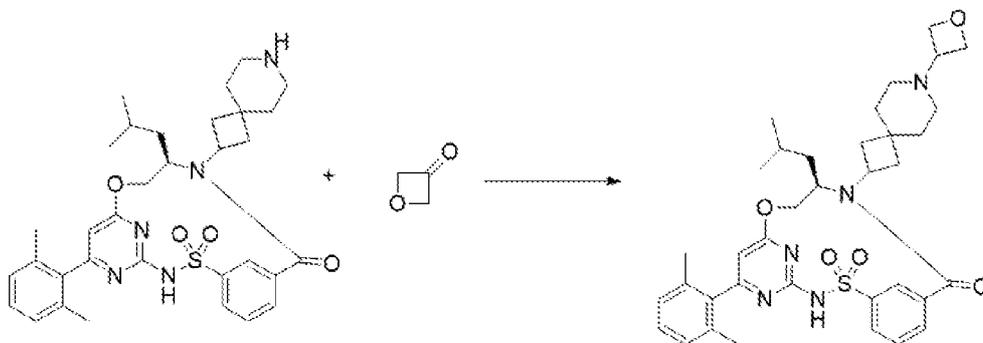


[00259] Смешивали (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (40 мг, 0,06248 ммоль) с 3-метоксипропаналем (33 мг, 0,3746 ммоль) в ДХМ (0,3 мл) и перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (100 мг, 0,4718 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 15 минут. Затем гасили реакцию несколькими каплями 1M HCl, немного разбавляли метанолом и перемешивали в течение 5 минут. Частично концентрировали реакционную смесь, разбавляли смесью 1:1 метанол/ДМСО, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ, 1-70% АСН в воде, модификатор HCl, с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[7-(3-метоксипропил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (29,4 мг, 65%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,08 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,26 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,10 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,35 (td, J=11,2, 6,0 Гц, 1H), 4,18-4,03 (m, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,07 (s, 2H), 2,97-2,73 (m, 4H), 2,23-1,71 (m, 13H), 1,63 (q, J=11,4, 10,9 Гц, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,14 (dd, J=15,1, 9,1 Гц, 1H), 0,74 (dd, J=10,4, 6,6 Гц, 3H), 0,20 (t, J=5,3 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет 675,34546, эксперимент 676,7 (M+1)⁺;

время удерживания: 1,32 минуты; способ ЖХ А.

Пример 20: Получение соединения 24

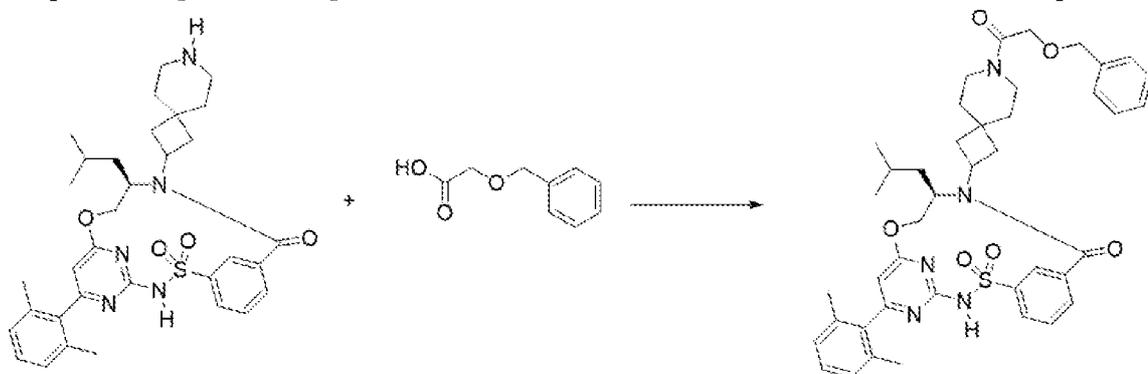
Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[7-(оксетан-3-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 24)



[00260] Смешивали (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (20 мг, 0,03124 ммоль) и оксетан-3-он (10 мг, 0,1388 ммоль) в ДХМ (0,3 мл) и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (примерно 39,72 мг, 0,1874 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение одного часа при комнатной температуре, затем частично концентрировали, растворяли в смеси 1:1 метанол/ДМСО, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% АСН в воде, модификатор НСl, цикл 15 минут) с получением указанного (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[7-(оксетан-3-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (5,9 мг, 27%). ИЭР-МС m/z расчет 659,31415, эксперимент 660,7 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,27 минуты; способ ЖХ А.

Пример 21: Получение соединения 25

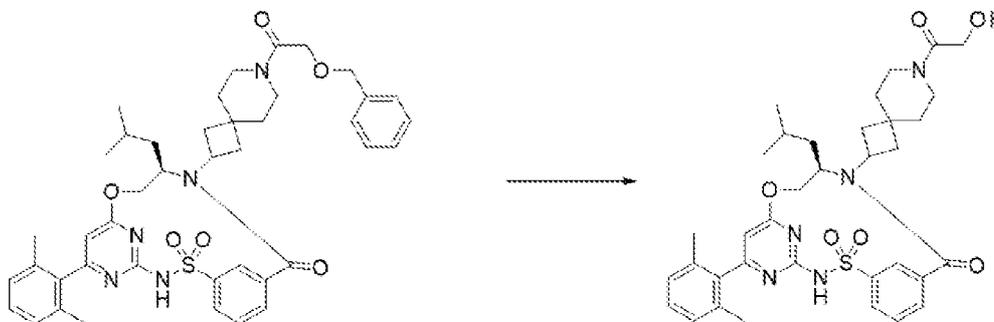
Стадия 1: (11R)-12-{7-[2-(бензилокси)ацетил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион



[00261] Смешивали (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-

1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (25 мг, 0,03905 ммоль), 2-бензилоксиуксусную кислоту (примерно 6,489 мг, 5,584 мкл, 0,03905 ммоль), НАТУ (примерно 14,85 мг, 0,03905 ммоль) и триэтиламин (примерно 15,81 мг, 21,78 мкл, 0,1562 ммоль) в ДМФА (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Фильтровали реакционную смесь и очищали путем ЖХ/МС с градиентом 1-99% смесей ацетонитрила в 5 мМ водной HCl с получением (11R)-12-[7-[2-(бензилокси)ацетил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона (16,4 мг, 56%). ИЭР-МС m/z расчет 751,34033, эксперимент 752,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,01 минуты; способ ЖХ А.

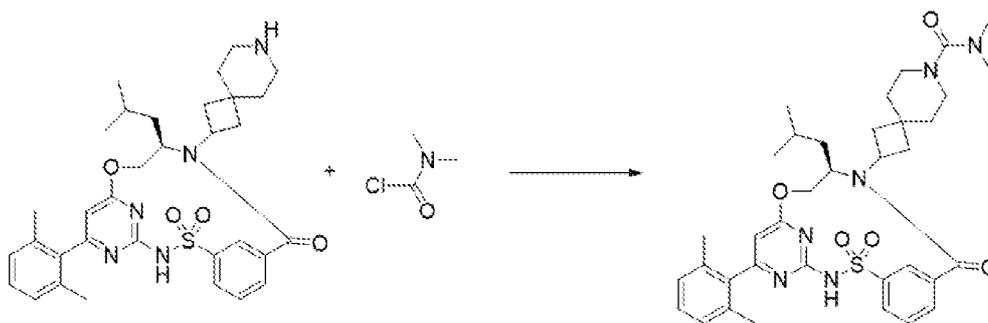
Стадия 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[7-(2-гидроксиацетил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 25)



[00262] Смешивали (11R)-12-[7-(2-бензилоксиацетил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (16,4 мг, 0,02181 ммоль) и палладий на углеродной подложке (10 мг, 5% (масс./масс.), 0,004698 ммоль) в метаноле (2 мл) в атмосфере водорода из баллона. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа, фильтровали и очищали путем ЖХ/МС с градиентом 1-99% смесей ацетонитрила в 5 мМ водной HCl с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[7-(2-гидроксиацетил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (9,1 мг, 63%). ИЭР-МС m/z расчет 661,2934, эксперимент 662,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,63 минуты (способ ЖХ А).

Пример 22: Получение соединения 26

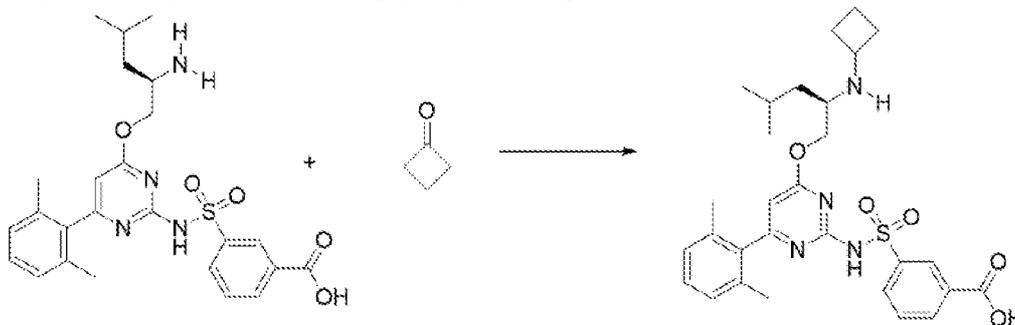
Стадия 1: 2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-N, N-диметил-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксамид (соединение 26)



[00263] Смешивали (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (20 мг, 0,03124 ммоль) с N, N-диметилкарбамоилхлоридом (12 мкл, 0,1308 ммоль) и триэтиламино (40 мкл, 0,2870 ммоль) в ДХМ (0,3 мл) и перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. После этого гасили реакцию несколькими каплями 1М HCl и частично концентрировали. Растворяли полученный остаток в смеси 1:1 метанол/ДМСО, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99 ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением 2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-N, N-диметил-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксамида (14 мг, 66%). ИЭР-МС m/z расчет 674,325, эксперимент 675,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,81 минуты; способ ЖХ А.

Пример 23: Получение соединения 27

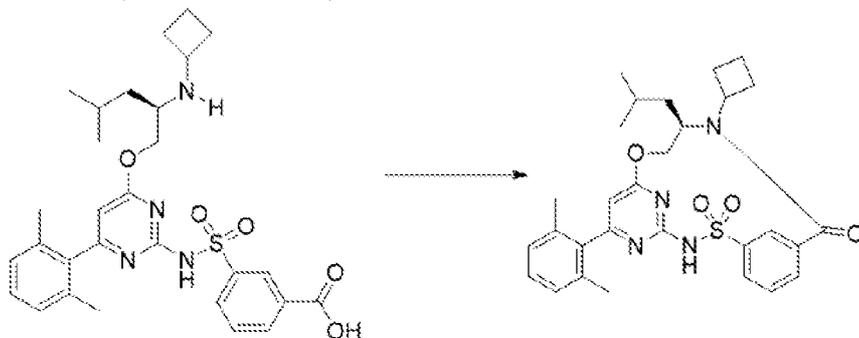
Стадия 1: 3-[[4-[(2R)-2-(циклобутиламино)-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00264] К циклобутанону (примерно 7,030 мг, 0,1003 ммоль) добавляли раствор 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (50 мг, 0,1003 ммоль) в NMP (0,2 мл) и дихлорметане (0,4 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (примерно 106,3 мг, 0,5015 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут фильтровали реакционную смесь и очищали путем УФ-активируемой обращенно-фазовой ВЭЖХ: Очищали образцы способом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Luna C₁₈ (2) (50 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Phenomenex (№ партии: 00В-4252-Р0-АХ) с двойным градиентом 10-99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты. Подвижная фаза А=вода (5 мМ кислотный модификатор). Подвижная фаза В=ацетонитрил. Расход=35 мл/мин, объем пробы=950

мкл, и температура колонки=25°C. Для сбора фракций проводили УФ-детектирование при 254 нм. Получали 3-[[4-[(2R)-2-(циклобутиламино)-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту.

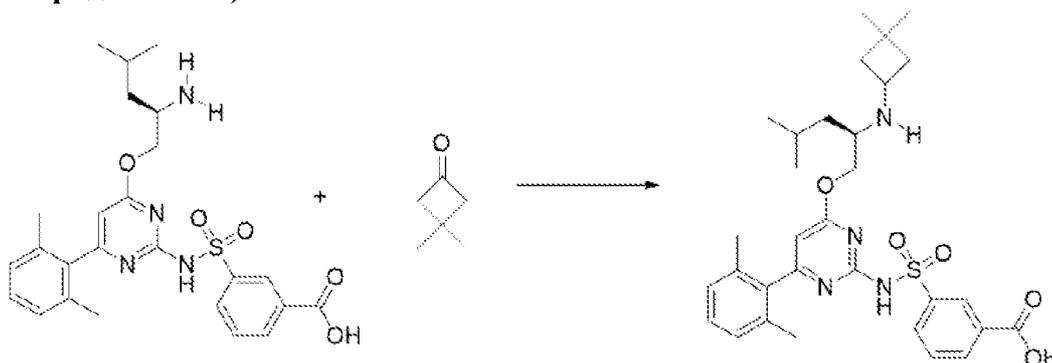
Стадия 2: (11R)-12-циклобутил-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 27)



[00265] Растворили 3-[[4-[(2R)-2-(циклобутиламино)-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту в ДМФА. Добавляли НАТУ. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 минут добавляли триэтиламин. После 5-минутного перемешивания выделяли продукт путем УФ-активируемой обращенно-фазовой ВЭЖХ: Gilson. Очищали образцы способом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Luna C₁₈ (2) (50 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Phenomenex (№ партии: 00В-4252-Р0-АХ) с двойным градиентом 10-99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты. Подвижная фаза А=вода (5 мМ кислотный модификатор). Подвижная фаза В=ацетонитрил. Расход=35 мл/мин, объем пробы=950 мкл, и температура колонки=25°C. Для сбора фракций проводили УФ-детектирование при 254 нм. Получали (11R)-12-циклобутил-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он. ИЭР-МС m/z расчет 534,2301, эксперимент 535,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,91 минуты; способ ЖХ А.

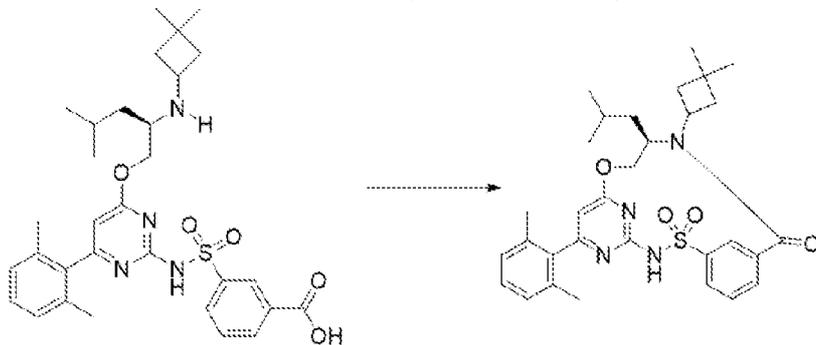
Пример 24: Получение соединения 28

Стадия 1: 3-[[4-[(2R)-2-[(3,3-диметилциклобутил)амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойная кислота (гидрохлоридная соль)



[00266] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (40 мг, 0,07476 ммоль) с 3,3-диметилциклобутаном (примерно 22,01 мг, 0,2243 ммоль) и уксусной кислотой (примерно 35,92 мг, 34,02 мкл, 0,5981 ммоль) в ДХЭ (0,4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, после чего добавляли цианоборгидрид натрия (примерно 18,79 мг, 0,2990 ммоль). Перемешивали реакцию смесь в течение 2 часов при комнатной температуре и добавляли дополнительную порцию 3,3-диметилциклобутанона (примерно 22,01 мг, 0,2243 ммоль), затем цианоборгидрид натрия (примерно 18,79 мг, 0,2990 ммоль) и перемешивали реакцию смесь еще 1-6 часов. После этого гасили реакцию 2 каплями 1 М HCl, концентрировали, затем растворяли в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN, модификатор HCl с получением соответствующего 3-[[4-[(2R)-2-[(3,3-диметилциклобутил)амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (12 мг, 28%). ИЭР-МС m/z расчет 580,2719, эксперимент 581,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,5 минуты; способ ЖХ D.

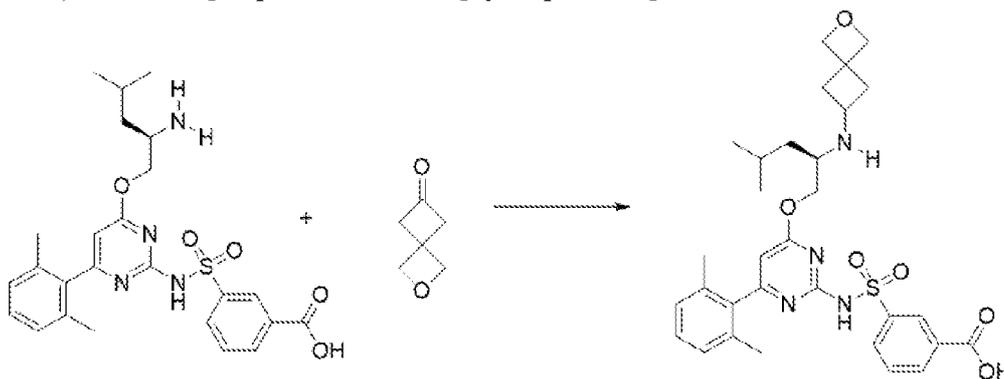
Стадия 2: (11R)-12-(3,3-диметилциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 28)



[00267] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-[(3,3-диметилциклобутил)амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (11 мг, 0,01894 ммоль) с NATU (примерно 9,361 мг, 0,02462 ммоль) в ДМФА (1 мл) и добавляли DIPEA (примерно 12,24 мг, 16,50 мкл, 0,09470 ммоль). Перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре в течение 1-2 часов, затем фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl) с получением (11R)-12-(3,3-диметилциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (6,4 мг, 60%) в качестве продукта после сушки. ИЭР-МС m/z расчет 562,26135, эксперимент 563,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,11 минуты; способ ЖХ A.

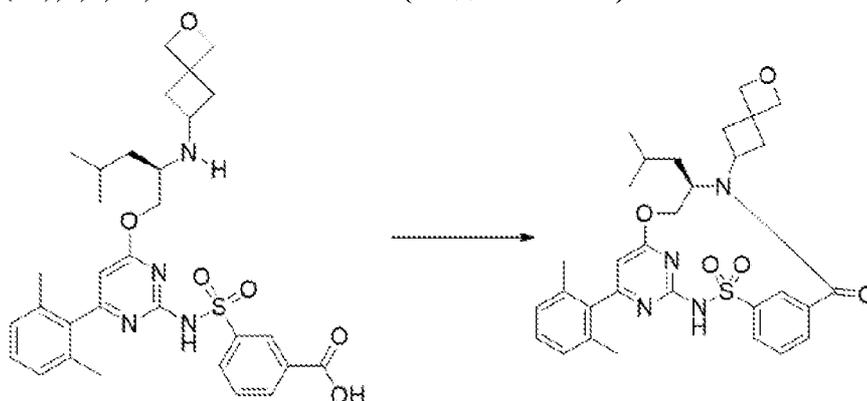
Пример 25: Получение соединения 29

Стадия 1: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-(2-оксаспиро[3.3]гептан-

6-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота

[00268] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (50 мг, 0,09345 ммоль) и 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-он (примерно 31,44 мг, 0,2804 ммоль) в ДХЭ (0,4 мл) с уксусной кислотой (примерно 33,67 мг, 31,88 мкл, 0,5607 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 30 минут добавляли цианоборгидрид натрия (примерно 23,49 мг, 0,3738 ммоль) и еще 4 эквивалента кетона и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли еще 4 эквивалента обоих реагентов и перемешивали реакцию в течение 4 часов. После этого гасили реакцию 1 каплей 1 М HCl, концентрировали, затем разбавляли смесью ДМСО/метанол (1:1) и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде (без модификатора)) с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (13,1 мг, 24%) в качестве продукта. ИЭР-МС m/z расчет 594,2512, эксперимент 595,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,43 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 29)



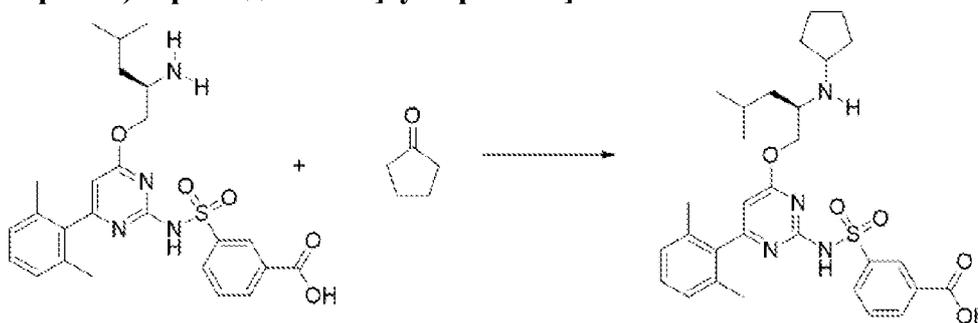
[00269] Смешивали 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (15 мг, 0,02522 ммоль) с НАТУ (примерно 11,51 мг, 0,03026 ммоль) в ДМФА (1 мл) и добавляли DIPEA (примерно 16,30 мг, 21,97 мкл, 0,1261 ммоль). Перемешивали реакцию в течение 30 минут, затем фильтровали и

очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% АСН в воде без модификатора, цикл 15 минут). Дополнительно очищали соединение, пропуская через пробку с диоксидом кремния, элюируя 50-100% смесями этилацетат/гексаны, с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она.

ИЭР-МС m/z расчет 576,24066, эксперимент 577,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,64 минуты; способ ЖХ А.

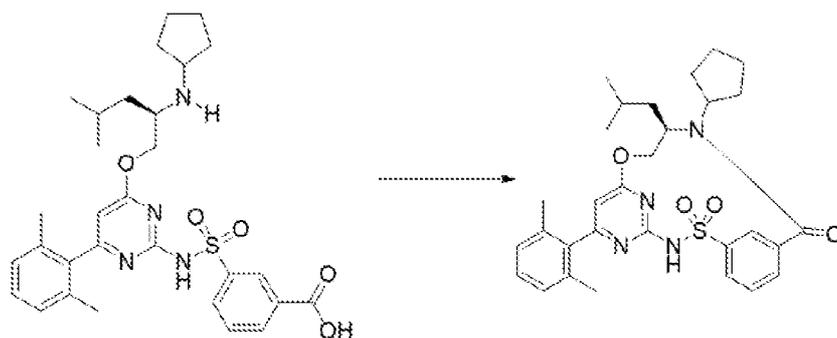
Пример 26: Получение соединения 30

Стадия 1: 3-[[4-[(2R)-2-(циклопентиламино)-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00270] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (50 мг, 0,09345 ммоль) и циклопентанон (примерно 31,44 мг, 33,06 мкл, 0,3738 ммоль) в ДХЭ (0,4 мл) с уксусной кислотой (примерно 33,67 мг, 31,88 мкл, 0,5607 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 30 минут добавляли цианоборгидрид натрия (примерно 23,49 мг, 0,3738 ммоль) и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли еще 4 эквивалента кетона и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. После этого гасили реакцию 1 каплей 1M HCl, концентрировали, затем разбавляли смесью ДМСО/метанол (1:1) и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% АСН в воде, модификатор HCl [если не указано иное]) с получением 3-[[4-[(2R)-2-(циклопентиламино)-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (38,6 мг, 73%) в качестве продукта. ИЭР-МС m/z расчет 566,2563, эксперимент 567,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,47 минуты; способ ЖХ D.

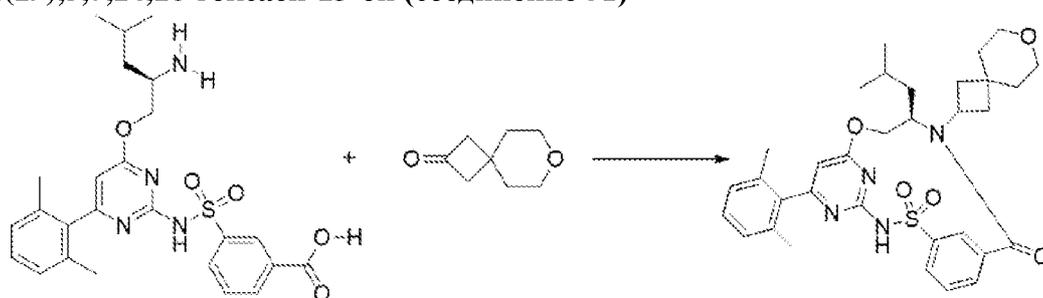
Стадия 2: (11R)-12-циклопентил-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 30)



[00271] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-(циклопентиламино)-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (10 мг, 0,01765 ммоль) с НАТУ (25 мг, 0,06575 ммоль) в ДМСО (1 мл) и добавляли DIPEA (30 мкл, 0,1722 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов, затем фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% АСН с модификатором HCl, цикл 15 минут) с получением соответствующего (11R)-12-циклопентил-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она. ИЭР-МС m/z расчет 548,2457, эксперимент 549,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,98 минуты; способ ЖХ А.

Пример 27: Получение соединения 31

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(7-оксаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 31)



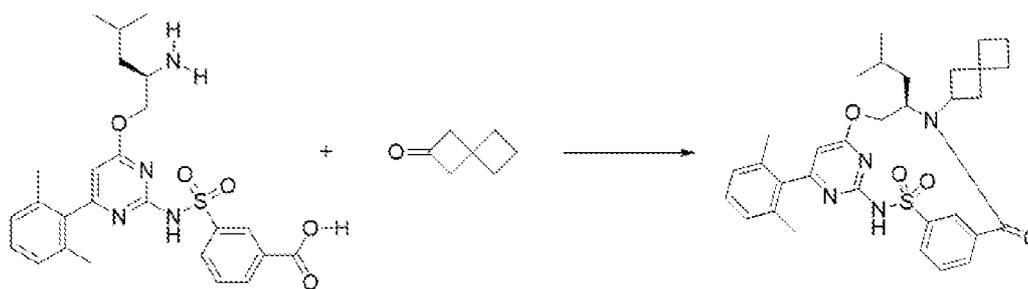
[00272] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (50 мг, 0,09345 ммоль) с 7-оксаспиро[3.5]нонан-2-оном (примерно 26,20 мг, 0,1869 ммоль) в дихлорметане. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (примерно 59,43 мг, 0,2804 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение часа, после чего, если в реакционной смеси не наблюдали полную конверсию в продукт восстановительного аминирования, добавляли дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (примерно 59,43 мг, 0,2804 ммоль), затем выдерживали еще час при комнатной температуре. Затем добавляли реакционную смесь в делительную воронку, содержащую 50 мл 0,5 М HCl и 50 мл этилацетата. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 3×30 мл этилацетата. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и

концентрировали.

[00273] Смешивали неочищенный продукт с НАТУ (примерно 56,84 мг, 0,1495 ммоль) в ДМФА и добавляли DIPEA (примерно 60,38 мг, 81,37 мкл, 0,4672 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре разбавляли реакционную смесь 75 мл этилацетата и 100 мл 0,5 М HCl. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 50 мл этилацетата. Промывали объединенные органические слои 4x 25 мл воды, затем соевым раствором, после этого сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли полученное неочищенное вещество в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением, в виде белого порошка, после сушки (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(7-оксаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (16 мг, 28%). ИЭР-МС m/z расчет 604,2719, эксперимент 605,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,81 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,15 (ушир.s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,08 (d, J=10,7 Гц, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,04 (t, J=8,8 Гц, 1H), 3,72 (s, 1H), 13,43-12,85 (m, 1H), 3,55 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,48 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,91-2,72 (m, 2H), 2,22-1,88 (m, 7H), 1,76-1,57 (m, 4H), 1,30 (s, 1H), 1,13 (t, J=11,9 Гц, 1H), 0,74 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,20 (s, 3H).

Пример 28: Получение соединения 32

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[3.3]гептан-2-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 32)



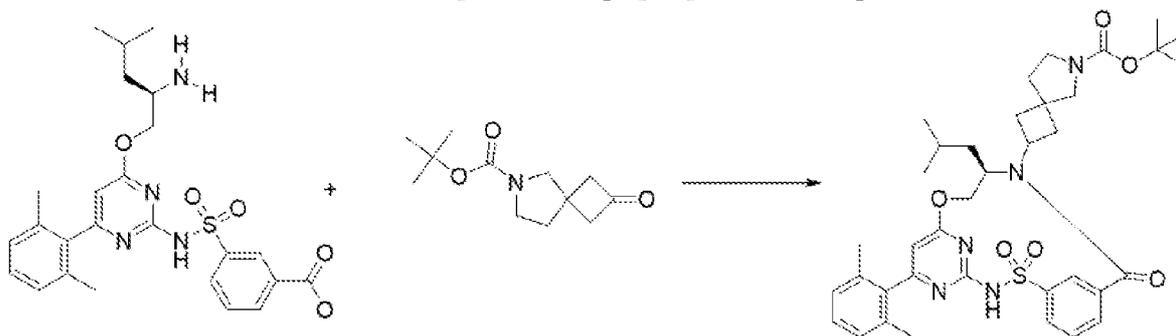
[00274] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (80 мг, 0,1495 ммоль) со спиро[3.3]гептан-2-оном (примерно 32,94 мг, 0,2990 ммоль) в дихлорметане. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (примерно 63,37 мг, 0,2990 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение часа, после чего, если в реакционной смеси не наблюдали полную конверсию в продукт восстановительного аминирования, добавляли дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (примерно 63,37 мг, 0,2990 ммоль), затем выдерживали еще час при комнатной температуре. Затем добавляли реакционную смесь в делительную воронку, содержащую 50 мл 0,5 М HCl и 50 мл этилацетата. Разделяли слои и

дополнительно экстрагировали водный слой 3×30 мл этилацетата. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали.

[00275] Смешивали неочищенный продукт с НАТУ (примерно 113,7 мг, 0,2990 ммоль) в ДМФА и добавляли DIPEA (примерно 96,61 мг, 130,2 мкл, 0,7475 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре разбавляли реакцию смесь 75 мл этилацетата и 100 мл 0,5 М HCl. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 50 мл этилацетата. Промывали объединенные органические слои 4×25 мл воды, затем солевым раствором, после этого сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли полученное неочищенное вещество в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% АСН в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением, в виде белого порошка, после сушки (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[3.3]гептан-2-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонаденка-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (39 мг, 44%). ИЭР-МС m/z расчет 574,26135, эксперимент 575,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,15 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,06 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,26 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,10 (dd, J=11,3, 4,3 Гц, 1H), 4,34 (t, J=10,9 Гц, 1H), 3,84 (p, J=9,5 Гц, 1H), 3,70 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,93 (t, J=9,8 Гц, 2H), 2,23 (q, J=7,9 Гц, 2H), 2,16-1,89 (m, 10H), 1,81 (p, J=7,9 Гц, 2H), 1,63 (t, J=12,0 Гц, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,14 (dd, J=14,0, 10,0 Гц, 1H), 0,74 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,21 (d, J=6,2 Гц, 3H).

Пример 29: Получение соединения 33 и соединения 34

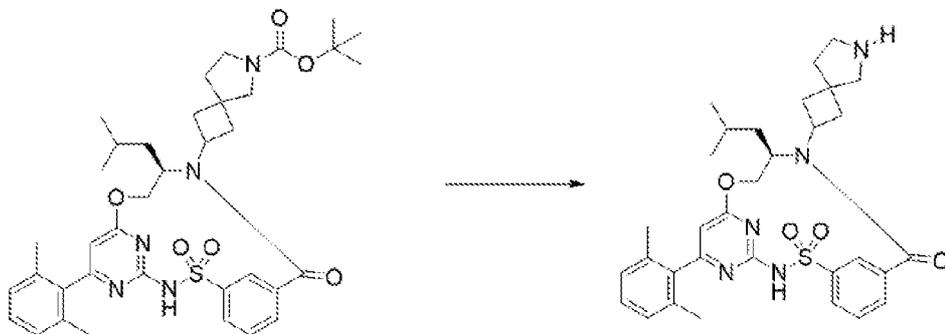
Стадия 1: *трет*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат



[00276] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (150 мг, 0,2803 ммоль) и *трет*-бутил-2-оксо-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат (примерно 126,3 мг, 0,5606 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (примерно 118,8 мг, 0,5606 ммоль) (2 экв.). После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре добавляли дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (примерно 59,41 мг, 0,2803 ммоль) (1 экв.), затем заключительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (примерно 59,41 мг, 0,2803

ммоль) (1 экв.) еще через 30 минут. Оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре на 30 минут после заключительной процедуры добавления, затем добавляли в делительную воронку, содержащую 20 мл 0,5М HCl и 20 мл этилацетата. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 2x 10 мл этилацетата. Объединяли органические слои, промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Концентрировали реакционную смесь и смешивали неочищенный продукт с НАТУ (примерно 159,8 мг, 0,4204 ммоль) в ДМФА (20 мл), и добавляли DIPEA (примерно 181,2 мг, 244,2 мкл, 1,402 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре, затем выливали в делительную воронку, содержащую 60 мл 0,5 М HCl и 60 мл этилацетата. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 2x 40 мл этилацетата. Объединяли органические слои, промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали полученное неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом 0-10% смесями метанола в дихлорметане, с получением *трет*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилата (130 мг, 67%). ИЭР-МС m/z расчет 689,3247, эксперимент 690,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,81 минуты; способ ЖХ D.

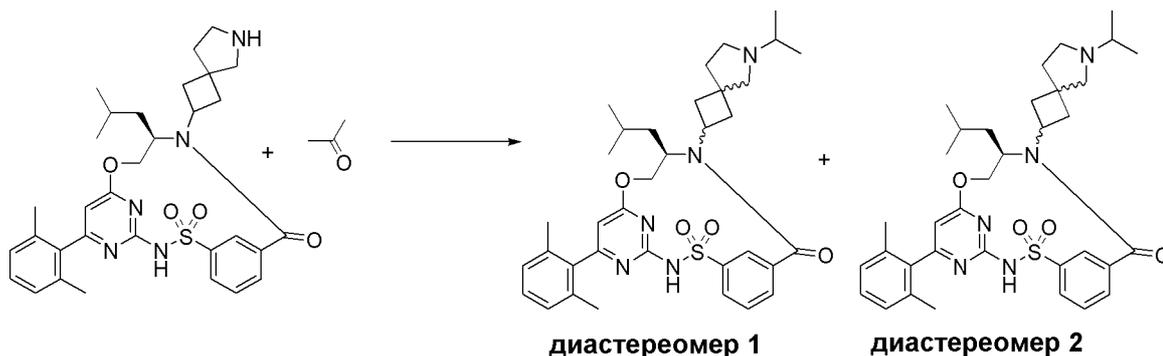
Стадия 2: (11R)-12-(6-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00277] Растворяли *трет*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат (130 мг, 0,1884 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) и добавляли HCl (0,5 мл, 4 М, 2,000 ммоль) в диоксане. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение одного часа. Концентрировали реакционную смесь, затем добавляли 0,5 мл гексанов и 0,5 мл дихлорметана и концентрировали реакционную смесь второй раз, и сушили в глубоком вакууме с получением соответствующего (11R)-12-(6-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (110 мг, 93%) (в виде смеси син- и анти-циклобутанонов). ИЭР-МС m/z расчет 589,27, эксперимент 590,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,52 минуты; способ

ЖХ А.

Стадия 3: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(6-изопропил-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль), диастереомер 1 (соединение 33), и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(6-изопропил-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль), диастереомер 2 (соединение 34)

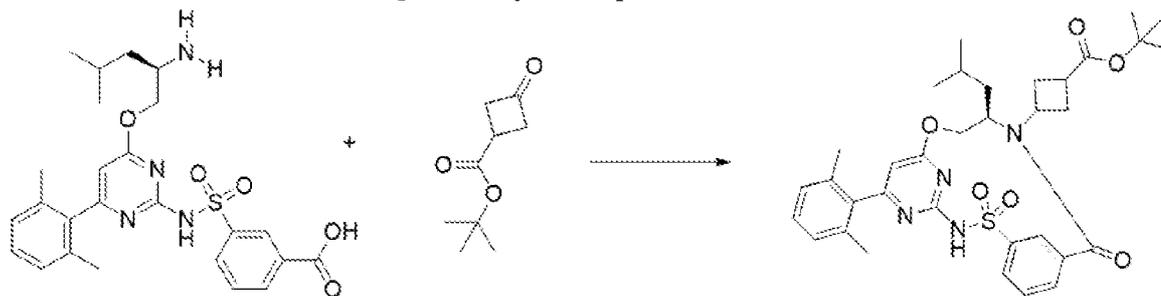


[00278] Смешивали (11R)-12-(6-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (19 мг, 0,03034 ммоль) с ацетоном (9 мкл, 0,1226 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (40 мг, 0,1887 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем частично концентрировали реакционную смесь и повторно растворяли в смеси 1:1 ДМСО/метанол, и фильтровали. Цикл обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99 АСН в воде, модификатор НСl, 30 минут) приводил только к частичному разделению цис-/транс-изомеров. Дополнительно очищали фракции, содержащие частично разделенные цис-/транс-изомеры, путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (15-65 АСН в воде, модификатор НСl) с получением, по отдельности, пика 1, (11R)-6-(2,6-диметил)-11-изобутил-12-(6-изопропил-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль), диастереомер 1 (2,4 мг, 12%); ИЭР-МС m/z расчет 631,3192, эксперимент 632,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,37 минуты; и пика 2 (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(6-изопропил-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль), диастереомер 2 (2,8 мг, 13%); ИЭР-МС m/z расчет 631,3192, эксперимент 632,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,4 минуты. (Способ ЖХ А).

Пример 30: Получение соединения 35

Стадия 1: *трет*-бутил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-

1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутанкарбоксилат



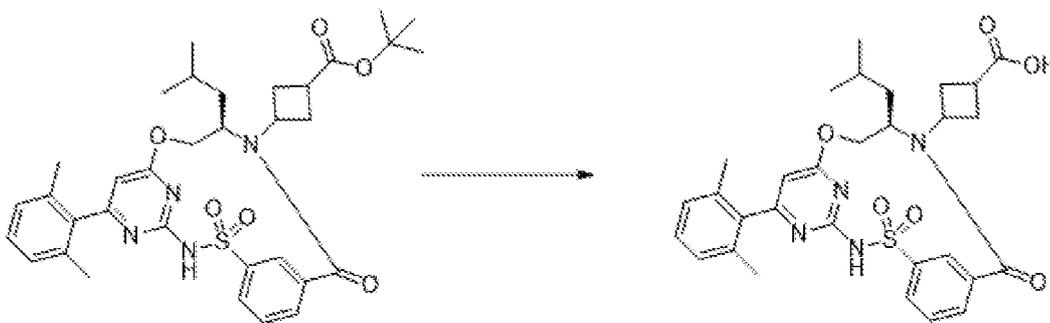
[00279]

Смешивали

3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-

диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (200 мг, 0,3738 ммоль) с *трет*-бутил-3-оксоциклобутанкарбоксилатом (примерно 127,2 мг, 0,7476 ммоль) в ДХМ (0,5 мл). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (примерно 237,6 мг, 1,121 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (примерно 158,4 мг, 0,7476 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 2 часа. Затем выливали реакционную смесь в делительную воронку, содержащую 0,5 М HCl и этилацетат. Разделяли слои и дополнительно трижды экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединяли органические слои и промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Смешивали полученное неочищенное вещество с НАТУ (примерно 284,3 мг, 0,7476 ммоль) в ДМФА (15 мл) и добавляли DIEA (примерно 241,6 мг, 325,6 мкл, 1,869 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов, затем выливали в делительную воронку, содержащую этилацетат и 1М HCl. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 3 раза этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Затем растворяли соединение в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN в воде, 1-99%, модификатор HCl) с получением соответствующего *трет*-бутил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутанкарбоксилата (188 мг, 79%). ИЭР-МС m/z расчет 634,28253, эксперимент 635,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,79 минуты; способ ЖХ D.

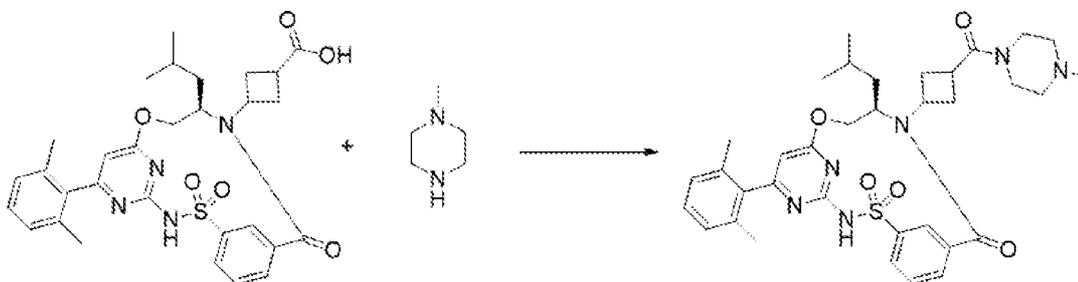
Стадия 2: 3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутанкарбоновая кислота, 70:30%, неизвестная абсолютная конфигурация, смеси син-/анти-изомеров (соединение 35)



[00280] Растворяли *tert*-бутил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутанкарбоксилат (188 мг, 0,2962 ммоль) в HCl (1,5 мл, 4 М, 6,000 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем разбавляли реакционную смесь дихлорметаном и концентрировали. Добавляли гексаны и концентрировали реакционную смесь второй раз с получением, в виде желтоватого твердого вещества, 3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутанкарбоновой кислоты (170 мг, 99%); ИЭР-МС m/z расчет 578,2199, эксперимент 579,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,62 минуты (смесь син- и анти-замещенных циклобутанов), способ ЖХ D. Дополнительно очищали 8 мг порцию полученного вещества путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением 3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутанкарбоновой кислоты, диастереомер 1 (4 мг, 2%); ИЭР-МС m/z расчет 578,2199, эксперимент 579,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,57 минуты (способ ЖХ A).

Пример 31: Получение соединения 36

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)циклобутил]-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 36)

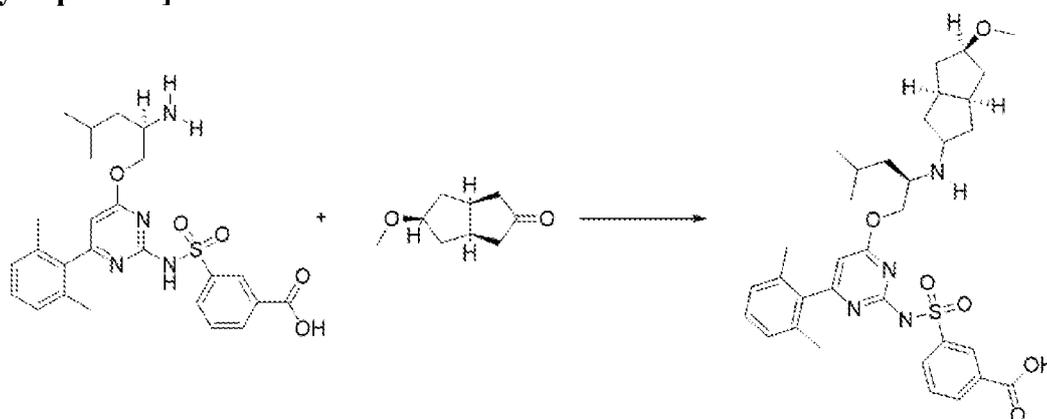


[00281] Смешивали 3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутанкарбоновую кислоту (15 мг, 0,02592 ммоль) с 1-метилпиперазином (примерно 5,192 мг, 0,05184 ммоль) и NATU (примерно 19,71 мг,

0,05184 ммоль) в ДМФА и добавляли DIPEA (примерно 16,75 мг, 22,57 мкл, 0,1296 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, затем фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% АСН в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)циклобутил]-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (2,4 мг, 13%). ИЭР-МС m/z расчет 660,3094, эксперимент 661,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,119 минуты; способ ЖХ А.

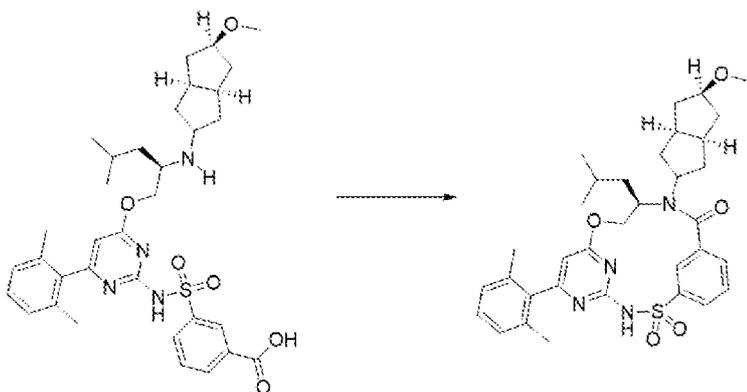
Пример 32: Получение соединения 37

Стадия 1: 3-[[4-[(2R)-2-[(3aR,6aS)-5-метокси-1,2,3,3a,4,5,6,6a-октагидропентален-2-ил]амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00282] В 4 мл пробирке к перемешиваемой смеси 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (245 мг, 0,4579 ммоль) и (3aS,6aR)-5-метокси-3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-1H-пентален-2-она (75 мг, 0,4864 ммоль) в безводном дихлорметане (1 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (310 мг, 1,463 ммоль). Немного продували пробирку азотом и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 20 часов (в течение ночи). Затем добавляли метанол (0,2 мл) и воду (0,2 мл) в указанном порядке и концентрировали смесь при пониженном давлении. Помещали остаток в ДМСО (3 мл), проводили микрофильтрацию и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ, колонка C₁₈ (1-99% ацетонитрила в воде за 15 минут, HCl в качестве модификатора), с получением 3-[[4-[(2R)-2-[(3aR,6aS)-5-метокси-1,2,3,3a,4,5,6,6a-октагидропентален-2-ил]амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (141 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 636,29816, эксперимент 637,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,29 минуты; способ ЖХ А.

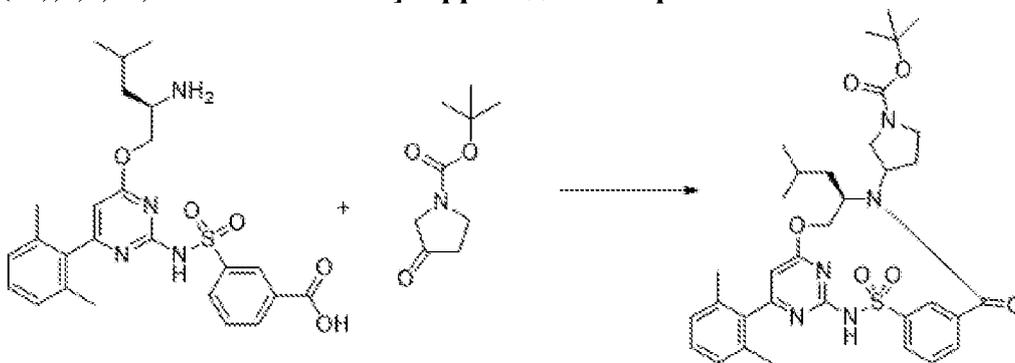
Стадия 2: (11R)-12-[(3aR,6aS)-5-метокси-1,2,3,3a,4,5,6,6a-октагидропентален-2-ил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 37)



[00283] В 4 мл пробирке в перемешиваемый раствор 3-[[4-[(2R)-2-[(3aR,6aS)-5-метокси-1,2,3,3a,4,5,6,6a-октагидропентален-2-ил]амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (50 мг, 0,07427 ммоль) в безводном ДМФА (2,5 мл) добавляли гексафторфосфат (V) 4-(6-циано-2-метил-7-оксо-4,8-диокса-2,5-диазадец-5-ен-3-илиден)морфолин-4-ия (42 мг, 0,09807 ммоль) (COMU) и DIEA (50 мкл, 0,2871 ммоль) в указанном порядке. Продували газообразный азот в течение 20 секунд и закрывали пробирку. Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 14 часов (в течение ночи). Выливали реакционную смесь в перемешиваемый раствор воды (150 мл) и HCl (35 мл, 1 М, 35,00 ммоль). Разбавляли смесь ДМСО (0,8 мл), проводили микрофильтрацию и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ, колонка C₁₈ (1-99% ацетонитрила в воде за 15 минут, HCl в качестве модификатора) с получением (11R)-12-[(3aR,6aS)-5-метокси-1,2,3,3a,4,5,6,6a-октагидропентален-2-ил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (14 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 618,2876, эксперимент 619,1 (M+1)⁺; время удерживания: 2,03 минуты; способ ЖХМС А.

Пример 33: Получение соединения 38 и соединения 39

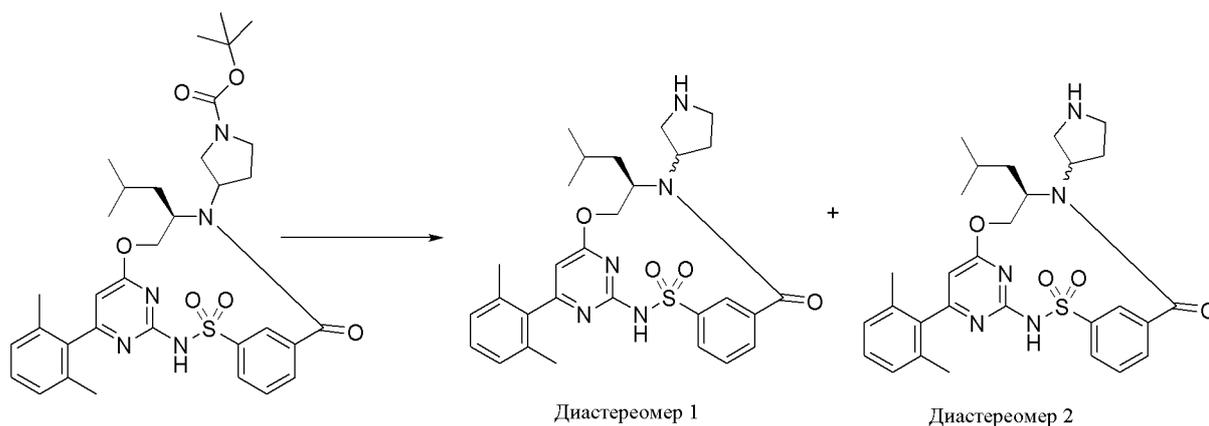
Стадия 1: *трет*-бутил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]пирролидин-1-карбоксилат



[00284] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (300 мг, 0,5607 ммоль) с *трет*-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилатом (примерно 155,8

мг, 0,8411 ммоль) в ДХМ (10 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Затем добавляли вторую порцию триацетоксиборгидрида натрия (примерно 356,5 мг, 1,682 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще два часа. Затем разделяли реакционную смесь в 0,5М НСl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно трижды экстрагировали водный слой этилацетатом. Промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли полученное вещество в 5 мл ДМФА и по каплям добавляли в перемешиваемый раствор СОМУ (примерно 480,1 мг, 1,121 ммоль) и DIPEA (примерно 434,8 мг, 586,0 мкл, 3,364 ммоль) в объеме ДМФА, достаточном для получения конечной концентрации 0,01 М. Затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. После этого разделяли реакционную смесь в 1М НСl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 3х этилацетатом. Промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали соединение путем хроматографии на силикагеле (0-100 этилацетата в гексанах) с получением *трет*-бутил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]пирролидин-1-карбоксилата (101 мг, 28%). ИЭР-МС m/z расчет 649,2934, эксперимент 650,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,76 минуты; способ ЖХ D.

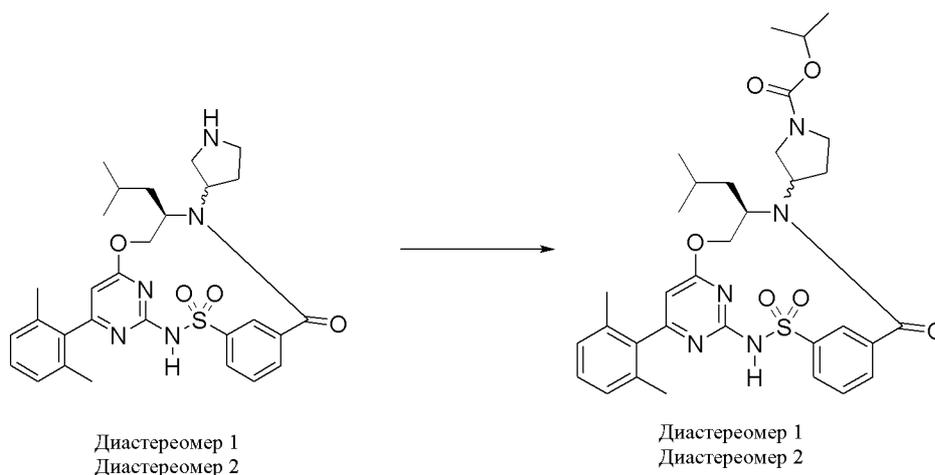
Стадия 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-пирролидин-3-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, диастереомер 1, и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-пирролидин-3-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль), диастереомер 2



[00285] Растворяли *трет*-бутил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]пирролидин-1-карбоксилат (153 мг, 0,2355 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и добавляли НСl (600 мкл, 4 М, 2,400 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 20 минут при комнатной температуре, затем упаривали реакционную смесь. Очищали полученное вещество в системе с обращенной фазой (1-

99% MeOH в воде, модификатор HCl, цикл 30 минут с пологим начальным градиентом) с получением, по отдельности, двух диастереомеров (абсолютная конфигурация неизвестна), (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-пирролидин-3-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль), диастереомер 1 (30 мг, 22%); ИЭР-МС m/z расчет 549,24097, эксперимент 550,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,47 минуты, способ ЖХМС А; и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-пирролидин-3-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль), диастереомер 2 (13 мг, 9%); ИЭР-МС m/z расчет 549,24097, эксперимент 550,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,49 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 3: пропан-2-ил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]пирролидин-1-карбоксилат, диастереомер 1 (соединение 38), и пропан-2-ил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]пирролидин-1-карбоксилат, диастереомер 2 (соединение 39)

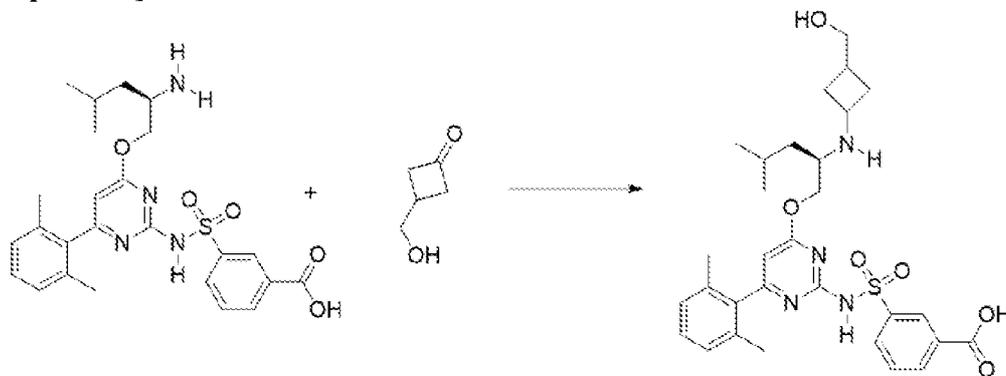


[00286] Проводили взаимодействия с использованием каждого из полученных выше диастереомеров 1 и 2 в отдельной пробирке с получением соответствующего чистого диастереомерного продукта с неизвестной конфигурацией пирролидинового кольца. Смешивали (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-пирролидин-3-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (10 мг, 0,01706 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) с изопропилхлорформиатом (примерно 17,06 мкл, 2 М, 0,03412 ммоль) (в толуоле). Добавляли DIPEA (примерно 11,02 мг, 14,85 мкл, 0,08530 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем гасили реакцию несколькими каплями 1М HCl, частично концентрировали, затем разбавляли смесью 1:1 ДМСО/метанол и фильтровали. После очистки путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) и сушки получали продукты в виде белых

твердых веществ: Диастереомер 1, пропан-2-ил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]пирролидин-1-карбоксилат (8 мг, 74%); ИЭР-МС m/z расчет 635,2778, эксперимент 636,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,83 минуты; (способ ЖХ А), и диастереомер 2, пропан-2-ил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]пирролидин-1-карбоксилат (4,5 мг, 63,82%); ИЭР-МС m/z расчет 635,2778, эксперимент 636,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,87 минуты; способ ЖХ А.

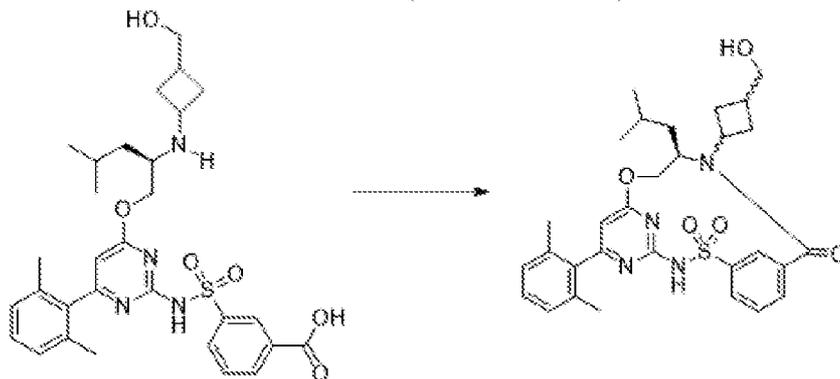
Пример 34: Получение соединения 40

Стадия 1: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[[3-(гидроксиметил)циклобутил]амино]-4-метилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00287] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (40 мг, 0,08023 ммоль) и 3-(гидроксиметил)циклобутанон (примерно 24,10 мг, 0,2407 ммоль) в ДХЭ с уксусной кислотой (примерно 38,54 мг, 36,50 мкл, 0,6418 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Добавляли цианоборгидрид натрия (примерно 20,17 мг, 0,3209 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли дополнительную порцию 3-(гидроксиметил)циклобутанона (примерно 24,10 мг, 0,2407 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 3 часа при комнатной температуре. Гасили реакцию несколькими каплями воды и частично концентрировали. Затем перерастворяли реакционную смесь в 1 мл смеси 1:1 ДМСО/метанол, после этого фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% АСН в воде, модификатор НСl) с 15-минутным циклом. Концентрировали фракции, содержащие продукт, с получением, в виде белого твердого вещества, 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[[3-(гидроксиметил)циклобутил]амино]-4-метилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (20,3 мг, 41%); ИЭР-МС m/z расчет 582,2512, эксперимент 583,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,43 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[3-(гидроксиметил)циклобутил]-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-

1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 40)

[00288]

Смешивали

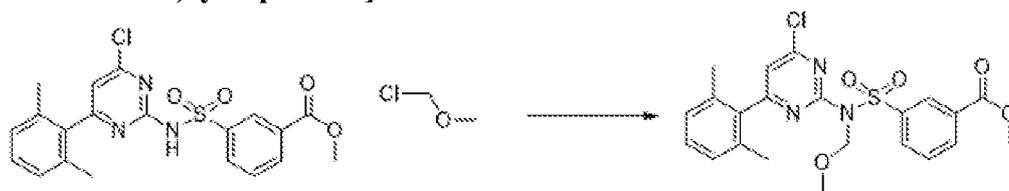
3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[[3-

(гидроксиметил)циклобутил]амино]-4-метилпентокси]пиримидин-2-

ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (20 мг, 0,03230 ммоль) с НАТУ (примерно 15,97 мг, 0,04199 ммоль) в ДМФА (1 мл) и добавляли DIPEA (примерно 20,87 мг, 28,13 мкл, 0,1615 ммоль). Затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[3-(гидроксиметил)циклобутил]-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (отдельный изомер с неизвестной конфигурацией циклобутана, 2 мг, 11%). ИЭР-МС m/z расчет 564,24066, эксперимент 565,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,51 минуты; способ ЖХ А.

Пример 35: Получение соединения 41

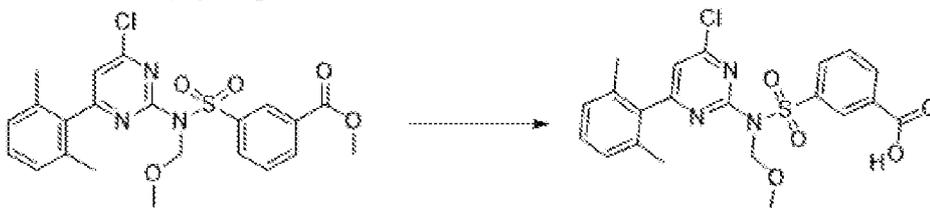
Стадия 1: метил-3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил](метоксиметил)сульфамоил]бензоат



[00289] В раствор метил-3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоата (68,5 г, 158,60 ммоль) в ДМФА (400 мл) при 0°C добавляли карбонат калия (44 г, 318,37 ммоль) и хлор(метокси)метан (13,992 г, 13,2 мл, 173,78 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду (800 мл) и экстрагировали продукт ДХМ (3×150 мл). Промывали объединенные органические слои смесью 1:1 воды и солевого раствора (4×200 мл), а затем солевым раствором (1×150 мл). Сушили полученные объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Получали метил-3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил](метоксиметил)сульфамоил]бензоат (80,4 г, 90%) в виде коричневого маслянистого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 475,09686, эксперимент 476,2 (M+1)⁺; время удерживания:

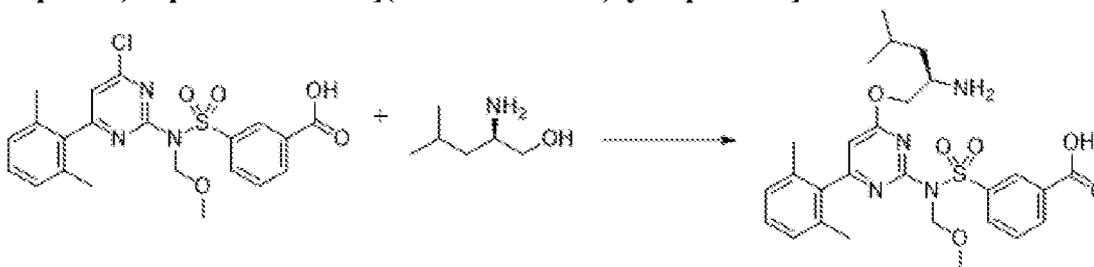
2,06 минуты; способ ЖХ Х.

Стадия 2: 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил](метоксиметил)сульфамоил]бензойная кислота



[00290] Обрабатывали смесь метил-3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил](метоксиметил)сульфамоил]бензоата (47,89 г, 80,698 ммоль) в ТГФ (475 мл) и воде (475 мл) гидратом гидроксида лития (5,07 г, 120,82 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Удаляли основную часть ТГФ при пониженном давлении и подкисляли оставшийся водный слой до pH примерно 2-3 при помощи 1н. водной HCl (250 мл). Экстрагировали продукт этилацетатом (3×450 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Дважды растирали полученное клейкое твердое вещество в этилацетате (100 мл и 75 мл) с получением 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил](метоксиметил)сульфамоил]бензойной кислоты (26,045 г, 65%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,37 (ушир.s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,20-8,10 (m, 2H), 7,61 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,10 (d, J=7,6 Гц, 2H), 5,61 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,84 (s, 6H). ИЭР-МС m/z расчет. 461,0812, эксперимент 462,1 (M+1) $^+$; время удерживания: 4,32 минуты; способ ЖХ Y.

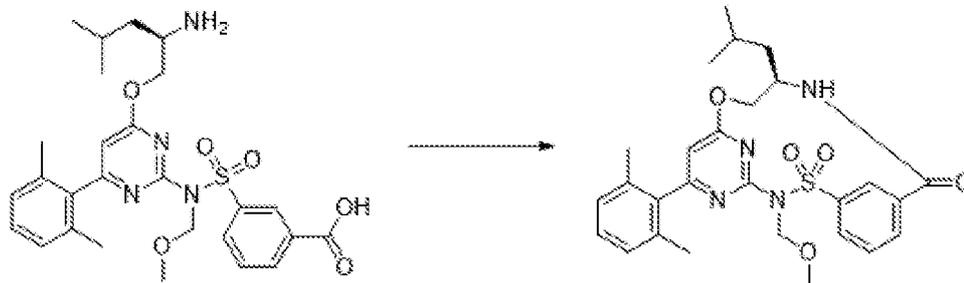
Стадия 3: 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил](метоксиметил)сульфамоил]бензойная кислота



[00291] В реакционной пробирке смешивали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил](метоксиметил)сульфамоил]бензойную кислоту (2,6 г, 5,629 ммоль), (2R)-2-амино-4-метилпентан-1-ол (725 мкл, 5,673 ммоль) и *tert*-бутоксид натрия (1,75 г, 18,21 ммоль) в ТГФ (7 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом и промывали 1М раствором HCl. Дополнительно промывали органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Перекристаллизовывали неочищенное вещество из этилацетата с получением продукта, 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил](метоксиметил)сульфамоил]бензойной кислоты

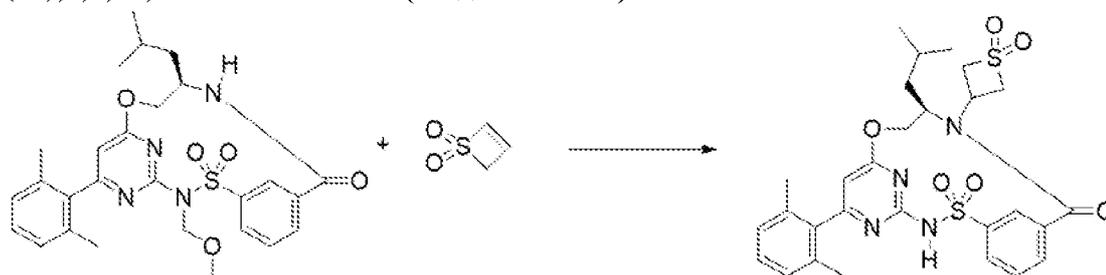
(гидрохлоридная соль) (1,95 г, 60%), в виде белого твердого вещества; ИЭР-МС m/z расчет 542,2199, эксперимент 543,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,4 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 4: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-3-(метоксиметил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00292] Растворяли 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил](метоксиметил)сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (797 мг, 1,376 ммоль) в ДМФА (6 мл) и добавляли в раствор НАТУ (640,2 мг, 1,684 ммоль) и триэтиламина (766 мкл, 5,496 ммоль) в ДМФА (7 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 20 минут. Выливали реакционную смесь в воду (20 мл) и собирали полученное твердое вещество фильтрованием. Растворяли твердые вещества в этилацетате и промывали 1М раствором HCl, затем соевым раствором. Сушили органический слой над сульфатом натрия и упаривали с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-3-(метоксиметил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (720 мг, 100%); ИЭР-МС m/z расчет 524,20935, эксперимент 525,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,77 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 5: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(1,1-диоксотиеган-3-ил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 41)

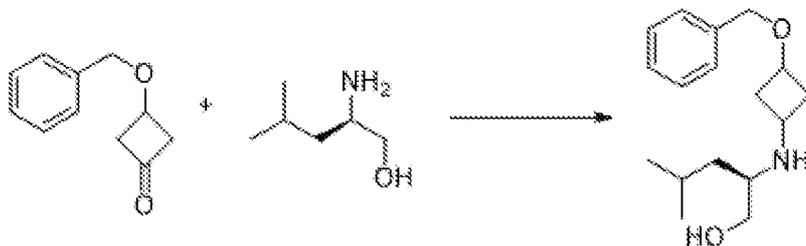


[00293] Смешивали (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-3-(метоксиметил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (10 мг, 0,01906 ммоль) с 1,1-диоксидом 2H-тиета (3 мг, 0,02881 ммоль) и карбонатом калия (4 мг, 0,02894 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) и перемешивали в течение двух часов при комнатной температуре. Добавляли дополнительную порцию гидроксида натрия (1,3 мг, 0,03250 ммоль). Через одну минуту гасили реакцию 1М HCl, затем экстрагировали 3х этилацетатом. Промывали

объединенные органические слои соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Растворяли полученный продукт в ДХМ (0,3 мл) и добавляли ТФУК (0,3 мл, 3,894 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут при комнатной температуре. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и растворяли полученное неочищенное вещество в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% АСН в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(1,1-диоксотетан-3-ил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она. ИЭР-МС m/z расчет 584,17633, эксперимент 585,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,5 минуты; способ ЖХ А.

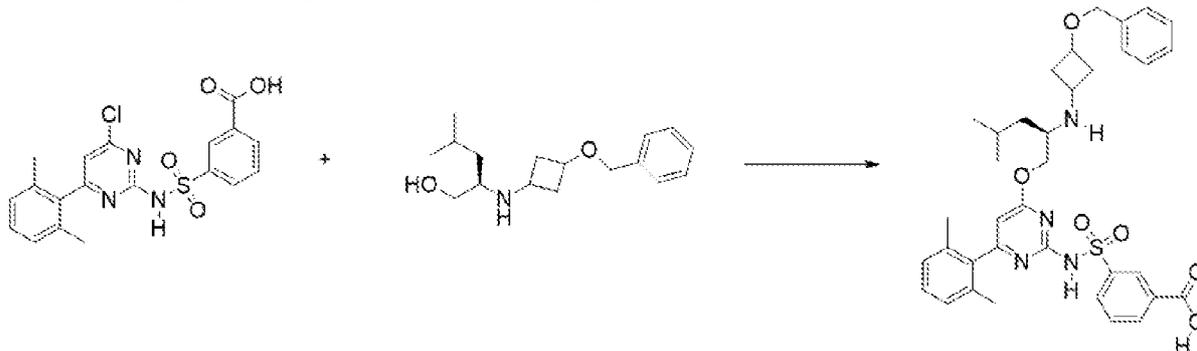
Пример 36: Получение соединения 42

Стадия 1: (2R)-2-[(3-бензилоксициклобутил)амино]-4-метилпентан-1-ол



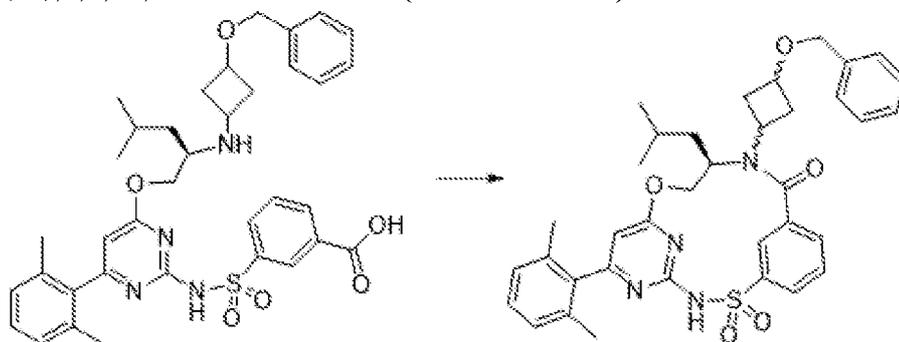
[00294] В раствор (2R)-2-амино-4-метилпентан-1-ола (2,0 г, 17,066 ммоль) в безводном ДХЭ (25 мл) добавляли 3-бензилоксициклобутанон (2,389 г, 13,558 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. В реакционную смесь добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,32 г, 29,820 ммоль), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Выливали реакционную смесь в 2 н. карбонат натрия (30 мл). Экстрагировали реакционную смесь ДХМ (3×30 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей метанола в ДХМ (забуференных 0,2% гидроксидом аммония) с получением (2R)-2-[(3-бензилоксициклобутил)амино]-4-метилпентан-1-ола (3,379 г, 69%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 277,2042, эксперимент 278,3 (M+1)⁺; время удерживания: 3,68 минуты; способ ЖХ S.

Стадия 2: 3-[[4-[(2R)-2-[(3-бензилоксициклобутил)амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00295] В 250 мл колбе в перемешиваемый раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (5,61 г, 13,43 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) добавляли раствор (2R)-2-[(3-бензилоксициклобутил)амино]-4-метилпентан-1-ола (гидрохлоридная соль) (4,25 г, 13,54 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл). Перемешивали гетерогенную смесь в течение 5 минут, продувая азотом, с получением однородной похожей на молоко эмульсии. В эмульсию за один раз добавляли *трет*-бутоксид натрия (6,46 г, 67,22 ммоль). Перемешивали реакцию смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Разделяли реакцию смесь в этилацетате (150 мл) и ледяной хлороводородной кислоте (82 мл, 1 М, 82,00 ммоль) (рН составлял примерно 2). Повторно экстрагировали водный слой этилацетатом (2×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, 3-[[4-[(2R)-2-[(3-бензилоксициклобутил)амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (9,401 г, 101%), в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 658,28253, эксперимент 659,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,36 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 3: (11R)-12-(3-бензилоксициклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 42)

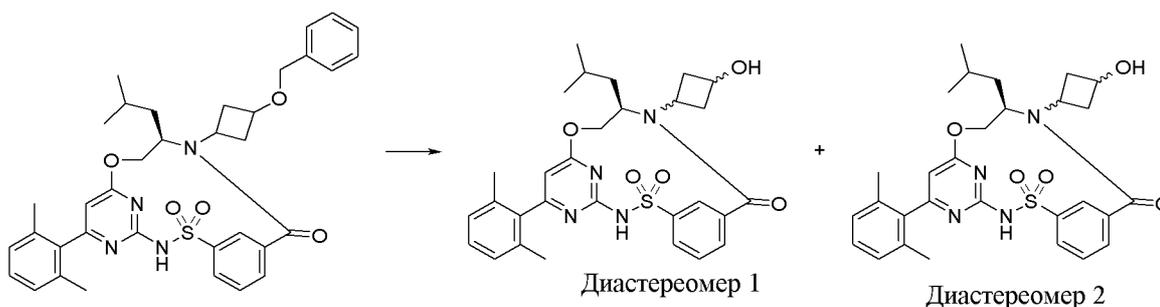


[00296] В 500 мл колбе в перемешиваемый раствор 3-[[4-[(2R)-2-[(3-бензилоксициклобутил)амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (9,40 г, 13,52 ммоль) в безводном ДМФА (175 мл) добавляли [диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метил]ен]диметиламмоний (гексафторфосфатный ион) (5,71 г, 15,02 ммоль) (НАТУ) и DIEA (12,0 мл, 68,89 ммоль) в указанном порядке при 0-5°C (баня лед-вода) в атмосфере азота. Перемешивали реакцию смесь при указанной температуре в течение 30 минут, затем удаляли баню и оставляли нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания в течение ночи (общая продолжительность 15 часов) удаляли ДМФА при пониженном давлении. Выливали концентрированную реакцию смесь в перемешиваемый раствор ледяной воды (150 мл) и хлороводородной кислоты (80 мл, 1,0 М, 80,00 ммоль). Перемешивали смесь в течение 20 минут и собирали полученное

розоватое твердое вещество вакуумным фильтрованием. Растворяли твердое вещество в этилацетате (100 мл) и промывали 1 М HCl (100 мл), соевым раствором (100 мл), затем сушили над сульфатом натрия и упаривали. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле (330 г колонка), элюируя 0-5% смесями метанола в дихлорметане в течение 30 минут, с получением, в виде розового твердого вещества, (11R)-12-(3-бензилоксициклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (7,36 г, 85%). Отдельный изомер с неизвестной син-/анти-конфигурацией. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,00 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,68 (dtt, J=7,4, 5,1, 2,4 Гц, 2H), 7,36 (d, J=4,2 Гц, 4H), 7,30 (dd, J=5,0, 3,7 Гц, 1H), 7,25 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,15 (dd, J=10,7, 4,2 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,31 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,81 (dd, J=13,5, 6,5 Гц, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,63-3,51 (m, 1H), 2,96 (q, J=11,1 Гц, 2H), 2,46 (dd, J=7,2, 3,7 Гц, 1H), 2,04-1,91 (m, 6H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,29 (ddd, J=9,3, 6,6, 3,2 Гц, 1H), 1,18-1,13 (m, 1H), 0,89 (dq, J=11,5, 6,1, 5,3 Гц, 1H), 0,74 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,22 (d, J=6,4 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет. 640,2719, эксперимент 641,1 (M+1)⁺; время удерживания: 2,08 минуты; способ ЖХ А.

Пример 37: Получение соединения 43 и соединения 44

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(3-гидроксициклобутил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, диастереомер 1 (соединение 43), и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(3-гидроксициклобутил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, диастереомер 2 (соединение 44)

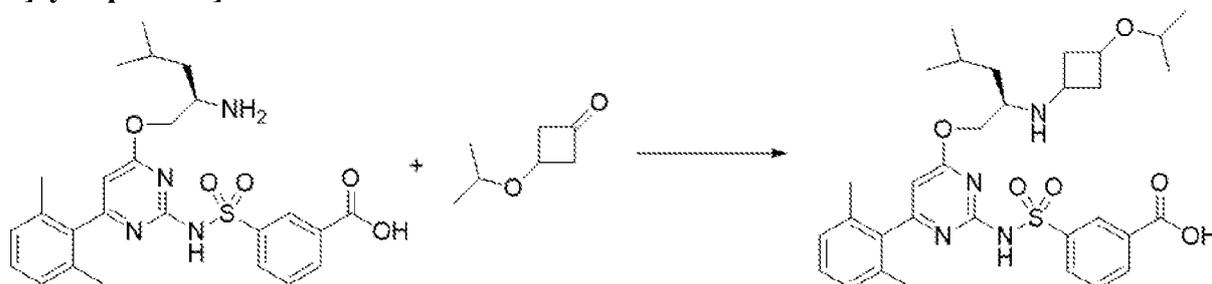


[00297] Растворяли (11R)-12-(3-бензилоксициклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (5 мг, 0,007803 ммоль) в метаноле (1 мл), добавляли дигидроксипалладий (2 мг, 0,002848 ммоль) и продували реакционный сосуд азотом. Барботировали газообразный водород через реакционную смесь из баллона в течение 1 часа. Затем продували реакционную смесь азотом, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN с модификатором HCl, цикл 30 минут) с получением, по отдельности, двух предполагаемых изомеров с разной относительной стереохимией циклобутана (с неизвестной син- и анти-конфигурацией), (11R)-6-(2,6-

диметилфенил)-12-(3-гидроксициклобутил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (1,2 мг, 28%), диастереомер 1; ИЭР-МС m/z расчет 550,225, эксперимент 551,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,44 минуты (пик 1), способ ЖХ А; и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(3-гидроксициклобутил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (2,2 мг, 51%), диастереомер 2, ИЭР-МС m/z расчет 550,225, эксперимент 551,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,51 минуты (пик 2); способ ЖХ А.

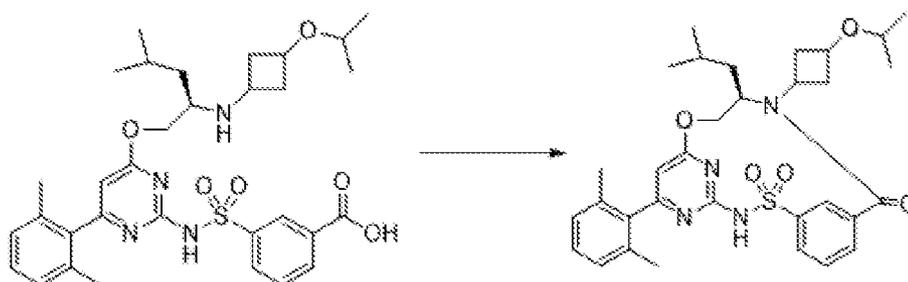
Пример 38: Получение соединения 45, соединения 46 и соединения 47

Стадия 1: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[(3-изопропоксициклобутил)амино]-4-метилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



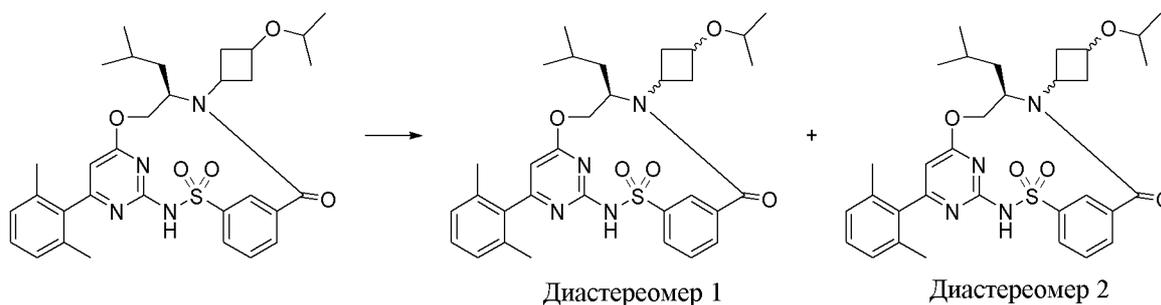
[00298] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (98,6 мг, 0,1843 ммоль), 3-изопропоксициклобутанон (31,5 мг, 0,2458 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (104,5 мг, 0,5531 ммоль) в ДХМ (0,3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Разбавляли реакцию смесь метанолом (0,7 мл) и ДМСО (2 мл), фильтровали и очищали путем ЖХ/МС с градиентом 1-99% смесей ацетонитрила в 5 mM водной HCl с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[(3-изопропоксициклобутил)амино]-4-метилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (38,3 мг, 32%); ИЭР-МС m/z расчет 610,28253, эксперимент 611,4 (M+1)⁺; время удерживания: 0,51 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(3-изопропоксициклобутил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 47)



[00299] Смешивали 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[(3-изопропоксициклобутил)амино]-4-метилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (38,3 мг, 0,05918 ммоль), НАТУ (27 мг, 0,07101 ммоль) и триэтиламин (29,68 мкл, 0,2129 ммоль) в ДМФА (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Фильтровали реакцию смесь и очищали путем ЖХ/МС с градиентом 1-99% смесей ацетонитрила в 5 мМ водной HCl с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(3-изопропоксициклобутил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (22,2 мг, 53%); ИЭР-МС m/z расчет 592,2719, эксперимент 593,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,98 минуты (способ ЖХ А).

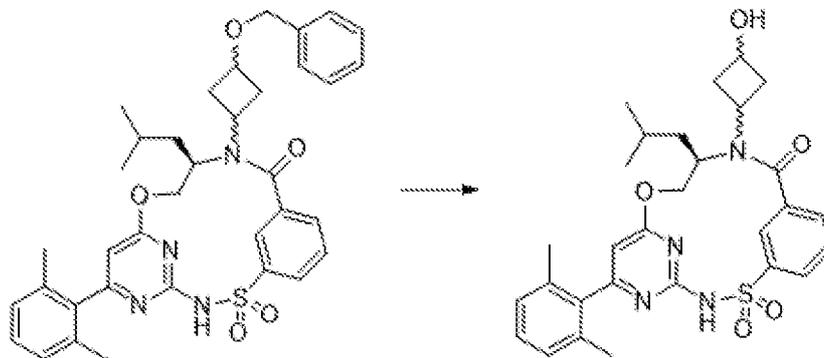
Стадия 3: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(3-изопропоксициклобутил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, диастереомер 1 (соединение 45), и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(3-изопропоксициклобутил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, диастереомер 2 (соединение 46)



[00300] Разделяли (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(3-изопропоксициклобутил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (20 мг, 0,03374 ммоль) путем СФХ на колонке Chiral Pak AS-H (250×21,2 мм, 5 мкм) при 40°C, подвижная фаза: 14% MeOH (без модификатора), 86% CO₂, расход 70 мл/мин, концентрация 24 мг/мл, объем пробы 500 мкл, 158 бар (15,8 МПа), 210 нм. Выделяли два изомера: Пик 1, диастереомер 1, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(3-изопропоксициклобутил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (2,9 мг, 15%); ИЭР-МС m/z расчет 592,2719, эксперимент 593,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,07 минуты (способ ЖХ А), и пик 2, диастереомер 2, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(3-изопропоксициклобутил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (14,8 мг, 74%); ИЭР-МС m/z расчет 592,2719, эксперимент 593,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,06 минуты (способ ЖХ А).

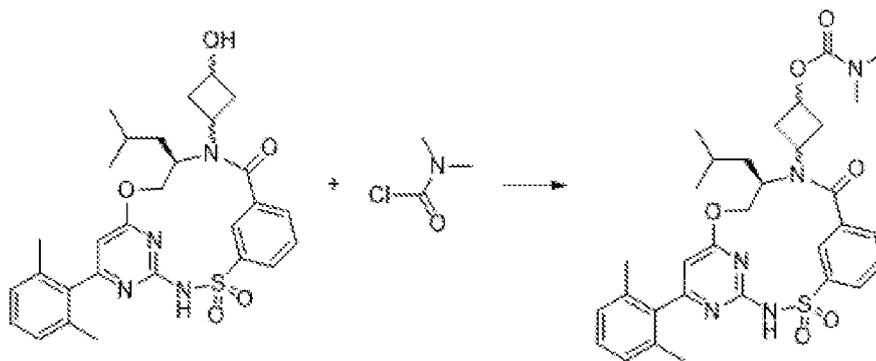
Пример 39: Получение соединения 48

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(3-гидроксициклобутил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он



[00301] В 250 мл 3-горлой колбе продували перемешиваемый раствор (11R)-12-(3-бензилоксициклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (7,0 г, 10,92 ммоль) в безводном метаноле (100 мл) азотом в течение 10 минут. Осторожно добавляли гидроксид палладия (1,50 г, 20% (масс./масс.), 2,136 ммоль) и снова вакуумировали реакционный сосуд и заново наполняли азотом (дважды). Затем подключали наполненный газообразным водородом баллон и продолжали перемешивать при температуре окружающей среды в течение 5 часов. Добавляли дополнительную порцию гидроксида палладия (1,50 г, 20% (масс./масс.), 2,136 ммоль) в атмосфере азота и повторяли описанную выше процедуру продувки. Через 8 часов добавляли новую порцию гидроксида палладия (1,50 г, 20% (масс./масс.), 2,136 ммоль) и продолжали перемешивать в течение ночи (всего 24 часа). Вакуумировали колбу и повторно наполняли азотом и добавляли воду (5 мл), и перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут, фильтровали темную реакционную смесь через подложку с Целитом и дополнительно промывали осадок на фильтре метанолом. Концентрировали фильтраты при пониженном давлении с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(3-гидроксициклобутил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (5,87 г, 98%) беловатого цвета. ИЭР-МС m/z расчет 550,225, эксперимент 551,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,53 минуты; способ ЖХ А.

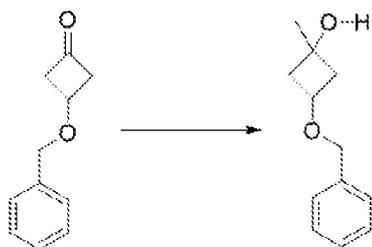
Стадия 2: [3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]-N, N-диметилкарбамат (соединение 48)



[00302] Смешивали (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(3-гидроксициклобутил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (10 мг, 0,01816 ммоль) с NaH (6 мг, 0,1500 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) и добавляли N, N-диметилкарбамоилхлорид (8 мг, 0,07439 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем гасили реакцию несколькими каплями 1M HCl, разбавляли метанолом, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут). Захватывалось небольшое количество неосновного циклобутилсодержащего стереоизомера, и повторно очищали продукт путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением [3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]-N, N-диметилкарбамата (4,2 мг, 37%) в виде белого порошка. ИЭР-МС m/z расчет 621,2621, эксперимент 622,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,73 минуты (способ ЖХ А).

Пример 40: Получение соединения 49 и соединения 50

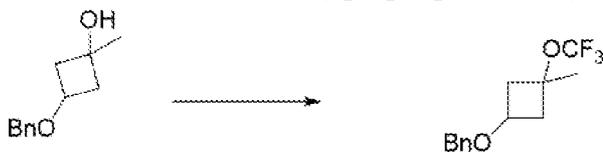
Стадия 1: 3-бензилокси-1-метилциклобутанол



[00303] Растворяли 3-бензилоксициклобутанон (503 мг, 2,8545 ммоль) в диэтиловом эфире (1,4 мл), затем по каплям добавляли 3M бромид метилмагния в диэтиловом эфире (1,40 мл, 3 M, 4,2000 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение часа, затем охлаждали до 0°C и гасили реакцию хлоридом аммония (5 мл). Разбавляли смесь EtOAc (5 мл) и разделяли слои. Еще 2 раза экстрагировали водный слой EtOAc (2×5 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Наносили остаток в сухом виде в силикагель и очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-30% смесей EtOAc в гексанах с получением 3-бензилокси-1-метилциклобутанола (283 мг, 46%) в виде бесцветного маслянистого вещества, представлявшего собой смесь 1:1 изомеров. ¹H ЯМР (250 МГц,

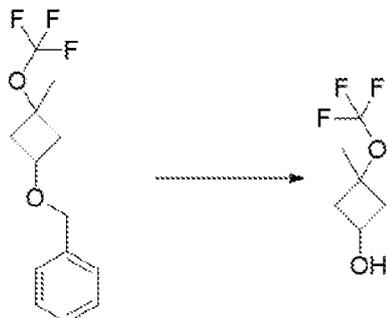
ДМСО- d_6) δ 7,40-7,24 (m, 5H), 4,40-4,29 (m, 2H), 2,33-2,12 (m, 2H), 2,02-1,84 (m, 2H), 1,15 и 1,28 (два s, всего 3H).

Стадия 2: [3-метил-3-(трифторметокси)циклобутокси]метилбензол



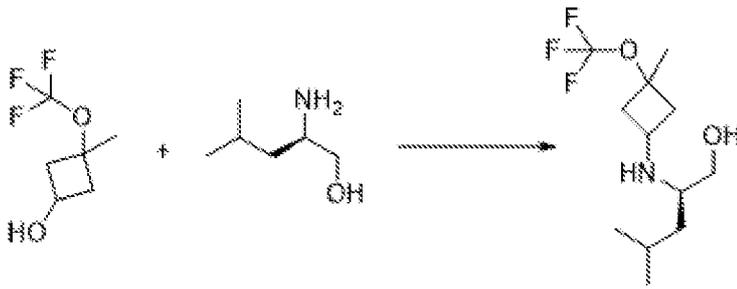
[00304] Растворяли 3-бензилокси-1-метилциклобутанол (9,23 г, 48,009 ммоль) в этилацетате (325 мл), затем добавляли трифлат серебра (37,05 г, 144,20 ммоль), Selectfluor (25,61 г, 72,292 ммоль) и фторид калия (11,02 г, 189,68 ммоль). Продували сосуд азотом и добавляли 2-фторпиридин (14,100 г, 12,5 мл, 145,23 ммоль) и трифторметилтриметилсилан (20,683 г, 21,5 мл, 145,46 ммоль). Оставляли смесь перемешиваться на 3 дня при комнатной температуре в атмосфере азота. Фильтровали смесь через подложку с Целитом и наносили в сухом виде в силикагель и очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-30% смесей этилацетата в гексанах. Собирали соответствующие фракции с получением [3-метил-3-(трифторметокси)циклобутокси]метилбензола (2,58 г, 19%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 7,47-7,16 (m, 5H), 4,43 (s, 2H), 3,77 (p, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,49 (d, $J=6,3$ Гц, 4H), 1,50 (s, 3H). Примечание: Пик при 5,30 относится к ДХМ

Стадия 3: 3-метил-3-(трифторметокси)циклобутанол



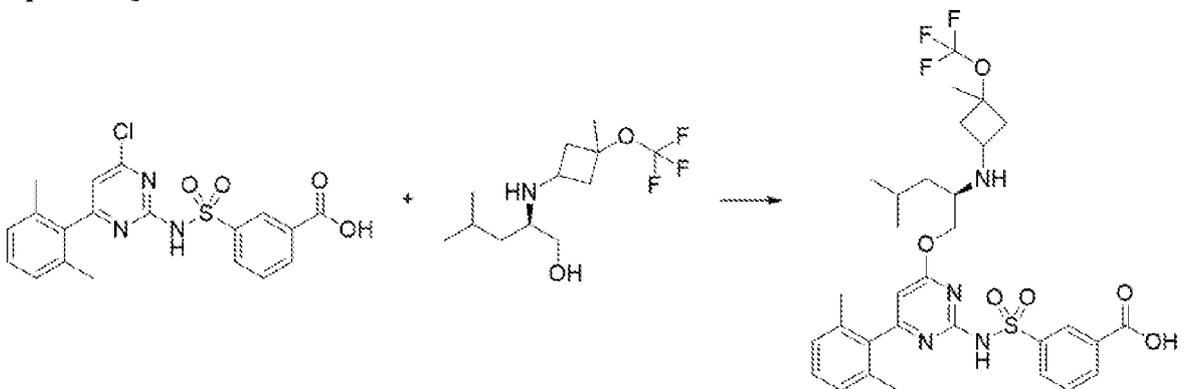
[00305] Растворяли [3-метил-3-(трифторметокси)циклобутокси]метилбензол (635 мг, 2,4399 ммоль) в метилацетате (15,875 мл) и добавляли Pd/C (683 мг, 10% (масс./масс.), 0,6418 ммоль). Помещали реакционную смесь в атмосферу водорода (баллон) и оставляли перемешиваться на 48 часов. Добавляли целит и отфильтровывали твердые вещества, и промывали диэтиловым эфиром. Концентрировали фильтрат с получением 3-метил-3-(трифторметокси)циклобутанола (364,5 мг, 79%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 4,04 (p, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,67-2,49 (m, 2H), 2,49-2,32 (m, 2H), 1,87 (ушир.s, 1H), 1,55-1,42 (m, 3H).

Стадия 4: (2R)-4-метил-2-[[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]амино]пентан-1-ол



[00306] В раствор 3-метил-3-(трифторметокси)циклобутанола (100 мг, 0,5878 ммоль) и пиридина (119 мг, 1,5044 ммоль) в безводном ДХМ (1 мл) добавляли трифторметилсульфонил-трифторметансульфонат (270 мг, 0,9570 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь гексаном (5 мл) и промывали раствор 10% HCl (2 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (2 мл) и солевым раствором (2 мл). Сушили раствор над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме на бане при комнатной температуре с получением неочищенного трифлата. Растворяли полученный продукт и (2R)-2-амино-4-метилпентан-1-ол (93 мг, 0,7936 ммоль) в MeCN (1 мл). В реакционную смесь добавляли 4 Å молекулярные сита (50 мг) и карбонат калия (398 мг, 2,8798 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Нагревали реакционную смесь до 80°C в течение 1 часа, а затем отфильтровывали молекулярные сита через подложку с Целитом. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата с получением (2R)-4-метил-2-[[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]амино]пентан-1-ола (113,5 мг, 65%) в виде светло-желтого твердого вещества (смесь диастереомеров), ИЭР-МС m/z расчет 269,1603, эксперимент 270,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,19 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 5: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-[[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]амино]пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота

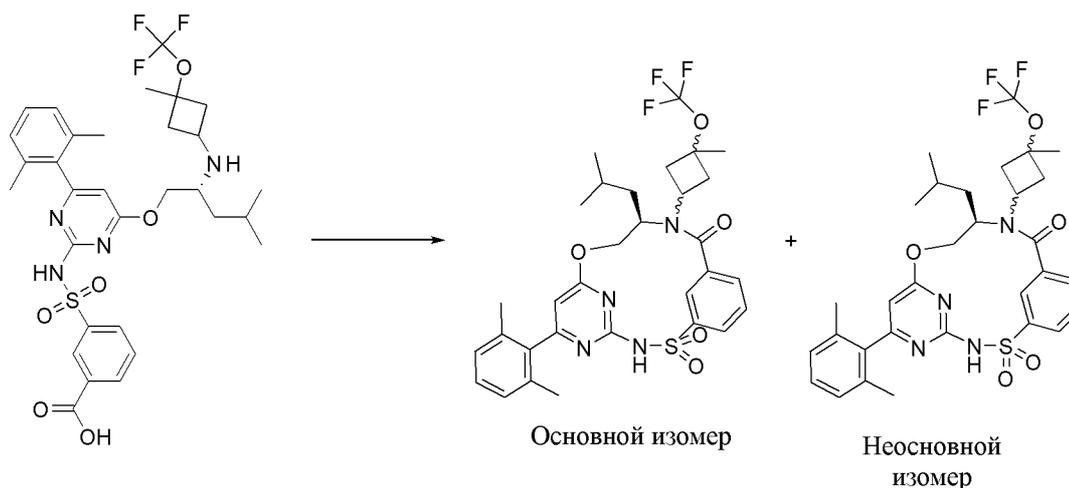


[00307] Растворяли (2R)-4-метил-2-[[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]амино]-пентан-1-ол (171 мг, 0,6699 ммоль) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (313 мг, 0,7490 ммоль) в ТГФ (9 мл), затем добавляли *трет*-бутоксид натрия (654 мг, 6,8052 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Гасили

реакцию 2М НСl (12 мл), затем трижды экстрагировали СНCl₃ (3х 10 мл). Промывали органические слои солевым раствором (12 мл), затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Смешивали неочищенный остаток с неочищенным продуктом другой реакционной смеси и очищали с использованием 0-10% смесей MeOH в ДХМ с получением

3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-[[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]амино]пентокси]-пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (337,8 мг, скорректированный выход 66%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 650,2386, эксперимент 651,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,77 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 6: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, основной изомер (соединение 49), и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, неосновной изомер (соединение 50)



[00308] Растворяли 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-[[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]амино]пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (417,8 мг, 0,6421 ммоль) в ДМФА (7 мл) и добавляли DIPEA (408,10 мг, 0,55 мл, 3,1576 ммоль). Затем по каплям добавляли раствор NATU (349 мг, 0,9179 ммоль) в ДМФА (7 мл) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи, а затем гасили реакцию, добавляя солевой раствор (60 мл). Трижды экстрагировали водный слой EtOAc (3×20 мл). Промывали органический слой 4 раза солевым раствором (4×10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Наносили неочищенный остаток в сухом виде в силикагель и очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-10% смесей MeOH в ДХМ. Собирали соответствующие фракции и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием 0-100% смесей ацетонитрила в воде (забуференных 0,1% ТФУК) с получением двух диастереомеров (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[3-метил-3-

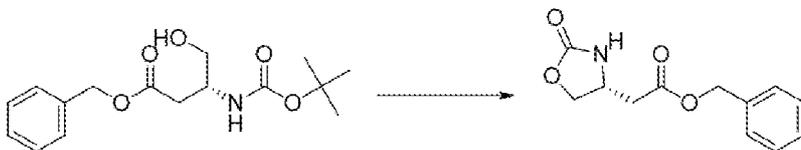
(трифторметокси)циклобутил]-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (160 мг, 37%) и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она в виде бежевых твердых веществ.

[00309] Неосновной изомер (11,4 мг, 3%): ИЭР-МС m/z расчет 632,228, эксперимент 633,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,02 минуты; способ ЖХ W. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,45 (s, 1H), 7,92 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,80-7,60 (m, 2H), 7,27 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,15 (dd, J=10,7, 4,3 Гц, 1H), 4,41 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,92-3,64 (m, 3H), 3,64-3,53 (m, 2H), 2,43-2,26 (m, 2H), 1,98 (s, 6H), 1,66 (s, 3H), 1,32-1,21 (m, 1H), 1,16 (t, J=13,5 Гц, 1H), 0,78-0,68 (m, 3H), 0,21 (d, J=6,3 Гц, 3H)

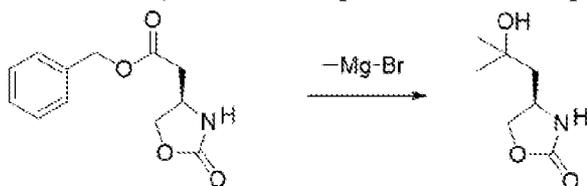
[00310] Основной изомер (160 мг, 37%): ИЭР-МС m/z расчет 632,228, эксперимент 633,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,16 минуты; способ ЖХ W. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,44 (s, 1H), 7,92 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,78-7,61 (m, 2H), 7,27 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,14 (dd, J=10,7, 4,3 Гц, 1H), 4,40 (t, J=11,1 Гц, 1H), 4,25 (p, J=8,9 Гц, 1H), 3,74 (td, J=11,1, 9,4, 5,5 Гц, 2H), 3,20 (ddd, J=11,7, 8,5, 2,6 Гц, 2H), 2,65 (dddd, J=42,7, 13,0, 9,0, 4,1 Гц, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,74 (d, J=1,8 Гц, 3H), 1,60 (ddd, J=13,8, 10,7, 2,7 Гц, 1H), 1,32-1,12 (m, 2H), 0,73 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,21 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 41: Получение соединения 51

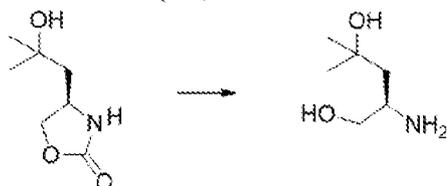
Стадия 1: бензил-2-[(4R)-2-оксооксазолидин-4-ил]ацетат



[00311] В раствор бензил-(3R)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-гидроксibuтаноата (27,8 г, 89,864 ммоль) бензил-(3R)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-гидроксibuтаноата (27,8 г, 89,864 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (250 мл) добавляли пиридин (65,526 г, 67 мл, 828,40 ммоль) и охлаждали смесь до 0-5°C. Добавляли ангидрид *n*-толуолсульфокислоты (32,263 г, 98,850 ммоль) и нагревали смесь до комнатной температуры, и перемешивали в течение 2 часов, а затем нагревали до 90°C в течение 2 часов. Охлаждали смесь, разбавляли дихлорметаном (500 мл) и промывали 1н. HCl (3×200 мл). Повторно экстрагировали объединенные водные слои дихлорметаном (2×150 мл). Сушили объединенные органические слои сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (330 г) с градиентом 20%-100% смесей этилацетата в гептане с получением энантиомерно чистого бензил-2-[(4R)-2-оксооксазолидин-4-ил]ацетата (18,11 г, 86%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,44-7,31 (m, 5H), 5,58 (ушир.s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,56 (t, J=8,6 Гц, 1H), 4,25 (qd, J=7,0, 5,9 Гц, 1H), 4,06 (dd, J=8,9, 5,7 Гц, 1H), 2,76-2,63 (m, 2H). ИЭР-МС m/z расчет 235,0845, эксперимент 236,2 ($M+1$)⁺, 471,2 ($2M+H$)⁺; время удерживания: 1,49 минуты; способ ЖХ X.

Стадия 2: (4R)-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)оксазолидин-2-он

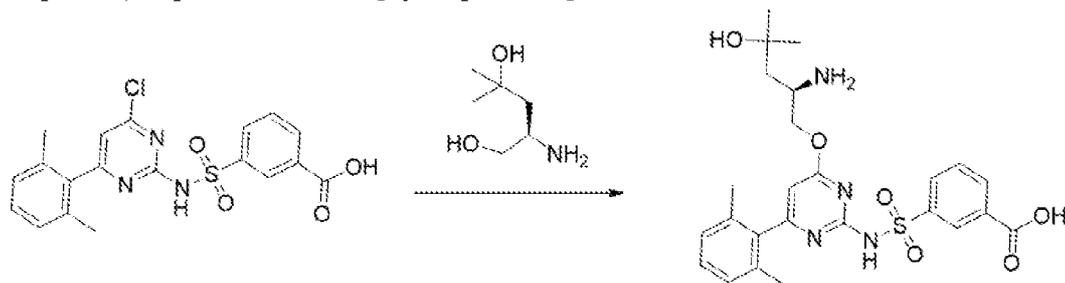
[00312] В смесь толуола (150 мл) и ТГФ (150 мл) добавляли бром(метил)магний в диэтиловом эфире (105 мл, 3 M, 315,00 ммоль) при -20°C . Затем по каплям добавляли теплый раствор бензил-2-[(4R)-2-оксооксазолидин-4-ил]ацетата (18,1 г, 76,944 ммоль) в ТГФ (80 мл), поддерживая температуру ниже -10°C . Нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Добавляли смесь через канюлю в раствор уксусной кислоты (85 мл) в воде (440 мл) при 0°C . Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Разделяли слои. Насыщали водный слой соевым раствором (200 мл) и дополнительно экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (3×250 мл) и смесью этанол/хлороформ (1/2, 3×330 мл). Сушили объединенные органические экстракты над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Упаривали остаток совместно с гептанами (4×100 мл). Очищали неочищенное вещество двумя равными партиями путем флэш-хроматографии (330 г), элюируя 6% изопропанолом в дихлорметане), с получением (4R)-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)оксазолидин-2-она (8,88 г, 69%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,36 (s, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,00-3,91 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,10 (s, 6H). ИЭР-МС m/z расчет 159,0895, эксперимент 160,2 ($\text{M}+1$) $^+$; время удерживания: 0,77 минуты, способ ЖХ X.

Стадия 3: (2R)-2-амино-4-метилпентан-1,4-диол

[00313] Перемешивали смесь (4R)-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)оксазолидин-2-она (904 мг, 4,2592 ммоль) и октагидрата гидроксида бария (4,03 г, 12,775 ммоль) в этаноле (20 мл) и воде (20 мл) при $90-95^{\circ}\text{C}$ в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли сухой лед (~ 7 г) и интенсивно перемешивали смесь в течение 2 дней. Фильтровали суспензию через подложку с Целитом и промывали этанолом (20 мл). Разбавляли фильтрат толуолом и концентрировали при пониженном давлении с получением (2R)-2-амино-4-метилпентан-1,4-диола (780 мг), который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 5,12 (ушир.s, 2H), 3,30-3,16 (m, 2H), 2,94 (dd, $J=9,0, 3,4$ Гц, 1H), 1,83 (s, 2H), 1,49-1,40 (m, 1H), 1,33-1,21 (m, 1H), 1,11 (d, $J=11,0$ Гц, 6H). ИЭР-МС m/z расчет 133,1103, эксперимент 134,4 ($\text{M}+1$) $^+$; время удерживания: 0,21 минуты, способ ЖХ X.

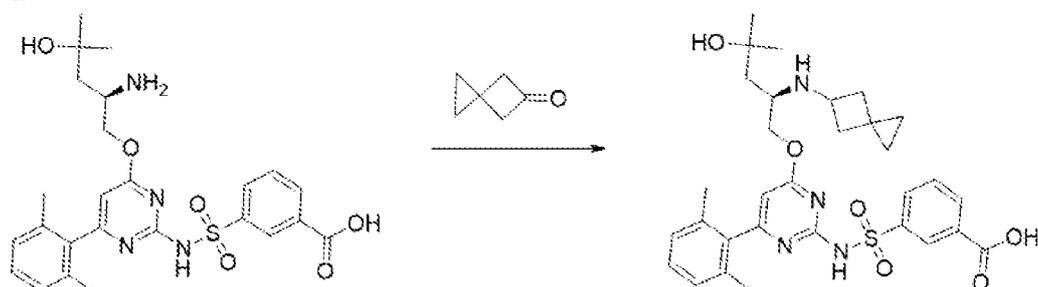
Стадия 4: 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-гидрокси-4-метилпентокси]-6-(2,6-

диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00314] В раствор (2R)-2-амино-4-метилпентан-1,4-диола (567 мг, 4,2571 ммоль) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (1,5 г, 3,5897 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) медленно добавляли *трет*-бутоксид натрия в тетрагидрофуране (7,2 мл, 2 М, 14,400 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение одного часа. Разделяли реакционную смесь в этилацетате (30 мл) и 1 н. хлороводородной кислоте (30 мл). Экстрагировали водную фазу этилацетатом (2×20 мл) и 2-метилтетрагидрофураном (4×30 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Растирали остаток с этилацетатом (20 мл), отфильтровывали осадок и промывали этилацетатом (2×10 мл). Дополнительно сушили продукт в вакууме с получением 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-гидрокси-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (1,62 г, 80%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,07 (ушир.с, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (d, J=7,8 Гц, 2H), 8,10-8,01 (m, 3H), 7,70 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,32-7,22 (m, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,29 (ушир.с, 1H), 5,13 (ушир.с, 1H), 4,36 (dd, J=11,5, 2,9 Гц, 1H), 4,18 (dd, J=11,4, 7,7 Гц, 1H), 3,83-3,70 (m, 1H), 2,02 (s, 6H), 1,71 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,24 (m, 6H). ИЭР-МС m/z расчет 514,1886, эксперимент 515,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,3 минуты, способ ЖХ X.

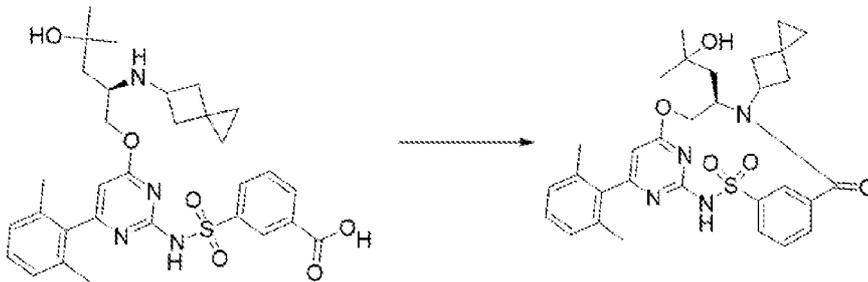
Стадия 5: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-гидрокси-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00315] Перемешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-гидрокси-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (50 мг, 0,0972 ммоль), спиро[2.3]гексан-5-он (16 мг, 0,1664 ммоль) и уксусную кислоту (2 мг, 0,0019 мл, 0,0333 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) и метаноле (0,7 мл, для повышения растворимости исходного вещества) в течение 30 минут, а затем в раствор добавляли цианоборгидрид натрия (22 мг, 0,3501 ммоль), после чего перемешивали при комнатной температуре в

течение ночи. Добавляли дополнительную порцию спиро[2.3]гексан-5-она (10 мг, 0,1040 ммоль), перемешивали в течение 1 часа, а затем добавляли цианоборгидрид натрия (22 мг, 0,3501 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться на 2 часа. Добавляли дополнительную порцию спиро[2.3]гексан-5-она (10 мг, 0,1040 ммоль), а затем оставляли перемешиваться на 1 час, после этого добавляли цианоборгидрид натрия (110 мг, 1,7504 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре на ночь. Разделяли реакционную смесь в этилацетате (50 мл) и насыщенном водном хлориде аммония (20 мл). Отделяли водную фазу и промывали этилацетатом (20 мл). Объединяли органические фазы, промывали солевым раствором (10 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-гидрокси-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (66 мг, 114%) в виде прозрачного маслянистого вещества; ИЭР-МС m/z расчет 594,2512, эксперимент 595,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,41 минуты, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Способ ЖХ X.

Стадия 6: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 51)

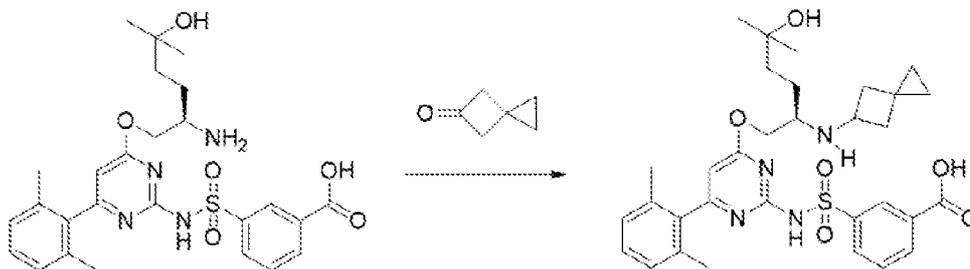


[00316] В раствор 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-гидрокси-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (110 мг, 0,1850 ммоль) и триэтиламина (72,600 мг, 0,1 мл, 0,7175 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) и этилацетате (5,5 мл), перемешиваемый при 0°C, по каплям добавляли ТЗР (50% в этилацетате) (106,90 мг, 200 мкл, 0,1680 ммоль) и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры в течение 1 часа. Добавляли дополнительную порцию триэтиламина (145,20 мг, 0,2 мл, 1,4349 ммоль), а затем ТЗР (50% в этилацетате) (267,25 мг, 0,5 мл, 0,4200 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и оставляли полученный неочищенный остаток в насосе глубокого вакуума на 1 час, затем непосредственно вводили в колонку и очищали путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием 0,5-100% ацетонитрила в воде. Объединяли чистые фракции и концентрировали в лиофилизаторе с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (18 мг, 17%) в

виде белого рыхлого твердого вещества ^1H ЯМР (проводили при 80°C) (400 МГц, DMSO-d_6 , 80°C) δ 8,44 (s, 1H), 7,95-7,82 (m, 1H), 7,73-7,56 (m, 2H), 7,29-7,17 (m, 1H), 7,10 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,13 (dd, $J=10,6, 4,5$ Гц, 1H), 4,34-4,15 (m, 2H), 3,95-3,82 (m, 1H), 3,75 (ушир.s, 1H), 3,27 (t, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,21-3,13 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,83 (dd, $J=14,9, 8,3$ Гц, 1H), 1,58 (d, $J=13,9$ Гц, 1H), 0,77 (s, 3H), 0,68 (s, 3H), 0,56-0,44 (m, 4H). ИЭР-МС m/z расчет 576,2406, эксперимент 577,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 4,02 минуты (способ ЖХ Y).

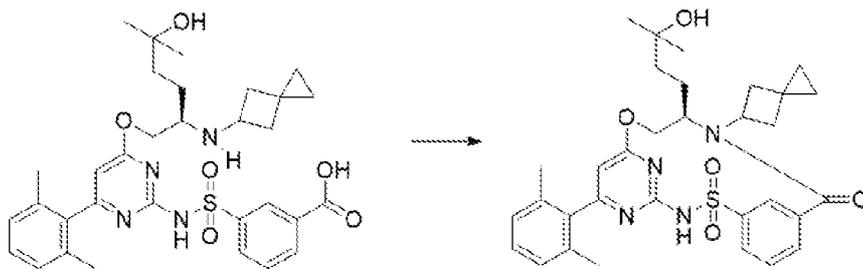
Пример 42: Получение соединения 52

Стадия 1: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-5-гидрокси-5-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)гексокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00317] Перемешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-5-гидрокси-5-метилгексокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (50 мг, 0,0875 ммоль), спиро[2.3]гексан-5-он (44 мг, 0,4577 ммоль) и уксусную кислоту (4,0128 мг, 3,8 мкл, 0,0668 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 часа в ацетонитриле (1 мл) и метаноле (0,6 мл). Затем добавляли цианоборгидрид натрия (27,8 мг, 0,4424 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов. Разделяли реакционную смесь в этилацетате (50 мл) и насыщенном хлориде аммония (20 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали продукт путем нормально-фазовой хроматографии (12 г диоксида кремния) с градиентом 0-18% смесей MeOH в ДХМ с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-5-гидрокси-5-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)гексокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (45,8 мг, 86%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,40 (ушир.s, 1H), 7,98 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,66-7,55 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,18-7,07 (m, 1H), 7,02-6,95 (m, 2H), 6,20-6,05 (m, 1H), 4,15-4,08 (m, 2H), 2,21-2,07 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,89 (ушир.s, 6H), 1,54-1,40 (m, 2H), 1,32 (ушир.s, 3H), 1,23-1,16 (m, 2H), 0,97 (s, 6H), 0,77-0,70 (m, 2H), 0,39-0,30 (m, 2H), 0,30-0,19 (m, 2H). ИЭР-МС m/z расчет 608,2669, эксперимент 609,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,41 минуты, способ ЖХ X.

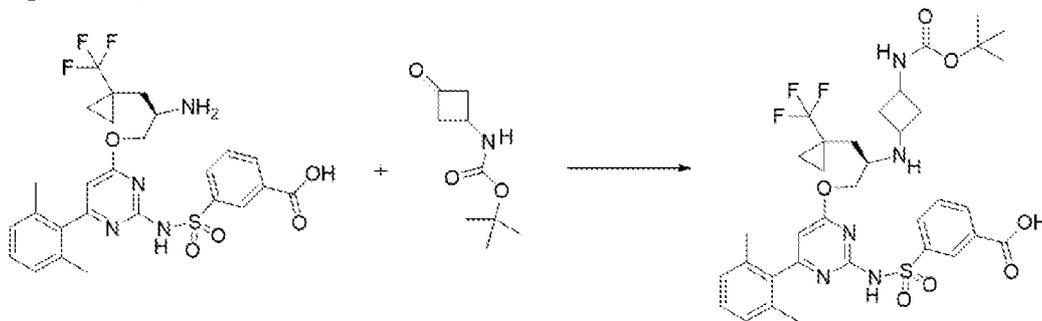
Стадия 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 52)



[00318] В раствор 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-5-гидрокси-5-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)гексокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (100 мг, 0,1643 ммоль) в ДМФА (1,5000 мл) и EtOAc (5,5000 мл) добавляли ТЭА (108,90 мг, 0,15 мл, 1,0762 ммоль). Охлаждали раствор до 0°C и медленно добавляли ангидрид пропилфосфоновой кислоты (50% раствор в этилацетате) (213,80 мг, 0,4 мл, 0,3360 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре, а затем удаляли этилацетат в вакууме. Непосредственно наносили продукт в ДМФА в колонку с обращенной фазой и очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (50 г С18) с градиентом 5%-60% смесей ацетонитрила в воде с получением, после лиофилизации, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (50,1 мг, 51%) в виде белого рыхлого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,01 (ушир.s, 1H), 8,38 (ушир.s, 1H), 7,88 (ушир.s, 1H), 7,67 (ушир.s, 2H), 7,34-7,19 (m, 1H), 7,19-7,06 (m, 2H), 6,37 (ушир.s, 1H), 5,11 (dd, J=11,1, 3,8 Гц, 1H), 4,38 (t, J=11,1 Гц, 1H), 4,22 (квинт., J=8,4 Гц, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,31-3,17 (m, 2H), 2,25-1,86 (m, 8H), 1,75-1,49 (m, 2H), 1,33-1,17 (m, 1H), 0,90 (s, 6H), 0,84-0,73 (m, 1H), 0,56-0,40 (m, 4H). ИЭР-МС m/z расчет 590,2563, эксперимент 591,3 (M+1)⁺; время удерживания: 3,97 минуты, способ ЖХ У.

Пример 43: Получение соединения 53, соединения 54, соединения 55, соединения 56, соединения 57 и соединения 58

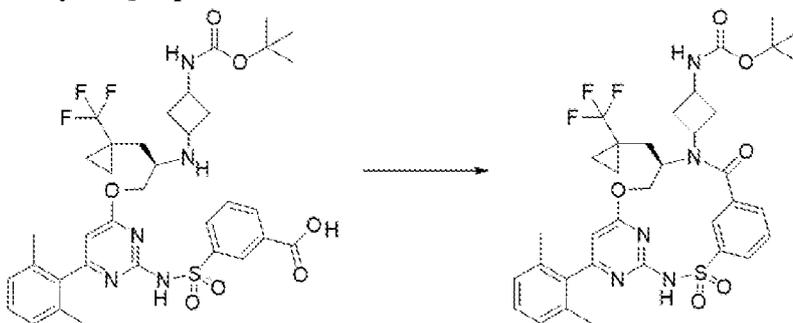
Стадия 1: 3-[[4-[(2R)-2-[[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил]амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00319] В 200 мл колбе в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-N-(3-оксоциклобутил)карбамата (1,25 г, 6,749 ммоль) в безводном дихлорметане (25 мл) добавляли 3-[[4-[(2R)-2-амино-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль)

(3,25 г, 5,407 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут в атмосфере азота. Затем добавляли триацетоксидборгидрид натрия (3,65 г, 17,22 ммоль) и перемешивали гетерогенную смесь при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Разделяли компоненты реакционной смеси в ледяной хлороводородной кислоте (20 мл, 1,0 М, 20,00 ммоль) и этилацетате (50 мл). Экстрагировали водный слой этилацетатом (2x 50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной 3-[[4-[(2R)-2-[[3-(*tert*-бутоксикарбониламино)циклобутил]амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (4,20 г, 101%) в виде бежевого твердого вещества. Использовали его для следующего взаимодействия без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расчет 733,2757, эксперимент 734,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,34 минуты, способ ЖХ А.

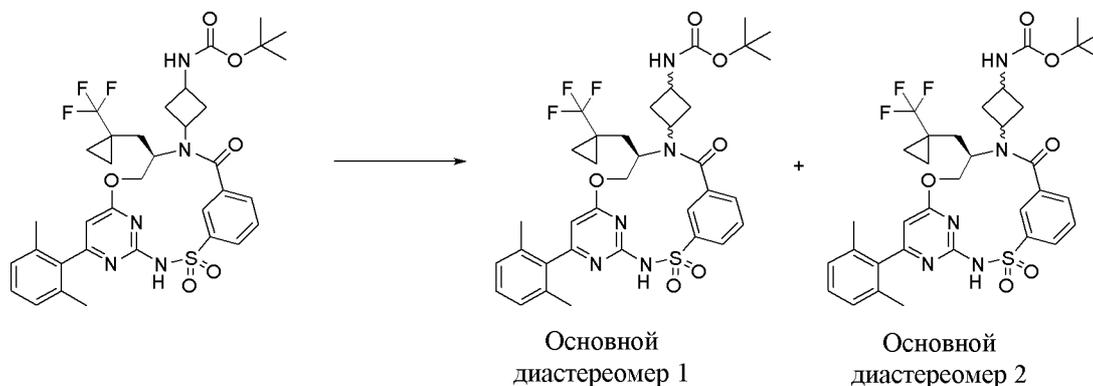
Стадия 2: *tert*-бутил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамат



[00320] В 500 мл колбе в перемешиваемый раствор 3-[[4-[(2R)-2-[[3-(*tert*-бутоксикарбониламино)циклобутил]амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (4,19 г, 5,440 ммоль) в безводном ДМФА (190 мл) добавляли [диметиламино(триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-илокси)метилен]диметиламмоний (гексафторфосфатный ион) (3,11 г, 8,179 ммоль) (НАТУ) и DIPEA (5,0 мл, 28,71 ммоль) в указанном порядке в атмосфере азота при температуре окружающей среды. После перемешивания реакционной смеси при температуре окружающей среды в течение 16 часов (в течение ночи), концентрировали реакционную смесь чайного цвета при пониженном давлении при 35 $^{\circ}$ C (температура водяной бани) и выливали остаток в ледяной водный раствор лимонной кислоты (65 мл, 10% (масс./об.), 33,83 ммоль). Экстрагировали продукт этилацетатом (3x100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали полученное коричневатое неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (330 г силикагеля, 0-10% метанола в метилхлориде за 30 минут) с получением *tert*-бутил-N-[3-[(11R)-6-

(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамата (смесь 3:1 изомеров, 2,78 г, 61%) в виде бежевого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 715,26514, эксперимент 716,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,86 минуты, способ ЖХ А.

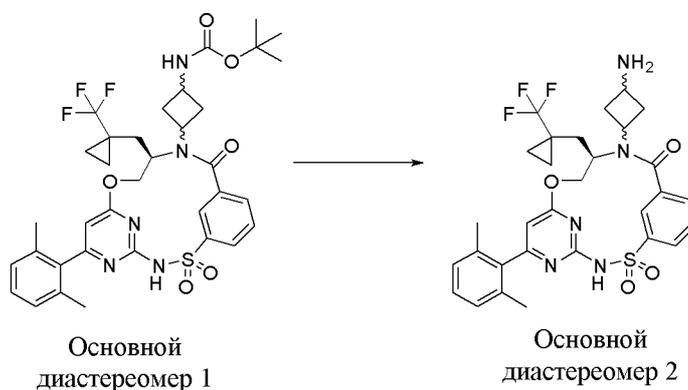
Стадия 3: *трет*-бутил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамат, основной диастереомер 1 (соединение 54), и *трет*-бутил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамат, неосновной диастереомер 2 (соединение 55)



[00321] Помещали *трет*-бутил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамат (смесь изомеров, 970 мг, 1,152 ммоль) в ДМСО (12 мл) и проводили микрофилтрование раствора через шприцевой дисковый фильтр, и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (C_{18}) (5-99% ацетонитрила в воде за 30 минут, $NaCl$ в качестве модификатора) с получением двух изомеров: Основной диастереомер 1, *трет*-бутил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамат (326 мг, 39%) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,33 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,27 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,12 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,02 (dd, $J=10,6, 4,4$ Гц, 1H), 4,21-4,00 (m, 3H), 4,00-3,86 (m, 1H), 3,24 (q, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,12 (q, $J=9,4$ Гц, 1H), 2,18-2,03 (m, 3H), 2,02-1,80 (m, 6H), 1,62-1,51 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,82-0,71 (m, 1H), 0,70-0,61 (m, 1H), 0,60-0,50 (m, 1H), 0,41-0,24 (m, 1H). ИЭР-МС m/z расчет 715,26514, эксперимент 716,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,86 минуты (способ ЖХ А), и неосновной диастереомер 2, *трет*-бутил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -

тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамат (150 мг, 18%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,05 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,25 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,0$ Гц, 3H), 6,37 (s, 1H), 5,09 (dd, $J=10,8, 4,4$ Гц, 1H), 4,35 (t, $J=11,3$ Гц, 1H), 4,15-3,99 (m, 1H), 3,76-3,48 (m, 2H), 2,76-2,57 (m, 2H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,32-1,61 (m, 8H), 1,55 (dd, $J=16,5, 9,5$ Гц, 1H), 1,38 (s, 9H), 0,88-0,70 (m, 2H), 0,71-0,49 (m, 2H). ИЭР-МС m/z расчет 715,26514, эксперимент 716,1 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 1,89 минуты (способ ЖХ А).

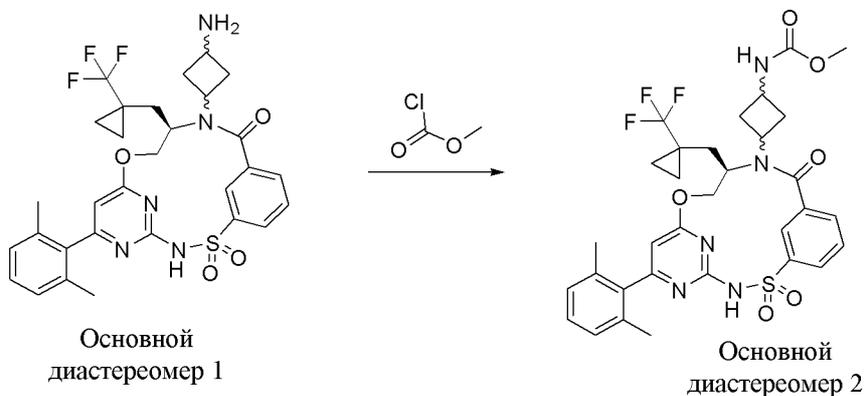
Стадия 4: (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он, основной диастереомер 1 (соединение 56)



[00322] В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамата (основной диастереомер 1, 280 мг, 0,3912 ммоль) в безводном дихлорметане (4 мл) добавляли хлороводородную кислоту в диоксане (1,2 мл, 4,0 М, 4,800 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Перемешивали бледно-желтый раствор при температуре окружающей среды в течение 3 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Помещали неочищенное вещество в ДМСО (3 мл) и проводили микрофильтование раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (C_{18}) (10-99% ацетонитрила в воде за 30 минут, HCl в качестве модификатора) с получением (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (255 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,03 (s, 1H), 8,52 (s, 3H), 8,41 (s, 1H), 7,91 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,67 (dt, $J=15,0, 7,7$ Гц, 2H), 7,26 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,10 (dd, $J=10,9, 4,4$ Гц, 1H), 4,74 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,27 (t, $J=11,3$ Гц, 1H), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,30 (dt, $J=11,9, 8,4$ Гц, 1H), 3,21 (dt, $J=12,3, 8,4$ Гц, 1H), 2,40-2,24 (m, 2H), 2,17-1,88 (m, 6H), 1,56 (dd, $J=16,5, 9,2$ Гц, 1H), 0,84 (dt, $J=10,9, 5,4$ Гц, 1H), 0,76 (dd,

$J=10,4, 5,4$ Гц, 1H), 0,67-0,54 (m, 1H), 0,53-0,38 (m, 1H). ИЭР-МС m/z расчет 615,2127, эксперимент 616,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,15 минуты (способ ЖХ А).

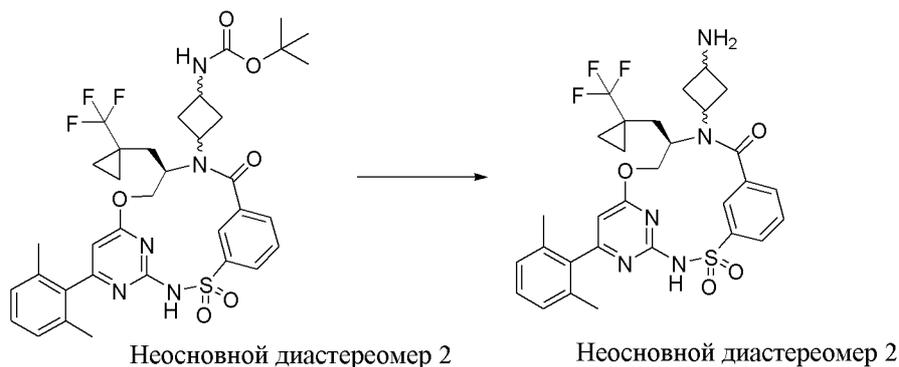
Стадия 5: метил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамат, основной диастереомер 1 (соединение 53)



[00323] В перемешиваемый раствор (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (основной диастереомер 1, 50 мг, 0,07667 ммоль) в безводном дихлорметане (0,8 мл) добавляли раствор метил-хлорформиата (10 мг, 0,1058 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и DIEA (70 мкл, 0,4019 ммоль) в указанном порядке при температуре окружающей среды. Немного продували пробирку азотом и перемешивали закрытую пробирку при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Затем добавляли 3 капли метанола и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Помещали остаток в ДМСО (1 мл) и проводили микрофилтрование раствора через шприцевой дисковый фильтр, и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (C₁₈) с использованием 1-99% смесей ацетонитрила в воде в течение 15 минут (HCl в качестве модификатора) с получением метил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамата (9,7 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79-7,53 (m, 2H), 7,25 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,26 (d, J=6,9 Гц, 1H), 5,09 (dd, J=10,9, 4,4 Гц, 1H), 4,34-3,99 (m, 4H), 3,14 (q, J=20,1, 9,4 Гц, 2H), 2,27-1,82 (m, 9H), 1,47 (dd, J=16,5, 9,1 Гц, 1H), 0,89-0,71 (m, 2H), 0,71-0,59 (m, 1H), 0,57-0,44 (m, 1H). (Пик OMe может находиться под уширенным пиком воды). ИЭР-МС m/z расчет 673,2182, эксперимент 674,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,59 минуты, способ ЖХ А.

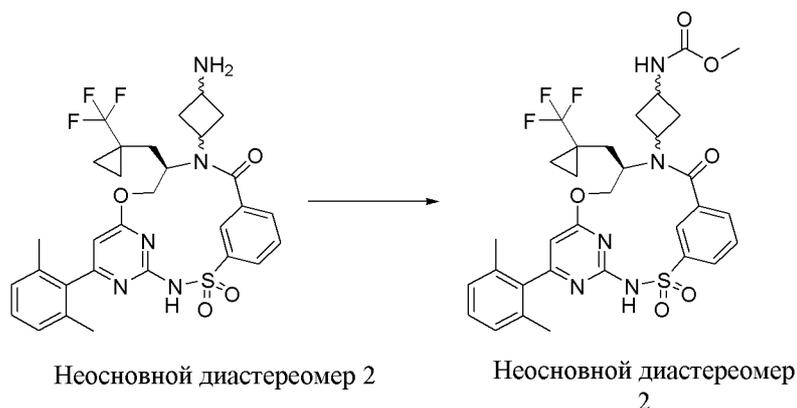
Стадия 6: (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-

тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он, неосновной диастереомер 2 (соединение 57)



[00324] В перемешиваемый раствор *tert*-бутил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамата (130 мг, 0,1816 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) добавляли хлороводородную кислоту в диоксане (600 мкл, 4,0 М, 2,400 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Перемешивали раствор при температуре окружающей среды в течение 3 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Помещали неочищенное вещество в ДМСО (2,5 мл) и проводили микрофильтрацию раствора через шприцевой дисковый фильтр, и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (C₁₈) (10-99% ацетонитрила в воде за 30 минут, HCl в качестве модификатора, крупная колонка 50×100 мм, однократный ввод пробы) с получением (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (118 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,04 (s, 1H), 8,85-8,08 (m, 4H), 7,91 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,84-7,55 (m, 2H), 7,26 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,13 (dd, J=10,9, 4,4 Гц, 1H), 4,30 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,15-3,99 (m, 1H), 3,78 (t, J=8,4 Гц, 1H), 3,07-2,86 (m, 2H), 2,58 (d, J=9,0 Гц, 2H), 2,32-1,67 (m, 7H), 1,56 (dd, J=16,6, 9,3 Гц, 1H), 0,93-0,69 (m, 2H), 0,69-0,45 (m, 2H). (один из алифатических протонов, вероятно, скрыт под уширенным пиком воды). ИЭР-МС *m/z* расчет 615,2127, эксперимент 616,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,18 минуты (способ ЖХ А).

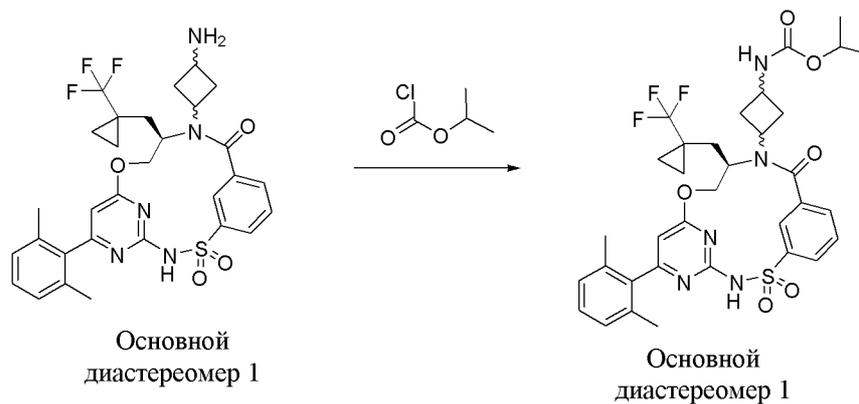
Стадия 7: метил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамат, неосновной диастереомер 2 (соединение 58)



[00325] В перемешиваемый раствор (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (6 мг, 0,009201 ммоль) в безводном дихлорметане (0,5 мл) добавляли раствор метил-хлорформиата (1 мг, 0,01058 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и пиридине (5 мкл, 0,06182 ммоль) в указанном порядке при температуре окружающей среды. Немного продували пробирку азотом и перемешивали закрытую пробирку при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Затем добавляли 3 капли метанола и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Помещали остаток в ДМСО (1 мл) и проводили микрофильтование раствора через шприцевой дисковый фильтр Whatman 0,45 мкм из ПТФЭ, и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (C₁₈) с использованием 1-99% ацетонитрила в воде в течение 15 минут (HCl в качестве модификатора). Сушили целевые фракции в Genevac с получением метил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамата (2,7 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 673,2182, эксперимент 674,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,63 минуты (способ ЖХ А).

Пример 44: Получение соединения 59

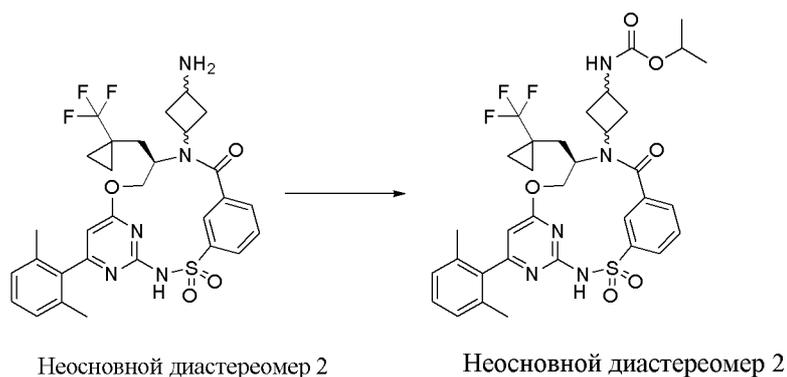
Стадия 6: изопропил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамат (соединение 59)



[00326] В перемешиваемый раствор (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (основной диастереомер 1, 60 мг, 0,09201 ммоль) в безводном дихлорметане (0,8 мл) добавляли раствор изопропил-хлорформиата (50 мг, 30% (масс./масс.), 0,1224 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и DIEA (100 мкл, 0,5741 ммоль) в указанном порядке при температуре окружающей среды. Немного продували пробирку азотом и перемешивали закрытую пробирку при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Затем добавляли 3 капли метанола и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Помещали остаток в ДМСО (1 мл) и проводили микрофильтование раствора через шприцевой дисковый фильтр, и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (C₁₈) с градиентом ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут, HCl в качестве модификатора) с получением изопропил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамата (18 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,02 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78-7,56 (m, 2H), 7,42 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,07 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,76 (гептет, J=6,2 Гц, 1H), 4,25-4,05 (m, 4H), 3,78-3,65 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,23-3,05 (m, 2H), 2,21-2,05 (m, 5H), 2,02-1,87 (m, 3H), 1,46 (dd, J=16,5, 9,1 Гц, 1H), 1,18 (d, J=6,2 Гц, 4H), 0,87-0,70 (m, 2H), 0,69-0,57 (m, 1H), 0,56-0,43 (m, 1H). ИЭР-МС m/z расчет 701,2495, эксперимент 702,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,76 минуты (способ ЖХ А).

Пример 45: Получение соединения 60

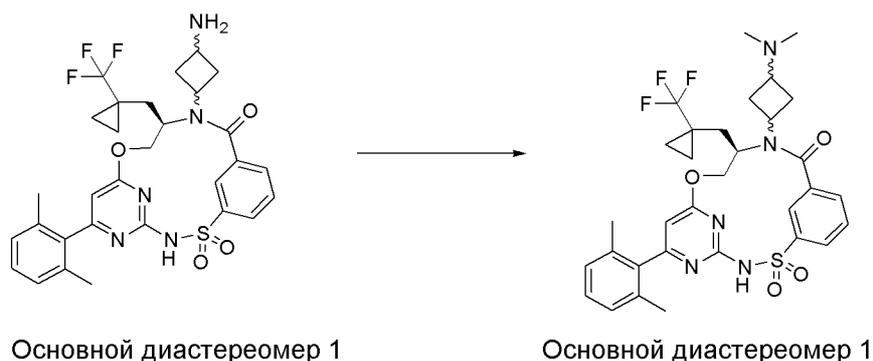
Стадия 3: изопропил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамат, неосновной диастереомер 2 (соединение 60)



[00327] В перемешиваемый раствор (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (неосновной диастереомер 2, 12 мг, 0,01840 ммоль) в безводном дихлорметане (0,5 мл) добавляли раствор изопропил-хлорформиата (11 мг, 30% (масс./масс.), 0,02693 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и DIEA (20 мкл, 0,1148 ммоль) в указанном порядке при температуре окружающей среды. Немного продували пробирку азотом и перемешивали закрытую пробирку при температуре окружающей среды в течение 40 минут. Затем добавляли 3 капли метанола и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Помещали остаток в ДМСО (1 мл) и проводили микрофилтрование раствора через шприцевой дисковый фильтр, и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (C₁₈) с градиентом смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут, HCl в качестве модификатора) с получением изопропил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамата (4,4 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 701,2495, эксперимент 702,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,8 минуты (способ ЖХ А).

Пример 46: Получение соединения 61

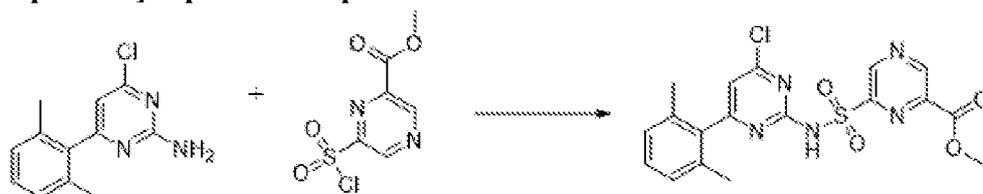
Стадия 1: (11R)-12-[3-(диметиламино)циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он, основной изомер 1 (соединение 61)



[00328] В 4 мл пробирке к твердому (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-ону (гидрохлоридная соль) (основной диастереомер 1, 10 мг, 0,01518 ммоль) добавляли формальдегид (0,25 мл, 9,075 ммоль) и муравьиную кислоту (0,20 мл, 5,301 ммоль) в указанном порядке при температуре окружающей среды. Закрывали пробирку с завинчивающейся крышкой в атмосфере азота и перемешивали при 95°C в течение 16 часов (в течение ночи). Оставляли реакционную смесь охлаждаться до комнатной температуры и разбавляли метанолом (0,2 мл) и ДМСО (0,5 мл), проводили микрофильтрацию и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈, 1-70% ацетонитрила в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением (11R)-12-[3-(диметиламино)циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (6 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,0 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95-7,84 (m, 1H), 7,76-7,59 (m, 2H), 7,24 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,08 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,32-4,13 (m, 2H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,21-2,06 (m, 4H), 2,05-1,77 (m, 6H), 1,48 (dd, J=16,3, 8,7 Гц, 2H), 0,87-0,80 (m, 2H), 0,78-0,72 (m, 1H), 0,67-0,57 (m, 1H), 0,57-0,45 (m, 1H). ИЭР-МС m/z расчет 643,244, эксперимент 644,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,18 минуты (способ ЖХ А).

Пример 47: Получение соединения 62

Стадия 1: метил-6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]пиазин-2-карбоксилат



[00329] Растворяли 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амин (4,15 г, 17,758 ммоль) в Ме-ТГФ (25 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли метил-6-

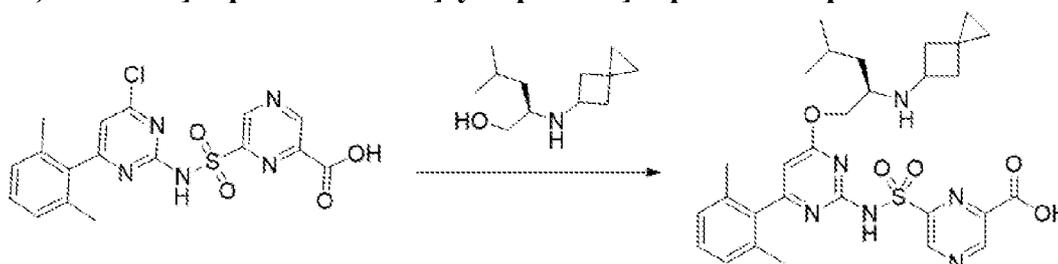
хлорсульфонилпирозин-2-карбоксилат (13,64 г, 57,642 ммоль) в Ме-ТГФ (25 мл) при 0°C. К холодному раствору по каплям добавляли *трет*-бутоксид лития (17 мл, 3,1 М, 52,700 ммоль) (в гептане). Удаляли ледяную баню и перемешивали смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. Добавляли 1н. водный раствор хлороводородной кислоты (50 мл) и разделяли фазы. Экстрагировали водную фазу Ме-ТГФ (50 мл) и объединяли органические фазы, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле на 330 г колонке, элюируя 0%-30% смесями этилацетата в гептанах, с получением метил-6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]пирозин-2-карбоксилата (4,85 г, 18%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,58 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,06 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,95 (s, 6H). ИЭР-МС m/z расчет 433,06116, эксперимент 434,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,98 минуты; способ ЖХ К.

Стадия 2: 6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]пирозин-2-карбоновая кислота



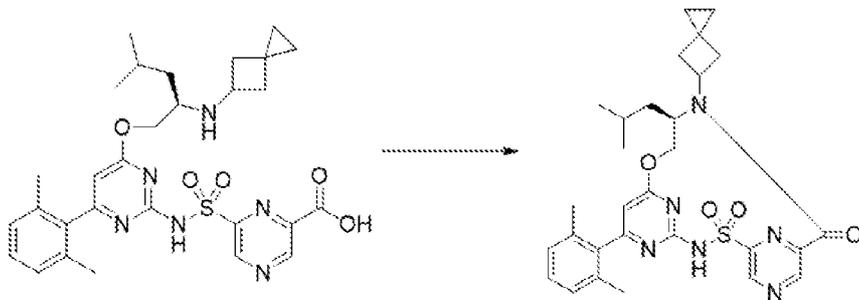
[00330] Обрабатывали смесь метил-6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]пирозин-2-карбоксилата (4,85 г, 10,136 ммоль) в ТГФ (125 мл) и воде (125 мл) моногидратом гидроксида лития (1,3 г, 30,979 ммоль) и интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли 1н. водный раствор гидроксида натрия (125 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (125 мл) и 2-Ме-ТГФ (125 мл). Подкисляли водную фазу до pH<3 при помощи 3н. водного раствора хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×125 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (125 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]пирозин-2-карбоновой кислоты (4,4 г, 87%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,55-12,73 (m, 2H), 9,34 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26-7,16 (m, 1H), 7,07 (d, J=7,6 Гц, 2H), 1,82 (s, 6H). ИЭР-МС m/z расчет 419,0455, эксперимент 420,1 (M+1)⁺; время удерживания: 2,59 минуты; способ ЖХ U.

Стадия 3: 6-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамойл]пирозин-2-карбоновая кислота



[00331] В 100 мл колбу помещали 6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиразин-2-карбоновую кислоту (272 мг, 0,6479 ммоль) и (2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ол (гидрохлоридная соль) (153 мг, 0,6545 ммоль) в атмосфере азота совместно с безводным ТГФ (2 мл) (суспензия). Добавляли *трет*-бутоксид натрия (272 мг, 2,830 ммоль) (небольшое выделение тепла). Реакционная смесь превращалась в густой гель. Добавляли дополнительное количество ТГФ (2 мл) и перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение 5,5 часа. Разделяли смесь в этилацетате (30 мл), 1М водной HCl (30 мл) и солевом растворе (20 мл). После разделения дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc (2×30 мл). Сушили объединенные экстракты над сульфатом натрия и выпаривали растворители с получением неочищенного вещества. Растворяли вещество в ДМСО (3 мл). Проводили микрофильтрацию раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора. Выпаривание приводило к получению 6-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиразин-2-карбоновой кислоты (гидрохлоридная соль) (141 мг, 35%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 580,24677, эксперимент 581,77 (M+1)⁺; время удерживания: 1,26 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 4: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,16,18,19-гексаазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 62)



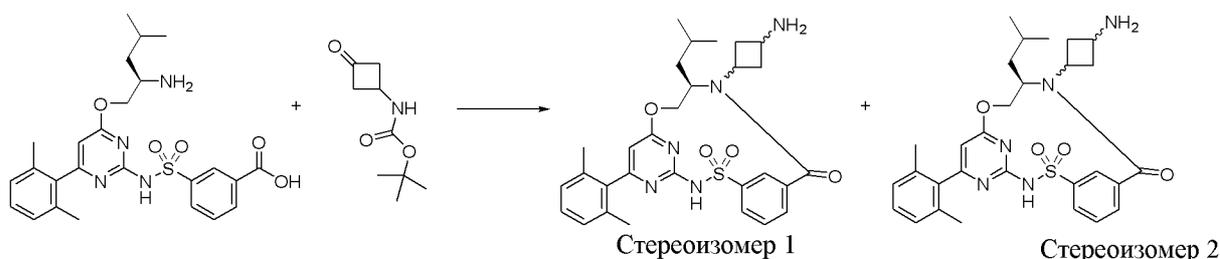
[00332] В 20 мл колбу в атмосфере азота помещали НАТУ (199 мг, 0,5234 ммоль), безводный ДМФА (9 мл) и DIEA (0,22 мл, 1,263 ммоль). По каплям через шприц добавляли раствор 6-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиразин-2-карбоновой кислоты (гидрохлоридная соль) (141 мг, 0,2285 ммоль) в безводном ДМФА (6 мл) в течение 4 минут. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Концентрировали смесь и разбавляли ДМСО (2 мл). Проводили микрофильтрацию раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора. Выпаривание приводило к получению

остатка, который растирали в смеси ДХМ/гексаны. Выпаривание растворителей приводило к получению (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,16,18,19-

гексаазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (85 мг, 65%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,26 (ушир.s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,29 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,55 (dd, J=9,7, 4,7 Гц, 1H), 4,33 (p, J=8,6 Гц, 1H), 4,26 (t, J=10,6 Гц, 1H), 3,51 (tt, J=11,1, 4,1 Гц, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H, перекрывался с пиком воды), 2,31-1,88 (m, 8H), 1,72 (ddd, J=14,2, 10,7, 3,2 Гц, 1H), 1,45-1,33 (m, 1H), 1,30-1,15 (m, 2H), 0,75 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,57-0,50 (m, 2H), 0,50-0,42 (m, 2H), 0,33 (d, J=6,4 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет 562,2362, эксперимент 563,33 (M+1)⁺; время удерживания: 1,96 минуты (способ ЖХ А).

Пример 48: Получение соединения 63

Стадия 1: (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, стереоизомеры 1 и 2



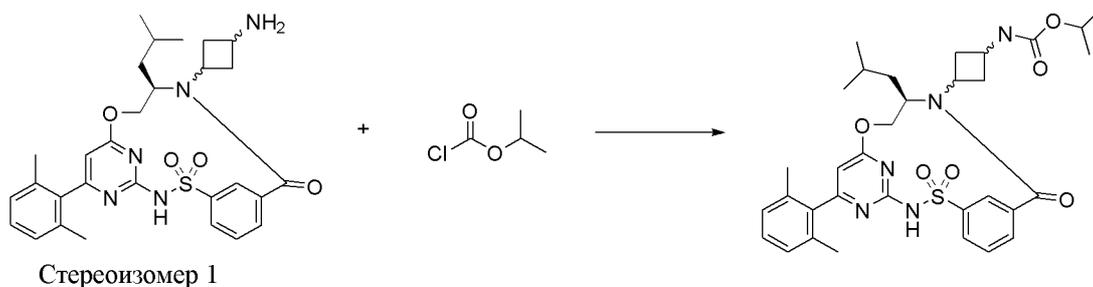
[00333] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (300 мг, 0,5607 ммоль) с *трет*-бутил-N-(3-оксоциклобутил)карбаматом (155 мг, 0,8368 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре, после чего исходные вещества практически полностью растворялись. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (350 мг, 1,651 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (350 мг, 1,651 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 1 час. Затем разделяли реакционную смесь в 0,5 М HCl и этилацетате. Дополнительно экстрагировали водный слой три раза этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенной 3-[[4-[(2R)-2-[[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил]амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расчет 667,30396, эксперимент 668,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,53 минуты; способ ЖХ D.

[00334] Смешивали продукт в ДМФА (25 мл) с НАТУ (320 мг, 0,8416 ммоль) и добавляли DIPEA (490 мкл, 2,813 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при

комнатной температуре в течение 6 часов. Затем разделяли реакционную смесь в 1М HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно трижды экстрагировали водный слой этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали полученное неочищенное вещество путем обращенно-фазовой хроматографии (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, сначала пологий градиент - разделяли на два цикла) с получением, по отдельности, двух изомерных конформаций циклобутанового кольца: стереоизомера 1 (элюировался первым), *трет*-бутил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамата (24 мг, 7%), ИЭР-МС m/z расчет 649,2934, эксперимент 650,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,76 минуты; способ ЖХ D; и стереоизомера 2, *трет*-бутил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамата (21 мг, 6%), ИЭР-МС m/z расчет 649,2934, эксперимент 650,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,78 минуты; способ ЖХ D

[00335] По отдельности растворяли выделенные выше продукты в дихлорметане (0,25 мл) и добавляли HCl (200 мкл, 4 М, 0,8000 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 45 минут концентрировали реакционные смеси с получением, в виде белого твердого вещества, (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (22 мг, 7%), стереоизомер 1, ИЭР-МС m/z расчет 549,24097, эксперимент 550,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,5 минуты; способ ЖХ D; и (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (11 мг, 3%) (стереоизомер 2), ИЭР-МС m/z расчет 549,24097, эксперимент 550,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,48 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 2: пропан-2-ил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутил}карбамат (соединение 63)

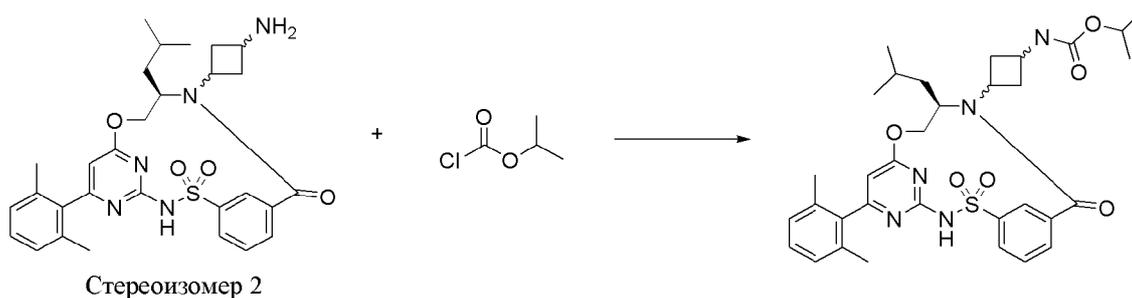


[00336] Растворяли (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-

1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (11 мг, 0,01877 ммоль) (стереоизомер 1) в ДХМ (0,5 мл) и последовательно добавляли DIPEA (примерно 12,13 мг, 16,35 мкл, 0,09385 ммоль) и изопропил-хлорформиат (примерно 18,77 мкл, 2 М, 0,03754 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут при комнатной температуре, затем гасили реакцию двумя каплями 1М HCl и частично концентрировали. Растворяли полученный неочищенный остаток в смеси 1:1 метанол/ДМСО, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением указанного пропан-2-ил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутил}карбамата (7,5 мг, 63%). ИЭР-МС m/z расчет 635,2778, эксперимент 636,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,79 минуты; способ ЖХ А.

Пример 49: Получение соединения 64

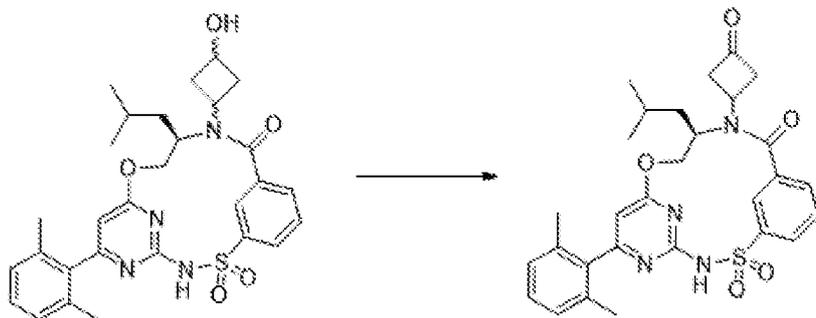
Стадия 1: пропан-2-ил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутил}карбамат (стереоизомерные соединения 64 и 65)



[00337] Растворяли (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (5 мг, 0,008530 ммоль) (стереоизомер 2) в ДХМ (0,5 мл) и последовательно добавляли DIPEA (примерно 5,512 мг, 7,429 мкл, 0,04265 ммоль) и изопропил-хлорформиат (примерно 8,530 мкл, 2 М, 0,01706 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут при комнатной температуре, затем гасили реакцию двумя каплями 1М HCl и частично концентрировали. Растворяли полученный неочищенный остаток в смеси 1:1 метанол/ДМСО, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением указанного пропан-2-ил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутил}карбамата (1,6 мг, 29%). ИЭР-МС m/z расчет 635,2778, эксперимент 636,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,83 минуты; способ ЖХ А.

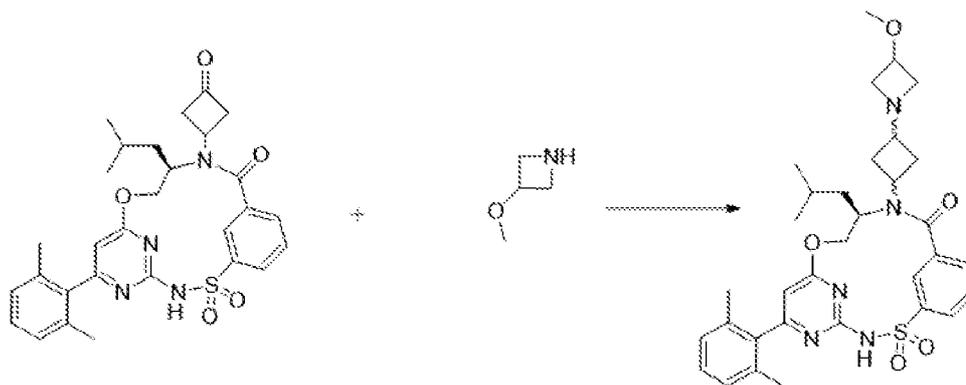
Пример 50: Получение соединений 65 и 66

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(3-оксоциклобутил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



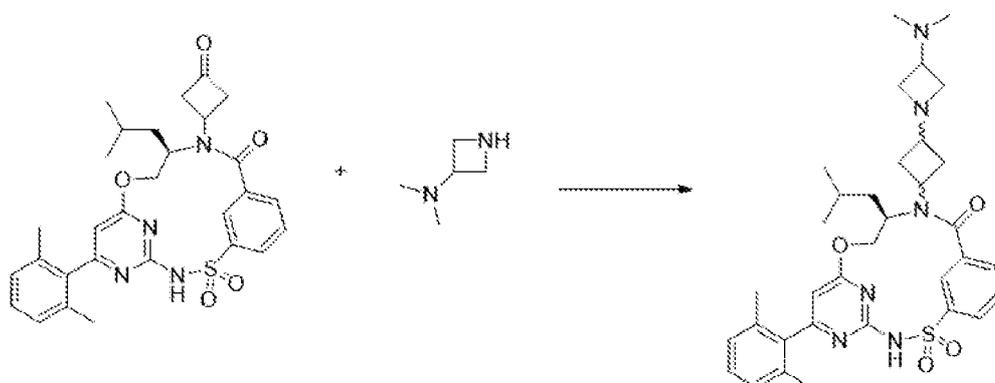
[00338] В перемешиваемый раствор (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(3-гидроксициклобутил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (1,56 г, 2,833 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл) добавляли (1,1-диацетокси-3-оксо-1λ⁵,2-бензодиоксол-1-ил)ацетат (1,445 г, 3,407 ммоль) (периодинан Десса-Мартина) при 0-5°C (баня лед-вода) в атмосфере азота. Через 30 минут оставляли реакционную смесь нагреваться до температуры окружающей среды и продолжали перемешивать в течение 14 часов (в течение ночи). Разбавляли реакционную смесь диэтиловым эфиром (100 мл) и очень медленно добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (30 мл) (для снижения выделения газообразного CO₂). Затем добавляли 10% тиосульфат натрия (25 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 минут. Разделяли слои и экстрагировали водный слой диэтиловым эфиром (2×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, которое очищали путем хроматографии на силикагеле (120 г колонка с силикагелем, 5-60% EtOAc в гексанах за 30 минут) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(3-оксоциклобутил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (1,51 г, 97%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,0 (ушир. s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,23-5,10 (m, 1H), 4,42-4,29 (m, 1H), 4,28-4,10 (m, 1H), 3,99-3,84 (m, 1H), 3,73-3,57 (m, 2H), 3,36 (d, J=3,5 Гц, 1H), 1,99 (s, 6H), 1,66 (t, J=12,3 Гц, 1H), 1,35-1,20 (m, 2H), 0,97-0,78 (m, 1H), 0,70 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,18 (d, J=6,2 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет 548,20935, эксперимент 549,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,59 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[3-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклобутил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 65)



В 4 мл пробирке в перемешиваемую смесь 3-метоксиазетидина (гидрохлоридная соль) (10 мг, 0,08092 ммоль) в безводном дихлорметане (0,4 мл) добавляли (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(3-оксоциклобутил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (30 мг, 0,05468 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (50 мг, 0,2359 ммоль) в указанном порядке. Немного продували пробирку азотом и перемешивали закрытую гетерогенную смесь при температуре окружающей среды в течение 5 часов. Затем в реакционную смесь добавляли воду (0,1 мл) и метанол (0,3 мл) и разбавляли ДМСО (1 мл), проводили микрофильтрацию и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈, 5-70% ацетонитрила в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением целевого (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[3-(3-метоксиазетидин-1-ил)циклобутил]-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (15 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 619,28284, эксперимент 620,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,28 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 3: (11R)-12-[3-[3-(диметиламино)азетидин-1-ил]циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 66)

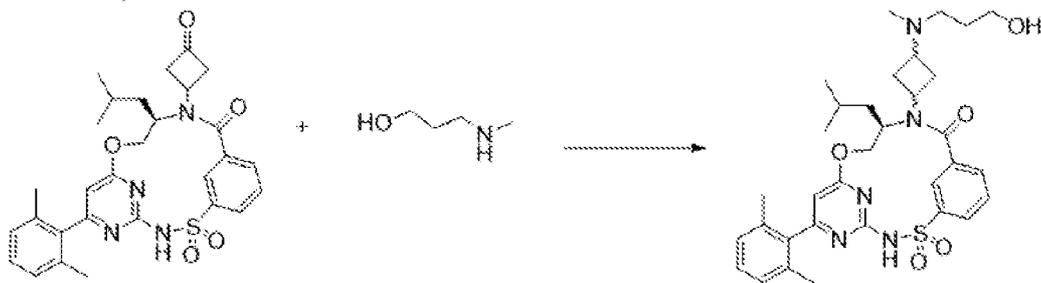


[00339] В 4 мл пробирке в перемешиваемую смесь N, N-диметилазетидин-3-амин (гидрохлоридная соль) (13 мг, 0,07511 ммоль) в безводном дихлорметане (0,4 мл) добавляли (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(3-оксоциклобутил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-

гексаен-13-он (30 мг, 0,05468 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (50 мг, 0,2359 ммоль) в указанном порядке. Немного продували пробирку азотом и перемешивали закрытую гетерогенную смесь при температуре окружающей среды в течение 5 часов. Затем в реакционную смесь добавляли воду (0,1 мл) и метанол (0,3 мл) и разбавляли ДМСО (1 мл), проводили микрофильтрацию и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈, 5-70% ацетонитрила в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением (11R)-12-[3-[3-(диметиламино)азетидин-1-ил]циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (дигидрохлоридная соль) (19 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 632,31445, эксперимент 633,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,06 минуты (способ ЖХ А).

Пример 51: Получение соединения 67

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[3-[3-гидроксипропил(метил)амино]циклобутил]-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 67)

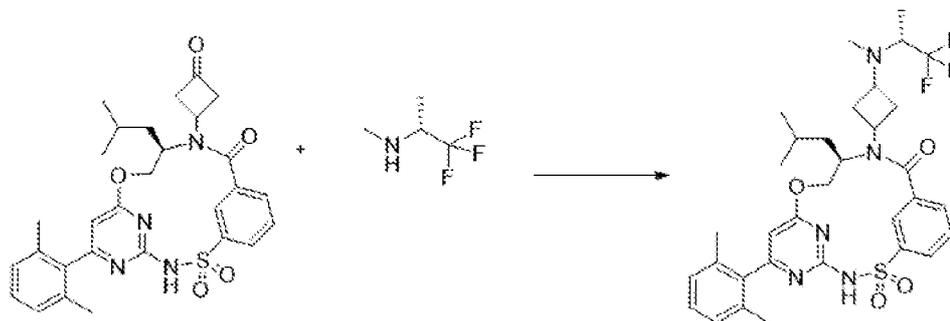


[00340] В 4 мл пробирке в перемешиваемый раствор 3-(метиламино)пропан-1-ола (8 мг, 0,08975 ммоль) в безводном дихлорметане (0,4 мл) добавляли (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(3-оксоциклобутил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (30 мг, 0,05468 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (50 мг, 0,2359 ммоль) в указанном порядке. Немного продували пробирку азотом и перемешивали закрытую гетерогенную смесь при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Затем в реакционную смесь добавляли воду (0,1 мл) и метанол (0,3 мл) и разбавляли ДМСО (1 мл), проводили микрофильтрацию и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈, 5-70% ацетонитрила в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[3-[3-гидроксипропил(метил)амино]-циклобутил]-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (17 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 621,29846, эксперимент 622,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,21 минуты (способ ЖХ А).

Пример 52: Получение соединения 68

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[3-[метил-[(1R)-2,2,2-

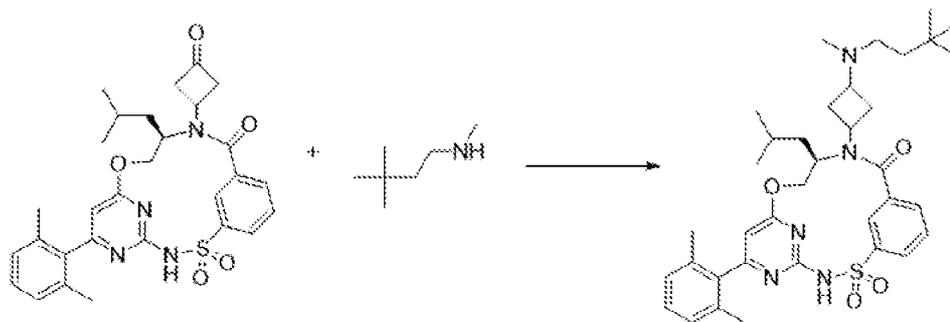
трифтор-1-метилэтил]амино]циклобутил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 68)



[00341] В 4 мл пробирке в перемешиваемый раствор (2R)-1,1,1-трифтор-N-метилпропан-2-амин (гидрохлоридная соль) (12 мг, 0,07336 ммоль) в безводном дихлорметане (0,5 мл) добавляли (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(3-оксоциклобутил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (25 мг, 0,04557 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (40 мг, 0,1887 ммоль) в указанном порядке. Немного продували пробирку азотом и перемешивали закрытую гетерогенную смесь при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Затем в реакционную смесь добавляли воду (0,1 мл) и метанол (0,3 мл) и разбавляли ДМСО (1 мл), проводили микрофилтрование и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈, 5-70% ацетонитрила в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[3-[метил-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]циклобутил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (6 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 659,2753, эксперимент 660,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,63 минуты (способ ЖХ А).

Пример 53: Получение соединения 69

Стадия 1: (11R)-12-[3-[3,3-диметилбутил(метил)амино]циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 69)

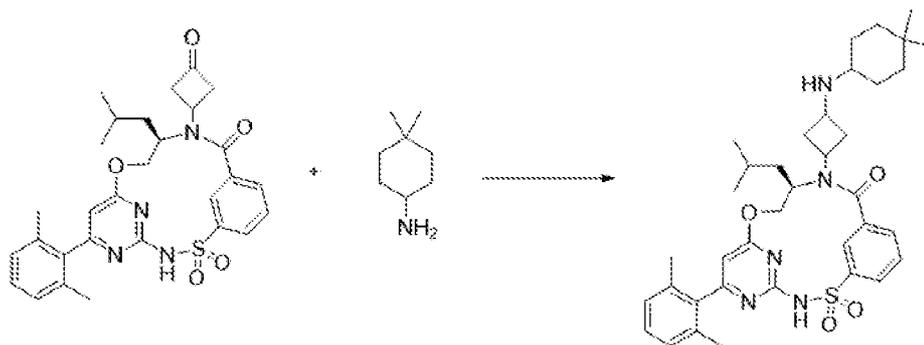


[00342] В 4 мл пробирке в перемешиваемый раствор N,3,3-триметилбутан-1-амин (гидрохлоридная соль) (12 мг, 0,07912 ммоль) в безводном дихлорметане (0,5 мл) добавляли (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(3-оксоциклобутил)-9-

окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (25 мг, 0,04557 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (40 мг, 0,1887 ммоль) в указанном порядке. Немного продували пробирку азотом и перемешивали закрытую гетерогенную смесь при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Затем в реакционную смесь добавляли воду (0,1 мл) и метанол (0,3 мл) и разбавляли ДМСО (1 мл), проводили микрофильтрацию и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈, 5-70% ацетонитрила в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением (11R)-12-[3-[3,3-диметилбутил(метил)амино]циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (4 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 647,3505, эксперимент 648,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,52 минуты (способ ЖХ А).

Пример 54: Получение соединения 70

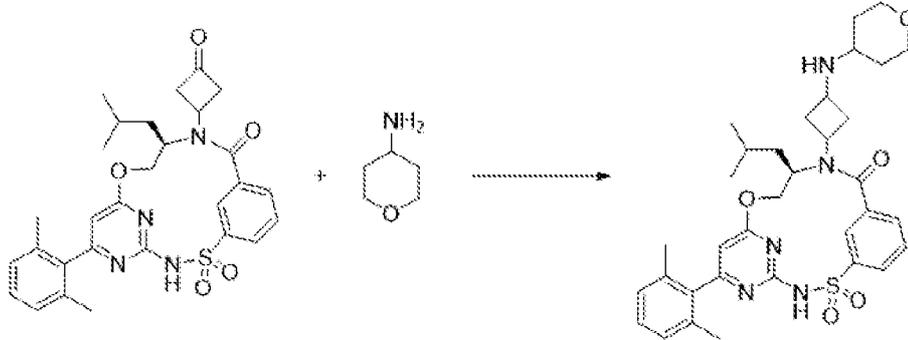
Стадия 1: (11R)-12-[3-[(4,4-диметилциклогексил)амино]циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 70)



[00343] В 4 мл пробирке в перемешиваемый раствор 4,4-диметилциклогексанамина (9 мг, 0,07074 ммоль) в безводном дихлорметане (0,5 мл) добавляли (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(3-оксоциклобутил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (25 мг, 0,04557 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (40 мг, 0,1887 ммоль) в указанном порядке. Немного продували пробирку азотом и перемешивали закрытую гетерогенную смесь при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Затем в реакционную смесь добавляли воду (0,1 мл) и метанол (0,3 мл) и разбавляли ДМСО (1 мл), проводили микрофильтрацию и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈, 5-70% ацетонитрила в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением (11R)-12-[3-[(4,4-диметилциклогексил)амино]циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (6 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 659,3505, эксперимент 660,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,57 минуты (способ ЖХ А).

Пример 55: Получение соединения 71

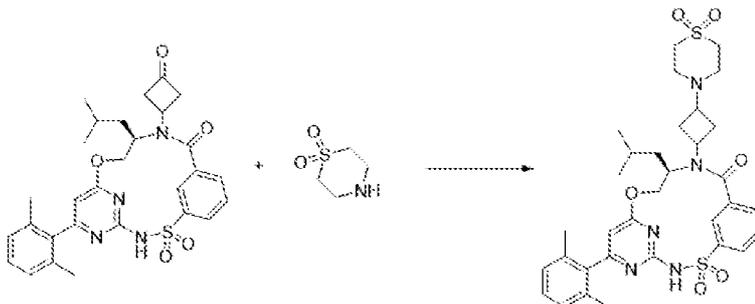
Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-[3-(тетрагидропиран-4-иламино)циклобутил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 71)



[00344] В 4 мл пробирке в перемешиваемый раствор тетрагидропиран-4-амина (8 мг, 0,07909 ммоль) в безводном дихлорметане (0,5 мл) добавляли (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(3-оксоциклобутил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (25 мг, 0,04557 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (40 мг, 0,1887 ммоль) в указанном порядке. Немного продували пробирку азотом и перемешивали закрытую гетерогенную смесь при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Затем в реакционную смесь добавляли воду (0,1 мл) и метанол (0,3 мл) и разбавляли ДМСО (1 мл), проводили микрофильтрацию и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈, 5-70% ацетонитрила в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-[3-(тетрагидропиран-4-иламино)циклобутил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (4 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 633,29846, эксперимент 634,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,25 минуты (способ ЖХ А).

Пример 56: Получение соединения 72

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[3-(1,1-диоксо-1,4-тиазиан-4-ил)циклобутил]-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 72)

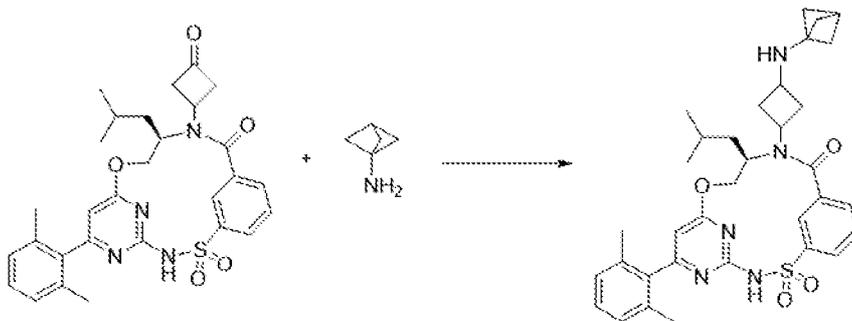


[00345] В 4 мл пробирке в перемешиваемый раствор (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-

11-изобутил-2,2-диоксо-12-(3-оксоциклобутил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (22 мг, 0,04010 ммоль) в безводном дихлорметане (0,3 мл) добавляли 1,1-диоксид 1,4-тиазинана (8 мг, 0,05918 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (35 мг, 0,1651 ммоль) в указанном порядке. Немного продували пробирку азотом и перемешивали закрытую гетерогенную смесь при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Затем в реакционную смесь добавляли воду (0,1 мл) и метанол (0,3 мл) и разбавляли ДМСО (1 мл), проводили микрофильтрацию и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈, 5-70% ацетонитрила в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[3-(1,1-диоксо-1,4-тиазиан-4-ил)циклобутил]-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (20 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,26 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,8 Гц, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,18 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,36 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,78-3,66 (m, 2H), 3,06-2,88 (m, 4H), 2,49-2,42 (m, 4H), 2,19-1,79 (m, 8H), 1,66 (t, J=12,5 Гц, 2H), 1,40-1,22 (m, 2H), 1,17 (t, J=11,1 Гц, 2H), 0,76 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,23 (d, J=6,3 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет 667,2498, эксперимент 668,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,29 минуты (способ ЖХ А).

Пример 57: Получение соединения 73

Стадия 1: (11R)-12-[3-(1-бицикло[1.1.1]пентаниламино)циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 73)



[00346] В 4 мл пробирке в перемешиваемый раствор (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(3-оксоциклобутил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (22 мг, 0,04010 ммоль) в безводном дихлорметане (0,3 мл) добавляли бицикло[1.1.1]пентан-1-амин (гидрохлоридная соль) (7 мг, 0,05853 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (35 мг, 0,1651 ммоль) в указанном порядке. Немного продували пробирку азотом и перемешивали закрытую гетерогенную смесь при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Затем в реакционную смесь добавляли воду (0,1 мл) и метанол (0,3 мл) и разбавляли ДМСО (1 мл), проводили микрофильтрацию и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈, 5-70% ацетонитрила в воде, модификатор HCl,

цикл 15 минут) с получением (11R)-12-[3-(1-бицикло[1.1.1]пентаниламино)циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (18 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 615,2879, эксперимент 616,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,34 минуты; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,07 (s, 1H), 9,76 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,27 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,20 (dd, J=10,9, 4,1 Гц, 1H), 4,29 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,89 (p, J=8,5 Гц, 1H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,43 (t, J=7,8 Гц, 1H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,61 (t, J=8,3 Гц, 2H), 2,18-2,00 (m, 9H), 1,97 (s, 3H), 1,63 (t, J=12,0 Гц, 1H), 1,35-1,13 (m, 2H), 0,75 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,25 (d, J=6,1 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет 615,2879, эксперимент 616,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,34 минуты (способ ЖХ А).

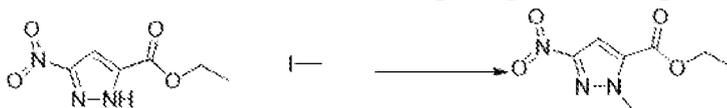
Пример 58: Получение соединения 74

Стадия 1: этил-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоксилат



[00347] В раствор 3-нитро-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (25 г, 159,15 ммоль) в EtOH (250 мл) при к.т. медленно добавляли ацетилхлорид (37,536 г, 34 мл, 478,18 ммоль). Перемешивали смесь при температуре обратной конденсации в течение 4 часов. Концентрировали смесь и упаривали совместно с EtOH (100 мл) и 1,4-диоксаном (50 мл) с получением этил-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоксилата (30 г, 100%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 185,0437, эксперимент 186,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,58 минуты. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,41 (s, 1H), 4,47 (q, J=7,0 Гц, 2H), 1,43 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,25 (s, 1H), способ ЖХ К.

Стадия 2: этил-2-метил-5-нитропиразол-3-карбоксилат



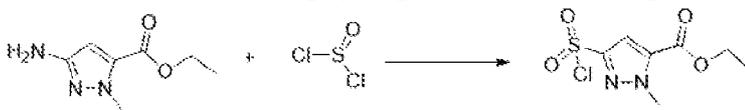
[00348] В раствор этил-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоксилата (29,6 г, 154,61 ммоль) в ДМФА (200 мл) при 0°C добавляли карбонат калия (44,2 г, 319,81 ммоль) и по каплям йодметан (34,200 г, 15 мл, 240,95 ммоль) в течение 15 минут. Перемешивали смесь при к.т. в течение ночи. Охлаждали смесь на бане лед-вода и добавляли холодную воду (600 мл). Собирали осадок фильтрованием и промывали холодной водой. Растворяли полученный осадок в EtOAc (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением этил-2-метил-5-нитропиразол-3-карбоксилата (24,55 г, 78%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,41 (s, 1H), 4,42 (q, J=7,3 Гц, 2H), 4,29 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,2 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет 199,0593, эксперимент 200,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,66 минуты (способ ЖХ X).

Стадия 3: этил-5-амино-2-метилпиразол-3-карбоксилат



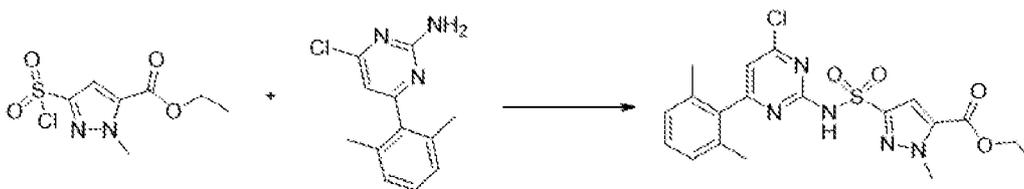
[00349] Гидрировали смесь этил-2-метил-5-нитропиразол-3-карбоксилата (24,74 г, 124,22 ммоль), 10% палладия на углеродной подложке (50% влажный, 8 г, 3,7587 ммоль) и MeOH (250 мл) в атмосфере водорода (баллон) в течение 24 часов. Фильтровали смесь через диатомитовую землю и промывали EtOAc. Концентрировали фильтрат с получением этил-5-амино-2-метилпиразол-3-карбоксилата (20,88 г, 99%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 169,0851, эксперимент 170,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,33 минуты. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,13 (s, 1H), 4,30 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,62 (ушир.s, 2H), 1,35 (t, J=7,0 Гц, 3H). Способ ЖХ К.

Стадия 4: этил-5-хлорсульфонил-2-метилпиразол-3-карбоксилат



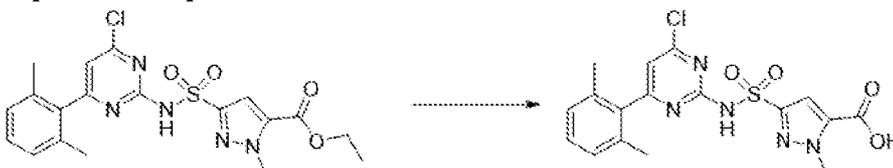
[00350] В 500 мл трехгорлую колбу помещали воду (200 мл) и охлаждали на бане лед-вода. По каплям добавляли тионилхлорид (66,055 г, 40,5 мл, 555,22 ммоль) в течение 20 минут. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли хлорид меди (I) (800 мг, 8,0809 ммоль) и охлаждали смесь до -5°C. В другую 250 мл колбу помещали раствор хлороводородной кислоты (37 масс.%) (120 мл, 12 М, 1,4400 моль) и добавляли этил-5-амино-2-метилпиразол-3-карбоксилат (20,23 г, 107,38 ммоль). Охлаждали смесь до -5°C и по каплям добавляли раствор нитрита натрия (9,26 г, 134,21 ммоль) в воде (50 мл) в течение 30 минут, поддерживая внутреннюю температуру от -6°C до -3°C. Перемешивали смесь при -5°C в течение 30 минут, охлаждали до -10°C и медленно через канюлю (~ 25 минут) добавляли в первый раствор. Перемешивали полученную смесь при 0-5°C (баня лед-вода) в течение 90 минут. Добавляли дополнительную порцию хлорида меди (I) (270 мг, 2,7273 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 0-5°C (баня лед-вода) в течение 1 часа. Экстрагировали смесь этилацетатом (2×200 мл), сушили органический слой сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Очищали неочищенное вещество двумя равными партиями путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г+100 г силикагеля), элюируя 0%-20% смесями этилацетата в гептане, с получением этил-5-хлорсульфонил-2-метилпиразол-3-карбоксилата (12,1 г, 43%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,40 (s, 1H), 4,42 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,33 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,1 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет 251,9972, эксперимент 253,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 4,03 минуты (способ ЖХ Y).

Стадия 5: этил-5-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]-2-метилпиразол-3-карбоксилат



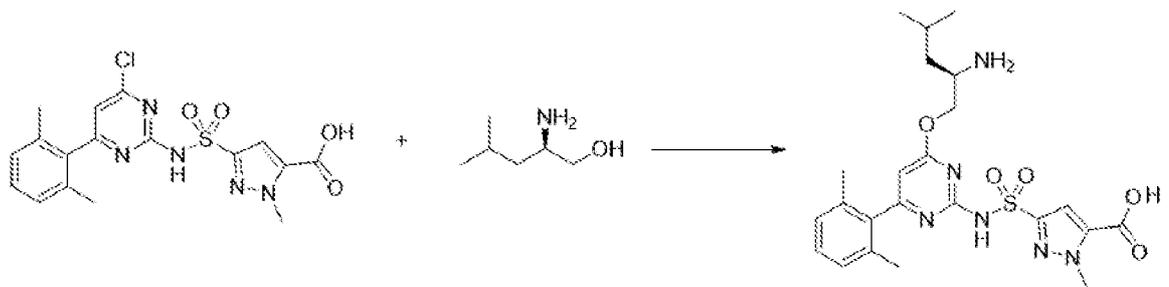
[00351] В раствор 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амина (4,8 г, 20,539 ммоль) в ТГФ (140 мл) при 0°C добавляли раствор этил-5-хлорсульфонил-2-метилпиразол-3-карбоксилата (6,13 г, 23,217 ммоль), затем по каплям *трет*-амоксид натрия в толуоле (13,9 мл, 40% (масс./об.), 50,486 ммоль). Перемешивали смесь при к.т. в течение 1,5 часа. Медленно выливали смесь в 1 н. водную HCl (50 мл) при 0°C. Разбавляли смесь 100 мл воды и экстрагировали EtOAc (3x 100 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии на силикагеле (330 г), элюируя 5%-30% смесями этилацетата в гептане и 100% этилацетатом, с получением этил-5-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-2-метилпиразол-3-карбоксилата (6,77 г, 72%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,95 (ушир.с, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,23 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,36 (q, J=7,3 Гц, 2H), 4,24 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,37 (t, J=7,2 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет 449,0925, эксперимент 450,2 (M+1)⁺; время удерживания: 4,42 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 6: 5-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-2-метилпиразол-3-карбоновая кислота



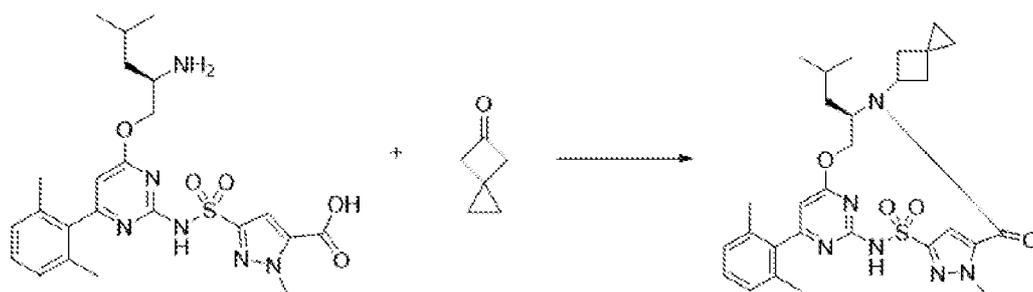
[00352] В раствор этил-5-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-2-метилпиразол-3-карбоксилата (7,62 г, 16,598 ммоль) в ТГФ (220 мл) при 0°C добавляли раствор NaOH (2,7 г, 67,505 ммоль) в воде (50 мл) и перемешивали смесь в течение 20 минут. Концентрировали смесь для удаления ТГФ, разбавляли водой (100 мл) и промывали этилацетатом (2x100 мл); отбрасывали объединенные органические слои. Охлаждали водный слой до 0°C, подкисляли до pH 3-4 при помощи 1н. водной HCl и экстрагировали этилацетатом (3x150 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением 5-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-2-метилпиразол-3-карбоновой кислоты (7,04 г, 99%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,83 (ушир.с, 1H), 12,48 (ушир.с, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,13-7,08 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 1,90 (s, 6H). ИЭР-МС m/z расчет 421,0612, эксперимент 422,1 (M+1)⁺; время удерживания: 4,04 минуты (способ ЖХ Y).

Стадия 7: 5-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]-2-метилпиразол-3-карбоновая кислота



[00353] Смешивали 5-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]-2-метилпиразол-3-карбоновую кислоту (250 мг, 0,5926 ммоль) и (2R)-2-амино-4-метилпентан-1-ол (100 мкл) в ТГФ (1,3 мл) и перемешивали до получения гомогенной реакционной смеси. Добавляли *трет*-бутоксид натрия (250 мг, 2,601 ммоль), реакционная смесь становилась теплой на ощупь, и перемешивали ее в течение 10 минут без внешнего источника нагрева. Затем разделяли реакционную смесь в 1М HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 3х этилацетатом. Значительное количество продукта, по-видимому, оставалось в водном слое, поэтому его разбавляли солевым раствором и дополнительно экстрагировали 5х этилацетатом. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали с получением беловатого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 5-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]-2-метилпиразол-3-карбоновая кислота (гидрохлоридная соль) (317 мг, 99%). ИЭР-МС m/z расчет 502,19983, эксперимент 503,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,43 минуты (способ ЖХ D).

Стадия 8: (10R)-15-(2,6-диметилфенил)-10-изобутил-6-метил-3,3-диоксо-9-спиро[2.3]гексан-5-ил-12-окса-3λ⁶-тиа-2,5,6,9,16,17-гексаазатрицикло[11.3.1.14,7]октадека-1(17),4,7(18),13,15-пентаен-8-он (соединение 74)

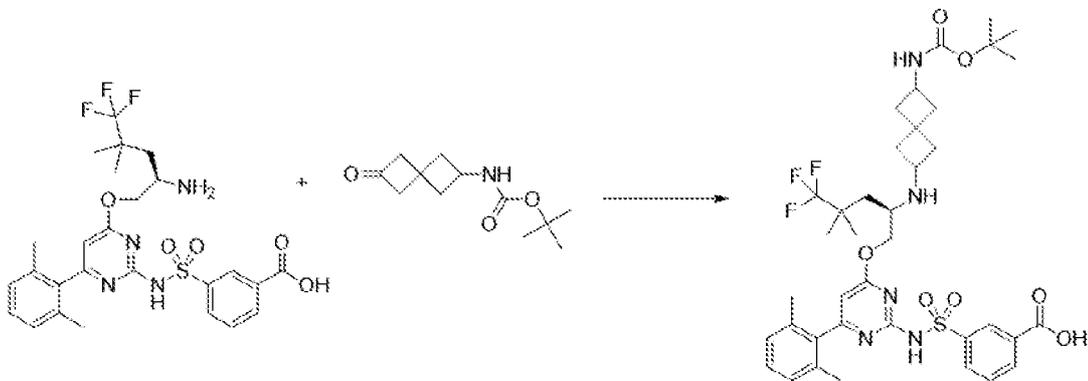


[00354] Смешивали 5-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]-2-метилпиразол-3-карбоновую кислоту (гидрохлоридная соль) (40 мг, 0,07420 ммоль) со спиро[2.3]гексан-5-оном (примерно 10,70 мг, 0,1113 ммоль) в ДХМ (0,3 мл) и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (примерно 47,18 мг, 0,2226 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при комнатной температуре, затем добавляли дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (примерно 47,18 мг, 0,2226 ммоль). После выдерживания в течение еще 2 часов при комнатной температуре разделяли реакционную смесь в 1М HCl

и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 4х этилацетатом. Промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта восстановительного аминирования, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Растворяли неочищенное вещество в ДМФА (5 мл) и быстро по каплям добавляли в перемешиваемый раствор НАТУ (примерно 56,43 мг, 0,1484 ммоль) и DIPEA (примерно 57,54 мг, 77,55 мкл, 0,4452 ммоль) в ДМФА (10 мл). Перемешивали реакцию смесь в течение 6 часов при комнатной температуре. Затем разделяли реакцию смесь в 1М HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 3х этилацетатом. Промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали полученное неочищенное вещество путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl) с получением (10R)-15-(2,6-диметилфенил)-10-изобутил-6-метил-3,3-диоксо-9-спиро[2.3]гексан-5-ил-12-окса-3λ⁶-тия-2,5,6,9,16,17-гексаазатрицикло[11.3.1.14,7]октадека-1(17),4,7(18),13,15-пентаен-8-она (4,2 мг, 10%). ИЭР-МС m/z расчет 564,2519, эксперимент 565,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,94 минуты; способ ЖХ А.

Пример 59: Получение соединения 75

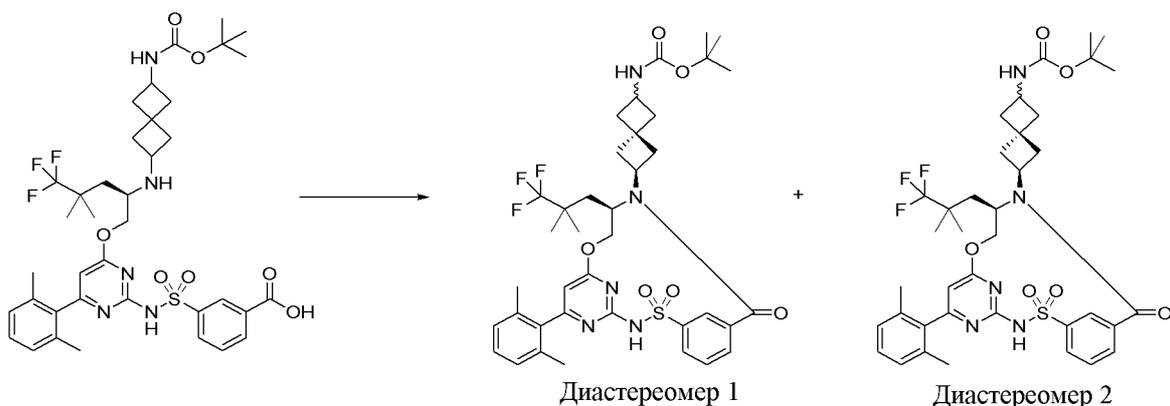
Стадия 1: 3-[[4-[(2R)-2-[[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)спиро[3.3]гептан-6-ил]амино]-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00355] В 20 мл пробирку помещали 3-[[4-[(2R)-2-амино-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (655 мг, 1,010 ммоль), *трет*-бутил-N-(2-оксоспиро[3.3]гептан-6-ил)карбамат (280 мг, 1,243 ммоль), безводный ДХМ (2 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (натриевая соль) (710 мг, 3,350 ммоль). Немного продували пробирку азотом и перемешивали смесь при к.т. в течение 3,5 часа. Обрабатывали смесь ДХМ (40 мл), 1н. водной HCl и соевым раствором (всего 30 мл) с получением водной фазы и плотного густого геля. Отделяли гель и дополнительно экстрагировали водную фазу этилацетатом (2х 20 мл-в водной фазе продукт не обнаруживали). Смешение этилацетата и геля приводило к получению двух фаз, которые легко разделялись. Сушили органическую фазу над сульфатом натрия и выпаривали растворители. Растворяли остаток в ДМСО (6 мл) и

очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора. Собирали чистые фракции и выпаривали органический растворитель. В водную фазу добавляли немного солевого раствора и экстрагировали твердое вещество, которое начинало осаждаться, EtOAc. После сушки над сульфатом натрия выпаривали органический растворитель. Растирание в смеси EtOAc/гексаны и выпаривание растворителей приводили к получению 3-[[4-[(2R)-2-[[2-(*tert*-бутоксикарбониламино)спиро[3.3]гептан-6-ил]амино]-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (436 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 775,32263, эксперимент 776,86 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,42 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 2: *tert*-бутил-N-{6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил}карбамат, диастереомер 1, и *tert*-бутил-N-{6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил}карбамат, диастереомер 2

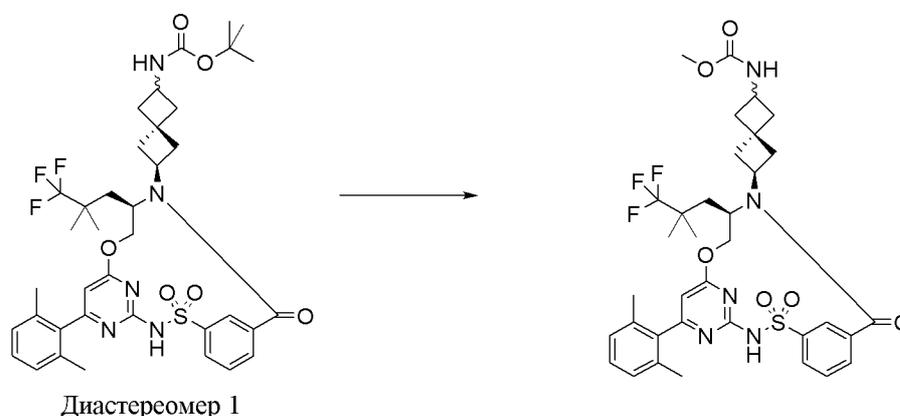


[00356] В 20 мл колбу в атмосфере азота помещали НАТУ (479 мг, 1,260 ммоль), безводный ДМФА (30 мл) и DIEA (0,52 мл, 2,985 ммоль). По каплям через шприц добавляли раствор 3-[[4-[(2R)-2-[[2-(*tert*-бутоксикарбониламино)спиро[3.3]гептан-6-ил]амино]-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (436 мг, 0,5367 ммоль) в безводном ДМФА (15 мл) в течение 5 минут. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 41 часа (за 24 часа циклизация завершалась примерно на половину). Концентрировали смесь и разбавляли ДМСО (3 мл). Проводили микрофильтрацию раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C_{18}) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора. Собирали

чистые фракции и добавляли солевой раствор и насыщенный бикарбонат. Упаривали органическую фазу и экстрагировали белый осадок EtOAc (2×30 мл). После сушки над сульфатом натрия выпаривания и растирания в смеси ДХМ/гексаны выделяли *трет*-бутил-N-{6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил}карбамат (151 мг, 37%) (диастереомерная смесь) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 757,3121, эксперимент 758,68 (M+1)⁺; время удерживания: 2,09 минуты (наблюдаются признаки раздвоения пика), способ ЖХ А.

[00357] Разделяли два диастереомера путем хиральной СФХ на колонке Phenomenex LUX-4 (250×21,2 мм), 5 мкм, 40°C; подвижная фаза: 34% MeOH (без модификатора), 66% CO₂, расход: 70 мл/мин, концентрация: 16 мг/мл в метаноле (без модификатора), объем пробы 500 мкл, 220 бар (22 МПа), длина волны: 210 нм. Для каждого изомера выпаривали растворитель и растирали остаток в смеси EtOAc/гексаны. Выпаривание растворителей приводило к получению следующих соединений в виде белых твердых веществ: Диастереомер 1, пик СФХ 1: *трет*-бутил-N-{6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил}карбамат (46 мг, 23%). ИЭР-МС *m/z* расчет 757,3121, эксперимент 758,46 (M+1)⁺; время удерживания: 2,07 минуты (способ ЖХ А); и диастереомер 2, пик СФХ 2: *трет*-бутил-N-{6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил}карбамат (41 мг, 20%). ИЭР-МС *m/z* расчет 757,3121, эксперимент 758,42 (M+1)⁺; время удерживания: 2,06 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 3: метил-N-{6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил}карбамат, диастереомер 1 (соединение 75)

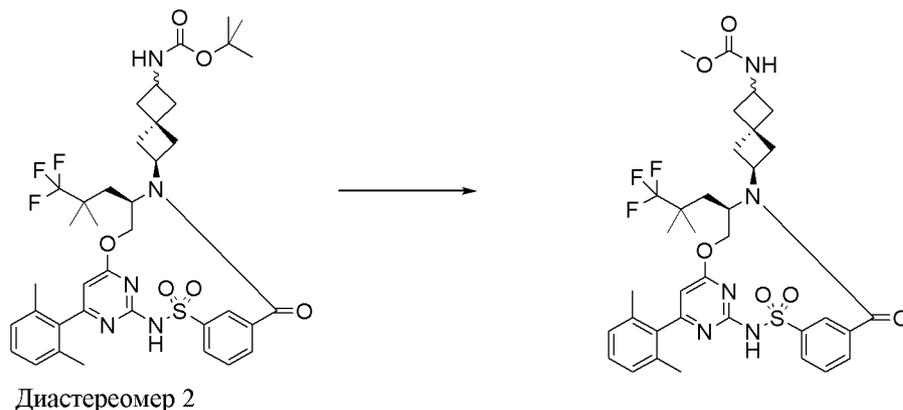


[00358] В 100 мл колбе обрабатывали *трет*-бутил-N-{6-[(11R)-6-(2,6-

диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил} карбамат (46 мг, 0,06070 ммоль) (диастереомер 1) ДХМ (0,6 мл) и HCl (500 мкл, 4 М, 2,000 ммоль) (4М в диоксане) при комнатной температуре в течение 1 часа. Удаляли летучие вещества. Обработывали остаток смесью ДХМ/гексаны и удаляли растворители выпариванием. Повторяли указанную процедуру несколько раз до получения белого твердого вещества. Обработывали твердое вещество безводным ДХМ (1 мл) и DIEA (53 мкл, 0,3043 ммоль) с получением суспензии. Добавление метил-хлорформиата (15 мкл, 0,1941 ммоль) приводило к быстрому растворению твердых веществ. Через 15 минут удаляли летучие вещества выпариванием и растворяли остаток в ДМСО (1 мл). Проводили микрофильтование раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора. Выпаривание на Genevac приводило к получению твердого вещества, которое переносили при помощи EtOAc. Растирание в смеси EtOAc/гексаны и выпаривание приводило к получению метил-N-{6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил} карбамата (25 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 715,26514, эксперимент 716,73 (M+1)⁺; время удерживания: 1,79 минуты (способ ЖХ А). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,36-11,78 (ушир.м, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,36 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,09 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,34 (t, 1H), 4,07-3,70 (m, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,38-2,21 (m, 3H), 2,21-2,04 (m, 3H), 2,04-1,81 (m, 7H), 1,80-1,65 (m, 1H), 0,85 (s, 3H, перекрывался с сигналом гексанов), 0,61 (s, 3H).

Пример 60: Получение соединения 76

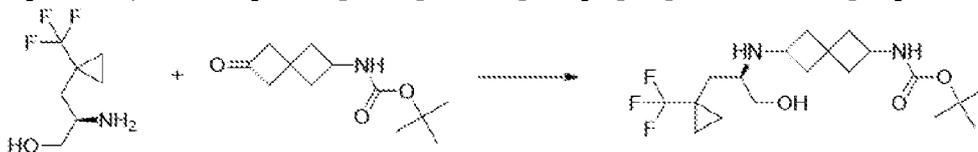
Стадия 1: метил-N-{6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил} карбамат, диастереомер 2 (соединение 76)



[00359] В 100 мл колбе обрабатывали *трет*-бутил-N-{6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил}карбамат (41 мг, 0,05410 ммоль) (диастереомер 2) ДХМ (0,6 мл) и HCl (500 мкл, 4 М, 2,000 ммоль) (4М в диоксане) при комнатной температуре в течение 1 часа (60% конверсия). Добавляли дополнительную порцию HCl (500 мкл, 4 М, 2,000 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 45 минут. Удаляли летучие вещества. Обрабатывали остаток смесью ДХМ/гексаны и удаляли растворители выпариванием. Повторяли указанную процедуру несколько раз до получения белого твердого вещества. Обрабатывали твердое вещество безводным ДХМ (1 мл) и DIEA (53 мкл, 0,3043 ммоль) с получением суспензии. Добавление метил-хлорформиата (15 мкл, 0,1941 ммоль) приводило к быстрому растворению твердых веществ. Через 8 минут удаляли летучие вещества выпариванием и растворяли остаток в ДМСО (1 мл). Проводили микрофильтрацию раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора. Выпаривание на Genevac приводило к получению вещества с чистотой 94% (26 мг). Растворяли его в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (4 г колонка) с использованием градиента смесей этилацетата (от 10 до 100% за 15 минут) в гексанах. Продукт элюировался примерно при 60-70% ЭА. Выпаривание растворителей приводило к получению метил-N-{6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил}карбамата (22 мг, 57%). ИЭР-МС m/z расчет 715,26514, эксперимент 716,77 (M+1)⁺; время удерживания: 1,78 минуты (способ ЖХ А).

Пример 61: Получение соединения 77 и соединения 78

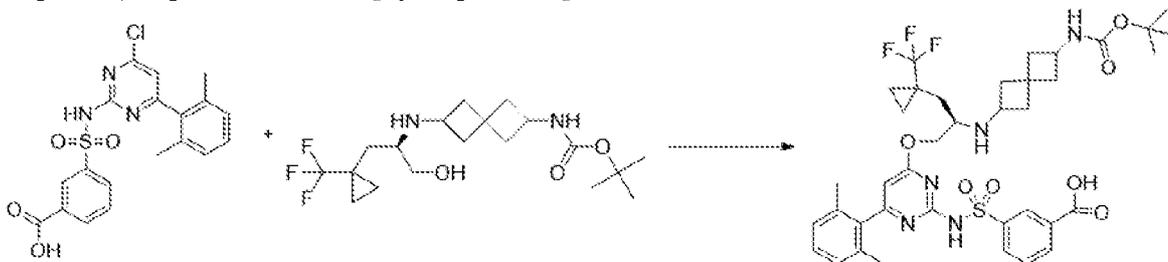
Стадия 1: *трет*-бутил-N-[6-[(1R)-1-(гидроксиметил)-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил]амино]спиро[3.3]гептан-2-ил}карбамат



[00360] Во взвесь (2R)-2-амино-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ола (гидрохлоридная соль) (96,2 г, 438,0 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (1000 мл) добавляли DIEA (80 мл, 459,3 ммоль) и перемешивали смесь в течение 5 минут - она становилась гомогенной. В смесь добавляли *трет*-бутил-N-(2-оксо-спиро[3.3]гептан-6-ил)карбамат (98,6 г, 437,7 ммоль), затем HOAc (27 мл, 474,8 ммоль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 1 часа. В смесь добавляли триацетоксиборгидрид натрия (106,8 г, 503,9 ммоль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды (медленный нагрев до 30°C в течение 30 минут, затем

охлаждение до температуры окружающей среды). Через 3 часа добавляли дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (21,75 г, 102,6 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 14 часов. Охлаждали смесь на бане лед-вода и гасили реакцию водой (1000 мл), и перемешивали в течение 10 минут. В смесь по частям добавляли HCl (110 мл, 12 М, 1,320 моль), затем изопропилацетат (1000 мл). Подщелачивали смесь NaOH (350 г, 50% (масс./масс.), 4,375 моль) и разделяли фазы. Экстрагировали водную фазу изопропилацетатом (1000 мл). Промывали объединенные органические фазы 1 л солевого раствора, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Во время концентрирования продукт начинал осаждаться, собирали его на М-фритте. Дважды промывали твердое вещество 50 мл МТБЭ и сушили объединенные твердые вещества в вакууме при 45°C. Разбавляли твердое вещество МТБЭ (9 л) и добавляли TsOH (40 г, 232,3 ммоль). Перемешивали кремовую белую взвесь в течение 30 минут. Собирали осадок при помощи М-фритты. Сушили твердое вещество на воздухе в течение 16 часов. Суспендировали твердое вещество в изопропилацетате (700 мл) и NaOH (500 мл, 2 М, 1,000 моль) до однородности. Разделяли фазы и промывали органическую фазу 500 мл солевого раствора. Экстрагировали водные фазы изопропилацетатом (700 мл) и сушили объединенные органические фазы над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме примерно до 200 мл. Фильтровали взвесь и также собирали вторую партию из фильтрата и добавляли к первой собранной партии. *Трет*-бутил-N-[6-[[[(1R)-1-(гидроксиметил)-2-[1-(трифторметил)циклопропил]-этил]амино]спиро[3.3]гептан-2-ил]карбамат (108,7 г, 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,01 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,45 (q, J=5,0 Гц, 1H), 3,78 (h, J=8,3 Гц, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,24 (dt, J=10,8, 5,3 Гц, 1H), 3,10 (p, J=7,5 Гц, 1H), 2,55 (q, J=5,7 Гц, 1H), 2,21 (dt, J=13,4, 6,0 Гц, 2H), 2,04 (p, J=5,6 Гц, 2H), 1,83 (q, J=9,8 Гц, 2H), 1,68-1,43 (m, 5H), 1,35 (s, 9H), 0,86 (s, 2H), 0,77 (d, J=11,1 Гц, 2H). ИЭР-МС m/z расчет 392,22867, эксперимент 393,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,66 минуты (способ ЖХ А).

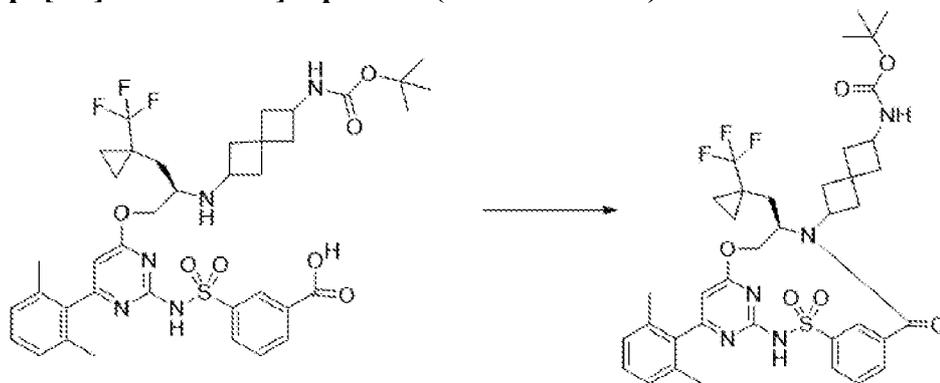
Стадия 2: 3-[[4-[(2R)-2-[[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)спиро[3.3]гептан-6-ил]амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00361] В раствор *трет*-бутил-N-[6-[[[(1R)-1-(гидроксиметил)-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этил]амино]спиро[3.3]гептан-2-ил]карбамата (108,7 г, 277,0 ммоль) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (114 г, 268,7 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (1 л) по частям добавляли *трет*-бутоксид

натрия (130 г, 1,353 моль), поддерживая температуру реакционной смеси <40°C. Добавление проходило с выделением тепла, контролировали температуру реакционной смеси при помощи скорости добавления основания. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Гасили реакцию, медленно добавляя HCl (800 мл, 2 М, 1,600 моль), и перемешивали в течение 5 минут. Переносили смесь в делительную воронку при помощи 2-Ме-ТГФ. Отделяли водную фазу и промывали органическую фазу 500 мл солевого раствора. Экстрагировали объединенные водные фазы 500 мл 2-Ме-ТГФ. Сушили объединенные органические фазы над сульфатом магния, фильтровали через Целит и концентрировали мутный раствор в вакууме. Разбавляли неочищенную пену 2-Ме-ТГФ (1 л) и повторно сушили над сульфатом магния, фильтровали через Целит и концентрировали в вакууме. 3-[[4-[(2R)-2-[[2-(*tert*-бутоксикарбониламино)спиро[3.3]гептан-6-ил]амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота (гидрохлоридная соль) (217 г, 100%), ИЭР-МС *m/z* расчет 773,307, эксперимент 774,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,21 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 3: *tert*-бутил-N-[2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-ил]карбамат (соединение 77)



[00362]

В

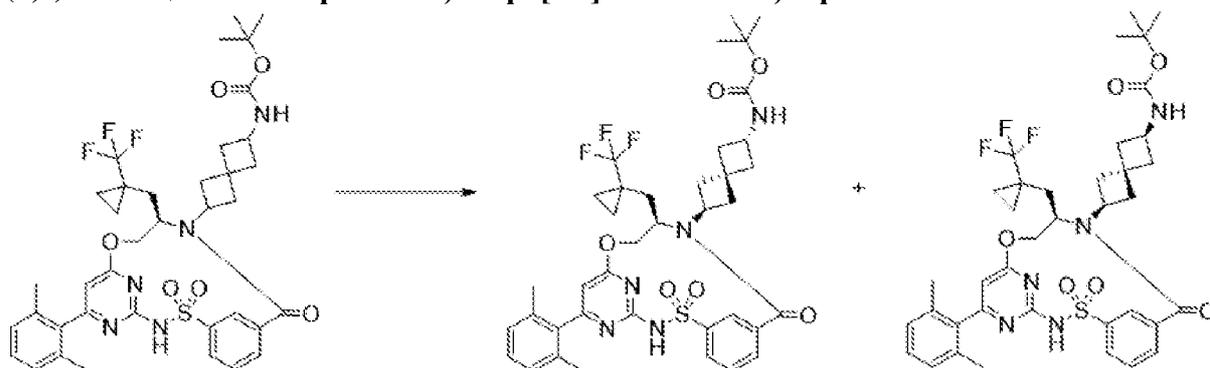
раствор

3-[[4-[(2R)-2-[[2-(*tert*-

бутоксикарбониламино)спиро[3.3]гептан-6-ил]амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (217 г, 267,8 ммоль) в ДМФА (2,7 л) добавляли DIEA (140 мл, 803,8 ммоль), затем по частям добавляли HATU (150 г, 394,5 ммоль). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Медленно добавляли смесь в холодный раствор HCl (65 мл, 12 М, 780,0 ммоль) в воде (8 л) в течение 30 минут и перемешивали взвесь кремового цвета при температуре окружающей среды в течение 10 минут. Фильтровали бежевую взвесь через М-фритту (медленное фильтрование). Промывали осадок 3 раза 100 мл воды и сушили на воздухе в течение 1 часа. Растворяли влажный осадок на фильтре в *i*PrOAc (3 л) и отделяли водную фазу. Промывали органическую фазу 1 л солевого раствора. Экстрагировали водные фазы

500 мл *i*PrOAc. Сушили объединенные органические фазы над сульфатом магния, фильтровали через Целит и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии на 1,5 кг колонке, элюируя 20-70% смесями EtOAc/гексаны (продукт элюировался при 60% EtOAc). Концентрировали чистые фракции. Объединяли фракции, которые содержали некоторое количество примесей, и концентрировали. Очищали фракции, содержащие примеси, путем хроматографии на 750 г колонке, элюируя 30-65% смесями EtOAc/гексаны. Во время концентрирования продукт начинал кристаллизоваться, сушили его в вакууме в течение ночи. Разбавляли содержащий примеси продукт 50 мл EtOAc, вносили затравочные кристаллы и оставляли отстаиваться на ночь. Фильтровали взвесь через воронку с М-фильтром и 3 раза промывали смесью 1:1 EtOAc/гексаны. Это приводило к получению *трет*-бутил-N-[2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-ил]карбамата (152 г, 74%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,03 (s, 1H), 8,33 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,88 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,74-7,55 (m, 2H), 7,26 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=23,0, 7,8 Гц, 3H), 6,37 (s, 1H), 5,04 (dt, J=10,5, 4,9 Гц, 1H), 4,33 (td, J=11,5, 5,5 Гц, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,79 (tt, J=17,3, 8,4 Гц, 2H), 3,05-2,86 (m, 2H), 2,37 (dt, J=12,3, 6,2 Гц, 1H), 2,29-2,02 (m, 7H), 1,93 (q, J=8,1, 6,7 Гц, 5H), 1,48 (ddd, J=15,7, 9,3, 6,0 Гц, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,78 (ddq, J=19,2, 9,5, 4,7, 4,3 Гц, 2H), 0,70-0,50 (m, 2H). ИЭР-МС m/z расчет 755,29645, эксперимент 756,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,88 минуты (способ ЖХ I).

Стадия 4: *трет*-бутил-((2S,4s,6S)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-3,3-диоксидо-5-оксо-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат и *трет*-бутил-((2R,4r,6R)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-3,3-диоксидо-5-оксо-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат



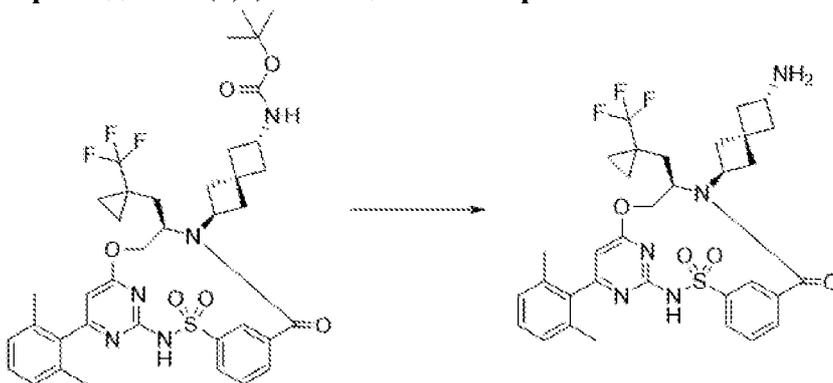
[00363] Разделяли 150 г образец *трет*-бутил-N-[2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-ил]карбамата (150 г, 198,5 ммоль) путем хиральной СФХ на колонке LUX-CEL-4 (2x 25 см) с использованием подвижной фазы 40% метанола/CO₂ с расходом 70 мл/мин. Концентрация образца составляла 20 мг/мл в метаноле, вводили

пробы по 4 мл, давление на выходе 100 бар (10 МПа), и длина волны детектирования 220 нм, получали два пика:

[00364] Пик 1: *трет*-бутил-((2*S*,4*s*,6*S*)-6-((*R*)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-3,3-диоксидо-5-оксо-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (73 г, 97%)
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,03 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,25 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,15-6,98 (m, 3H), 6,36 (s, 1H), 5,03 (dd, J=10,8, 4,5 Гц, 1H), 4,33 (dt, J=14,3, 7,6 Гц, 1H), 4,03 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,79 (tt, J=17,3, 8,5 Гц, 2H), 3,01 (t, J=9,3 Гц, 1H), 2,91 (t, J=9,9 Гц, 1H), 2,37 (dt, J=12,1, 7,0 Гц, 1H), 2,31-2,00 (m, 7H), 2,00-1,84 (m, 5H), 1,49 (dd, J=16,7, 9,6 Гц, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,78 (ddt, J=19,1, 9,9, 4,8 Гц, 2H), 0,70-0,51 (m, 2H). ИЭР-МС *m/z* расчет 755,29645, эксперимент 756,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,84 минуты (способ ЖХ I).

[00365] Пик 2: *трет*-бутил-((2*R*,4*r*,6*R*)-6-((*R*)-16-(2,6-диметилфенил)-3,3-диоксидо-5-оксо-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (63 г, 84%)
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,02 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,87 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,63 (d, J=11,8 Гц, 2H), 7,25 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=21,2, 7,8 Гц, 3H), 6,36 (s, 1H), 5,04 (dd, J=10,9, 4,4 Гц, 1H), 4,50-4,20 (m, 1H), 4,03 (d, J=13,0 Гц, 1H), 3,79 (tt, J=17,4, 8,5 Гц, 2H), 2,94 (dt, J=25,0, 9,7 Гц, 2H), 2,38 (dt, J=11,6, 6,2 Гц, 1H), 2,32-2,01 (m, 7H), 1,93 (q, J=8,7 Гц, 5H), 1,47 (dd, J=16,5, 9,4 Гц, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,78 (tdd, J=15,1, 10,1, 4,8 Гц, 2H), 0,68-0,50 (m, 2H). ИЭР-МС *m/z* расчет 755,29645, эксперимент 756,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,82 минуты (способ ЖХ I).

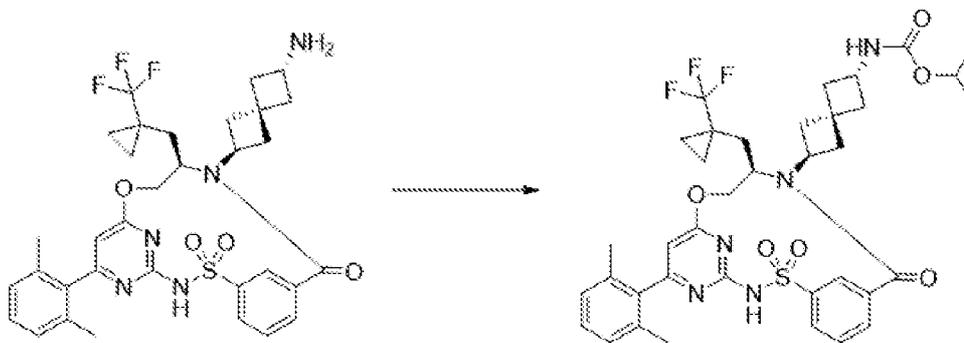
Стадия 5: 3,3-диоксид (R)-6-((2*S*,4*s*,6*S*)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она



[00366] В раствор *трет*-бутил-((2*S*,4*s*,6*S*)-6-((*R*)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-3,3-диоксидо-5-оксо-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (73 г, 96,58 ммоль) в MeOH (400 мл) по частям добавляли HCl (100 мл, 4 M, 400,0 ммоль). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 20 часов. Удаляли растворитель в вакууме и суспендировали беловатое твердое вещество в МТБЭ и концентрировали. Сушили твердое вещество в глубоком вакууме в течение 48 часов с

получением беловатого порошка. 3,3-диоксид (R)-6-((2S,4s,6S)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (60,0 г, 90%) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 8,19 (d, J=5,5 Гц, 3H), 7,89 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,72-7,59 (m, 2H), 7,26 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,04 (dd, J=10,8, 4,5 Гц, 1H), 4,32 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,05 (td, J=10,7, 4,3 Гц, 1H), 3,81 (p, J=8,7 Гц, 1H), 3,56 (h, J=7,9, 7,0 Гц, 1H), 3,04 (t, J=9,6 Гц, 1H), 2,95 (t, J=10,0 Гц, 1H), 2,45 (dt, J=11,7, 5,9 Гц, 1H), 2,29 (p, J=6,3, 5,4 Гц, 2H), 2,26-2,12 (m, 5H), 2,12-1,74 (m, 6H), 1,51 (dd, J=16,5, 9,4 Гц, 1H), 0,80 (dtd, J=19,9, 10,1, 5,0 Гц, 2H), 0,65 (dt, J=9,3, 4,8 Гц, 1H), 0,55 (dt, J=10,7, 5,0 Гц, 1H). ИЭР-МС m/z расчет 655,244, эксперимент 656,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,73 минуты (способ ЖХ I).

Стадия 6: изопропил-((2S,4s,6S)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-3,3-диоксидо-5-оксо-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (соединение 78)

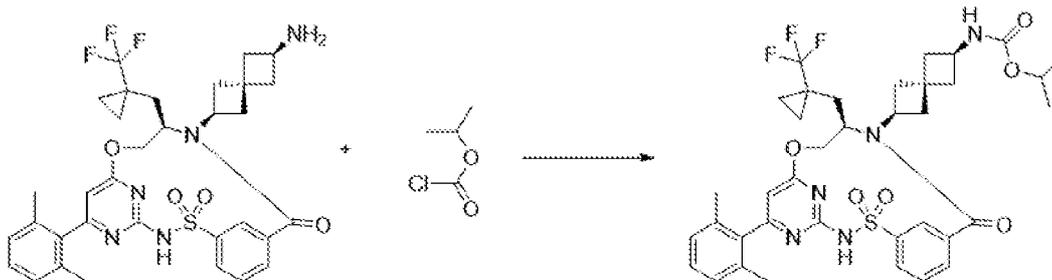


[00367] Во взвесь 3,3-диоксида (R)-6-((2S,4s,6S)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (23,5 г, 33,95 ммоль) в ДХМ (140 мл) добавляли DIEA (12 мл, 68,89 ммоль) - получали беловатый осадок. Добавляли 2-Ме-ТГФ (140 мл) и наблюдали растворение некоторого количества осадка. По каплям добавляли изопропил-хлорформиат (42 мл, 1 М в толуоле, 42,00 ммоль). Перемешивали взвесь при температуре окружающей среды, по прошествии 16 часов взвесь сохранялась - добавляли дополнительные порции DIEA (6 мл, 34,45 ммоль) и изопропил-хлорформиата (12 мл, 1 М в толуоле, 12,00 ммоль) и перемешивали смесь еще 1 час (всего 17 часов). Смесь становилась гомогенной, и разбавляли реакционную смесь EtOAc (300 мл) и дважды промывали HCl (250 мл, 1 М, 250,0 ммоль), затем 300 мл солевого раствора. Сушили органическую фазу над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Растворяли беловатую пену в горячем EtOAc (100 мл) и фильтровали через подложку с Целитом. Медленно добавляли раствор в гептан (250 мл) при быстром перемешивании. Перемешивали взвесь при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Собирали твердое вещество на М-фритте и промывали 3X 50 мл смеси 1:2 EtOAc/гептан. Сушили твердое вещество на воздухе в течение 1 часа, затем в

вакуумной печи при 45°C в течение 48 часов с получением, в виде беловатого порошка, изопропил-((2S,4s,6S)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-3,3-диоксидо-5-оксо-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (21,8 г, 86%) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,03 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,26 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,12 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,02 (dd, J=10,9, 4,4 Гц, 1H), 4,72 (p, J=6,3 Гц, 1H), 4,33 (t, J=11,5 Гц, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,81 (dq, J=40,0, 8,3 Гц, 2H), 3,02 (t, J=9,5 Гц, 1H), 2,92 (t, J=9,9 Гц, 1H), 2,40 (d, J=11,8 Гц, 1H), 2,31-2,03 (m, 6H), 1,95 (dd, J=18,6, 9,1 Гц, 6H), 1,49 (dd, J=16,5, 9,4 Гц, 1H), 1,15 (d, J=6,2 Гц, 6H), 0,91-0,71 (m, 2H), 0,62 (d, J=25,5 Гц, 2H). ИЭР-МС m/z расчет 741,28076, эксперимент 742,1 (M+1)⁺; время удерживания: 2,77 минуты (способ ЖХ I).

Пример 62: Получение соединения 79

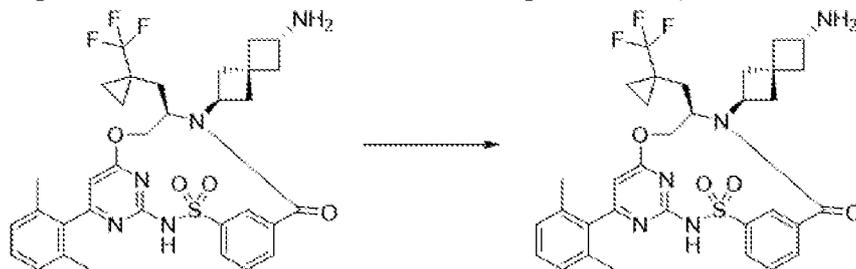
Стадия 1: изопропил-((2R,4r,6R)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-3,3-диоксидо-5-оксо-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (соединение 79)



[00368] Смешивали 3,3-диоксид (R)-6-((2R,4r,6R)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-16-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (32 мг, 0,04623 ммоль) с изопропил-хлорформатом (примерно 46,23 мкл, 2 М в толуоле, 0,09246 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и добавляли DIEA (примерно 29,88 мг, 40,27 мкл, 0,2312 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение одного часа, затем гасили реакцию несколькими каплями 1М HCl. Частично концентрировали реакционную смесь, разбавляли метанолом и ДМСО, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением, в виде белого твердого вещества, изопропил-((2R,4r,6R)-6-((R)-16-(2,6-диметилфенил)-3,3-диоксидо-5-оксо-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (21,8 мг, 64%). ИЭР-МС m/z расчет 741,28076, эксперимент 742,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,89 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,03 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,26 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,12 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,04 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,72 (p, J=6,3 Гц, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,91-3,73 (m, 2H), 2,95 (dt, J=25,5, 9,7 Гц, 2H), 2,32-2,03 (m, 7H), 2,01-1,84 (m, 6H), 1,48 (dd, J=16,7, 9,5 Гц, 1H), 1,15 (d, J=6,2 Гц, 6H), 0,77 (d, J=12,0 Гц, 2H), 0,60 (d, J=20,3 Гц, 2H).

Пример 63: Получение соединения 80

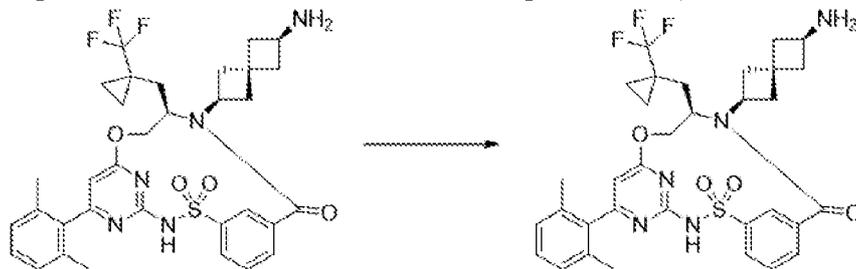
Стадия 1: 3,3-диоксид (R)-6-((2S,4s,6S)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (соединение 80)



[00369] Растворяли 3,3-диоксид (R)-6-((2S,4s,6S)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (30 мг, 0,04334 ммоль) в смеси 1:1 метанол/ДМСО, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением 3,3-диоксида (R)-6-((2S,4s,6S)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (23,1 мг, 76%). ИЭР-МС m/z расчет 655,244, эксперимент 656,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,25 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,07 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,04 (dd, J=10,9, 4,4 Гц, 1H), 4,31 (t, J=11,2 Гц, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,86-3,75 (m, 1H), 3,57 (t, J=8,0 Гц, 1H), 3,29 (ушир.s, 1H), 3,05 (t, J=9,6 Гц, 1H), 2,96 (t, J=10,0 Гц, 1H), 2,43 (d, J=10,8 Гц, 1H), 2,30 (s, 2H), 2,16 (d, J=16,8 Гц, 4H), 1,91 (s, 5H), 1,51 (dd, J=16,5, 9,4 Гц, 1H), 0,80 (dt, J=14,0, 5,6 Гц, 2H), 0,64 (s, 1H), 0,53 (s, 1H).

Пример 64: Получение соединения 81

Стадия 1: 3,3-диоксид (R)-6-((2R,4r,6R)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (соединение 81)

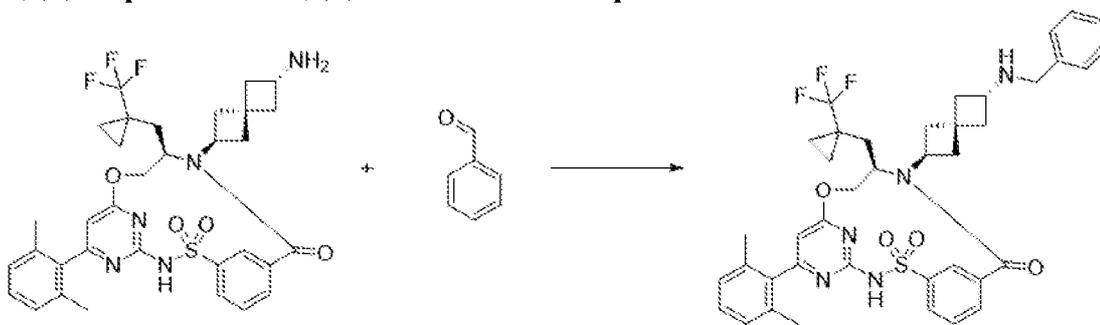


[00370] Растворяли 3,3-диоксид (R)-6-((2R,4r,6R)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (30 мг, 0,04334 ммоль) в смеси 1:1 метанол/ДМСО, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением 3,3-диоксида

(R)-6-((2R,4r,6R)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-16-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (26,4 мг, 87%). ИЭР-МС m/z расчет 655,244, эксперимент 656,6 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,25 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,05 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,25 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,05 (dd, J=10,9, 4,4 Гц, 1H), 4,32 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,81 (p, J=8,6 Гц, 1H), 3,58 (t, J=8,0 Гц, 1H), 3,29 (ушир.s, 1H), 3,04 (t, J=9,8 Гц, 1H), 2,95 (t, J=9,8 Гц, 1H), 2,45 (t, J=6,0 Гц, 1H), 2,31 (d, J=9,1 Гц, 2H), 2,23-2,12 (m, 4H), 1,92 (s, 5H), 1,49 (dd, J=16,5, 9,4 Гц, 1H), 0,79 (q, J=10,8, 8,4 Гц, 2H), 0,58 (d, J=28,4 Гц, 2H).

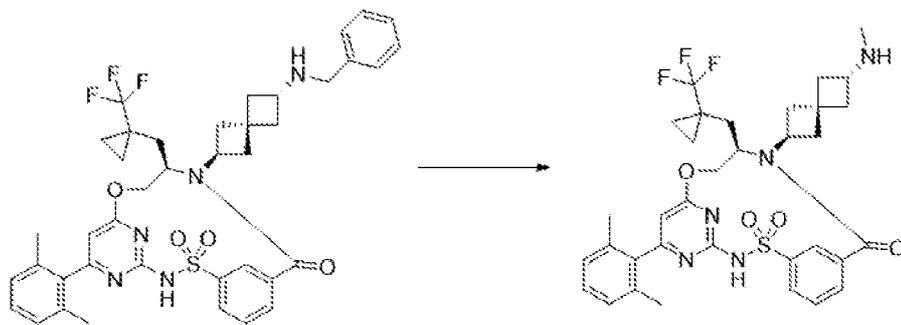
Пример 65: Получение соединения 82

Стадия 1: 3,3-диоксид (R)-6-((2S,4s,6S)-6-(бензиламино)спиро[3.3]гептан-2-ил)-16-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она



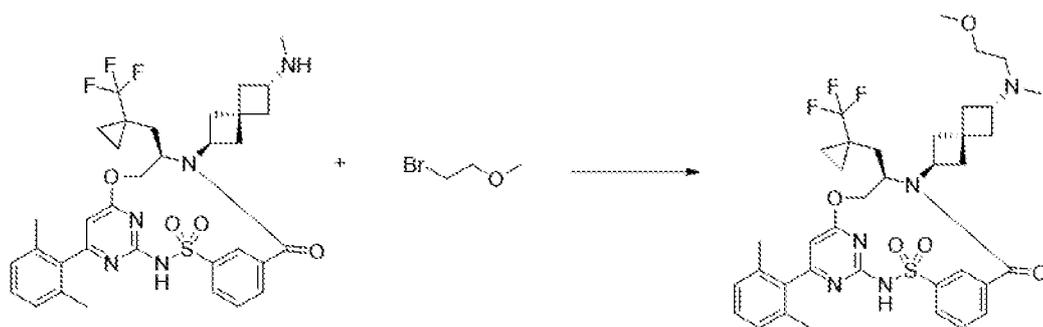
[00371] Смешивали 3,3-диоксид (R)-6-((2S,4s,6S)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (500 мг, 0,7223 ммоль) с бензальдегидом (70 мкл, 0,6886 ммоль) в дихлорметане (2,4 мл) и перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (630 мг, 2,973 ммоль) (добавляли двумя порциями в течение 10 минут) и оставляли реакционную смесь перемешиваться еще на 2 часа при комнатной температуре. Затем разделяли реакционную смесь в 1М HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 5х этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением, в виде белого твердого вещества, (содержащего некоторое количество продукта двойного бензилирования) 3,3-диоксида (R)-6-((2S,4s,6S)-6-(бензиламино)спиро[3.3]гептан-2-ил)-16-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (436 мг, 81%). ИЭР-МС m/z расчет 745,29095, эксперимент 746,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,6 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 2: 3,3-диоксид (R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-6-((2S,4s,6S)-6-(метиламино)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она



[00372] Смешивали 3,3-диоксид (R)-6-((2S,4s,6S)-6-(бензиламино)спиро[3.3]гептан-2-ил)-16-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она с водным формальдегидом (4 мл, 37% (масс./масс.), 145,2 ммоль) и муравьиной кислотой (3 мл, 79,52 ммоль) в пробирке с завинчивающейся крышкой и нагревали до 95°C в течение 16 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и частично концентрировали при пониженном давлении. Добавляли метанол и ацетонитрил и концентрировали реакционную смесь во второй раз, затем очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99 ацетонитрила в воде, модификатор HCl) и концентрировали с получением N-метилированного соединения, 3,3-диоксида (R)-6-((2S,4s,6S)-6-(бензил(метил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)-16-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она в виде белого твердого вещества. Смешивали продукт с влажным дигидроксипалладием (70 мг, 10% (масс./масс.), 0,4985 ммоль) в продутой азотом колбе и добавляли метанол (10 мл). Через реакционную смесь барботировали газообразный водород из баллона в течение 30 минут и оставляли реакционную смесь перемешиваться еще на 2 часа при комнатной температуре при подключенном баллоне водорода. После этого продували реакционный сосуд азотом. Затем разбавляли реакционную смесь метанолом и фильтровали через Целит (элюировали дополнительным количеством метанола) с получением, в виде белого твердого вещества после сушки, 3,3-диоксида (R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-6-((2S,4s,6S)-6-(метиламино)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (195 мг, 58%). ИЭР-МС m/z расчет 669,25964, эксперимент 670,8 (M+1)⁺; время удерживания: 0,52 минуты, способ ЖХ D.

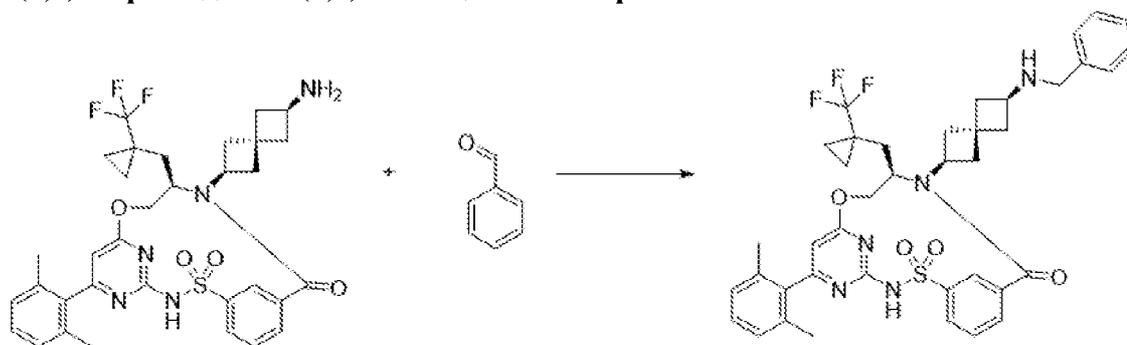
Стадия 3: 3,3-диоксид (R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-6-((2S,4s,6S)-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (соединение 82)



[00373] Смешивали 3,3-диоксид (R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-6-((2S,4s,6S)-6-(метиламино)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (54 мг, 0,08063 ммоль) с 1-бром-2-метоксиэтаном (примерно 33,62 мг, 22,73 мкл, 0,2419 ммоль) в ацетонитриле и добавляли триэтиламин (примерно 40,80 мг, 56,20 мкл, 0,4032 ммоль). Затем нагревали реакционную смесь до 60°C в течение 16 часов и до 70°C еще 6 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли метанолом, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% АСN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением 3,3-диоксида (R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-6-((2S,4s,6S)-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (39,5 мг, 63%). ИЭР-МС *m/z* расчет 727,3015, эксперимент 728,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,33 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,26 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,05 (dd, J=10,8, 4,5 Гц, 1H), 4,31 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,06 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,85 (p, J=8,6 Гц, 1H), 3,71-3,56 (m, 3H), 3,28-3,17 (m, 1H), 3,05 (t, J=9,6 Гц, 2H), 2,97 (t, J=10,0 Гц, 1H), 2,71-2,60 (m, 3H), 2,53 (d, J=6,8 Гц, 1H), 2,48 (s, 8H), 2,12-1,72 (m, 5H), 1,59-1,45 (m, 1H), 1,27-1,22 (m, 1H), 0,85-0,72 (m, 2H), 0,67-0,58 (m, 1H), 0,52 (s, 1H).

Пример 66: Получение соединения 83

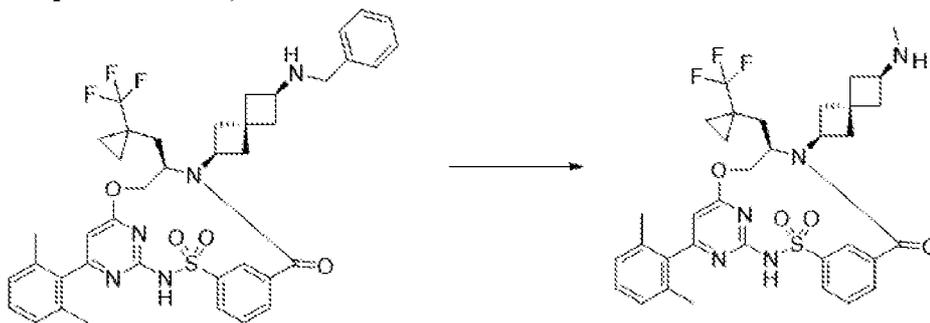
Стадия 1: 3,3-диоксид (R)-6-((2R,4r,6R)-6-(бензиламино)спиро[3.3]гептан-2-ил)-16-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она



[00374] Смешивали 3,3-диоксид ((R)-6-((2R,4r,6R)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-

1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (500 мг, 0,7223 ммоль) с бензальдегидом (70 мкл, 0,6886 ммоль) в дихлорметане (2,4 мл) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (630 мг, 2,973 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться на два часа при комнатной температуре. Затем разделяли реакционную смесь в 1М HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 4х этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением, в виде белого твердого вещества, (содержащего небольшое количество продукта двойного бензилирования) 3,3-диоксида (R)-6-((2R,4r,6R)-6-(бензиламино)спиро[3.3]гептан-2-ил)-16-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (466 мг, 87%). ИЭР-МС m/z расчет 745,29095, эксперимент 746,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,56 минуты, способ ЖХ D.

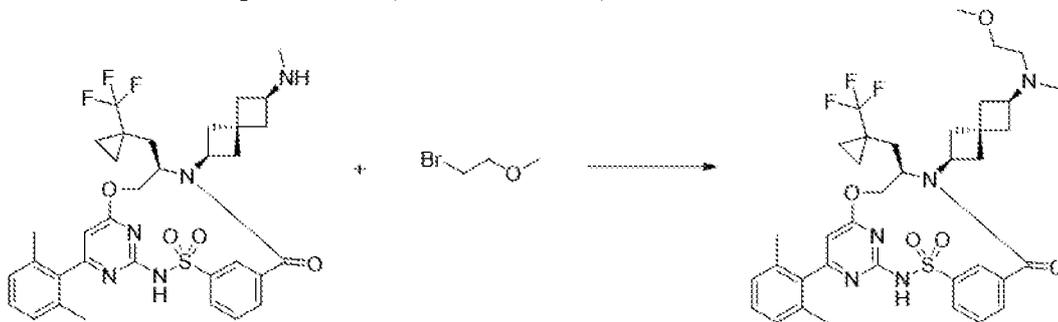
Стадия 2: 3,3-диоксид (R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-6-((2R,4r,6R)-6-(метиламино)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль)



[00375] Смешивали 3,3-диоксид (R)-6-((2R,4r,6R)-6-(бензиламино)спиро[3.3]гептан-2-ил)-16-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она с водным формальдегидом (4 мл, 37% (масс./масс.), 145,2 ммоль) и муравьиной кислотой (3 мл, 79,52 ммоль) в пробирке с завинчивающейся крышкой и нагревали до 95°C в течение 16 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и частично концентрировали при пониженном давлении. Добавляли метанол и ацетонитрил и концентрировали реакционную смесь во второй раз, затем очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99 ацетонитрила в воде, модификатор HCl - элюировался примерно при 55% метанола) и концентрировали с получением N-метирированного соединения, 3,3-диоксида (R)-6-((2R,4r,6R)-6-(бензил(метил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)-16-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она в виде белого твердого вещества. Смешивали продукт с влажным дигидроксипалладием (70 мг, 10% (масс./масс.), 0,4985 ммоль) в продутой азотом колбе и добавляли метанол (10 мл). Через реакционную смесь барботировали газообразный водород из баллона в течение 30 минут и оставляли реакционную смесь

перемешиваться еще на 2 часа при комнатной температуре при подключенном баллоне с водородом. После этого продували реакционный сосуд азотом. Затем разбавляли реакционную смесь метанолом и фильтровали через Целит (элюировали дополнительным количеством метанола) с получением, в виде белого твердого вещества после сушки, 3,3-диоксида (R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-6-((2R,4r,6R)-6-(метиламино)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (230 мг, 66%). ИЭР-МС m/z расчет 669,25964, эксперимент 670,8 (M+1)⁺; время удерживания: 0,52 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 3: 3,3-диоксид (R)-16-(2,6-диметилфенил)-6-((2R,4r,6R)-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (соединение 83)

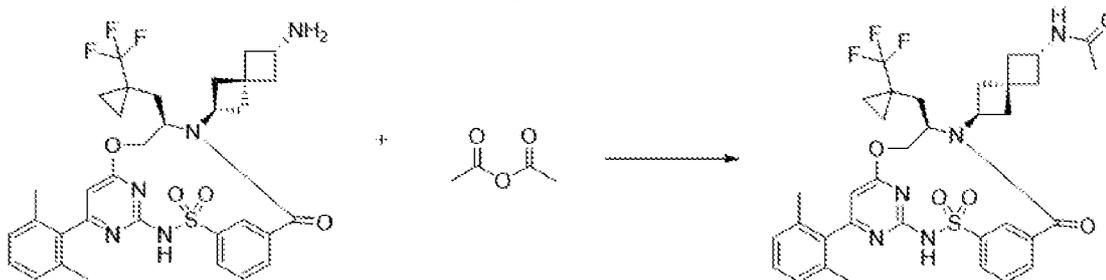


[00376] Смешивали 3,3-диоксид (R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-6-((2R,4r,6R)-6-(метиламино)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (50 мг, 0,07465 ммоль) с 1-бром-2-метоксиэтаном (примерно 31,12 мг, 21,04 мкл, 0,2239 ммоль) в ацетонитриле и добавляли триэтиламин (примерно 37,76 мг, 52,01 мкл, 0,3732 ммоль). Затем нагревали реакционную смесь до 60°C в течение 16 часов. По прошествии указанного времени охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли метанолом, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением 3,3-диоксида (R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-6-((2R,4r,6R)-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (40,6 мг, 70%). ИЭР-МС m/z расчет 727,3015, эксперимент 728,8 (M+1)⁺; время удерживания: 1,32 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,89 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,26 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,05 (dd, J=10,8, 4,5 Гц, 1H), 4,33 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,05 (t, J=9,6 Гц, 1H), 3,86 (p, J=8,6 Гц, 1H), 3,72-3,57 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,26-3,14 (m, 1H), 3,07 (dd, J=12,1, 7,8 Гц, 2H), 2,97 (t, J=9,7 Гц, 1H), 2,64 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,39-2,28 (m, 3H), 2,20-2,10 (m, 3H), 2,11-1,79 (m, 5H), 1,49 (dd, J=16,5, 9,3 Гц, 1H), 1,31-1,19 (m, 1H), 0,85-0,71 (m, 2H), 0,67-0,46 (m, 2H).

Пример 67: Получение соединения 84

Стадия 1: N-((2S,4s,6S)-6-((R)-16-(2,6-диметилфенил)-3,3-диоксидо-5-оксо-7-((1-

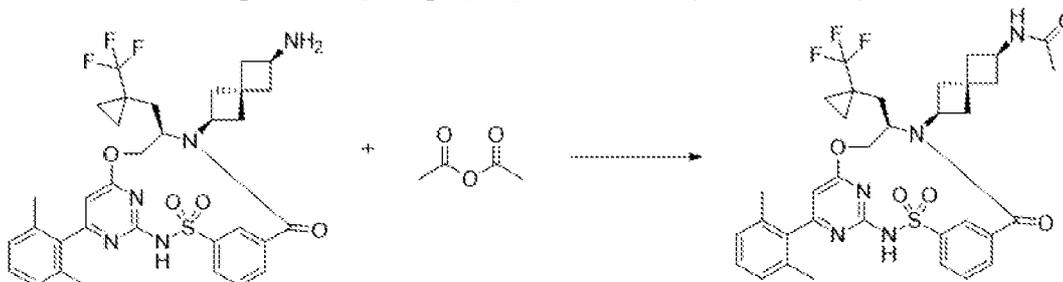
(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)ацетамид (соединение 84)



[00377] Смешивали 3,3-диоксид (R)-6-((2S,4s,6S)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (35 мг, 0,05056 ммоль) с ангидридом уксусной кислоты (примерно 10,32 мг, 9,538 мкл, 0,1011 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и добавляли триэтиламин (примерно 25,58 мг, 35,23 мкл, 0,2528 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, затем частично концентрировали, разбавляли смесью 1:1 метанол/ДМСО, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% АСN в воде, модификатор HCl) с получением N-((2S,4s,6S)-6-((R)-16-(2,6-диметилфенил)-3,3-диоксидо-5-оксо-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)ацетамида (27,0 мг, 77%). ИЭР-МС m/z расчет 697,2546, эксперимент 698,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,55 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,02 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,03 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,02 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,07 (q, J=8,0 Гц, 2H), 3,78 (t, J=8,6 Гц, 1H), 3,29 (ушир.s, 2H), 3,04 (t, J=9,4 Гц, 1H), 2,95 (t, J=9,9 Гц, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,25 (dt, J=12,0, 7,0 Гц, 2H), 2,20-1,98 (m, 4H), 2,00-1,84 (m, 4H), 1,75 (s, 3H), 1,49 (dd, J=16,5, 9,4 Гц, 1H), 0,78 (d, J=12,6 Гц, 2H), 0,62 (d, J=29,2 Гц, 2H).

Пример 68: Получение соединения 85

Стадия 1: N-((2R,4r,6R)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-3,3-диоксидо-5-оксо-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)ацетамид (соединение 85)

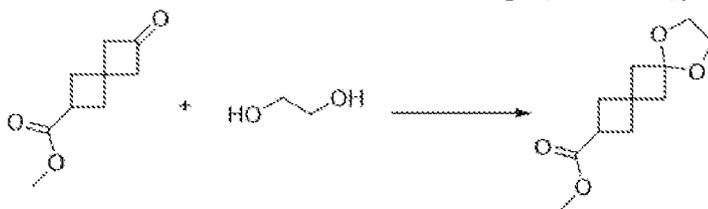


[00378] Смешивали 3,3-диоксид (R)-6-((2R,4r,6R)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (35 мг, 0,05056

ммоль) с ангидридом уксусной кислоты (примерно 10,32 мг, 9,538 мкл, 0,1011 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и добавляли триэтиламин (примерно 25,58 мг, 35,23 мкл, 0,2528 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, затем частично концентрировали, разбавляли смесью 1:1 метанол/ДМСО, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% АСN в воде, модификатор HCl) с получением N-((2R,4r,6R)-6-((R)-16-(2,6-диметилфенил)-3,3-диоксидо-5-оксо-7-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)ацетамида (25,5 мг, 72%). ИЭР-МС m/z расчет 697,2546, эксперимент 698,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,56 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,03 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,02 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,04 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,07 (q, J=7,9 Гц, 2H), 3,78 (t, J=8,5 Гц, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,97 (dd, J=29,8, 9,8 Гц, 2H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,20-1,79 (m, 9H), 1,75 (s, 3H), 1,48 (dd, J=16,3, 9,4 Гц, 1H), 0,78 (d, J=13,3 Гц, 2H), 0,60 (d, J=21,3 Гц, 2H).

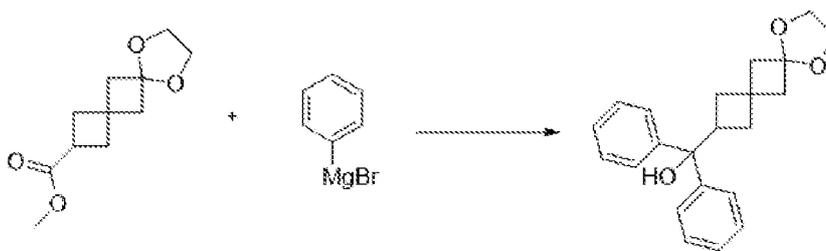
Пример 69: Получение соединения 86 и соединения 87

Стадия 1: метил-7,10-диоксаспиро[3.1.46.14]ундекан-2-карбоксилат



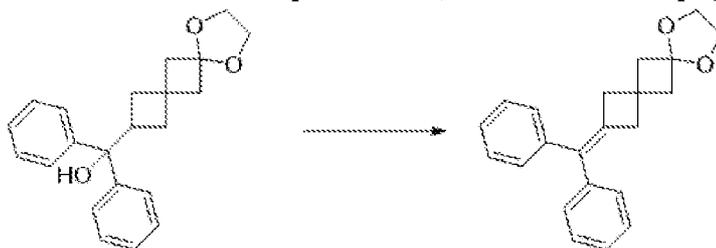
[00379] В перемешиваемый раствор метил-2-оксоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (19,663 г, 116,91 ммоль) и этиленгликоля (15,582 г, 14 мл, 251,05 ммоль) в толуоле (190 мл) при комнатной температуре в условиях окружающей среды добавляли гидрат *n*-толуолсульфокислоты (1,141 г, 5,9984 ммоль). Нагревали реакционную смесь до температуры обратной конденсации (140 °С) с присоединенной насадкой Дина-Старка в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры гасили реакцию насыщенным водным бикарбонатом натрия (350 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×300 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением метил-7,10-диоксаспиро[3.1.46.14]ундекан-2-карбоксилата (27,67 г, 100%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. Использовали продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 4,34-4,13 (m, 2H), 3,91-3,79 (m, 5H), 3,15-2,93 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 4H), 2,35-2,26 (m, 4H).

Стадия 2: 7,10-диоксаспиро[3.1.46.14]ундекан-2-ил(дифенил)метанол



[00380] В перемешиваемый раствор метил-7,10-диоксаспиро[3.1.46.14]ундекан-2-карбоксилата (27,67 г, 117,33 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (250 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли раствор бром(фенил)магния (135 мл, 3 М, 405,00 ммоль) в диэтиловом эфире. Во время добавления образовывалось большое количество осадка. После завершения добавления перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 10 минут. Удаляли баню лед-вода и нагревали реакционную смесь до температуры обратной конденсации (42°C) в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и медленно гасили реакцию насыщенным водным хлоридом аммония (500 мл). Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали до растворения всех твердых веществ. Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой диэтиловым эфиром (2×300 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с градиентом 0-40% смесей диэтилового эфира в гексанах с получением 7,10-диоксаспиро[3.1.46.14]ундекан-2-ил(дифенил)метанола (28,07 г, 64%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 336,1725, эксперимент 319,3 (М-вода+Н)⁺; время удерживания: 5,77 минуты. ¹Н ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 7,47-7,10 (m, 10H), 3,85 (s, 4H), 3,23 (p, J=8,7, 8,7, 8,6, 8,6 Гц, 1H), 2,40 (s, 2H), 2,25-2,10 (m, 5H), 2,04-1,89 (m, 2H). Способ ЖХ S.

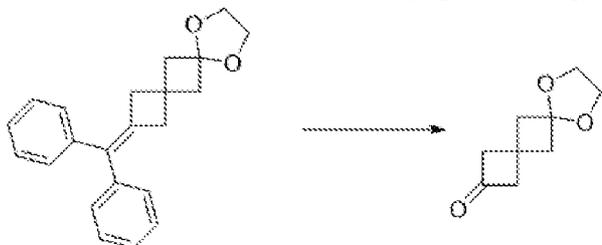
Стадия 3: 2-бензгидрилиден-7,10-диоксаспиро[3.1.46.14]ундекан



[00381] В перемешиваемый раствор 7,10-диоксаспиро[3.1.46.14]ундекан-2-ил(дифенил)метанола (28,07 г, 83,436 ммоль) в толуоле (400 мл) при комнатной температуре в условиях окружающей среды добавляли гидрат п-толуолсульфокислоты (1,664 г, 8,7479 ммоль). Нагревали реакционную смесь до температуры обратной конденсации (140 °C) с присоединенной насадкой Дина-Старка в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры удаляли летучие вещества в вакууме. Растворили полученный остаток в этилацетате (350 мл) и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (400 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым

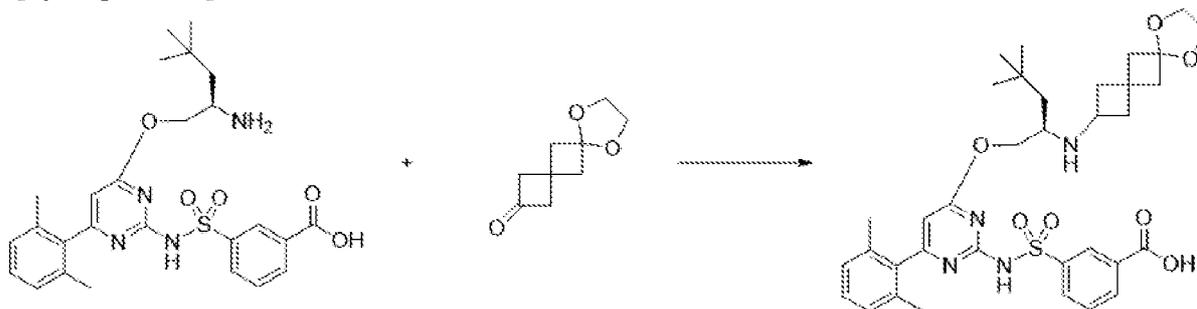
раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 2-бензгидрилиден-7,10-диоксадиспиро[3.1.46.14]ундекана (26,645 г, 90%) в виде желтого твердого вещества. Использовали продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расчет 318,162, эксперимент 319,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 7,17 минуты ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 7,43-7,04 (m, 10H), 3,88 (s, 4H), 3,03 (s, 4H), 2,43 (s, 4H). способ ЖХ S.

Стадия 4: 7,10-диоксадиспиро[3.1.46.14]ундекан-2-он



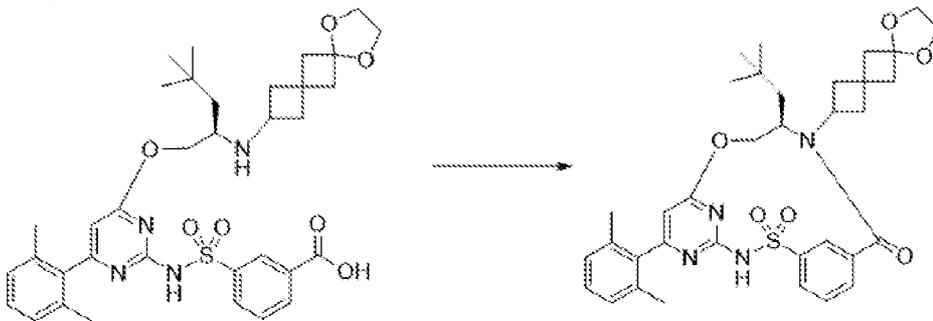
[00382] В перемешиваемый раствор 2-бензгидрилиден-7,10-диоксадиспиро[3.1.46.14]ундекана (26,645 г, 83,682 ммоль) в смеси ацетонитрила (350 мл) и тетрахлорида углерода (350 мл) при комнатной температуре в условиях окружающей среды добавляли воду (550 мл). В реакционную смесь добавляли гидрат хлорида рутения (III) (1,902 г, 8,4367 ммоль), затем по частям добавляли периодат натрия (90,18 г, 421,61 ммоль). После завершения добавления перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 5 минут. Нагревали реакционную смесь до температуры обратной конденсации (82°C) в течение 1 часа. Оставляли реакционную смесь охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали через подложку с Целитом. Промывали осадок на фильтре хлороформом (3×200 мл). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме для удаления летучих веществ. Разбавляли оставшийся водный слой солевым раствором (200 мл) и экстрагировали продукт хлороформом (3×400 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на силикагеле с градиентом 0-20% смесей ацетона в гексанах с получением 7,10-диоксадиспиро[3.1.46.14]ундекан-2-она (8,745 г, 59%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 3,91 (s, 4H), 3,18 (s, 4H), 2,59 (s, 4H).

Стадия 5: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-(7,10-диоксадиспиро[3.1.46.14]ундекан-2-иламино)-4,4-диметилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00383] В перемешиваемую суспензию 3-[[4-[(2R)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (8,656 г, 15,765 ммоль) и 7,10-диоксаспиро[3.1.46.14]ундекан-2-она (3,195 г, 18,996 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (120 мл) при комнатной температуре в условиях окружающей среды по частям добавляли триацетоксиборгидрид натрия (10,26 г, 48,410 ммоль). После завершения добавления в течение 15 минут реакционная смесь превращалась в гомогенный раствор. Перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 18 часов. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и медленно гасили реакцию насыщенным водным хлоридом аммония (400 мл). В холодную смесь добавляли хлороформ (150 мл) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой хлороформом (2×200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Концентрировали неочищенный остаток в вакууме до остаточного объема ~60 мл, наносили непосредственно в колонку с силикагелем и очищали с градиентом 0-10% смесей метанола в дихлорметане с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-(7,10-диоксаспиро[3.1.46.14]ундекан-2-иламино)-4,4-диметилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (6,67 г, 59%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 664,2931, эксперимент 665,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 4,2 минуты. Способ ЖХ S.

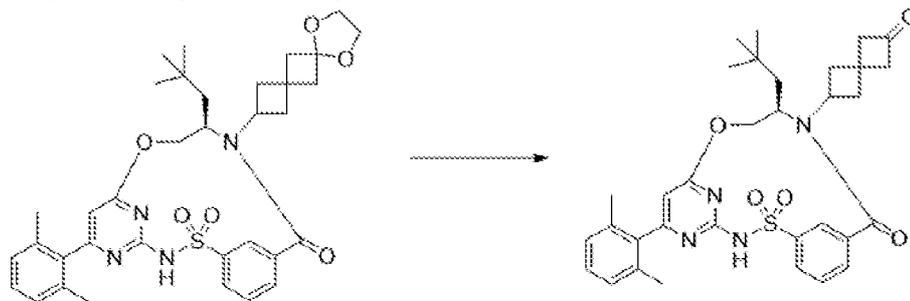
Стадия 6: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(7,10-диоксаспиро[3.1.46.14]ундекан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14.8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00384] В раствор 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-(7,10-диоксаспиро[3.1.46.14]ундекан-2-иламино)-4,4-диметилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (8,57 г, 12,246 ммоль) в безводном ДМФА (171 мл) добавляли СОМУ (8 г, 18,306 ммоль) при 0°C. В реакционную смесь по каплям добавляли ДИЭА (4,7488 г, 6,4 мл, 36,743 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Гасили реакцию смесью 10% лимонной кислоты (100 мл) и воды (100 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 10-40% смесей ацетона в гексане с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(7,10-диоксаспиро[3.1.46.14]ундекан-2-ил)-

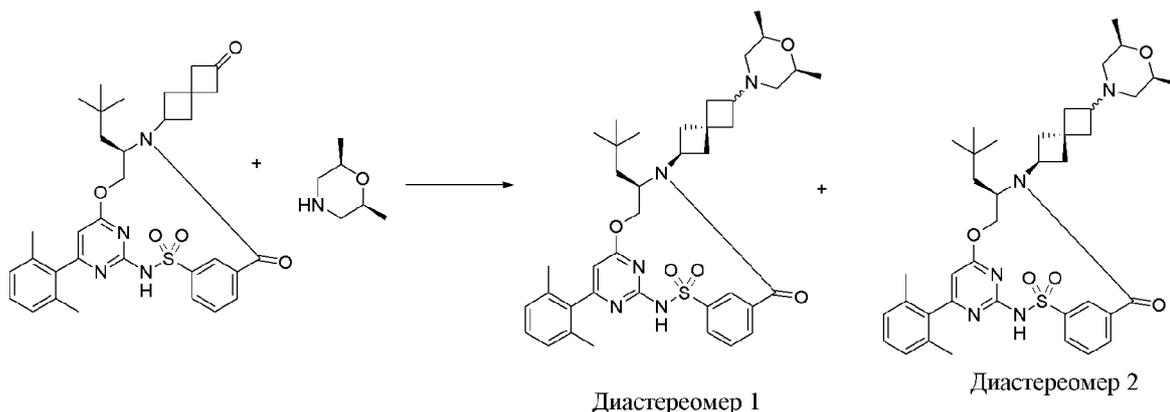
2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (6,7 г, 76%) в виде красной твердой пены. ИЭР-МС m/z расчет 646,2825, эксперимент 647,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,32 минуты. Способ ЖХ Т.

Стадия 7: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-12-(2-оксоспиро[3.3]гептан-6-ил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00385] В раствор (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(7,10-диоксадиспиро[3.1.46.14]ундекан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (6,7 г, 9,3229 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли гидрат пТСК (176 мг, 0,9253 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 60°C на масляной бане в течение 20 часов. Добавляли еще одну порцию гидрата пТСК (176 мг, 0,1645 ммоль, 0,9253 ммоль). Перемешивали реакционную смесь еще 3 часа при 60°C. Охлаждали реакционную смесь до к.т., а затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 10-40% смесей ацетона в гексане с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-12-(2-оксоспиро[3.3]гептан-6-ил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (4,5593 г, 77%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 602,2563, эксперимент 603,8 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,65 минуты. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,05 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,94 (d, J=12,1 Гц, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,25 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,10 (dd, J=10,7, 4,4 Гц, 1H), 4,32 (t, J=10,5, 10,5 Гц, 1H), 4,13-3,95 (m, 1H), 3,79-3,63 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 1H), 3,25 (t, J=9,8, 9,8 Гц, 1H), 3,21 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H), 2,25-1,77 (m, 6H), 1,62 (dd, J=15,2, 8,4 Гц, 1H), 1,39 (d, J=14,9 Гц, 1H), 0,50 (s, 9H). Способ ЖХ W.

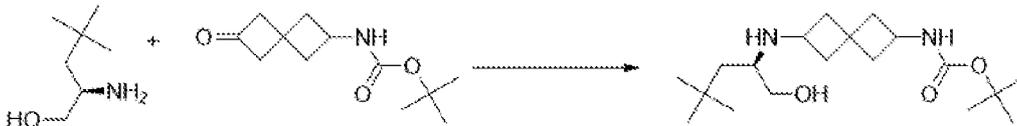
Стадия 8: (11R)-12-[6-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он, диастереомер 1 (соединение 87), и (11R)-12-[6-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он, диастереомер 2 (соединение 86)



[00386] Смешивали (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-{6-оксоспиро[3.3]гептан-2-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (50 мг, 0,08295 ммоль) и (2S,6R)-2,6-диметилморфолин (20 мг, 0,1737 ммоль) и растворяли в дихлорметане (0,50 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (53 мг, 0,2501 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Фильтровали реакционную смесь и выделяли продукт путем УФ-активируемой обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя с градиентом 10-99% смесями ацетонитрил/вода в течение 15 минут с 0,5 мМ кислотным модификатором HCl в водной фазе) с получением двух изомеров: диастереомер 1, пик 1: (11R)-12-[6-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (15,9 мг, 55%), ИЭР-МС m/z расчет 701,3611, эксперимент 702,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,41 минуты, способ ЖХ А; и диастереомер 2, пик 2: (11R)-12-[6-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (9,3 мг, 32%). ИЭР-МС m/z расчет 701,3611, эксперимент 702,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,44 минуты, способ ЖХ А.

Пример 70: Получение соединения 88, соединения 89 и соединения 90

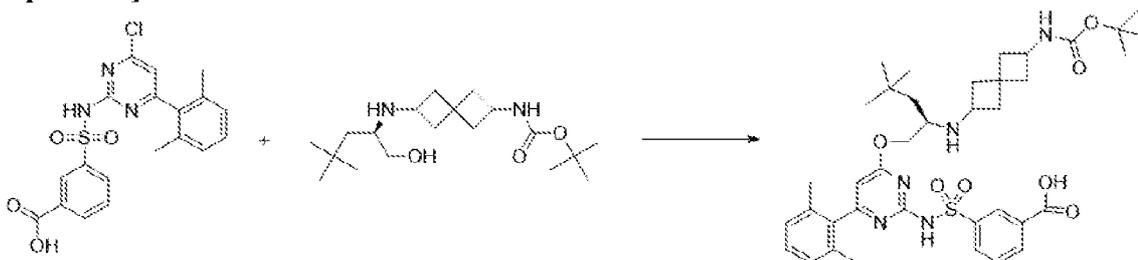
Стадия 1: *трет*-бутил-N-[6-[[1(R)-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]спиро[3.3]гептан-2-ил]карбамат



[00387] В смесь (2R)-2-амино-4,4-диметилпентан-1-ола (гидрохлоридная соль) (55 г, 328,0 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (600 мл) добавляли DIEA (60 мл, 344,5 ммоль) и перемешивали смесь в течение 5 минут при температуре окружающей среды. В смесь добавляли *трет*-бутил-N-(2-оксоспиро[3.3]гептан-6-ил)карбамат (73,7 г, 327,1 ммоль),

затем НОАс (20 мл, 351,7 ммоль) и перемешивали гомогенную смесь в течение 2 часов. В смесь по частям добавляли триацетоксиборгидрид натрия (83,6 г, 394,4 ммоль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Охлаждали смесь на бане лед-вода и гасили реакцию водой (600 мл), и перемешивали в течение 10 минут. В смесь по частям добавляли HCl (60 мл, 12 М, 720,0 ммоль), пока смесь не приобретала \sim pH 1, затем добавляли изопропилацетат (600 мл). Подщелачивали смесь NaOH (160 г, 50% (масс./масс.), 2,000 моль) с получением эмульсии. После добавления NaCl, понижения pH и добавления iPrOAc частично отделяли органическую фазу и удаляли растворитель в вакууме примерно до 250 мл. Пропускали водную фазу через пробку с Целитом. Экстрагировали водную фазу 1 л iPrOAc. Объединяли органические фазы и фильтровали через пробку с Целитом. Отделяли небольшое количество воды и сушили органическую фазу над сульфатом магния, фильтровали через Целит и концентрировали в вакууме с получением светло-желтого вещества, напоминающего патоку. Разбавляли его МТБЭ (1000 мл) и добавляли TsOH (42 г, 243,9 ммоль). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Фильтровали беловатую взвесь через М-фритту с получением твердой пасты. Сушили осадок на воздухе в течение 20 часов. Затем разбавляли по-прежнему влажное твердое вещество МТБЭ (1000 мл) и переносили оставшийся осадок при помощи MeOH (100 мл). В молочный раствор добавляли NaOH (350 мл, 2 М, 700,0 ммоль) и перемешивали смесь до исчезновения твердых веществ. Отделяли органическую фазу и экстрагировали водную фазу МТБЭ (1000 мл). Промывали объединенные органические фазы 300 мл солевого раствора, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением, в виде светло-желтой маслянистой пены, *трет*-бутил-N-[6-[[[(1R)-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]спиро[3.3]гептан-2-ил]карбамата (88,5 г, 79%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,00 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,09 (q, J=5,4 Гц, 0H), 3,78 (q, J=8,1 Гц, 1H), 3,26 (dd, J=10,7, 4,5 Гц, 1H), 3,21-3,10 (m, 2H), 2,42 (q, J=5,5, 5,0 Гц, 1H), 2,23 (dp, J=18,3, 6,7, 6,2 Гц, 2H), 2,05 (dt, J=11,6, 5,4 Гц, 2H), 1,82 (q, J=9,8, 9,3 Гц, 2H), 1,71-1,42 (m, 3H), 1,35 (s, 10H), 0,87 (s, 10H). ИЭР-МС m/z расчет 340,27258, эксперимент 341,3 (M+1) $^+$; время удерживания: 0,9 минуты (способ ЖХ А).

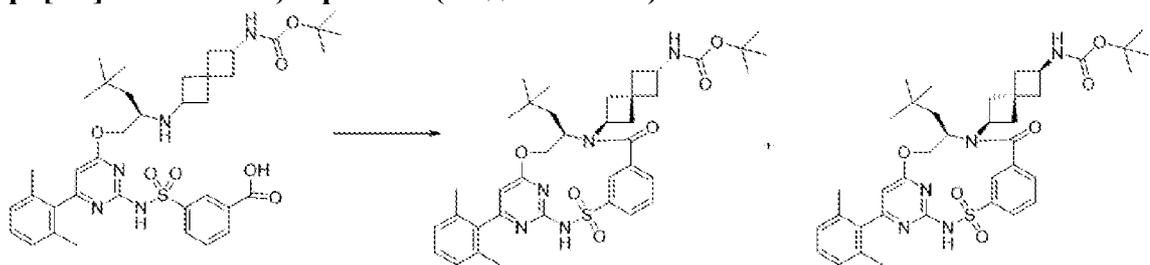
Стадия 2: 3-[[4-[(2R)-2-[[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)спиро[3.3]гептан-6-ил]амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00388] Перемешивали раствор *трет*-бутил-N-[6-[[[(1R)-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]спиро[3.3]гептан-2-ил]карбамата (70,7 г, 207,6 ммоль) и 3-[[4-хлор-

6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (93,0 г, 202,2 ммоль) в Ме-ТГФ (800 мл) в течение 10 минут при температуре окружающей среды. В смесь медленно добавляли *трет*-бутоксид натрия (100 г, 1,041 моль), используя водяную баню для охлаждения и поддержания температуры реакционной смеси <40°C. После завершения добавления реакционная смесь превращалась в светло-оранжевую взвесь, перемешивали ее при температуре окружающей среды в течение 45 минут. Нагревали реакционную смесь до 40°C и перемешивали в течение 45 минут. Добавляли *трет*-бутоксид натрия (19,6 г, 203,9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 30°C. Постепенно охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, и она превращалась в светло-оранжевую взвесь. Охлаждали реакционную смесь бане со льдом и гасили реакцию, медленно добавляя HCl (800 мл, 2 М, 1,600 моль), и перемешивали в течение 5 минут. Переносили смесь в делительную воронку при помощи EtOAc. Отделяли органическую фазу и экстрагировали водную фазу EtOAc (400 мл). Промывали объединенные органические фазы 500 мл солевого раствора, сушили над сульфатом магния, фильтровали через Целит и концентрировали в вакууме с получением оранжевой пены. Использовали неочищенный продукт без дополнительной очистки. 3-[[4-[(2R)-2-[[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)спиро[3.3]гептан-6-ил]амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойная кислота (гидрохлоридная соль) (157 г, 100%), ИЭР-МС *m/z* расчет 721,3509, эксперимент 722,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,23 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 3: *трет*-бутил-((2S,4s,6S)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-3,3-диоксидо-5-оксо-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (соединение 89) и *трет*-бутил-((2R,4r,6R)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-3,3-диоксидо-5-оксо-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (соединение 90)



[00389]

В

раствор

3-[[4-[(2R)-2-[[2-(*трет*-

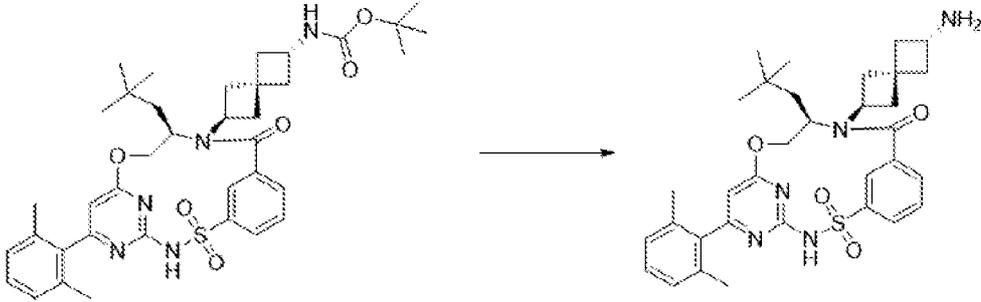
бутоксикарбониламино)спиро[3.3]гептан-6-ил]амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (24,5 г, 32,31 ммоль) в ДМФА (300 мл) при 0°C добавляли DIEA (18 мл, 103,3 ммоль), затем по частям добавляли NATU (18,4 г, 48,39 ммоль). Удаляли охлаждающую баню и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Медленно выливали смесь в раствор HCl (8,0 мл, 12 М, 96,00 ммоль) в воде (900 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. Фильтровали бежевую взвесь

через М-фритту. Промывали осадок 3х 50 мл воды и сушили на воздухе в течение 18 часов. Растворяли осадок на фильтре в EtOAc (500 мл) и отделяли водную фазу. Экстрагировали водную фазу 300 мл EtOAc и концентрировали объединенные органические фазы в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии на 750 г колонке, элюируя 10-100% смесями EtOAc/гексаны (продукт элюировался при 70% EtOAc). Объединяли неочищенные продукты, полученные в проводившихся ранее взаимодействиях, и очищали путем хроматографии на 750 г колонке, элюируя 10-100% смесями EtOAc/гексаны (продукт элюировался при 70% EtOAc). Объединяли неочищенные фракции и очищали путем хроматографии на 450 г колонке с обращенной фазой, элюируя 50-100% смесями ACN/вода, с получением *трет*-бутил-N-{6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил}карбамата (14,3 г, 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,02 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,25 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=21,9, 7,8 Гц, 3H), 6,39 (s, 1H), 5,14-4,97 (m, 1H), 4,29 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3,87 (dt, J=19,3, 8,9 Гц, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,18-2,90 (m, 2H), 2,38 (d, J=8,5 Гц, 1H), 2,27 (d, J=38,2 Гц, 2H), 2,17-1,99 (m, 5H), 1,86 (d, J=30,6 Гц, 5H), 1,58 (dt, J=16,5, 8,6 Гц, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,49 (d, J=3,9 Гц, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 703,34033, эксперимент 704,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,96 минуты (способ ЖХ А).

[00390] Объединяли полученный продукт с веществом, полученным в предыдущих экспериментах, с получением всего 62 г вещества, которое разделяли путем хиральной СФХ на колонке LUX-CEL-4 (2х 25 см) с использованием подвижной фазы 35% метанола/CO₂ с расходом 60 мл/мин. Концентрация образца составляла 20 мг/мл в метаноле, пробы по 4 мл, давление на выходе 100 бар (10 МПа), и длина волны детектирования 220 нм, получали два продукта: Пик 1, *трет*-бутил-((2S,4s,6S)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-3,3-диоксидо-5-оксо-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (27,7 г, 88%), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,25 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=21,2, 7,8 Гц, 3H), 6,38 (s, 1H), 5,05 (dd, J=10,7, 4,3 Гц, 1H), 4,27 (t, J=11,3 Гц, 1H), 3,87 (tt, J=16,4, 8,4 Гц, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,44 (qd, J=7,0, 5,1 Гц, 1H), 3,17 (d, J=5,2 Гц, 2H), 3,00 (dt, J=36,7, 9,6 Гц, 2H), 2,44-2,16 (m, 4H), 2,11 (s, 2H), 1,96 (t, J=9,9 Гц, 4H), 1,59 (dd, J=15,1, 8,3 Гц, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,49 (s, 9H), ИЭР-МС m/z расчет 703,34033, эксперимент 704,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,96 минуты (способ ЖХ А), и пик 2, *трет*-бутил-((2R,4r,6R)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-3,3-диоксидо-5-оксо-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (25,3 г, 81%), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,05 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,24 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,19-6,98 (m, 3H), 6,39 (s, 1H), 5,07 (dd, J=10,7, 4,4 Гц, 1H), 4,33-4,23 (m, 1H), 3,85 (ddd, J=32,0, 17,2, 8,9 Гц, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,44 (qd, J=7,0, 5,2 Гц, 1H), 3,17 (d, J=5,3 Гц, 2H), 2,99 (dt, J=18,8, 9,7 Гц, 2H), 2,39 (d, J=10,9 Гц, 1H), 2,31-2,19 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,96-1,86 (m, 4H), 1,57 (dd, J=15,1,

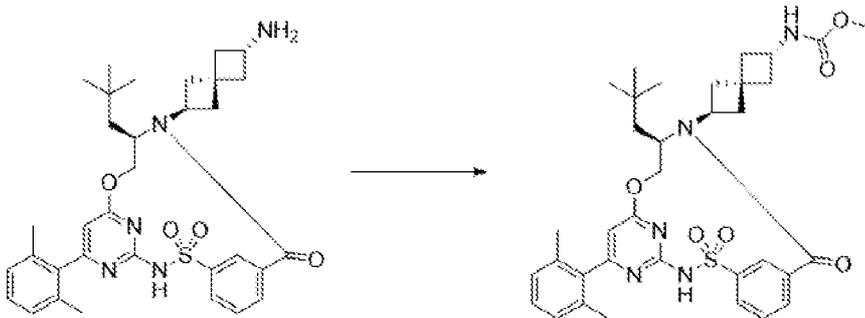
8,3 Гц, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,48 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 703,34033, эксперимент 704,3 (M+1)⁺; время удерживания

Стадия 4: 3,3-диоксид (R)-6-((2S,4s,6S)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она



[00391] В смесь *tert*-бутил-((2S,4s,6S)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-3,3-диоксидо-5-оксо-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (68,9 г, 97,88 ммоль) в MeOH (400 мл) добавляли HCl (100 мл, 4 M, 400,0 ммоль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Удаляли растворитель в вакууме. Суспендировали беловатое твердое вещество в смеси Me-ТГФ/ДХМ и удаляли растворитель в вакууме. Помещали продукт в глубокий вакуум на 24 часа и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 3,3-диоксид (R)-6-((2S,4s,6S)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (58,8 г, 94%) ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,18 (d, J=5,3 Гц, 3H), 7,92 (dt, J=7,1, 2,0 Гц, 1H), 7,67 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,26 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,41 (s, 3H), 5,07 (dd, J=10,7, 4,4 Гц, 1H), 4,28 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,94 (p, J=8,5 Гц, 1H), 3,67 (ddd, J=12,3, 7,9, 4,6 Гц, 1H), 3,14-2,95 (m, 2H), 2,48-2,34 (m, 2H), 2,34-2,15 (m, 4H), 1,99 (s, 6H), 1,59 (dd, J=15,2, 8,4 Гц, 1H), 1,36 (d, J=14,9 Гц, 1H), 0,49 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 603,2879, эксперимент 604,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,32 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 5: метил-((2S,4s,6S)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-3,3-диоксидо-5-оксо-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (соединение 88)

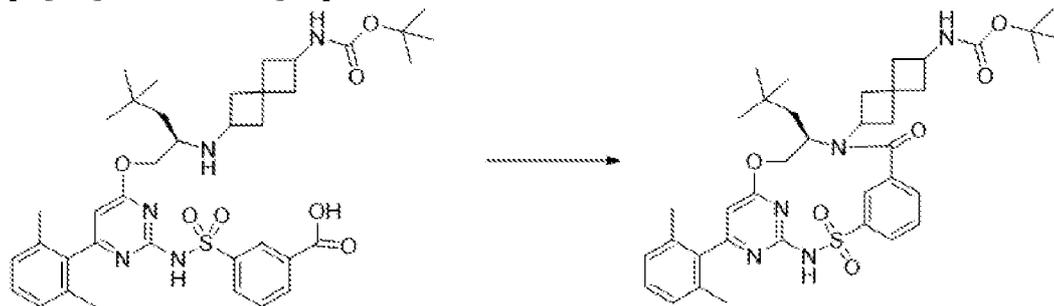


[00392] В реакционной пробирке смешивали 3,3-диоксид (R)-6-((2S,4s,6S)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-9-окса-3-тия-2,6-диаза-

1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (3,5 г, 5,467 ммоль) с диизопропилэтиламино (3,14 мл, 18,03 ммоль) в метиленхлориде (70 мл). Охлаждали реакционную смесь до -10°C на бане лед-соль, затем добавляли метилхлорформиат (465 мкл, 6,018 ммоль). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при -10°C на 15 минут и нагреваться до к.т. После перемешивания при к.т. в течение 1 часа выпаривали реакционную смесь досуха, затем разбавляли этилацетатом, после этого промывали 1н. HCl (3х) и насыщенным раствором NaCl. Отделяли органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Очищали неочищенное вещество путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния с градиентом 50-100% смесей EtOAc/гексаны. Промывали выделенное твердое вещество гексанами, затем сушили в глубоком вакууме при 40°C в течение ночи. Выделяли продукт в виде белого порошка. Метил-((2S,4s,6S)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-3,3-диоксидо-5-оксо-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (2,753 г, 76%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,36 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,26 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,06 (dd, J=10,7, 4,3 Гц, 1H), 4,28 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,88 (гептет, J=10,5, 9,7 Гц, 3H), 3,67 (d, J=7,7 Гц, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,06 (t, J=9,7 Гц, 1H), 2,98 (t, J=10,0 Гц, 1H), 2,42 (d, J=6,1 Гц, 1H), 2,35 (d, J=10,0 Гц, 1H), 2,26 (p, J=6,3 Гц, 2H), 2,17-2,07 (m, 3H), 1,98 (q, J=9,3, 7,8 Гц, 4H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,60 (dd, J=15,2, 8,3 Гц, 1H), 1,36 (d, J=15,0 Гц, 1H), 0,49 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 661,2934, эксперимент 662,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,64 минуты (способ ЖХ I).

Пример 71: Получение соединения 91

Стадия 1: *трет*-бутил-N-[2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-ил]карбамат



[00393]

В

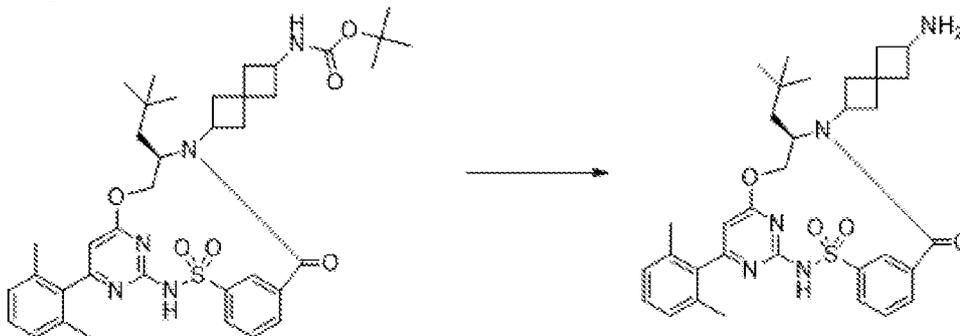
раствор

3-[[4-[(2R)-2-[[2-(*трет*-

бутоксикарбониламино)спиро[3.3]гептан-6-ил]амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (45,77 г, 60,35 ммоль) в ДМФА (500 мл) при 0°C добавляли DIEA (32 мл, 183,7 ммоль), затем по частям добавляли NATU (34,4 г, 90,47 ммоль). Удаляли охлаждающую баню и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 36 часов. Медленно выливали смесь в раствор HCl (15 мл, 12 M, 180,0 ммоль) в воде (1,5 л) и перемешивали

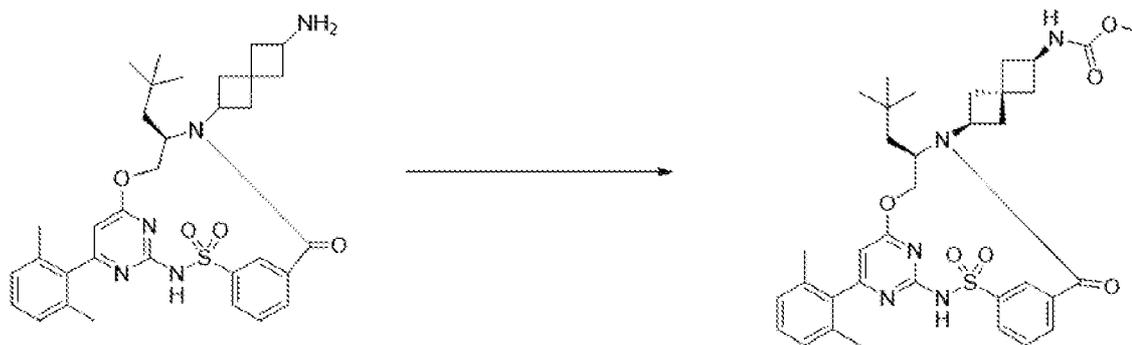
при температуре окружающей среды в течение 10 минут. Фильтровали бежевую взвесь через М-фритту. Промывали осадок 3X 50 мл воды и сушили на воздухе в течение 12 часов. Растворяли осадок на фильтре в EtOAc (500 мл) и отделяли водную фазу. Экстрагировали водную фазу 300 мл EtOAc и концентрировали объединенные органические фазы в вакууме с получением темно-янтарного маслянистого вещества. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии на 750 г колонке, элюируя 10-100% смесями EtOAc/гексаны (продукт элюировался при 70% EtOAc). Смешивали продукт с веществом, полученных из нескольких более мелких партий, с получением *трет*-бутил-N-[2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-ил]карбамата (34 г, 80%). ИЭР-МС m/z расчет 703,34033, эксперимент 704,2 (M+1)⁺; время удерживания: 3,05 минуты (способ ЖХ I).

Стадия 2: (11R)-12-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00394] В реакционной пробирке растворяли *трет*-бутил-N-[2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-ил]карбамат (500 мг, 0,7103 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) совместно с HCl (1,776 мл, 4 М, 7,104 ммоль)(4М в диоксане). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1,5 часа, затем выпаривали досуха. Суспендировали твердое вещество в смеси 50% этилацетат/гексаны и фильтровали. Выделяли продукт в виде белого твердого вещества (соль HCl). (11R)-12-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (434,7 мг, 96%). ИЭР-МС m/z расчет 603,2879, эксперимент 604,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,3 минуты (способ ЖХ А).

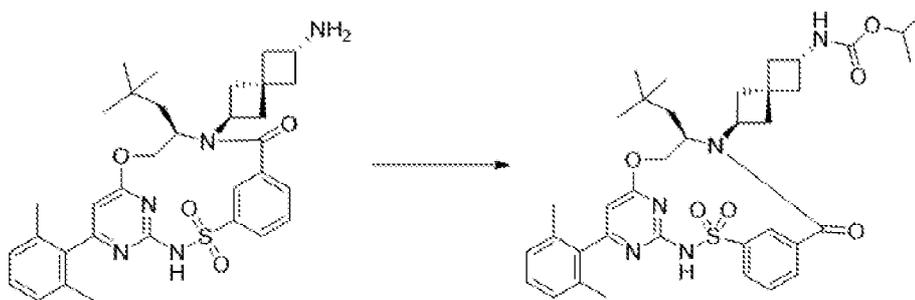
Стадия 3: метил-((2R,4г,6R)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-3,3-диоксидо-5-оксо-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (соединение 91)



[00395] В реакционной пробирке смешивали (11R)-12-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (102,4 мг, 0,1599 ммоль) с диизопропилэтиламино (68,2 мг, 0,5277 ммоль) в метиленхлориде (2 мл). Охлаждали реакционную смесь до -10°C на бане лед-соль, затем добавляли метил-хлорформиат (15,87 мг, 0,1679 ммоль). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при -10°C на 15 минут, нагревали до к.т., концентрировали примерно до половины объема. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом, затем промывали 1н. HCl (3x) и насыщенным раствором NaCl. Отделяли органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Очищали неочищенное вещество способом нормально-фазовой СФХ-МС на колонке LUX-3 (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Phenomenex (№ партии: 00G-4493-P0-AX) с двойным градиентом 10-40% смесей подвижной фазы В за 14,5 минуты (включая промывку 40-80% подвижной фазы). Подвижная фаза А=СО₂. Подвижная фаза В=MeOH (20 mM NH₃). Расход=10-40% MeOH [20 mM NH₃] 60 мл/мин, 40-80% MeOH [20 mM NH₃] 60 мл/мин. Объем пробы=переменный, и температура колонки=40°C, получали два изомера, пик 1 и пик 2. Пик 2 соответствовал метил-((2R,4r,6R)-6-((R)-16-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-3,3-диоксидо-5-оксо-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамату (30,1 мг, 53%) ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,49 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,50 (d, J=6,0 Гц, 2H), 7,05 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,94 (d, J=7,7 Гц, 2H), 5,91 (s, 1H), 5,18 (dd, J=10,8, 4,4 Гц, 1H), 3,97 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,90-3,78 (m, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,03 (dt, J=18,8, 9,8 Гц, 2H), 2,44 (t, J=8,7 Гц, 1H), 2,31 (q, J=8,0, 4,5 Гц, 2H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,93 (q, J=10,1 Гц, 4H), 1,83 (s, 1H), 1,52 (dd, J=15,0, 7,9 Гц, 2H), 1,44 (d, J=15,0 Гц, 1H), 1,19 (s, 2H), 0,79 (d, J=7,2 Гц, 1H), 0,45 (s, 8H). ИЭР-МС m/z расчет 661,2934, эксперимент 662,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,58 минуты (способ ЖХ 1А).

Пример 72: Получение соединения 92

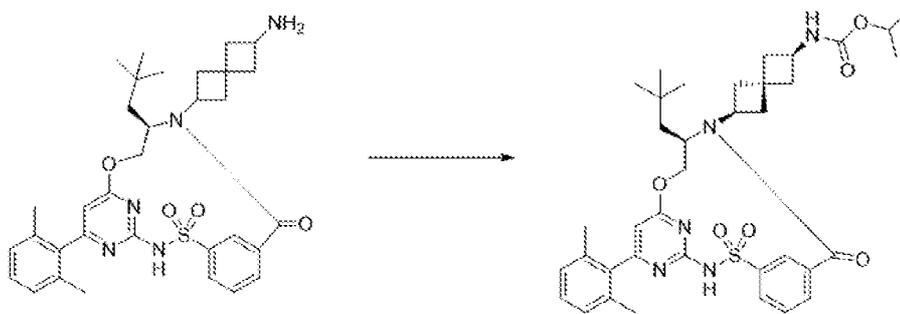
Стадия 1: изопропил-((2S,4s,6S)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-3,3-диоксидо-5-оксо-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (соединение 92)



[00396] При использовании верхнеприводной мешалки во взвесь 3,3-диоксида (R)-6-((2S,4s,6S)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-16-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-5-она (гидрохлоридная соль) (58,8 г, 91,84 ммоль) в Me-ТГФ (400 мл) и ДХМ (100 мл) добавляли DIEA (40 мл, 229,6 ммоль). В смесь по частям добавляли изопропил-хлорформиат (115 мл, 1 М в толуоле, 115,0 ммоль) в течение 10 минут. Наблюдали небольшое выделение тепла. Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Добавляли дополнительную порцию DIEA (10 мл, 57,41 ммоль), затем изопропил-хлорформиат (40 мл, 1 М (в толуоле), 40,00 ммоль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение всего 18 часов. Разбавляли смесь EtOAc (500 мл) и промывали HCl (500 мл, 1 М, 500,0 ммоль). Отделяли водную фазу и экстрагировали EtOAc (500 мл). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии на 750 г колонке с силикагелем, элюируя 10-100% смесями EtOAc/гексаны. Объединяли чистые фракции и концентрировали в вакууме с получением пены. Сушили пену в глубоком вакууме в течение 4 дней при температуре окружающей среды. Дополнительно сушили вещество в глубоком вакууме при 45°C в течение 3 дней с получением изопропил-((2S,4s,6S)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-3,3-диоксидо-5-оксо-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (55,42 г, 87%) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,91 (d, J=6,2 Гц, 1H), 7,82-7,53 (m, 2H), 7,25 (t, J=6,9 Гц, 2H), 7,11 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,06 (dd, J=10,7, 4,4 Гц, 1H), 4,72 (гептет, J=6,3 Гц, 1H), 4,28 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,88 (dp, J=16,0, 8,5 Гц, 2H), 3,74-3,58 (m, 1H), 3,06 (t, J=9,6 Гц, 1H), 2,97 (t, J=9,9 Гц, 1H), 2,48-2,18 (m, 3H), 2,18-2,03 (m, 3H), 2,02-1,73 (m, 6H), 1,60 (dd, J=15,2, 8,3 Гц, 1H), 1,36 (d, J=14,9 Гц, 1H), 1,16 (t, J=6,6 Гц, 6H), 0,49 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 689,3247, эксперимент 690,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,82 минуты, способ ЖХ I.

Пример 73: Получение соединения 93

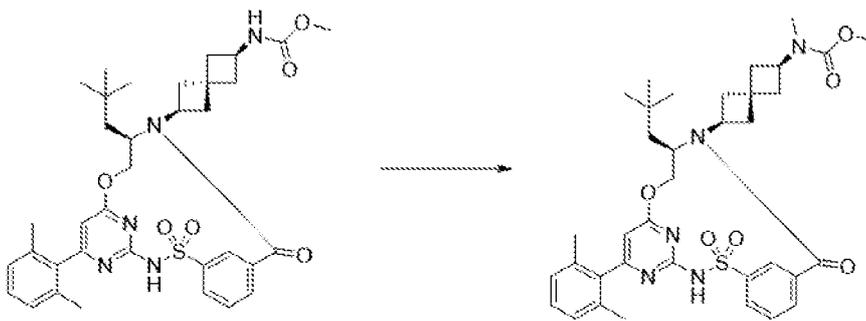
Стадия 1: изопропил-((2R,4r,6R)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-3,3-диоксидо-5-оксо-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (соединение 93)



[00397] В реакционной пробирке смешивали (11R)-12-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (110,06 мг, 0,1719 ммоль) с DIEA (98,8 мкл, 0,5672 ммоль) в дихлорметане (2,2 мл). Охлаждали реакционную смесь до -10°C на бане лед-соль, затем добавляли изопропил-хлорформиат (90,25 мкл, 2 М в толуоле, 0,1805 ммоль). Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли дополнительные порции DIEA (98,8 мкл, 0,5672 ммоль) и изопропил-хлорформиата (22,12 мг, 2М в толуоле, 0,1805 ммоль). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при к.т. еще на 15 минут, затем выпаривали досуха. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом, затем промывали 1н. HCl (3х) и насыщенным раствором NaCl. Отделяли органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Очищали неочищенное вещество способом нормально-фазовой СФХ-МС на колонке LUX-3 (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Phenomenex (№ партии: 00G-4493-P0-AX) с двойным градиентом 10-40% смесей подвижной фазы В за 14,5 минуты (включая промывку 40-80% подвижной фазы). Подвижная фаза А=СО₂. Подвижная фаза В=MeOH (20 mM NH₃). Расход=10-40% MeOH [20 mM NH₃] 60 мл/мин, 40-80% MeOH [20 mM NH₃] 60 мл/мин. Объем пробы=переменный, и температура колонки=40°C, получали два изомера, пик 1 и пик 2. Пик 2 соответствовал изопропил-((2R,4r,6R)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-3,3-диоксидо-5-оксо-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамату (25,6 мг, 41%) ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,48 (s, 1H), 7,92 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,12 (t, J=7,7 Гц, 1H), 6,99 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,18 (dd, J=10,8, 4,3 Гц, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,08 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,87 (q, J=8,8 Гц, 2H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,02 (dt, J=18,9, 9,9 Гц, 2H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 1H), 2,11-1,75 (m, 9H), 1,55 (dd, J=15,2, 8,2 Гц, 1H), 1,42 (d, J=15,1 Гц, 1H), 1,11 (d, J=6,2 Гц, 6H), 0,46 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 689,3247, эксперимент 690,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,56 минуты (способ ЖХ 1А).

Пример 74: Получение соединения 94

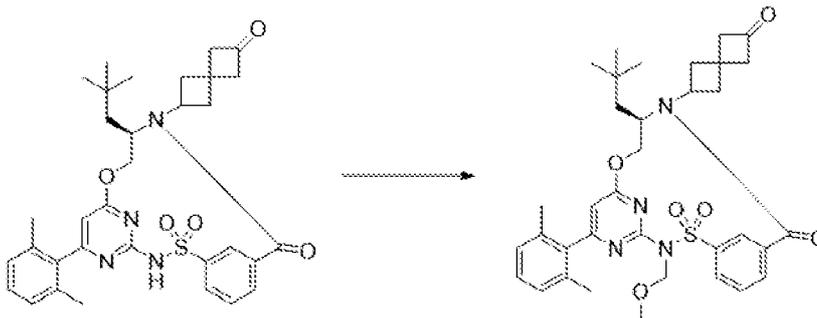
Стадия 1: метил-((2R,4r,6R)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-3,3-диоксидо-5-оксо-9-окса-3-тия-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)(метил)карбамат (соединение 94)



[00398] В реакционной пробирке растворяли метил-((2R,4r,6R)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-3,3-диоксидо-5-оксо-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (61,7 мг, 0,09323 ммоль) в ТГФ (1,9 мл) и охлаждали до 0°C. В реакционную смесь добавляли гидрид натрия (18,65 мг, 60% (масс./масс.), 0,4663 ммоль) и продолжали перемешивать при 0°C в течение 20 минут. В реакционную смесь добавляли йодметан (26,5 мг, 0,1867 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до к.т. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 часа, затем грели при 40°C в течение 30 минут. Затем повышали температуру реакционной смеси до 60°C и грели в течение 4 часов. Гасили реакцию 1н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Очищали неочищенное вещество путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния с градиентом 30-70% смесей этилацетат/гексаны с получением метил-((2R,4r,6R)-6-((R)-1⁶-(2,6-диметилфенил)-7-неопентил-3,3-диоксидо-5-оксо-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)-пиримидина-4(1,3)-бензациклононафан-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)(метил)карбамата (17,4 мг, 28%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,46 (s, 1H), 7,92 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,61 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,03 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,18 (dd, J=10,8, 4,3 Гц, 1H), 4,13 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,89 (p, J=8,7 Гц, 1H), 3,72 (ddd, J=12,2, 8,3, 4,4 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,11 (t, J=9,7 Гц, 1H), 2,99 (t, J=10,0 Гц, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,45-2,32 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 5H), 2,08-1,78 (m, 6H), 1,60 (dd, J=15,3, 8,2 Гц, 1H), 1,41 (d, J=15,1 Гц, 1H), 1,23-1,10 (m, 1H), 0,49 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 675,3091, эксперимент 676,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,0 минуты (способ ЖХ А).

Пример 75: Получение соединения 95

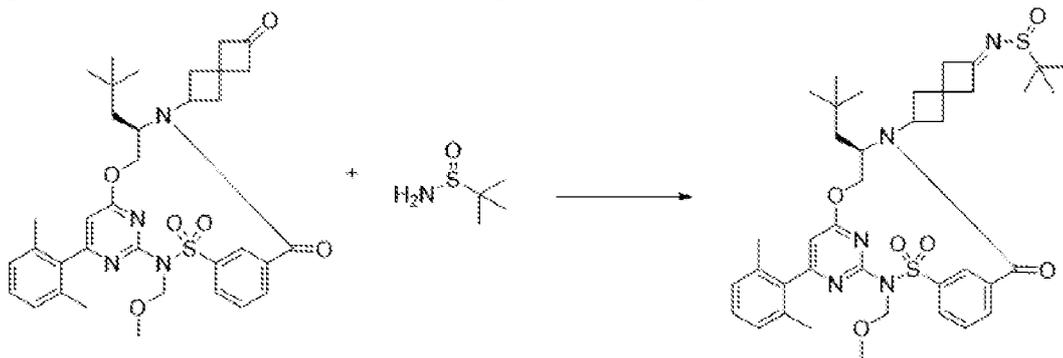
Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-3-(метоксиметил)-2,2-диоксо-12-(2-оксоспиро[3.3]гептан-6-ил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он



[00399] В реакционной пробирке растворяли (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-

диметилпропил)-2,2-диоксо-12-(2-оксоспиро[3.3]гептан-6-ил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (265 мг, 0,4309 ммоль) в ацетонитриле (2,2 мл) совместно с карбонатом калия (95,3 мг, 0,6896 ммоль). В реакционную смесь по каплям добавляли хлор(метокси)метан (36 мкл, 0,4740 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Выпаривали реакционную смесь досуха и разделяли в смеси этилацетат/вода. Отделяли органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Очищали неочищенное вещество путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния с градиентом 30-100% смесей EtOAc/гексаны с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-3-(метоксиметил)-2,2-диоксо-12-(2-оксоспиро[3.3]гептан-6-ил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (83,3 мг, 30%). ИЭР-МС m/z расчет 646,28253, эксперимент 647,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,93 минуты; способ ЖХ А.

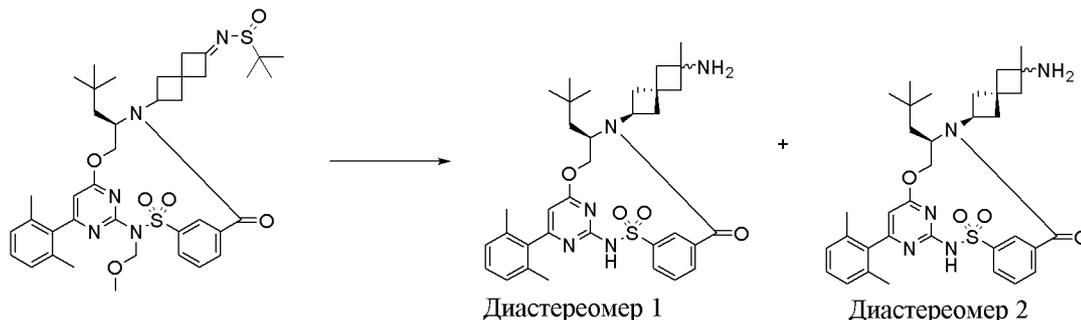
Стадия 2: N-[6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-3-(метоксиметил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-илиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид



[00400] В реакционной пробирке растворяли (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-3-(метоксиметил)-2,2-диоксо-12-(2-оксоспиро[3.3]гептан-6-ил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (111 мг, 0,1716 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) совместно с 2-метилпропан-2-сульфинамидом (23 мг, 0,1898 ммоль) (рацемат). В реакционную смесь добавляли этоксид титана (IV) (73 мкл, 0,3482 ммоль) и грели реакционную смесь при 55°C в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до к.т. и гасили реакцию насыщенным раствором хлорида аммония. Фильтровали реакционную смесь и промывали твердое вещество ТГФ. Собирали фильтрат и выпаривали досуха. Очищали неочищенное вещество путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния с градиентом 30-100% смесей EtOAc/ДХМ с получением N-[6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-3-(метоксиметил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-илиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида (смесь 1:1 изомеров, 100,4 мг, 78%). ИЭР-МС m/z расчет 749,32806, эксперимент 750,5 ($M+1$)⁺; время удерживания:

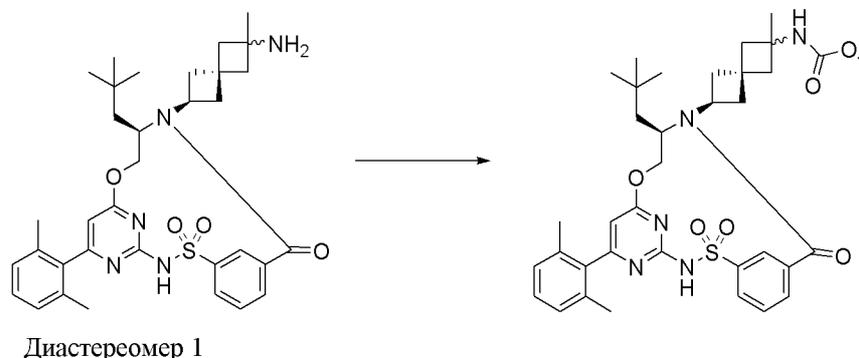
2,05 и 2,37 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 3: (11R)-12-(2-амино-2-метилспиро[3.3]гептан-6-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он, диастереомер 1, и (11R)-12-(2-амино-2-метилспиро[3.3]гептан-6-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он, диастереомер 2



[00401] В реакционной пробирке растворяли N-[6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-3-(метоксиметил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-илиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид (100 мг, 0,1333 ммоль) в толуоле (2,86 мл) и охлаждали до -78°C . В реакционную смесь медленно добавляли триметилалюминий (147,6 мкл, 2 М, 0,2952 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при -78°C в течение 20 минут медленно добавляли метиллитий (365,9 мкл, 1,6 М, 0,5854 ммоль) и продолжали перемешивать при -78°C в течение 1 часа. Оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до к.т. и перемешивали при указанной температуре в течение 15 минут, затем гасили реакцию водой (100 мкл). Затем выпаривали реакционную смесь досуха и растворяли остаток в метаноле (7,2 мл) совместно с HCl (99,98 мкл, 4 М, 0,3999 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи, затем очищали путем препаративной ВЭЖХ с градиентом 20-100% смесей ACN/вода. Выделяли отдельные изомеры в виде двух отдельных пиков: Диастереомер 1 (11R)-12-(2-амино-2-метилспиро[3.3]гептан-6-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (2,3 мг, 5%), ИЭР-МС m/z расчет 617,3036, эксперимент 618,6 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,33 минуты (способ ЖХ А); и диастереомер 2 (11R)-12-(2-амино-2-метилспиро[3.3]гептан-6-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (2 мг, 5%), ИЭР-МС m/z расчет 617,3036, эксперимент 618,7 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,41 минуты (способ ЖХ А).

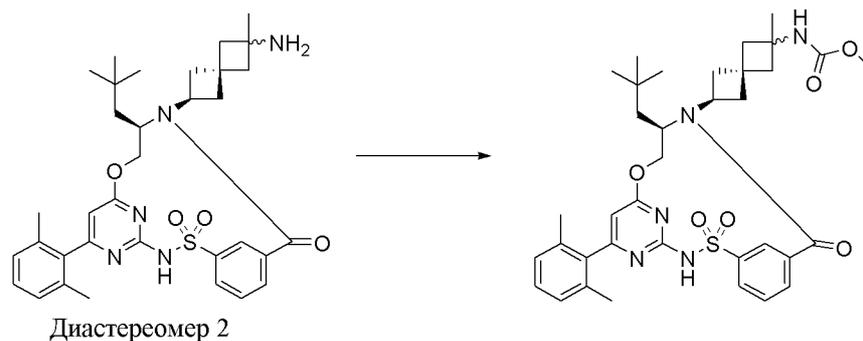
Стадия 4: метил-N-[6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]-2-метилспиро[3.3]гептан-2-ил]карбамат (соединение 95)



[00402] В реакционной пробирке растворяли (11R)-12-(2-амино-2-метилспиро[3.3]гептан-6-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (2,3 мг, 0,003574 ммоль) (диастереомер 1) в ДХМ (250 мкл) с DIEA (2,1 мкл, 0,01206 ммоль). Охлаждали реакционную смесь до 0°C, затем добавляли метилхлорформиат (0,31 мкл, 0,004012 ммоль). Продолжали перемешивать при 0°C в течение 1 часа, затем при к.т. в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом и промывали 1н. HCl (3x), затем насыщенным раствором NaCl. Отделяли органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 5% MeOH/ДХМ в качестве элюента. Собирали продукт после выпаривания растворителей с получением метил-N-[6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]-2-метилспиро[3.3]гептан-2-ил]карбамата (0,9 мг, 34%), ИЭР-МС m/z расчет 675,3091, эксперимент 676,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,92 минуты (способ ЖХ А).

Пример 76: Получение соединения 96

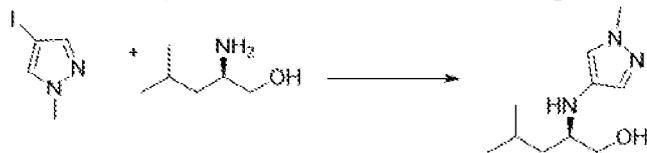
Стадия 1: метил-N-[6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]-2-метилспиро[3.3]гептан-2-ил]карбамат (соединение 96)



[00403] В реакционной пробирке растворяли (11R)-12-(2-амино-2-метилспиро[3.3]гептан-6-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (2 мг, 0,003108 ммоль) (диастереомер 2) в ДХМ (250 мкл) с диизопропилэтиламином (1,8 мкл, 0,01033 ммоль). Охлаждали реакционную смесь до 0°C, затем добавляли метил-хлорформиат (0,27 мкл, 0,003494 ммоль). Продолжали перемешивать при 0°C в течение 1 часа, затем при к.т. в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом и промывали 1н. HCl (3x), затем насыщенным раствором NaCl. Отделяли органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Очищали остаток путем препаративной ТСХ с использованием 5% MeOH/ДХМ в качестве элюента. Собирали продукт после выпаривания растворителей с получением метил-N-[6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]-2-метилспиро[3.3]гептан-2-ил]карбамата (0,9 мг, 39%), ИЭР-МС m/z расчет 675,3091, эксперимент 676,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,97 минуты (способ ЖХ А).

Пример 77: Получение соединения 97

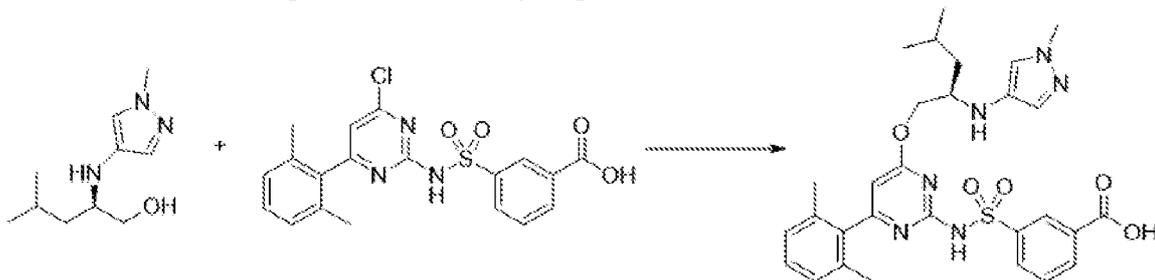
Стадия 1: (2R)-4-метил-2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пентан-1-ол



[00404] Смешивали 4-йод-1-метилпиразол (100 мг, 0,4808 ммоль) с CuI (примерно 9,157 мг, 0,04808 ммоль), (2S)-пирролидин-2-карбоновой кислотой (примерно 11,07 мг, 0,09616 ммоль) и карбонатом цезия (примерно 469,8 мг, 1,442 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) в продутой азотом пробирке с завинчивающейся крышкой и добавляли (2R)-2-амино-4-метилпентан-1-ол (примерно 73,24 мг, 76,29 мкл, 0,6250 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 80°C (100°C в случае 1-A2) в течение 16 часов. Затем разбавляли реакционную смесь метанолом, дважды фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-30 ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением (2R)-4-метил-2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пентан-1-ола (17 мг, 18%). ИЭР-МС m/z расчет 197,15282,

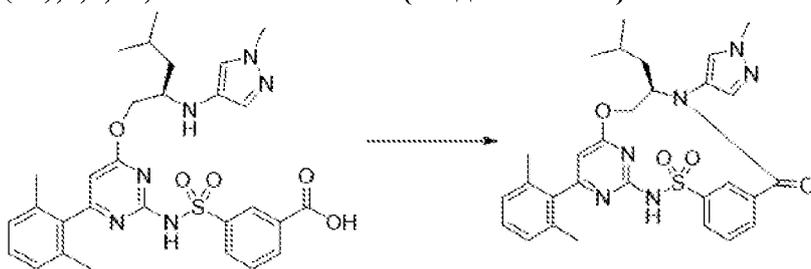
эксперимент 198,3 (M+)⁺; время удерживания: 0,25 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 2: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00405] Смешивали (2R)-4-метил-2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пентан-1-ол (60 мг, 0,3041 ммоль) с 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислотой (100 мг, 0,2393 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) и перемешивали до практически полного растворения твердых веществ/получения суспензии. Добавляли *трет*-бутоксид натрия (140 мг, 1,457 ммоль), и реакционная смесь ненадолго незначительно нагревалась. Продолжали перемешивать 15 минут без внешнего источника нагрева. Затем разделяли реакционную смесь в 1M HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 4x этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли полученное неочищенное вещество в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-60 ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (62 мг, 45%). ИЭР-МС *m/z* расчет 578,23114, эксперимент 579,5 (M+)⁺; время удерживания: 0,48 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 3: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(1-метилпиразол-4-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 97)

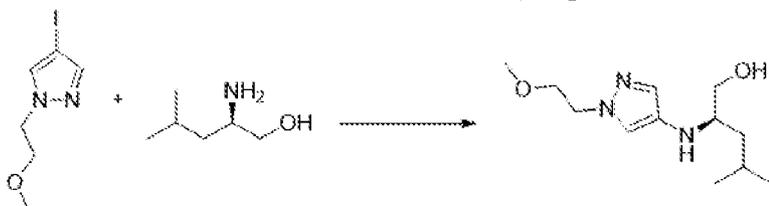


[00406] Смешивали 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (62 мг, 0,1071 ммоль) с N-метилморфолином (примерно 43,33 мг, 47,10 мкл, 0,4284 ммоль) в ДМФА (8 мл), затем охлаждали до 0°C на ледяной бане. За один раз добавляли 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (примерно 28,21 мг, 0,1607 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры по мере таяния льда, затем перемешивали в течение 65 часов при комнатной температуре (в течение выходных). Концентрировали

реакционную смесь, затем растворяли в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% АСН в воде, модификатор НСl, цикл 15 минут) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(1-метилпиразол-4-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (26 мг, 42%). ИЭР-МС m/z расчет 560,2206, эксперимент 561,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,51 минуты; способ ЖХ А.

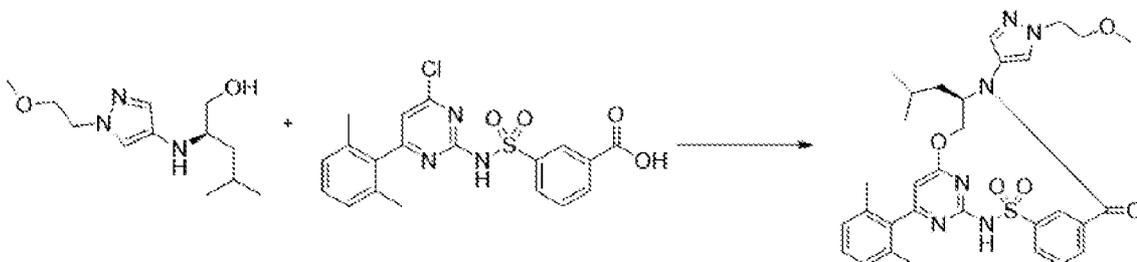
Пример 78: Получение соединения 98

Стадия 1: (2R)-2-[[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]амино]-4-метилпентан-1-ол



[00407] Смешивали 4-йод-1-(2-метоксиэтил)пиразол (примерно 215,1 мг, 0,8532 ммоль) с (2R)-2-амино-4-метилпентан-1-олом (100 мг, 0,8533 ммоль), CuI (примерно 16,25 мг, 0,08532 ммоль) и NaOH (примерно 136,5 мг, 3,413 ммоль) (измельчали пестиком в ступке) в пробирке с завинчивающейся крышечкой, которую затем продували азотом. Добавляли ДМСО (0,3 мл) и воду (0,15 мл) и перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли реакционную смесь метанолом и фильтровали. Концентрировали фильтрат, упаривания на ротаторном испарителе, и растворяли полученный остаток в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали второй раз и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-50% АСН в воде, модификатор НСl, цикл 15 минут) с получением указанного (2R)-2-[[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]амино]-4-метилпентан-1-ола (гидрохлоридная соль) (151 мг, 64%) после сушки. ИЭР-МС m/z расчет 241,17903, эксперимент 242,6 (M+1)⁺; время удерживания: 0,28 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 98)

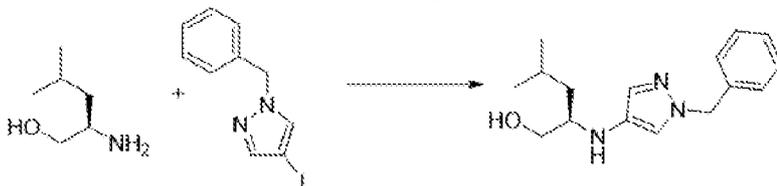


[00408] Смешивали (2R)-2-[[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]амино]-4-метилпентан-1-ол (гидрохлоридная соль) (151 мг, 0,5436 ммоль) с 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислотой (примерно 174,8 мг, 0,4182 ммоль) в ТГФ (0,75 мл) и перемешивали до практически полного растворения

твердых веществ. Добавляли *трет*-бутоксид натрия (примерно 241,2 мг, 2,510 ммоль), и реакционная смесь ненадолго незначительно нагревалась. Продолжали перемешивать 15 минут без внешнего источника нагрева. Затем разделяли реакционную смесь в 1М HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 4 раза этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли полученное неочищенное вещество в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-60 ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением продукта SNAg, который затем растворяли в ДМФА (8 мл) и NMM (примерно 169,2 мг, 183,9 мкл, 1,673 ммоль). Охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли CDMT (примерно 110,2 мг, 0,6274 ммоль). Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры по мере таяния льда и перемешивали в течение 48 часов. Гасили реакцию несколькими каплями воды, частично концентрировали, разбавляли смесью 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 30 минут) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[1-(2-метокисэтил)пиразол-4-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (22 мг, 9%). ИЭР-МС m/z расчет 604,24677, эксперимент 605,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,56 минуты; способ ЖХ А.

Пример 79: Получение соединения 99

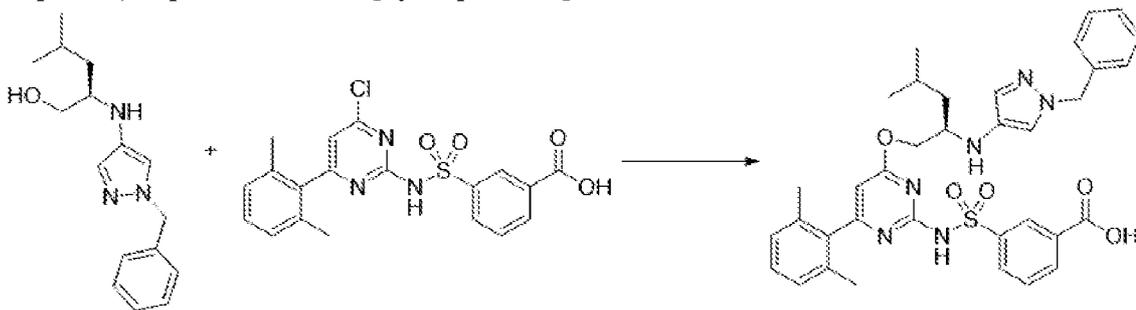
Стадия 1: (2R)-2-[(1-бензилпиразол-4-ил)амино]-4-метилпентан-1-ол



[00409] Растворяли NaOH (3,4 г, 85,006 ммоль) в воде (15 мл) и добавляли полученный раствор в ДМСО (30 мл), барботировали азот в течение 15 минут. Добавляли CuI (406 мг, 2,1318 ммоль), затем (2R)-2-амино-4-метилпентан-1-ол (2,5 г, 21,333 ммоль) и 1-бензил-4-йодпиразол (6 г, 21,120 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 16 часов и охлаждали до комнатной температуры. Фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом и промывали MeOH (150 мл). Удаляли летучие вещества в вакууме. Добавляли нас. водный хлорид аммония (50 мл) и экстрагировали продукт ДХМ (4×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем флэш-хроматографии на 80 г картридже с силикагелем с градиентом смесей EtOAc в гептанах (от 0 до 100%), а затем MeOH в EtOAc (от 0 до 20%). Получали (2R)-2-[(1-бензилпиразол-4-ил)амино]-4-метилпентан-1-ол (2,59 г, 42%) в виде светло-розового твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 273,1841, эксперимент 274,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,3 минуты (способ ЖХ X).

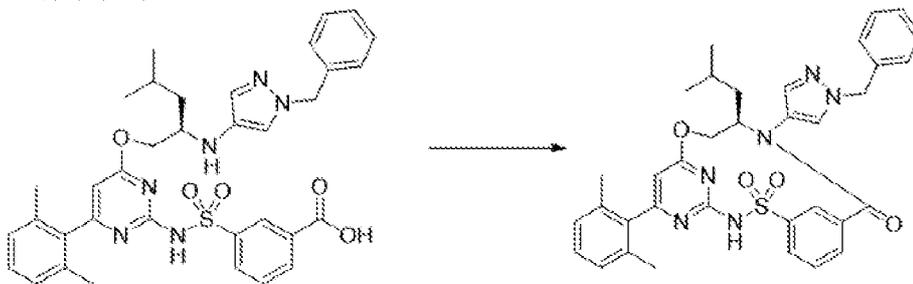
Стадия 2: 3-[[4-[(2R)-2-[(1-бензилпиразол-4-ил)амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-

диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00410] В раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (3,3 г, 7,2635 ммоль) и (2R)-2-[[1-бензилпиразол-4-ил)амино]-4-метилпентан-1-ола (2 г, 7,3160 ммоль) в ТГФ (24 мл), выдерживаемый при 15°C на водяной бане, добавляли *трет*-бутоксид натрия (3,5 г, 36,419 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,25 часа. Добавляли 1н. водную HCl (20 мл) и экстрагировали продукт EtOAc (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Получали неочищенную 3-[[4-[(2R)-2-[(1-бензилпиразол-4-ил)амино]-4-метилпентоксид]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (5,65 г, 105%) в виде светло-розового твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 654,2624, эксперимент 655,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,78 минуты (способ ЖХ X).

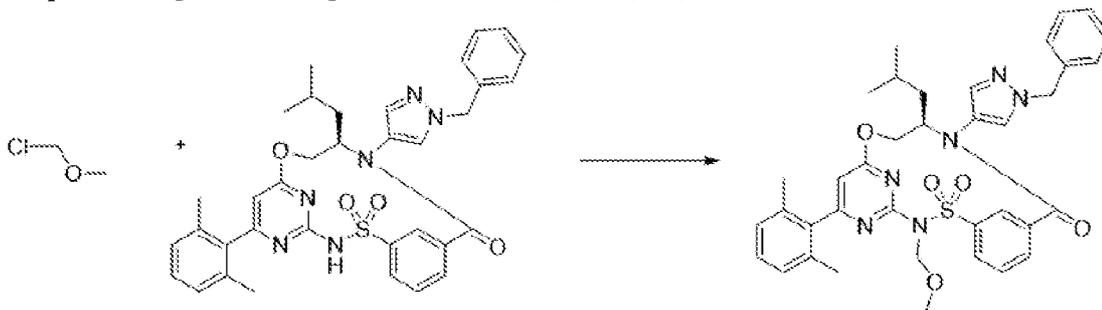
Стадия 3: (11R)-12-(1-бензилпиразол-4-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00411] В выдерживаемый при 0°C раствор N-метилморфолина (3,4960 г, 3,8 мл, 34,564 ммоль) в ДМФА (500 мл) добавляли 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (2,2 г, 12,530 ммоль), затем 3-[[4-[(2R)-2-[(1-бензилпиразол-4-ил)амино]-4-метилпентоксид]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (5,8 г, 8,0383 ммоль). Через 5 минут нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. Выливали реакционную смесь в смесь 1:1 (об./об.) воды и солевого раствора (600 мл) и экстрагировали продукт Me-ТГФ (4×150 мл). Промывали объединенные органические слои смесью 1:1 (об./об.) воды и солевого раствора (4×200 мл), а затем солевым раствором (150 мл). Сушили полученные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем флэш-хроматографии на 80

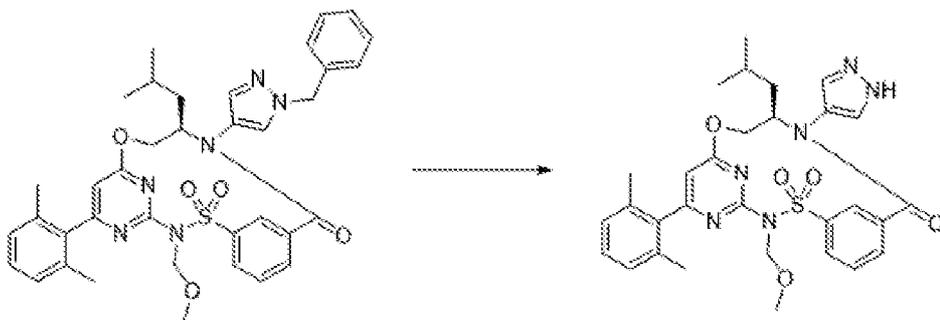
г картридже, элюируя с градиентом смесями EtOAc в ДХМ (от 20 до 100% в течение 15 CV), затем с градиентом смесями MeOH в EtOAc (от 0 до 20%). Получали (11R)-12-(1-бензилпиразол-4-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (2,4 г, 42%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 636,2519, эксперимент 637,2 (M+1)⁺; время удерживания: 4,28 минуты (способ ЖХ Y).

Стадия 4: (11R)-12-(1-бензилпиразол-4-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-3-(метоксиметил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



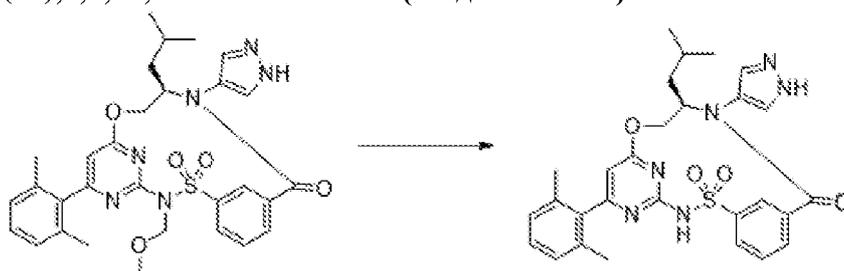
[00412] В раствор (11R)-12-(1-бензилпиразол-4-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (40 мг, 0,0561 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) при 0°C добавляли карбонат калия (15 мг, 0,1085 ммоль) и хлор(метокси)метан (5,3000 мг, 5 мкл, 0,0658 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов и добавляли хлор(метокси)метан (5,3000 мг, 5 мкл, 0,0658 ммоль). Через 2 часа непосредственно наносили неочищенную реакционную смесь в 12 г картридж C₁₈. Проводили очистку с градиентом смесей MeOH в подкисленной воде (0,1% (об./об.) муравьиной кислоты) от 60 до 100% за 20 CV. После выпаривания получали (11R)-12-(1-бензилпиразол-4-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-3-(метоксиметил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (17 мг, 44%) в виде беловатого твердого вещества, которое содержало следы примесей и EtOAc согласно ¹H ЯМР. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,19-8,12 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,11 (d, J=7,8 Гц, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,71 (d, J=11,0 Гц, 1H), 5,57 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,43-5,36 (m, 3H), 4,06-3,91 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,60-1,45 (m, 1H), 1,37-1,25 (m, 1H), 1,11-1,01 (m, 1H), 0,68 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,20 (d, J=6,4 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет 680,2781, эксперимент 681,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,13 минуты (способ ЖХ X).

Стадия 5: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-3-(метоксиметил)-2,2-диоксо-12-(1H-пиразол-4-ил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00413] К гидроксиду палладия, 20% (масс./масс.), 50% воды, (113 мг, 10% (масс./масс.), 0,0805 ммоль) в герметичной пробирке добавляли раствор (11R)-12-(1-бензилпиразол-4-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-3-(метоксиметил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (1,1 г, 1,6141 ммоль) в MeOH (10 мл). Барботировали водород в течение 5 минут и грели закрытую пробирку при 60°C в течение 26 часов. Через раствор барботировали азот в течение 5 минут и фильтровали неочищенную смесь через Целит, промывая MeOH (30 мл). Удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем флэш-хроматографии на 24 г картридже с силикагелем с градиентом смесей AcOEt в ДХМ (от 5 до 100% за 40 CV). В качестве первой фракции получали исходное вещество (11R)-12-(1-бензилпиразол-4-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-3-(метоксиметил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (698 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 680,2781, эксперимент 681,2 (M+1)+; время удерживания: 5,02 минуты (способ ЖХ S). В качестве второй фракции получали (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-3-(метоксиметил)-2,2-диоксо-12-(1H-пиразол-4-ил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (220 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСO- d_6) δ 13,04 (ушир. s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,94 (ушир. s, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,82 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,55 (ушир. s, 1H), 7,22 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,72 (d, J=11,0 Гц, 1H), 5,58 (d, J=11,0 Гц, 1H), 5,38 (dd, J=10,8, 3,9 Гц, 1H), 4,08-3,90 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 6H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,36-1,25 (m, 1H), 1,10-0,99 (m, 1H), 0,71 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,21 (d, J=6,4 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет 590,2311, эксперимент 591,2 (M+1)+; время удерживания: 4,44 минуты (способ ЖХ S).

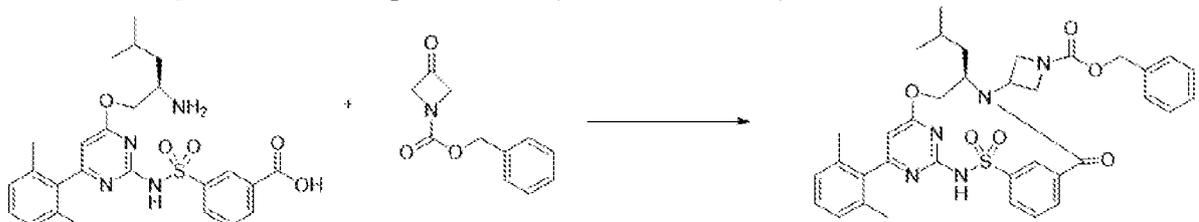
Стадия 6: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(1H-пиразол-4-ил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 99)



[00414] Растворяли (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-3-(метоксиметил)-2,2-диоксо-12-(1H-пиразол-4-ил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (10 мг, 0,01693 ммоль) в ДХМ (0,15 мл) и добавляли ТФУК (150 мкл, 1,947 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 минут, затем концентрировали при пониженном давлении. Растворяли полученное неочищенное вещество в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем препаративной ВЭЖХ (1-70 АСН в воде, модификатор НСl, цикл 15 минут) с получением после сушки (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(1H-пиразол-4-ил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (6 мг, 64%). ИЭР-МС m/z расчет 546,2049, эксперимент 547,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,39 минуты (способ ЖХ А).

Пример 80: Получение соединения 100

Стадия 1: бензил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]азетидин-1-карбоксилат (соединение 100)

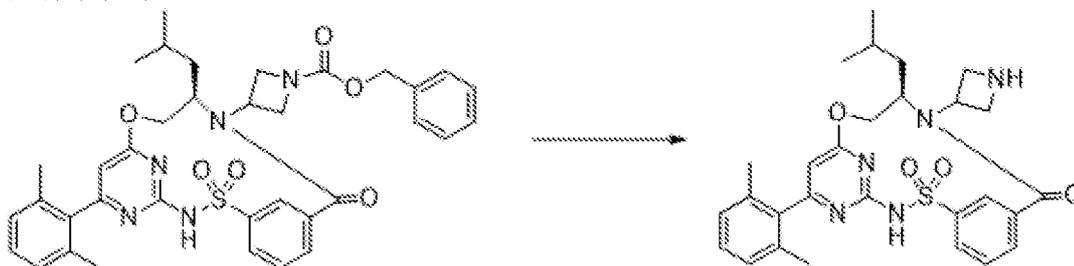


[00415] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (300 мг, 0,5607 ммоль) и бензил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (230 мг, 1,121 ммоль) в дихлорметане (1,25 мл) и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (300 мг, 1,415 ммоль). Реакционная смесь становилась гомогенной через несколько минут, и после выдерживания в течение одного часа при комнатной температуре добавляли дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (300 мг, 1,415 ммоль), затем дополнительную порцию бензил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (230 мг, 1,121 ммоль). Еще через час выливали реакционную смесь в делительную воронку, содержащую 0,5M HCl и этилацетат (по 50 мл). Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 2x 25 мл этилацетата, и промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Использовали полученное вещество на следующей стадии без очистки, 3-[[4-[(2R)-2-[(1-бензилоксикарбонил)азетидин-3-ил]амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота (гидрохлоридная соль), ИЭР-МС m/z расчет 687,27264, эксперимент 688,4 (M+1)⁺; время удерживания: 0,54 минуты (способ ЖХ D). Смешивали неочищенный продукт с НАТУ (425 мг, 1,118 ммоль) в ДМФА (60 мл) и добавляли DIPEA (500 мкл, 2,871 ммоль). Перемешивали реакционную смесь еще 20 часов при комнатной температуре, затем частично концентрировали при

пониженном давлении. Разделяли реакционную смесь в этилацетате и 1М НСl и разделяли слои. Дополнительно экстрагировали водный слой 2х этилацетатом и промывали объединенные органические слои 1М НСl, соевым раствором, и сушили над сульфатом натрия. После концентрировали очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% смесями этилацетата в дихлорметане, с получением, в виде желтоватого твердого вещества, бензил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]азетидин-1-карбоксилата (108 мг, 29%). ИЭР-МС m/z расчет 669,2621, эксперимент 670,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,74 минуты (способ ЖХ D). Дополнительно очищали 10 мг полученного выше продукта путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% АСN в воде, без модификатора) с получением, в виде белого твердого вещества, бензил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]азетидин-1-карбоксилата (3,8 мг, 1%). ИЭР-МС m/z расчет 669,2621, эксперимент 670,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,87 минуты (способ ЖХ А).

Пример 81: Получение соединения 101

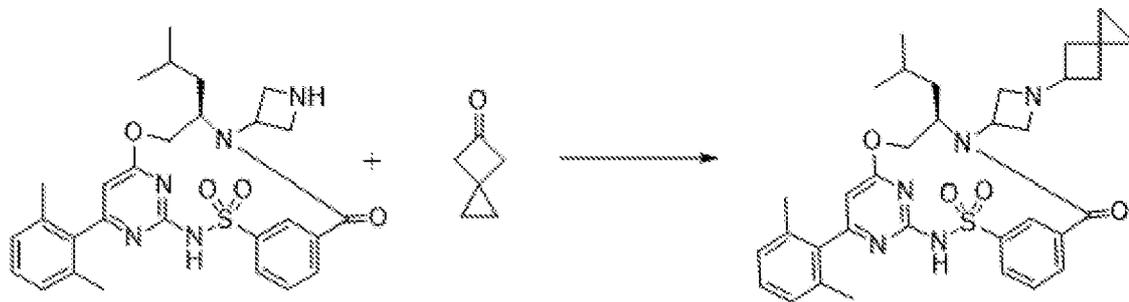
Стадия 1: (11R)-12-(азетидин-3-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00416] Растворяли бензил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]азетидин-1-карбоксилат (102 мг, 0,1523 ммоль) в метаноле (1,5 мл) и добавляли дигидроксипалладий (15 мг, 0,02136 ммоль). Продуvalи реакционный сосуд азотом, затем барботировали газообразный водород из баллона через реакционную смесь в течение 30 минут. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 90 минут при подключенном баллоне с водородом. (Продукт имел исключительно плохую растворимость в метаноле, и во время взаимодействия могло наблюдаться его осаждение из реакционной смеси. Продуvalи реакционную смесь азотом и фильтровали, элюируя 150 мл метанола. Концентрировали фильтрат с получением, в виде серого твердого вещества, (11R)-12-(азетидин-3-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (60 мг, 74%). ИЭР-МС m/z расчет 535,22534, эксперимент 536,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,46 минуты (способ ЖХ D).

Стадия 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(1-

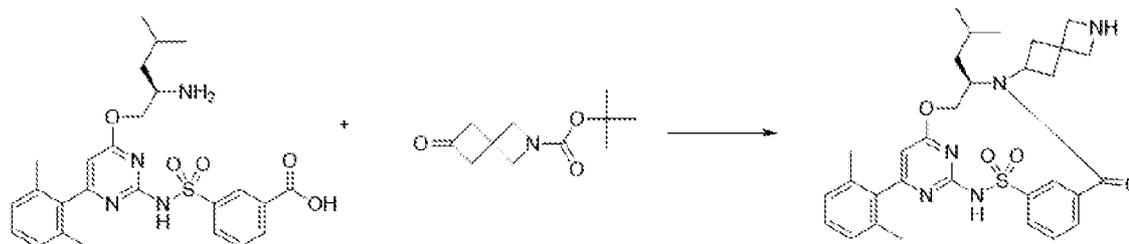
спиро[2.3]гексан-5-илазетидин-3-ил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 101)



[00417] Смешивали (11R)-12-(азетидин-3-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (11 мг, 0,02054 ммоль) со спиро[2.3]гексан-5-оном (примерно 5,923 мг, 0,06162 ммоль) и уксусной кислотой (примерно 2,467 мг, 2,336 мкл, 0,04108 ммоль) в ДХМ (0,35 мл). После перемешивания в течение 10 минут при комнатной температуре добавляли триацетоксиборгидрид натрия (примерно 13,06 мг, 0,06162 ммоль), затем добавляли вторую порцию триацетоксиборгидрида натрия (примерно 13,06 мг, 0,06162 ммоль) еще через 45 минут. После проведения взаимодействия в течение 90 минут концентрировали реакционную смесь и растворяли в метаноле, затем фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% АСН в воде, модификатор HCl). Разбавляли фракции, содержащие продукт, в равном объеме ацетонитрила и концентрировали на роторном испарителе с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(1-спиро[2.3]гексан-5-илазетидин-3-ил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (1,6 мг, 12%). ИЭР-МС m/z расчет 615,2879, эксперимент 616,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,31 минуты; способ ЖХ А.

Пример 82: Получение соединения 102

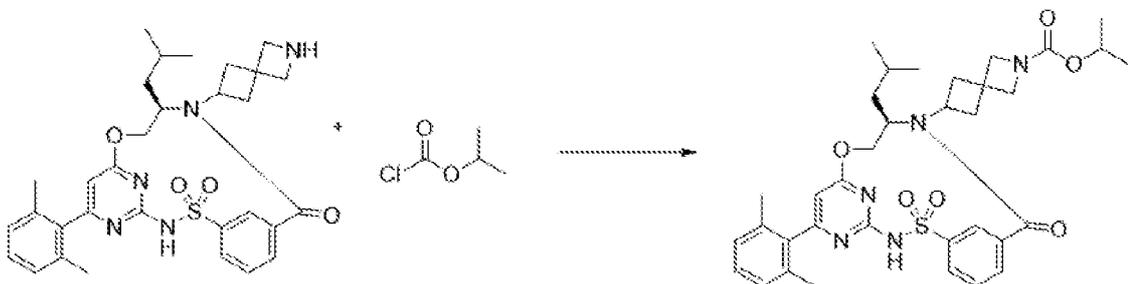
Стадия 1: (11R)-12-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00418] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (150 мг, 0,2803 ммоль) с *трет*-бутил-6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилатом (90 мг, 0,4260 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и после пятиминутного перемешивания при комнатной температуре добавляли триацетоксиборгидрид натрия (180 мг, 0,8493 ммоль). Через один

час добавляли дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (180 мг, 0,8493 ммоль) и через два часа добавляли заключительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (90 мг, 0,4246 ммоль), после чего перемешивали еще час при комнатной температуре. Затем разделяли реакцию смесь в 0,5М HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно трижды экстрагировали водный слой этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли полученное вещество в ДМФА (10 мл) и добавляли в течение двух минут в перемешиваемый раствор NATU (160 мг, 0,4208 ммоль) и DIPEA (250 мкл, 1,435 ммоль) в ДМФА (10 мл). После выдерживания в течение трех часов при комнатной температуре разделяли реакцию смесь в 1М HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно дважды экстрагировали водный слой этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором и сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали. Очищали полученное неочищенное вещество путем флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом 1-100% смесями этилацетата в гексанах. Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали с получением твердой пены (109 мг). Растворяли продукт в ДХМ (10 мл) и добавляли ТФУК (325 мкл, 4,218 ммоль). Перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре в течение 15 минут, затем разбавляли дихлорметаном и концентрировали. Добавляли 1,2-дихлорэтан и концентрировали реакцию смесь во второй раз с получением (11R)-12-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (трифторацетатная соль) (120 мг, 62%). ИЭР-МС m/z расчет 575,25665, эксперимент 576,6 (M+1)⁺; время удерживания: 0,52 минуты (способ ЖХ D).

Стадия 2: изопропил-6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (соединение 102)

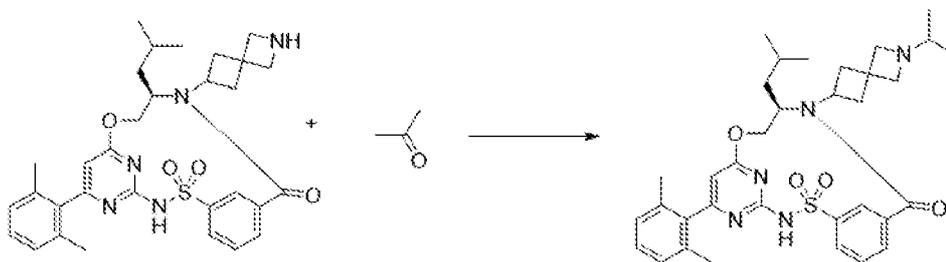


[00419] Смешивали макроциклический (11R)-12-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (трифторацетатная соль) (20 мг, 0,02900 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) с DIPEA (примерно 22,49 мг, 30,31 мкл, 0,1740 ммоль) и изопропил-хлорформиатом (примерно 29,00 мкл, 2 М, 0,05800 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем гасили реакцию 0,5М HCl, частично концентрировали, разбавляли метанолом и

ДМСО (1:1), фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% АСН в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением соответствующего изопропил-6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1,7 мг, 9%) в виде белого порошка. ИЭР-МС m/z расчет 661,2934, эксперимент 662,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,91 минуты; способ ЖХ А.

Пример 83: Получение соединения 103

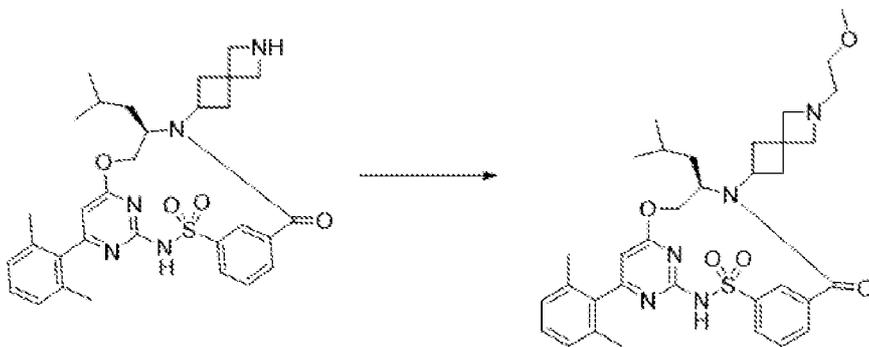
Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(2-изопропил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 103)



[00420] Смешивали (11R)-12-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (трифторацетатная соль) (32 мг, 0,04639 ммоль) с ацетоном (25 мкл, 0,3405 ммоль) в ДХМ (0,4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (100 мг, 0,4718 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 10 минут при комнатной температуре. Затем разбавляли реакционную смесь метанолом и уксусной кислотой, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% АСН в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут). Объединяли фракции, содержащие продукт, и выпаривали досуха на бане при температуре 35°C (для промежуточных соединений наблюдали некоторую восприимчивость к HCl) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-(2-изопропил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (4,1 мг, 13%). ИЭР-МС m/z расчет 617,3036, эксперимент 618,8 (M+1)⁺; время удерживания: 1,26 минуты (способ ЖХ А).

Пример 84: Получение соединения 104

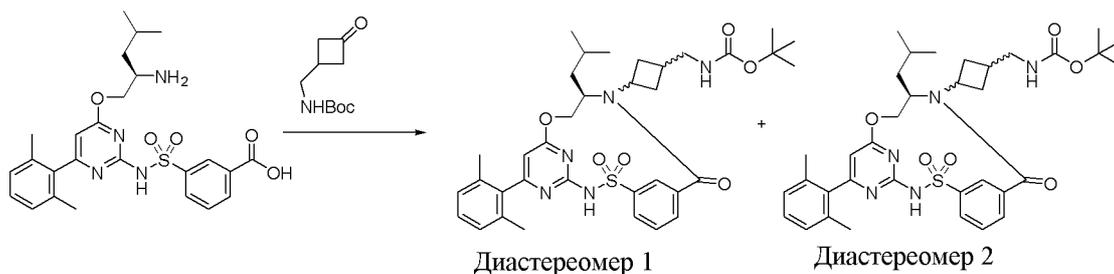
Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[2-(2-метоксиэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 104)



[00421] Смешивали (11R)-12-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (60 мг, 0,1042 ммоль) с 1-бром-2-метоксиэтаном (20 мкл, 0,2128 ммоль) в ацетонитриле (500 мкл) и добавляли триэтиламин (75 мкл, 0,5381 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 60°C в течение 6 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и фильтровали, после этого очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% АСН в воде, модификатор HCl, цикл 30 минут). Сушили полученные фракции с получением, в виде белого твердого вещества, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-12-[2-(2-метоксиэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (16,8 мг, 23%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,2 (ушир. s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,93 (d, J=15,3 Гц, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,16-5,05 (m, 1H), 4,39-4,01 (m, 5H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,50 (d, J=4,9 Гц, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,05 (s, 2H), 1,93 (d, J=17,1 Гц, 7H), 1,55 (t, J=12,8 Гц, 2H), 1,24 (s, 2H), 1,13 (t, J=12,1 Гц, 1H), 0,73 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,19 (d, J=6,2 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет 633,29846, эксперимент 634,6 (M+1) $^+$; время удерживания: 1,29 минуты (способ ЖХ А).

Пример 85: Получение соединения 105

Стадия 1: трет-бутил-N-[[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]метил]карбамат, диастереомер 1, и трет-бутил-N-[[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]метил]карбамат, диастереомер 2



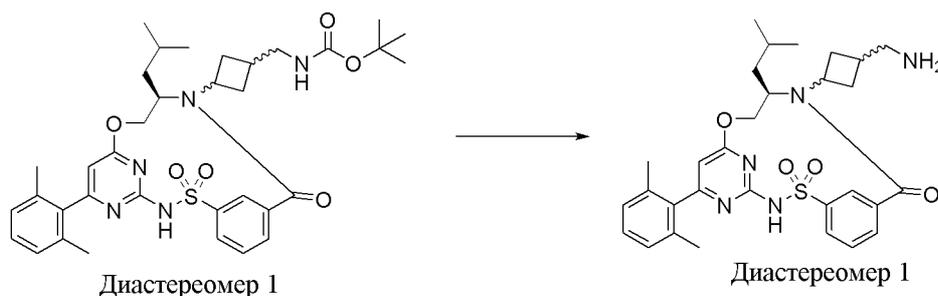
[00422]

Смешивали

3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-

диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (250 мг, 0,4672 ммоль) с *трет*-бутил-N-[(3-оксоциклобутил)метил]карбаматом (120 мг, 0,6023 ммоль) в ДХМ (800 мкл) и перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (300 мг, 1,415 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще час. Добавляли *трет*-бутил-N-[(3-оксоциклобутил)метил]карбамат (50 мг, 0,2509 ммоль), затем дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (300 мг, 1,415 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 4 часа. Затем разделяли реакционную смесь в 1М HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 3х этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. По каплям добавляли полученное вещество, растворенное в ДМФА (5 мл), в перемешиваемый раствор NATU (355 мг, 0,9336 ммоль) и DIPEA (400 мкл, 2,296 ммоль) в ДМФА (15 мл) в течение 2 минут. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 7 часов, затем разделяли в 1М HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 3х этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали полученное неочищенное вещество путем обращенно-фазовой хроматографии с градиентом (1-99% MeOH в воде, модификатор HCl (пологий в середине, цикл 30 минут)) с получением, по отдельности, двух стереоизомеров циклобутана: диастереомер 1, пик 1, *трет*-бутил-N-[[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]метил]карбамат (45 мг, 15%); ИЭР-МС *m/z* расчет 663,3091, эксперимент 664,6 (M+1)⁺; время удерживания: 0,76 минуты (способ ЖХ D), и диастереомер 2, пик 2, *трет*-бутил-N-[[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]метил]карбамат (60 мг, 19%); ИЭР-МС *m/z* расчет 663,3091, эксперимент 664,6 (M+1)⁺; время удерживания: 0,77 минуты (способ ЖХ D).

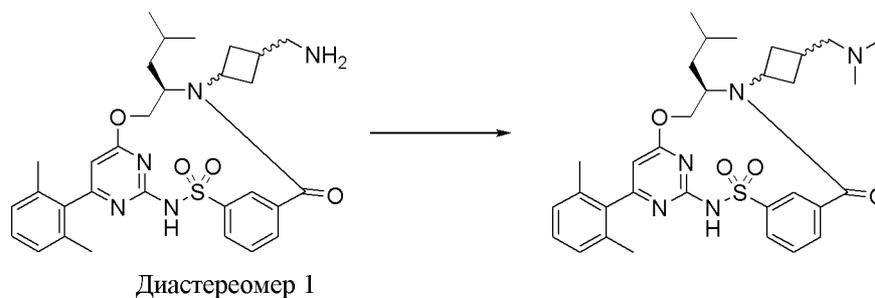
Стадия 2: (11R)-12-[3-(аминометил)циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, диастереомер 1



[00423] Смешивали *трет*-бутил-N-[[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-

2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]метил]карбамат, диастереомер 1 (45 мг, 0,06779 ммоль), с HCl (примерно 254,2 мкл, 4 М, 1,017 ммоль) в ДХМ (0,3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем упаривали реакционную смесь, добавляли гексаны и упаривали реакционную смесь во второй раз с получением, в виде белого порошка, (11R)-12-[3-(аминометил)циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (44 мг, 108%). ИЭР-МС m/z расчет 563,25665, эксперимент 564,6 (M+1)⁺; время удерживания: 0,51 минуты; способ ЖХ D.

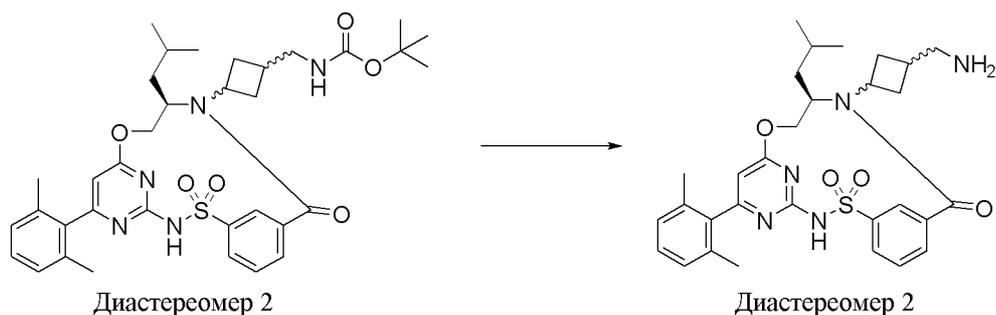
Стадия 3: (11R)-12-[3-[(диметиламино)метил]циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 105)



[00424] Смешивали (11R)-12-[3-(аминометил)циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль), диастереомер 1 (15 мг, 0,02499 ммоль), с формальдегидом (0,25 мл, 9,075 ммоль) (водный) и муравьиной кислотой (0,2 мл) в пробирке с завинчивающейся крышкой с непроколотой пробкой. Нагревали реакционную смесь до 95°C в течение 18 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли метанолом и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN в воде, модификатор HCl) с получением, в виде белого порошка, (11R)-12-[3-[(диметиламино)метил]циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (9 мг, 57%). ИЭР-МС m/z расчет 591,2879, эксперимент 592,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,22 минуты; способ ЖХ А.

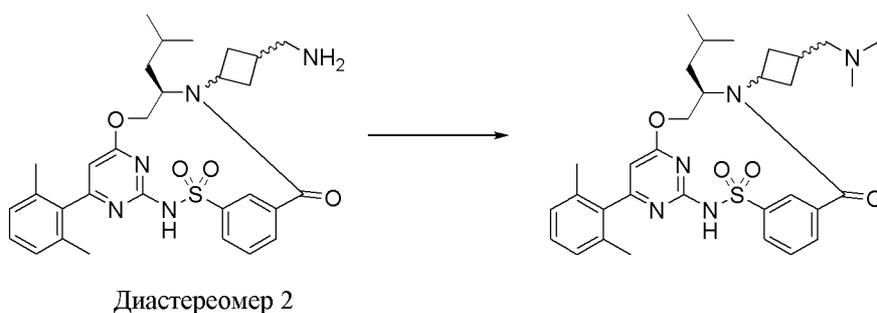
Пример 86: Получение соединения 106

Стадия 1: (11R)-12-[3-(аминометил)циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, диастереомер 2



[00425] Смешивали *tert*-бутил-N-[[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]метил]карбамат, диастереомер 2 (45 мг, 0,06779 ммоль), с HCl (примерно 254,2 мкл, 4 М, 1,017 ммоль) в ДХМ (0,3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем упаривали реакционную смесь, добавляли гексаны и упаривали реакционную смесь во второй раз с получением, в виде белого порошка, (11R)-12-[3-(аминометил)циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (57 мг, 105%). ИЭР-МС m/z расчет 563,25665, эксперимент 564,7 (M+1)⁺; время удерживания: 0,52 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 2: (11R)-12-[3-[(диметиламино)метил]циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 106)

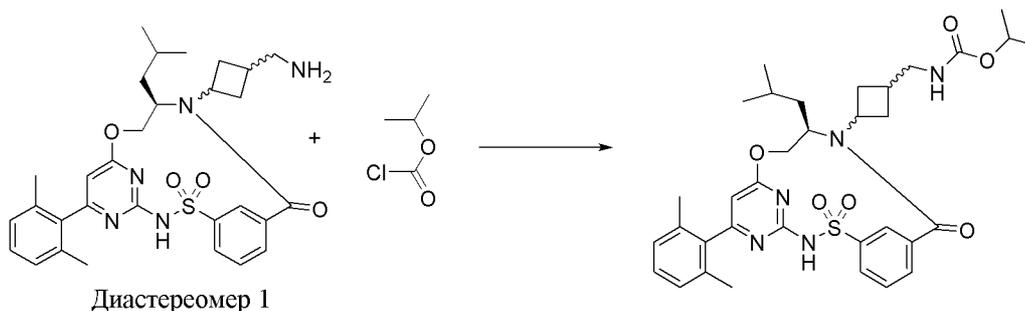


[00426] Смешивали (11R)-12-[3-(аминометил)циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль), диастереомер 1 (15 мг, 0,02499 ммоль), с формальдегидом (0,25 мл, 9,075 ммоль) (водный) и муравьиной кислотой (0,2 мл) в пробирке с завинчивающейся крышкой с непроколотой пробкой. Нагревали реакционную смесь до 95°C в течение 18 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли метанолом и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN в воде, модификатор HCl) с получением, в виде белого порошка, (11R)-12-[3-[(диметиламино)метил]циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-

диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (7,8 мг, 49%). ИЭР-МС m/z расчет 591,2879, эксперимент 592,9 (M+1)⁺; время удерживания: 1,24 минуты; способ ЖХ А.

Пример 87: Получение соединения 107

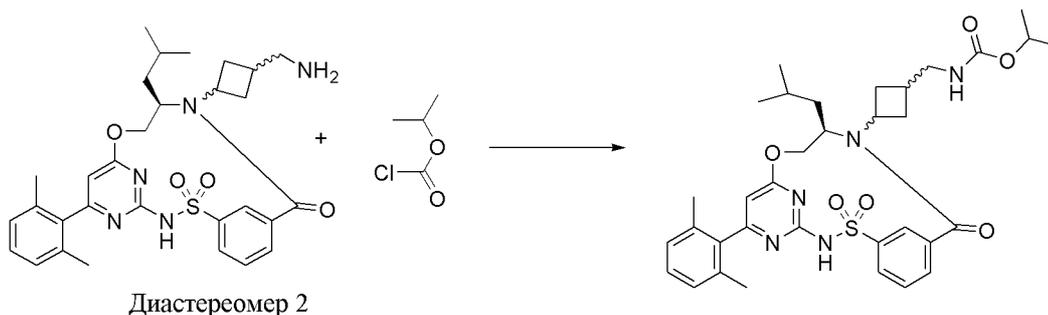
Стадия 1: пропан-2-ил-N-({3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил}метил)карбамат (соединение 107)



[00427] В раствор (11R)-12-[3-(аминометил)циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль), диастереомер 1 (10 мг, 0,01666 ммоль), в ДХМ (0,5 мл) добавляли изопропил-хлорформиат (примерно 16,66 мкл, 2 М в толуоле, 0,03332 ммоль), затем DIEA (примерно 10,77 мг, 0,08330 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре, затем гасили реакцию несколькими каплями 1М HCl и частично концентрировали. Растворяли полученное неочищенное вещество в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением после сушки пропан-2-ил-N-({3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил}метил)карбамата (6,5 мг, 59%). ИЭР-МС m/z расчет 649,2934, эксперимент 650,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,85 минуты; способ ЖХ А.

Пример 88: Получение соединения 108

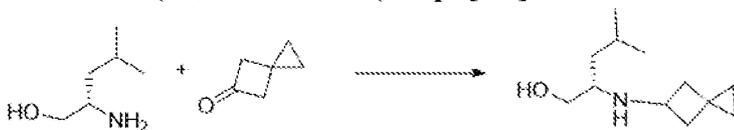
Стадия 1: пропан-2-ил-N-({3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил}метил)карбамат (соединение 108)



[00428] В раствор (11R)-12-[3-(аминометил)циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль), диастереомер 2 (10 мг, 0,01666 ммоль), в ДХМ (0,5 мл) добавляли изопропил-хлорформиат (примерно 16,66 мкл, 2 М, 0,03332 ммоль), затем DIEA (примерно 10,77 мг, 0,08330 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре, затем гасили реакцию несколькими каплями 1М HCl и частично концентрировали. Растворяли полученное неочищенное вещество в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением после сушки пропан-2-ил-N-({3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил}метил)карбамата (6,3 мг, 59%). ИЭР-МС m/z расчет 649,2934, эксперимент 650,8 (M+1)⁺; время удерживания: 1,90 минуты; способ ЖХ А.

Пример 89: Получение (11S)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (соединение 474)

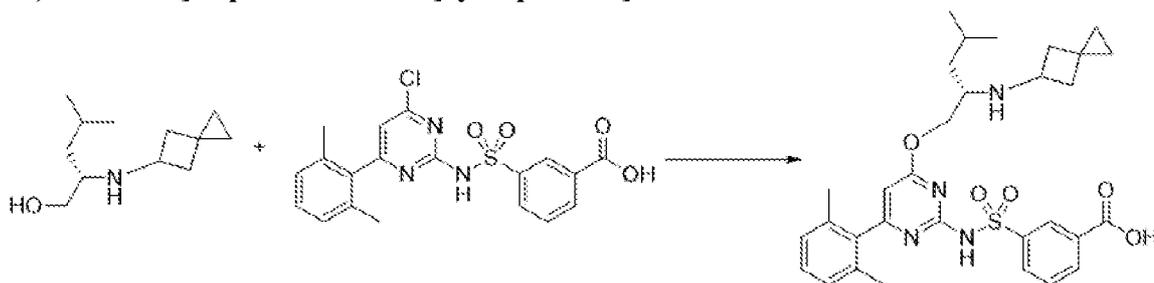
Стадия 1: (2S)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ол



[00429] В перемешиваемый раствор (2S)-2-амино-4-метилпентан-1-ола (1,93 г, 16,469 ммоль) и спиро[2.3]гексан-5-она (1,507 г, 15,677 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтаноле (22 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота по частям добавляли триацетоксиборгидрид натрия (4,99 г, 23,544 ммоль). После завершения добавления перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 20 часов. Разбавляли реакционную смесь ДХМ (25 мл) и медленно добавляли 1 М водную HCl (120 мл) (pH ~1). Перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут. Разделяли два слоя и отбрасывали органический слой. Подщелачивали водный слой 2 М водным NaOH (80 мл) до pH ~12 и экстрагировали продукт этилацетатом (3×100 мл). Промывали объединенные

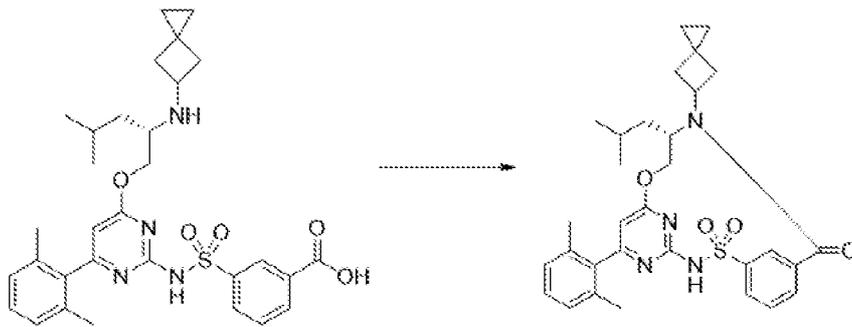
органические слои солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением (2S)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ола (2,65 г, 81%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. Использовали продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расчет 197,178, эксперимент 198,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,48 минуты (способ ЖХ S). ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 4,41 (s, 1H), 3,55-3,40 (m, 1H), 3,29-3,12 (m, 2H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,16-1,99 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 2H), 1,78-1,52 (m, 2H), 1,13 (t, J=6,8 Гц, 2H), 0,94-0,78 (m, 6H), 0,49-0,22 (m, 4H).

Стадия 2: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2S)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00430] В перемешиваемый раствор (2S)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ола (2,65 г, 13,430 ммоль) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (5,65 г, 13,521 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота по частям добавляли *трет*-бутоксид натрия (5,24 г, 54,525 ммоль). После завершения добавления перемешивали реакционную смесь при указанной температуре в течение 2 часов. Медленно подкисляли реакционную смесь 1 М водной HCl (80 мл) до pH ~1 и перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут. Выливали реакционную смесь в гексаны (250 мл) и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Собирали осажденный продукт фильтрованием, промывали гексанами (2×50 мл) и сушили в вакууме с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2S)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (8,258 г, 85%) в виде белого твердого вещества. Использовали продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расчет 578,2563, эксперимент 579,6 ($M+1$)⁺; время удерживания: 4,2 минуты (способ ЖХ S).

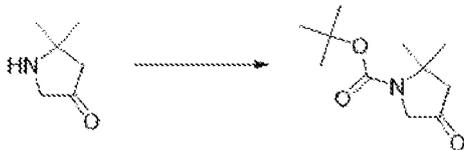
Стадия 3: (11S)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 474)



[00431] Перемешивали раствор 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2S)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (51,3 мг, 0,08339 ммоль), [[(E)-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиден)амино]окситетрагидропиран-4-илметилен]диметиламмония (гексафторфосфатный ион) (57 мг, 0,1334 ммоль) и триэтиламина (47,8 мкл, 0,3429 ммоль) в ДМФА (4,275 мл) в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь, фильтровали и очищали способом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС на колонке C₁₈ (2) (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Phenomenex (№ партии: 00C-4252-U0-AX) с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В за 15,0 минуты (подвижная фаза А=вода (5 мМ HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин, объем пробы=950 мкл, и температура колонки=25°C) с получением (11S)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (36,9 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,06 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,26 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,12 (dd, J=10,6, 4,2 Гц, 1H), 4,45-4,15 (m, 2H), 3,72 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,31-3,18 (m, 2H), 2,26-1,82 (m, 8H), 1,67 (t, J=12,4 Гц, 1H), 1,36-1,24 (m, 1H), 1,24-1,09 (m, 1H), 0,73 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,56-0,49 (m, 2H), 0,49-0,40 (m, 2H), 0,21 (d, J=6,2 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет 560,2457, эксперимент 561,1 (M+1)⁺; время удерживания: 2,06 минуты (способ ЖХ А).

Пример 90: Получение соединения 110

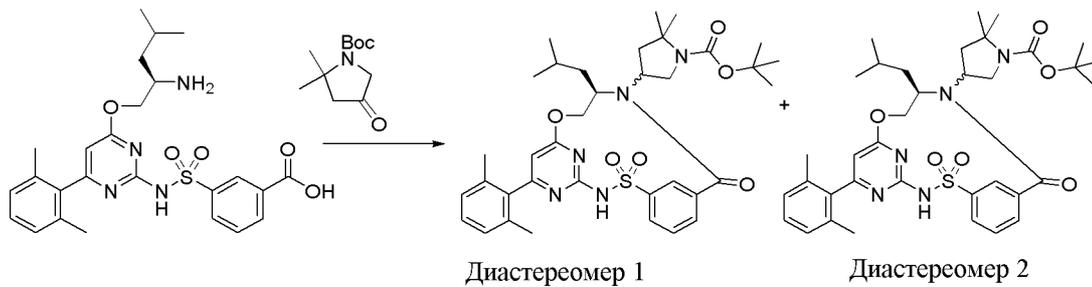
Стадия 1. *tert*-бутил-2,2-диметил-4-оксопирролидин-1-карбоксилат



[00432] В раствор 5,5-диметилпирролидин-3-она (гидрохлоридная соль) (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) добавляли ди-*tert*-бутил-дикарбонат (22,9 г, 24,11 мл, 104,9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Промывали реакционную смесь 1н. HCl (300 мл) и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2×250 мл). Объединяли органические слои, промывали 5% бикарбонатом натрия (250 мл) и соевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутил-2,2-диметил-4-

оксопирролидин-1-карбоксилата (18,5 г, 99%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,33-1,66 (m, 15H), 2,51 (s, 2H), 3,85 (ушир. s, 2H). $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+ = 158,2$, время удерживания=1,91 минуты, способ ЖХ К.

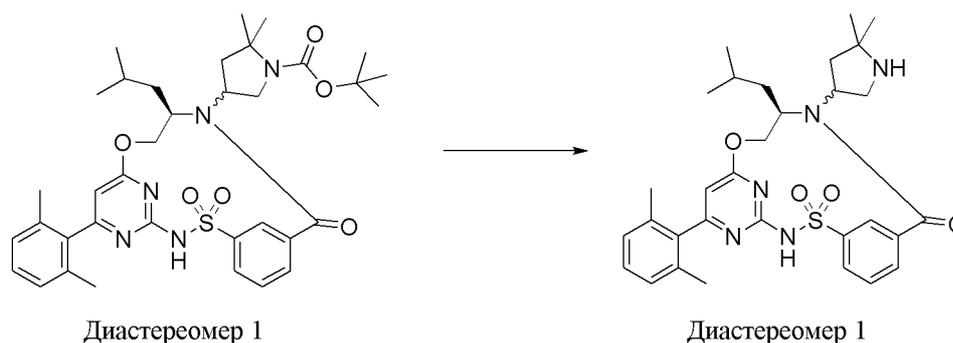
Стадия 2: *трет*-бутил-4-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат, диастереомер 1 и диастереомер 2



[00433] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (150 мг, 0,2803 ммоль) с {*трет*}-бутил-2,2-диметил-4-оксопирролидин-1-карбоксилатом (90 мг, 0,4220 ммоль) в ДХМ (1 мл) и перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (180 мг, 0,8493 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще час при комнатной температуре. Добавляли вторую порцию триацетоксиборгидрида натрия (180 мг, 0,8493 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 2 часа. После этого добавляли дополнительную порцию {*трет*}-бутил-2,2-диметил-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,4220 ммоль), затем дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (180 мг, 0,8493 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 5 часов. Затем разделяли реакционную смесь в 1М HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 3х этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Смешивали полученный продукт восстановительного аминирования с COMU (360 мг, 0,8406 ммоль) в ДМФА (15,00 мл) и через шприц добавляли DIPEA (400 мкл, 2,296 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение указанного периода времени при комнатной температуре, затем разделяли в 1М HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 3х этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали, растворяли в смеси 1:1 метанол-ДМСО, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 30 минут, сначала пологий градиент) с получением двух продуктов: диастереомер 1, пик 1, *трет*-бутил-4-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (16 мг, 8%),

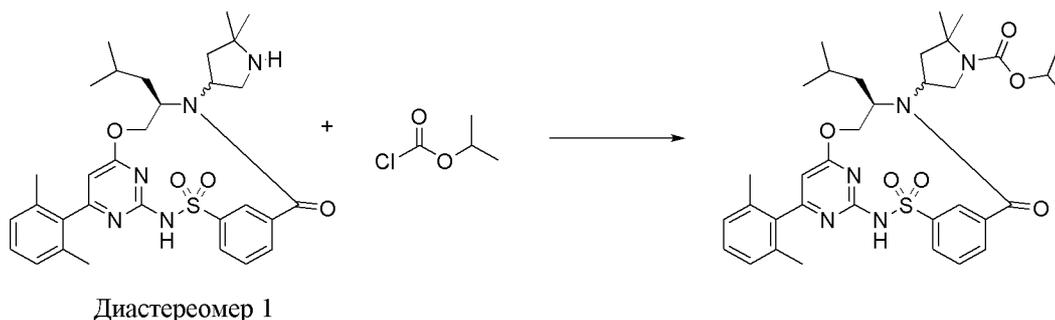
ИЭР-МС m/z расчет 677,3247, эксперимент 678,5 ($M+1$)⁺, время удерживания: 0,82 минуты (способ ЖХ D); и диастереомер 2, *трет*-бутил-4-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (7 мг, 4%), ИЭР-МС m/z расчет 677,3247, эксперимент 678,5 ($M+1$)⁺, время удерживания: 0,84 минуты (способ ЖХ D);

Стадия 3: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, диастереомер 1



[00434] Смешивали *трет*-бутил-4-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (диастереомер 1, 16 мг, 0,02360 ммоль) в ДХМ (0,2 мл) с HCl (0,1 мл, 4 М, 0,4000 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Выпаривали растворитель, добавляли гексаны и упаривали реакционную смесь во второй раз с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (диастереомер 1, 14 мг, 97%). ИЭР-МС m/z расчет 577,2723, эксперимент 578,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,49 минуты; способ ЖХ D.

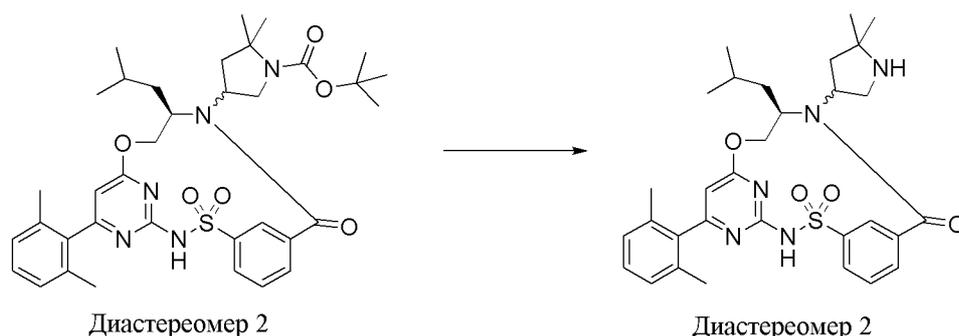
Стадия 4: пропан-2-ил-4-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (соединение 110)



[00435] Смешивали (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (диастереомер 1, 7 мг, 0,0114 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) и изопропил-хлорформиатом (примерно 11,4 мкл, 2 М, 0,0228 ммоль) и добавляли триэтиламин (примерно 7,94 мкл, 0,057 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем гасили реакцию несколькими каплями 1М HCl, частично концентрировали, разбавляли смесью 1:1 метанол/ДМСО, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением пропан-2-ил-4-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (3,9 мг, 60%). ИЭР-МС m/z расчет 663,3091, эксперимент 664,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,99 минуты; способ ЖХ А.

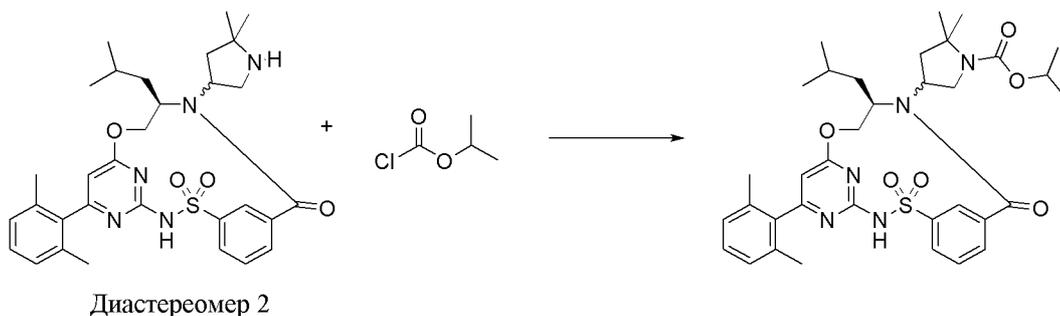
Пример 91: Получение соединения 111

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, диастереомер 2



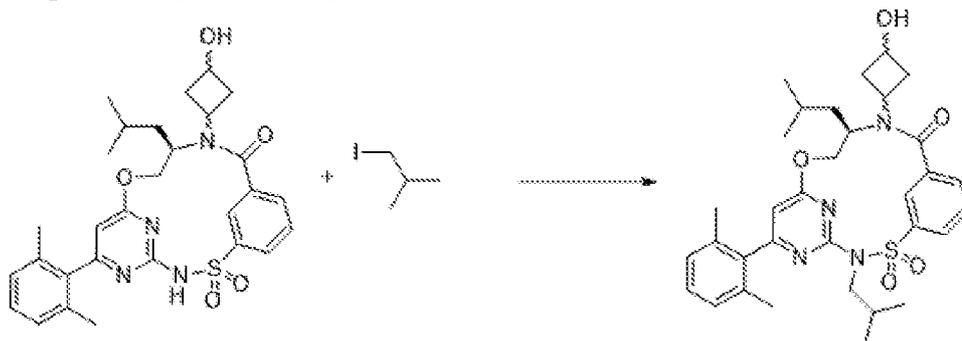
[00436] Смешивали *трет*-бутил-4-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (диастереомер 2, 7 мг, 0,02360 ммоль) в ДХМ (0,2 мл) с HCl (0,1 мл, 4 М, 0,4000 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Выпаривали растворитель, добавляли гексаны и упаривали реакционную смесь во второй раз с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (диастереомер 2, 6 мг, 94%). ИЭР-МС m/z расчет 577,2723, эксперимент 578,4 (M+1)⁺; время удерживания: 0,54 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 2: пропан-2-ил-4-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (соединение 111)



[00437] Смешивали (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (диастереомер 2, 6 мг, 0,009769 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) и изопропил-хлорформиатом (примерно 9,770 мкл, 2 М, 0,01954 ммоль) и добавляли триэтиламин (примерно 4,943 мг, 6,809 мкл, 0,04885 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем гасили реакцию несколькими каплями 1М HCl, частично концентрировали, разбавляли смесью 1:1 метанол/ДМСО, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением пропан-2-ил-4-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (3,9 мг, 60%). ИЭР-МС m/z расчет 663,3091, эксперимент 664,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,06 минуты; способ ЖХ А.

Пример 92: Получение (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(3-гидроксициклобутил)-3,11-бис(2-метилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-2,2,13-триона

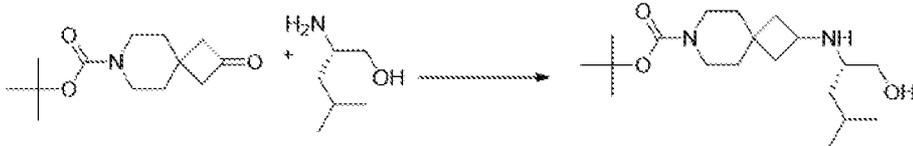


[00438] В 4 мл пробирке в перемешиваемый раствор (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(3-гидроксициклобутил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (30 мг, 0,05448 ммоль) в безводном ДМФА (0,5 мл) добавляли карбонат цезия (72 мг, 0,2210 ммоль), затем добавляли раствор 1-йод-2-метилпропана (16 мг, 0,08695 ммоль) в безводном ДМФА (0,1 мл). Барботировали пробирку азотом в течение 30 секунд, затем перемешивали закрытую пробирку при 40°C в течение 14 часов. Медленно добавляли ледяную уксусную кислоту (50 мкл, 0,8792 ммоль) и разбавляли ДМСО (1 мл), проводили

микрофильтрацию и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈, 1-99% ацетонитрила в воде за 15 минут, HCl в качестве модификатора) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(3-гидроксициклобутил)-3,11-бис(2-метилпропил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-2,2,13-триона (3,6 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 606,2876, эксперимент 607,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,83 минуты (способ ЖХ А).

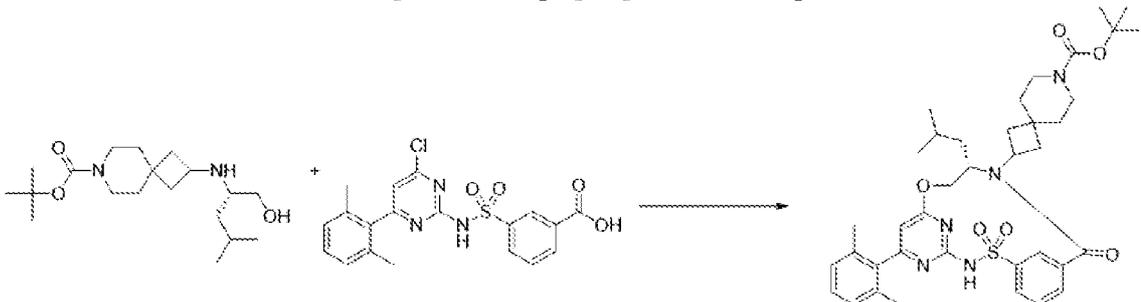
Пример 93: Получение соединения 113

Стадия 1: *трет*-бутил-2-[[**(1S)**-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]амино]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



[00439] Перемешивали раствор *трет*-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (244 мг, 1,020 ммоль) и (2S)-2-амино-4-метилпентан-1-ола (170 мкл, 1,330 ммоль) в ДХЭ (2 мл) при комнатной температуре в течение 20 минут. Охлаждали реакционную смесь на ледяной бане и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (640 мг, 3,020 ммоль) двумя равными порциями с интервалом 20 минут. После перемешивания в течение 10 минут на ледяной бане удаляли ледяную баню и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. Охлаждали реакционную смесь до 0°C на бане с ледяной водой и обрабатывали HCl (4,1 мл, 1 М, 4,100 ммоль) в течение 5 минут, затем перемешивали при указанной температуре в течение 10 минут. Добавляли воду (5 мл), затем по частям добавляли твердый карбонат калия (1,46 г, 10,56 ммоль) в течение 5 минут, удаляли охлаждающую баню и выливали реакционную смесь в воду, и экстрагировали EtOAc (2x). Объединяли органические слои, промывали 2М водным карбонатом калия, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха с получением *трет*-бутил-2-[[**(1S)**-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]амино]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (330 мг, 95%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 340,27258, эксперимент 341,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,44 минуты (способ ЖХ D).

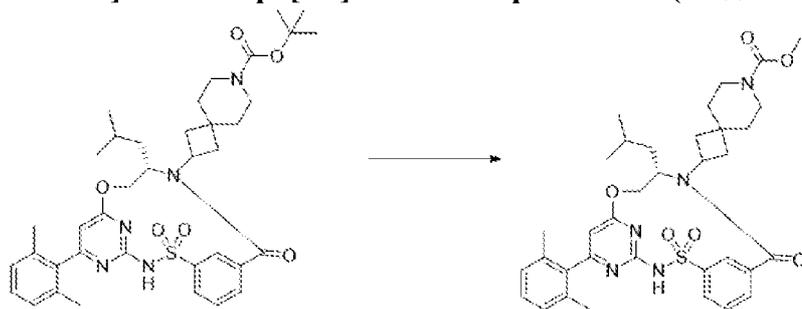
Стадия 2: *трет*-бутил-2-[[**(1S)**-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



[00440] В раствор *трет*-бутил-2-[[**(1S)**-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]амино]-7-

азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (300 мг, 0,8811 ммоль) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (395 мг, 0,9453 ммоль) в ТГФ (6 мл) при 0°C добавляли NaOtBu (455 мг, 4,734 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем по каплям добавляли реакционную смесь в перемешиваемый раствор НАТУ (700 мг, 1,841 ммоль) в ДМФА (10 мл). Добавляли DIPEA (767 мкл, 4,403 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в воду, доводили рН до ~5 при помощи 1н. HCl и экстрагировали EtOAc (3х). Объединяли органические слои, промывали водой и выпаривали досуха. Очистка путем колоночной хроматографии (24 г диоксида кремния, 0-50% EtOAc в гексанах) приводила к получению *трет*-бутил-2-[(11S)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (110 мг, 18%) в виде пены. ИЭР-МС m/z расчет 703,34033, эксперимент 704,6 (M+1)⁺; время удерживания: 0,82 минуты (способ ЖХ D).

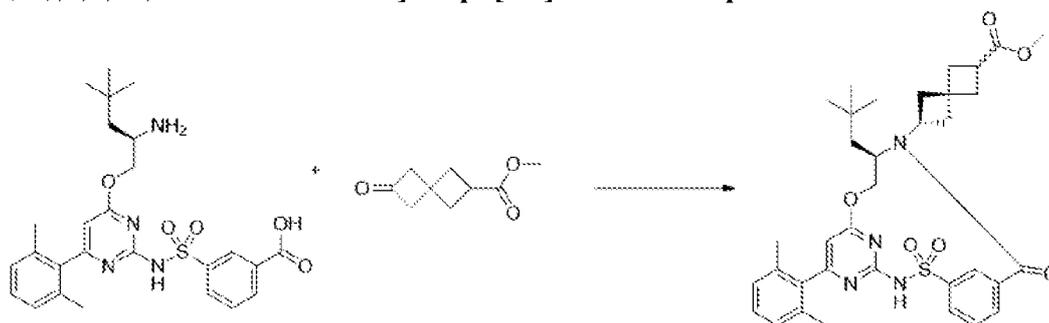
Стадия 3: метил-2-[(11S)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (соединение 113)



[00441] В раствор *трет*-бутил-2-[(11S)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (110 мг, 0,1563 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HCl (4M в диоксане) (400 мкл, 4 M, 1,600 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов. Выпаривали реакционную смесь досуха, затем помещали в ДХМ (2 мл). В охлажденный раствор (0°C) добавляли ТЭА (75 мкл, 0,5381 ммоль), затем метил-хлорформиат (11 мкл, 0,1424 ммоль), удаляли охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем упаривали реакционную смесь, после этого помещали в смесь 1 : 1 MeOH: ДМСО, фильтровали и очищали путем ВЭЖХ (1-99% ACN в воде (модификатор HCl)) с получением метил-2-[(11S)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (40,5 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 661,2934, эксперимент 662,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,86 минуты (способ ЖХ A).

Пример 94: Получение соединения 114 и соединения 115

Стадия 1: метил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилат

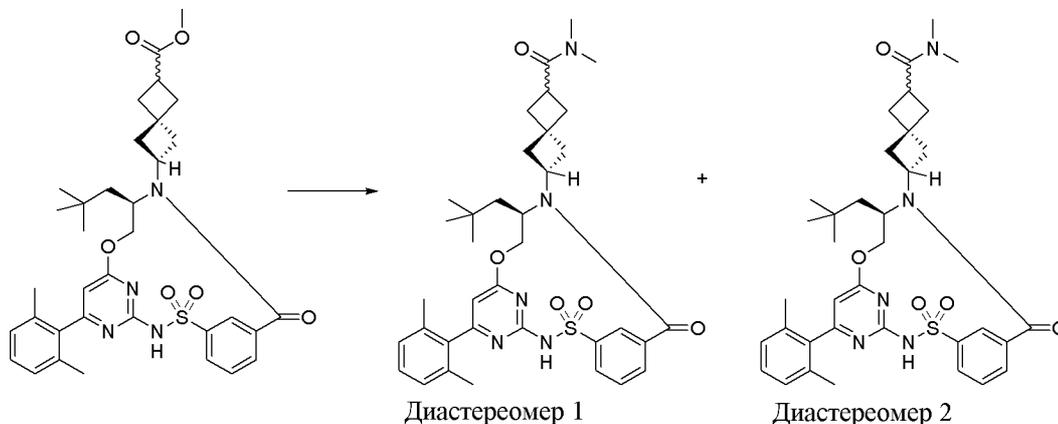


[00442] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (1 г, 1,821 ммоль) с метил-2-оксоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилатом (460 мг, 2,735 ммоль) в ДХМ (4 мл) и перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,25 г, 5,898 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще час. Добавляли дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (400 мг, 1,887 ммоль) и после выдерживания в течение еще 90 минут при комнатной температуре разделяли реакционную смесь в 1М HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 3х этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Использовали вещество на следующей стадии без очистки. 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[(6-метоксикарбонилспиро[3.3]гептан-2-ил)амино]-4,4-диметилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойная кислота, ИЭР-МС *m/z* расчет 664,2931, эксперимент 665,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,15 минуты (способ ЖХ А).

[00443] По каплям добавляли раствор полученного выше продукта в ДМФА (5 мл) в перемешиваемый раствор COMU (1,7 г, 3,969 ммоль) и DIPEA (1,6 мл, 9,186 ммоль) в ДМФА (35 мл) в течение 5 минут. Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов при комнатной температуре, после этого частично концентрировали ее при пониженном давлении, затем разделяли в 1М HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 2х этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали полученное неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом 0-100% смесями этилацетата в гексанах, с получением, в виде желтоватого твердого вещества, метил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (597 мг, 51%). ИЭР-МС *m/z* расчет 646,28253, эксперимент 647,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,98 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 2: 6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-

1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]-N, N-диметилспиро[3.3]гептан-2-карбоксамид, диастереомер 1 (соединение 114), и 6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]-N, N-диметилспиро[3.3]гептан-2-карбоксамид, диастереомер 2 (соединение 115)



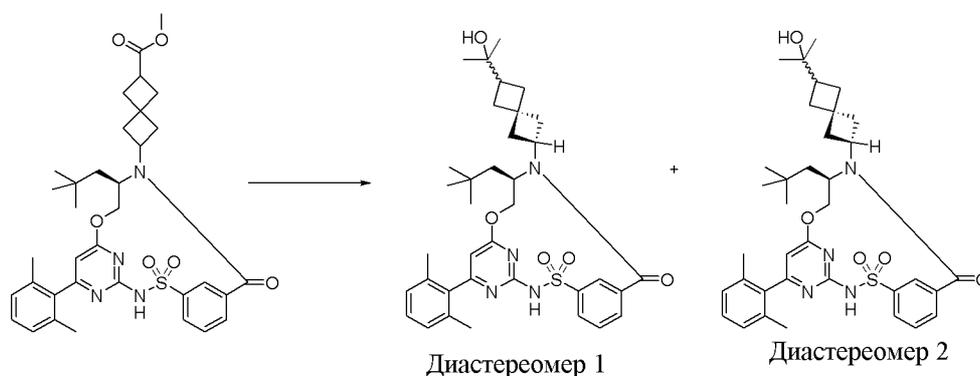
[00444] В пробирку помещали метил-6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (27 мг, 0,04174 ммоль), ТГФ (400 мкл), LiOH (18 мг, 0,7516 ммоль) и воду (55 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Добавляли дополнительную порцию LiOH (15 мг, 0,6264 ммоль) и перемешивали смесь еще 35 минут. Разбавляли реакционную смесь водой и ДМСО до общего объема 2 мл. Проводили микрофильтрацию раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с градиентом смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением 6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (22 мг, 83%) в виде белого твердого вещества (смесь 1:1 диастереомеров). ИЭР-МС m/z расчет 632,26685, эксперимент 633,25 (M+1)⁺; время удерживания: 1,68 минуты; второй изомер эксперимент 633,25 (M+1)⁺, времена удерживания: 1,72 минуты (отношение 1:1), (способ ЖХ А).

[00445] Обрабатывали неочищенную кислоту при комнатной температуре НАТУ (37 мг, 0,09731 ммоль), N-метилметанамин (гидрохлоридная соль) (36 мг, 0,4415 ммоль), безводным ДМФА (0,5 мл) и DIEA (110 мкл, 0,6315 ммоль) в течение 3 часов. Разбавляли реакционную смесь ДМСО (1 мл). Проводили микрофильтрацию раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора (плохое разделение изомеров). После выпаривания растворителей очищали смесь с использованием более пологого градиента: 10-50% в течение 20 минут, 50-100% в течение 5 минут MeCN в смеси вода/HCl. Очищали две

содержащие примеси фракции во второй раз с градиентом 10-25% за 10 минут, 25-60% за 30 минут MeCN в смеси вода/HCl. Выпаривание приводило к получению обоих разделенных изомеров: Более полярный, пик 1, диастереомер 1, 6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]-N, N-диметилспиро[3.3]гептан-2-карбоксамид (4,1 мг, 30%). ИЭР-МС m/z расчет 659,31415, эксперимент 660,71 (M+1)⁺; время удерживания: 1,75 минуты (способ ЖХ А); и менее полярный, пик 2, диастереомер 2, 6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]-N, N-диметилспиро[3.3]гептаен-2-карбоксамид (3,2 мг, 23%). ИЭР-МС m/z расчет 659,31415, эксперимент 660,82 (M+1)⁺; время удерживания: 1,79 минуты (способ ЖХ А).

Пример 95: Получение соединения 116 и соединения 117

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион, диастереомер 1 (соединение 116), и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион, диастереомер 2 (соединение 117)

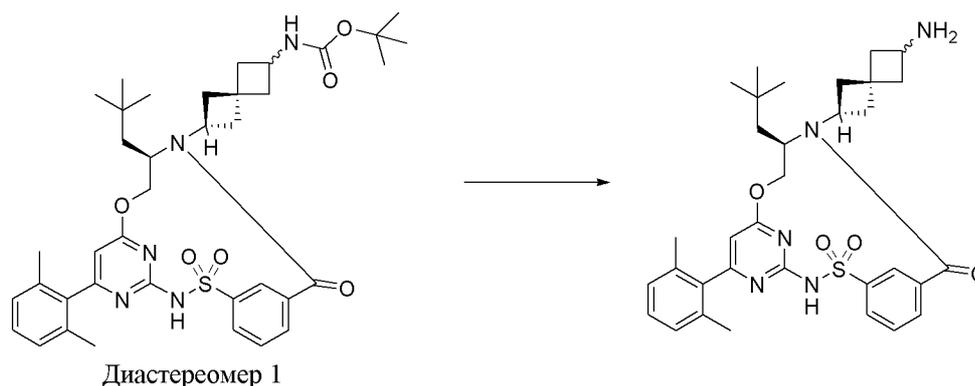


[00446] В 4 мл пробирку в атмосфере азота помещали метил-6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (38 мг, 0,05875 ммоль) (отношение изомеров 1:1), безводный ТГФ (0,4 мл) и охлаждали раствор на ледяной бане. По каплям добавляли бром(метил)магний (0,06 мл, 3 М, 0,1800 ммоль, 3М раствор в диэтиловом эфире). Перемешивали реакционную смесь на ледяной бане в течение 9 минут, затем перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Охлаждали смесь во льду и гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор хлорида аммония (2 мл). Экстрагировали продукт EtOAc (3×2 мл). Сушили объединенные экстракты над сульфатом натрия и выпаривали растворители. Растворяли остаток в ДМСО (2 мл).

Проводили микрофилтрование раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (С18) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением двух фракций, каждая из которых была обогащена одним из диастереомеров. После выпаривания очищали каждую фракцию во второй раз в тех же условиях со следующим градиентом: 10-60% за 10 минут, 60-70% за 10 минут, 70-100% за 5 минут ацетонитрила в смеси вода/HCl, получали пик 1, более полярный изомер, диастереомер 1, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (6 мг, 32%). ИЭР-МС m/z расчет 646,3189, эксперимент 647,8 (M+1)⁺; время удерживания: 1,92 минуты (способ ЖХ А), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,50-11,69 (ушир.м, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,07 (dd, J=10,7, 4,3 Гц, 1H), 4,38-4,21 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,86 (p, J=8,7 Гц, 1H), 3,66 (ушир.с, 1H), 2,92 (dt, J=14,1, 9,8 Гц, 2H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,24-1,84 (m, 11H), 1,80 (t, J=9,4 Гц, 1H), 1,59 (dd, J=15,1, 8,3 Гц, 1H), 1,37 (d, J=14,9 Гц, 1H), 0,97 (d, J=2,5 Гц, 6H), 0,49 (s, 9H); и пик 2, менее полярный изомер, диастереомер 2, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (10 мг, 53%). ИЭР-МС m/z расчет 646,3189, эксперимент 647,77 (M+1)⁺; время удерживания: 1,97 минуты (способ ЖХ А).

Пример 96: Получение соединения 118, соединения 119 и соединения 120

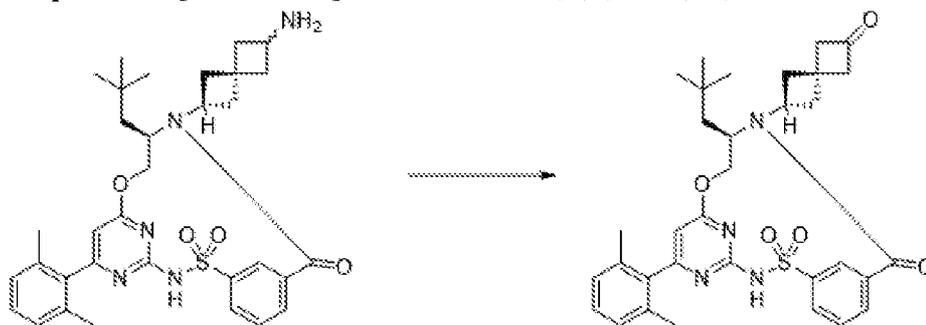
Стадия 1: (11R)-12-{6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-2,2,13-трион (соединение 118)



[00447] В круглодонной колбе растворяли *tert*-бутил-N-[2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-ил]карбамат (диастереомер 1, 7,8954 г, 11,22 ммоль) в ДХМ (35 мл) совместно с HCl (28,05 мл, 4 М, 112,2 ммоль)(4М в диоксане). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 часа, затем выпаривали досуха. Суспендировали

твердое вещество в смеси 50% этилацетат/гексаны и фильтровали. Выделяли продукт в виде белого твердого вещества (соль HCl). (11R)-12-{6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-2,2,13-трион (гидрохлоридная соль) (7,383 г, 103%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,57 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,09-8,00 (m, 1H), 7,78-7,67 (m, 2H), 7,30 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,29 (dd, J=10,8, 4,3 Гц, 1H), 4,25 (t, J=11,2 Гц, 1H), 4,06 (h, J=8,5 Гц, 1H), 3,85 (ddd, J=12,0, 8,0, 4,3 Гц, 1H), 3,79-3,66 (m, 2H), 3,28 (t, J=9,7 Гц, 2H), 3,15 (dd, J=11,4, 8,7 Гц, 1H), 2,69-2,49 (m, 3H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,29 (ddd, J=11,6, 8,6, 2,8 Гц, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,69 (dd, J=15,3, 8,2 Гц, 1H), 1,54 (d, J=15,1 Гц, 1H), 1,40-1,29 (m, 2H), 0,96-0,85 (m, 2H), 0,61 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 603,2879, эксперимент 604,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,31 минуты (способ ЖХ А).

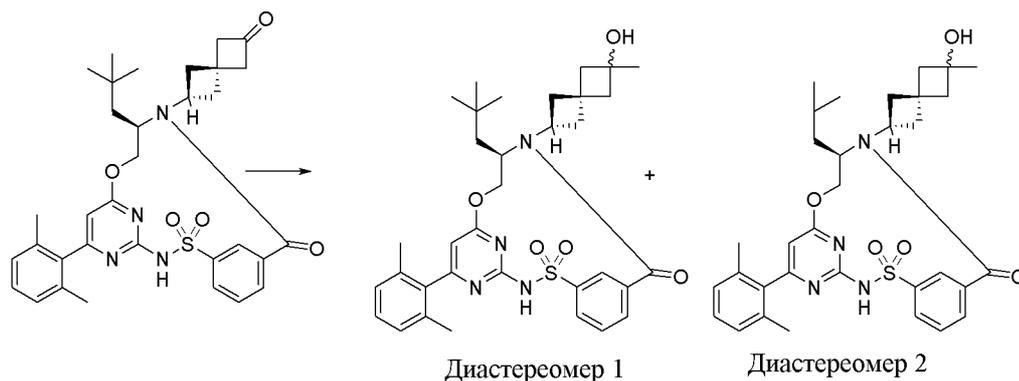
Стадия 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-12-(2-оксоспиро[3.3]гептан-6-ил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он



[00448] В реакционной пробирке смешивали (11R)-12-{6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-2,2,13-трион (гидрохлоридная соль) (603,8 мг, 0,9431 ммоль) с диизопропилэтиламином (191,6 мкл, 1,100 ммоль) в метиленхлориде (10 мл). В реакционную смесь добавляли смесь (1:1) перманганат калия (500 мг, 3,164 ммоль):пентагидрат сульфата меди (500 мг, 2,003 ммоль) (измельчали равные массовые количества KMnO₄ и CuSO₄ в ступке до гомогенности) и перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение ночи. Выпаривали реакционную смесь досуха и разбавляли смесью 1н. HCl/этилацетат. Фильтровали смесь через Целит и собирали органический слой. Дополнительно экстрагировали водный слой этилацетатом и объединяли все органические слои. Промывали объединенные органические слои насыщенным раствором NaCl, выделяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Очищали неочищенное вещество путем колоночной хроматографии на силикагеле с градиентом 0-15% смесей MeOH/ДХМ. Выделяли продукт в виде светло-желтого твердого вещества. (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-12-(2-оксоспиро[3.3]гептан-6-ил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (146 мг, 23%). ИЭР-МС m/z расчет 602,2563, эксперимент 603,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,82 минуты

(способ ЖХ А).

Стадия 3: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(2-гидрокси-2-метилспиро[3.3]гептан-6-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он, диастереомер 1 (соединение 119), и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(2-гидрокси-2-метилспиро[3.3]гептан-6-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он, диастереомер 2 (соединение 120)

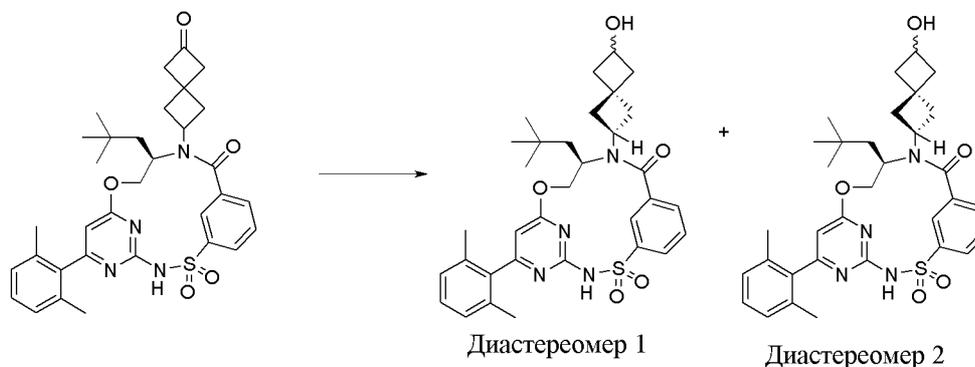


[00449] В реакционной пробирке растворяли (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-12-(2-оксоспиро[3.3]гептан-6-ил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (52 мг, 0,08627 ммоль) в ТГФ (1 мл) и охлаждали до 0°C. В реакционную смесь добавляли бром(метил)магний (86,3 мкл, 3 М, 0,2589 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 0°C на 1 час. Затем добавляли дополнительную порцию бром(метил)магния (30 мкл, 0,2591 ммоль). Продолжали перемешивать при 0°C в течение 40 минут, затем гасили реакцию 1н. НСl и экстрагировали этилацетатом. Очищали неочищенное вещество путем препаративной ВЭЖХ с градиентом 35-70% смесей вода/АСN с модификатором НСl. Выделяли два изомера: Пик 1, диастереомер 1, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(2-гидрокси-2-метилспиро[3.3]гептан-6-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (6,9 мг, 23%), ИЭР-МС m/z расчет 618,2876, эксперимент 619,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,76 минуты (способ ЖХ А); и пик 2, диастереомер 2, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(2-гидрокси-2-метилспиро[3.3]гептан-6-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (6,7 мг, 23%), ИЭР-МС m/z расчет 618,2876, эксперимент 619,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,81 минуты (способ ЖХ А).

Пример 97: Получение соединения 121 и соединения 122

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(2-гидрокси-2-метилспиро[3.3]гептан-6-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-

тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он, диастереомер 1 (соединение 121), и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(2-гидроксиспиро[3.3]гептан-6-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он, диастереомер 2 (соединение 122)



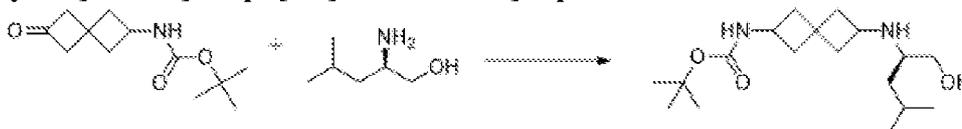
[00450] В перемешиваемый раствор (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-{6-оксоспиро[3.3]гептан-2-ил}-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона (42 мг, 0,06062 ммоль) в безводном метаноле (1 мл) медленно добавляли боргидрид натрия (10 мг, 0,2643 ммоль) при 0-5°C (баня лед-вода) в атмосфере азота. Продолжали перемешивать в течение 30 минут при указанной температуре, затем гасили реакцию водой (1 мл) и соевым раствором (1 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Концентрировали объединенные органические слои при пониженном давлении и помещали неочищенный остаток в ДМСО (1,5 мл), проводили микрофильтрацию и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18, 1-99% ацетонитрила в воде за 15 минут, HCl в качестве модификатора). Сушили чистые фракции на Genevac с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(2-гидроксиспиро[3.3]гептан-6-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (смесь изомеров, 24 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 604,2719, эксперимент 605,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,65 минуты (способ ЖХ А).

[00451] Разделяли смесь изомеров путем хиральной СФХ на системе ChiralPak IG (колонка 250×10 мм, 5 мкм, при 35°C, подвижная фаза состояла из 33% MeOH (без модификатора) и 67% CO₂, расход 10 мл/мин, концентрация 22 мг/мл в MeOH, объем пробы 70 мкл, давление 191 бар (19,1 МПа) и длина волны 210 нм. Выделяли два продукта: диастереомер 1, пик СФХ 1, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(2-гидроксиспиро[3.3]гептан-6-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (5,8 мг, 15%), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,05 (dd, J=10,8, 4,3 Гц, 1H), 4,89 (d, J=6,2 Гц, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,05-3,94 (m, 1H), 3,90 (t, J=8,6 Гц, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,04 (t, J=9,8

Гц, 1H), 2,94 (t, J=9,6 Гц, 1H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 3H), 2,01-1,79 (m, 6H), 1,56 (dd, J=15,3, 8,2 Гц, 1H), 1,36 (d, J=14,8 Гц, 1H), 0,96-0,77 (m, 1H), 0,48 (s, 9H), ИЭР-МС m/z расчет 604,2719, эксперимент 605,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,66 минуты (способ ЖХ А); и диастереомер 2, пик СФХ 2, (1R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(2-гидроксиспиро[3,3]гептан-6-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (2,6 мг, 7%), ИЭР-МС m/z расчет 604,2719, эксперимент 605,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,67 минуты (способ ЖХ А).

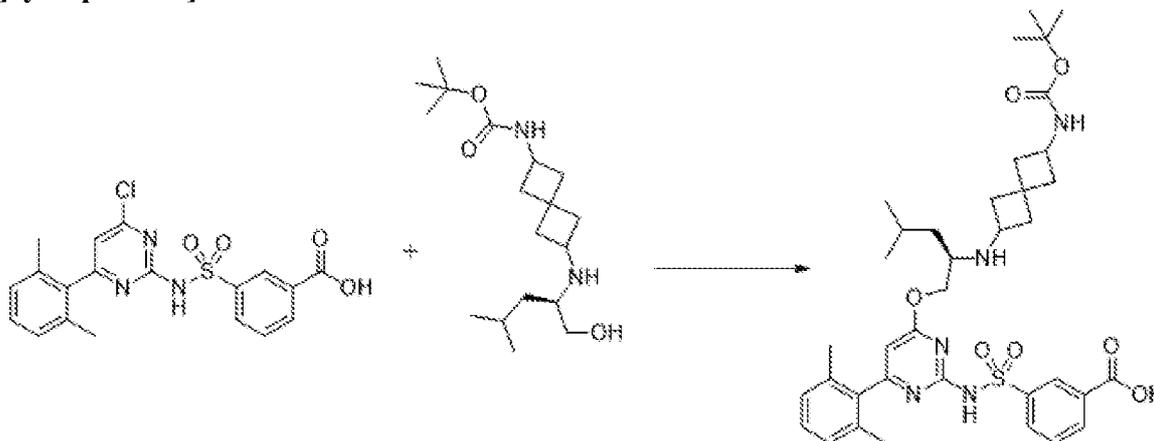
Пример 98: Получение соединения 123

Стадия 1: *трет*-бутил-N-[6-[[**(1R)**-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]амино]спиро[3.3]гептан-2-ил]карбамат



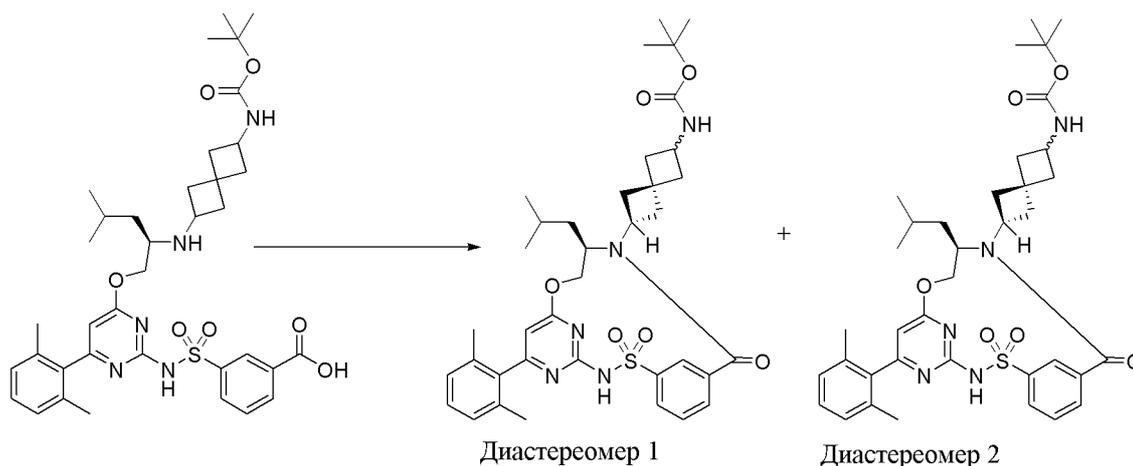
[00452] В раствор (2R)-2-амино-4-метилпентан-1-ола (1,347 г, 11,49 ммоль) в безводном дихлорметане (6 мл) добавляли *трет*-бутил-N-(2-оксоспиро[3.3]гептан-6-ил)карбамат (1,98 г, 8,789 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (5,87 г, 27,70 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 48 часов. Медленно добавляли HCl (35 мл, 1 M, 35,00 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 1 час. Разбавляли реакционную смесь дихлорметаном (5 мл) и добавляли раствор карбоната калия (15,6 г, 112,9 ммоль) в H₂O (15 мл), и отделяли органический слой. Промывали органический слой раствором карбоната калия (1,22 г, 8,827 ммоль) и воды (10 мл). Отделяли органический слой, сушили сульфатом магния, затем концентрировали с получением *трет*-бутил-N-[6-[[**(1R)**-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]амино]спиро[3.3]гептан-2-ил]карбамата (2,55 г, 89%). ИЭР-МС m/z расчет 326,25696, эксперимент 327,6 (M+1)⁺; время удерживания: 0,46 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 2: 3-[[4-[(2R)-2-[[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)спиро[3.3]гептан-6-ил]амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00453] В реакционной пробирке растворяли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (2,907 г, 6,957 ммоль) и *трет*-бутил-N-[6-[[[(1R)-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]амино]спиро[3.3]гептан-2-ил]карбамат (2,3 г, 7,045 ммоль) в ТГФ (14,9 мл), затем добавляли *трет*-бутоксид натрия (2,75 г, 28,62 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при к.т. Добавляли дополнительное количество *трет*-бутоксид натрия (565,3 мг, 5,882 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 30 минут. Затем разделяли реакционную смесь в этилацетате и 1М растворе HCl. Отделяли органический слой, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха. Суспендировали твердое вещество в смеси 50% этилацетат/гексаны, затем фильтровали с получением продукта (соль HCl) в виде светло-желтого твердого вещества, 3-[[4-[(2R)-2-[[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)спиро[3.3]гептан-6-ил]амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота (гидрохлоридная соль) (4,3053 г, 81%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,47 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,15 (t, J=8,7 Гц, 2H), 7,71 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,10-7,03 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,34 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,22 (d, J=11,7 Гц, 1H), 3,80 (p, J=8,0 Гц, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,36-2,09 (m, 6H), 2,01 (s, 4H), 1,89 (p, J=9,7, 9,1 Гц, 3H), 1,59 (s, 1H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,36 (s, 8H), 1,25 (d, J=2,7 Гц, 1H), 1,20-1,14 (m, 1H), 0,88 (dt, J=13,3, 6,8 Гц, 7H). ИЭР-МС m/z расчет 707,33527, эксперимент 708,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,48 минуты (способ ЖХ J).

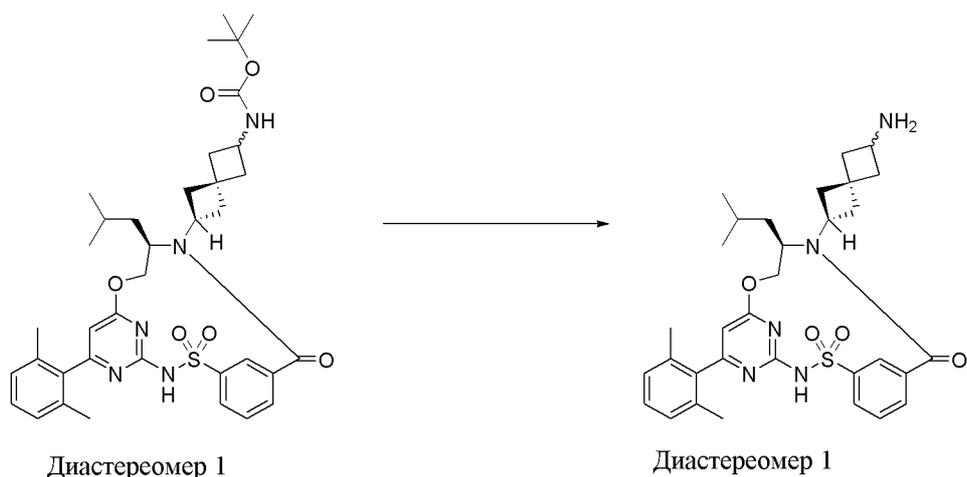
Стадия 3: *трет*-бутил-N-[2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-ил]карбамат, диастереомеры 1 и 2



[00454] Растворяли 3-[[4-[(2R)-2-[[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)спиро[3.3]гептан-6-ил]амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (4,3 г, 5,777 ммоль) в ДМФА (35 мл) и медленно добавляли в перемешиваемый раствор НАТУ (2,639 г, 6,941 ммоль) и триэтиламина (2,34 г, 23,12 ммоль) в ДМФА (35 мл).

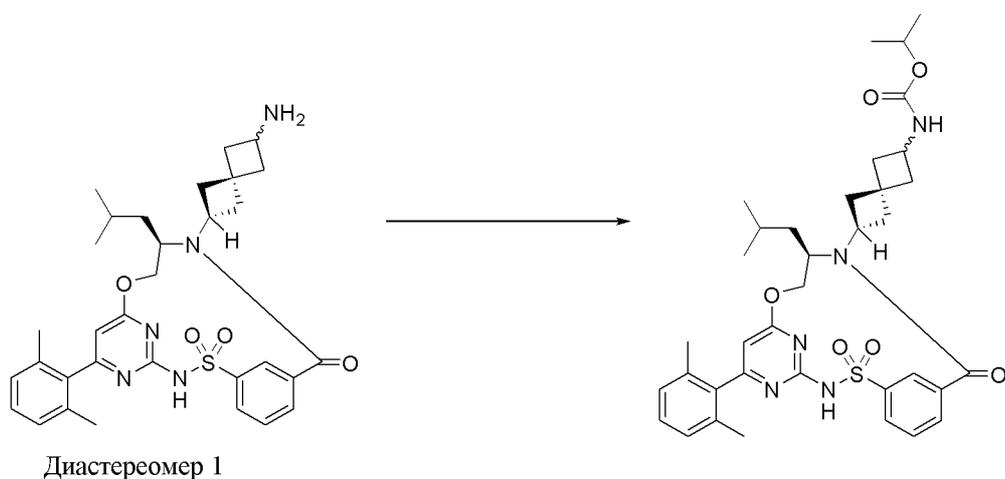
Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество НАТУ (1,32 г, 3,472 ммоль) и триэтиламина (1,17 г, 11,56 ммоль) в ДМФА (12 мл). Продолжали перемешивать еще 4 часа, затем разделяли реакционную смесь в этилацетате и 1М растворе HCl. Отделяли органический слой, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя 30-100% смесями этилацетата в гексанах. Разделяли продукт, *трет*-бутил-N-[2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-ил]карбамат (2,1742 г, 44%); ИЭР-МС m/z расчет 689,3247, эксперимент 690,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,13 минуты, путем СФХ на колонке Phenomenex LUX-4 (250×21,2 мм, 5 мкм) при 40°C, подвижная фаза состояла из 24% MeOH (без модификатора) и 76% CO₂, расход 70 мл/мин. Выделяли два продукта (>98% э.и. в каждом): диастереомер 1, пик 1, *трет*-бутил-N-[2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-ил]карбамат (773,3 мг, 71%) ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,41 (s, 1H), 7,90 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,56 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,04 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,20 (dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 4,17 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,82 (p, J=8,6 Гц, 2H), 3,72 (td, J=10,8, 5,3 Гц, 1H), 2,99 (dt, J=20,6, 9,9 Гц, 2H), 2,40 (dt, J=11,7, 6,3 Гц, 1H), 2,30 (h, J=9,1, 8,2 Гц, 2H), 2,17-2,07 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,90 (q, J=8,6 Гц, 4H), 1,61 (ddd, J=13,9, 10,7, 2,7 Гц, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,29 (s, 1H), 1,17 (ddd, J=13,4, 7,8, 2,6 Гц, 2H), 0,72 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,23 (d, J=6,4 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет 689,3247, эксперимент 690,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,05 минуты (способ ЖХ А); и диастереомер 2, пик 2, *трет*-бутил-N-[2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-ил]карбамат (726 мг, 67%), ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,35 (s, 1H), 7,82 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,53 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,48 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,09 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,96 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,14 (dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 4,11 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,74 (p, J=8,4 Гц, 2H), 3,64 (t, J=11,4 Гц, 1H), 3,13 (s, 2H), 2,91 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,86 (d, J=10,1 Гц, 1H), 2,35 (dt, J=11,8, 6,1 Гц, 1H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,03 (d, J=8,1 Гц, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,85 (d, J=9,8 Гц, 3H), 1,80 (d, J=9,5 Гц, 1H), 1,52 (t, J=12,6 Гц, 1H), 1,25 (s, 9H), 1,23-1,16 (m, 1H), 1,10 (d, J=11,0 Гц, 2H), 0,63 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,15 (d, J=6,2 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет 689,3247, эксперимент 690,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,04 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 4: (11R)-12-{6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-2,2,13-трион, диастереомер 1



[00455] Растворяли *tert*-бутил-N-[2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-ил]карбамат, диастереомер 1 (736 мг, 1,067 ммоль), в ДХМ (4 мл) и добавляли HCl (4 мл, 4 М, 16,00 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем выпаривали растворитель. Добавляли гексаны и дважды упаривали с получением, в виде беловатого твердого вещества, (11R)-12-{6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-2,2,13-триона, диастереомер 1 (гидрохлоридная соль) (764 мг, 114%), ИЭР-МС m/z расчет 589,2723, эксперимент 590,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,52 минуты (способ ЖХ D).

Стадия 5: пропан-2-ил-N-{6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил}карбамат (соединение 123)

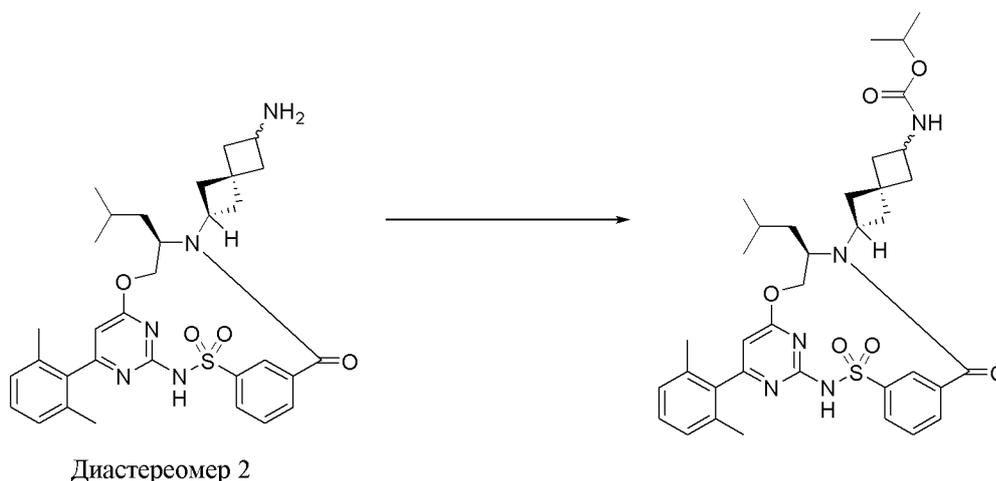


[00456] Смешивали (11R)-12-{6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-2,2,13-трион

(гидрохлоридная соль) (диастереомер 1, 10,5 мг, 0,01677 ммоль) в ДХМ с изопропил-хлорформиатом (примерно 16,77 мкл, 2 М, 0,03354 ммоль) и DIPEA (примерно 10,84 мг, 14,61 мкл, 0,08385 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. После этого гасили реакцию несколькими каплями 1М водной HCl. Затем частично концентрировали реакционную смесь, разбавляли смесью 1:1 ДМСО и метанола, фильтровали и очищали путем препаративной ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением, после сушки, пропан-2-ил-N-{6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил}карбамата (7,5 мг, 66%). ИЭР-МС m/z расчет 675,3091, эксперимент 676,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,95 минуты (способ ЖХ А).

Пример 99: Получение соединения 124

Стадия 1: пропан-2-ил-N-{6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил}карбамат (соединение 124)

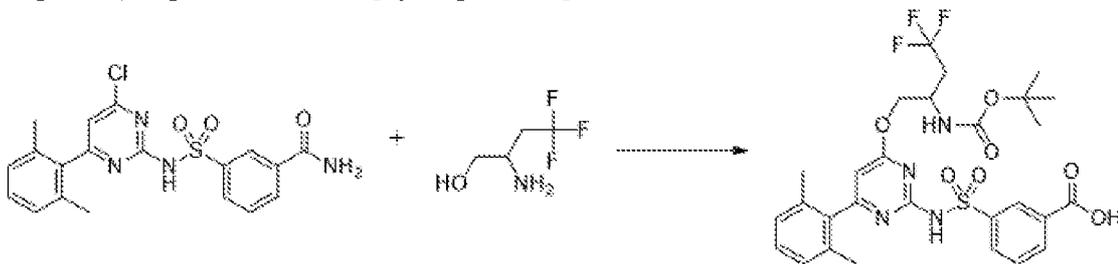


[00457] Смешивали (11R)-12-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль), диастереомер 2, полученный аналогично способу, описанному выше (10 мг, 0,01597 ммоль), в ДХМ с изопропил-хлорформиатом (примерно 15,97 мкл, 2 М, 0,03194 ммоль) и DIPEA (примерно 10,32 мг, 13,91 мкл, 0,07985 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. После этого гасили реакцию несколькими каплями 1М водной HCl. Затем частично концентрировали реакционную смесь, разбавляли смесью 1:1 ДМСО и метанола, фильтровали и очищали путем препаративной ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением, после сушки, пропан-2-ил-N-{6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил}карбамата (7 мг, 64%). ИЭР-МС m/z расчет 675,3091,

эксперимент 676,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,94 минуты (способ ЖХ А).

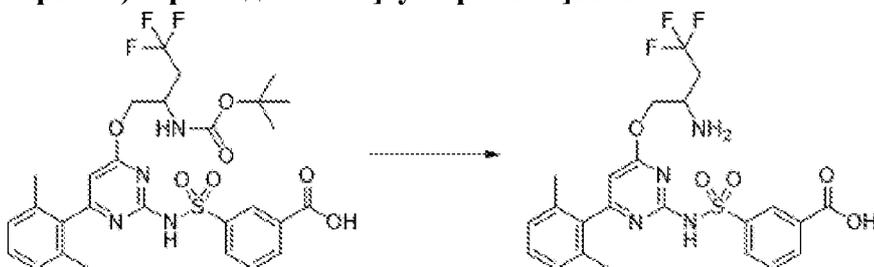
Пример 100: Получение соединения 109 и соединения 125

Стадия 1: 3-[[4-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4,4,4-трифторбутокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00458] Перемешивали раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (0,63 г, 1,508 ммоль), 2-амино-4,4,4-трифторбутан-1-ола (гидрохлоридная соль) (0,54 г, 3,007 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (0,73 г, 7,596 ммоль) в ТГФ (8 мл) в течение пяти минут, после чего она становилась ярко-желтой. Помещали реакционную смесь на предварительно нагретую до 60°C баню и перемешивали в течение 25 минут. Анализ СВЭЖХ-МС показывал полную конверсию в промежуточный амин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (0,67 г, 3,070 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 17 часов. Гасили реакцию 1 М хлороводородной кислотой, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Промывали объединенные экстракты водой, сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей метанола в дихлорметане с получением смеси, содержащей продукт. Повторно очищали смесь путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-9% смесей метанола в дихлорметане с получением 3-[[4-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4,4,4-трифторбутокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (0,54 г, 57%); ИЭР-МС *m/z* расчет 624,1866, эксперимент 625,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,67 минуты, в виде бесцветного твердого вещества, способ ЖХ D.

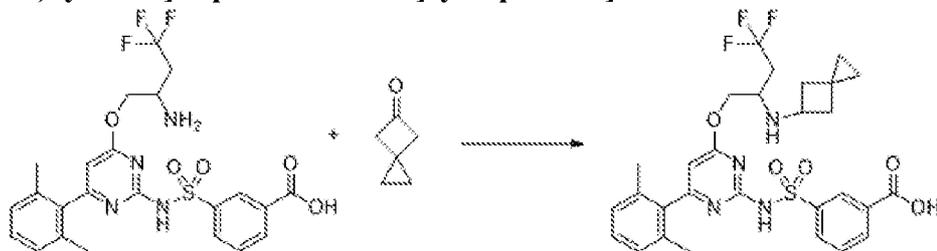
Стадия 2: 3-[[4-(2-амино-4,4,4-трифторбутокси)-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00459] Перемешивали раствор 3-[[4-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4,4,4-трифторбутокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (83 мг, 0,1329 ммоль) и HCl (4 мл, 4 М, 16,00 ммоль) (в диоксане) в течение одного часа. Удаляли растворитель в вакууме и растирали твердые вещества с диэтиловым эфиром с

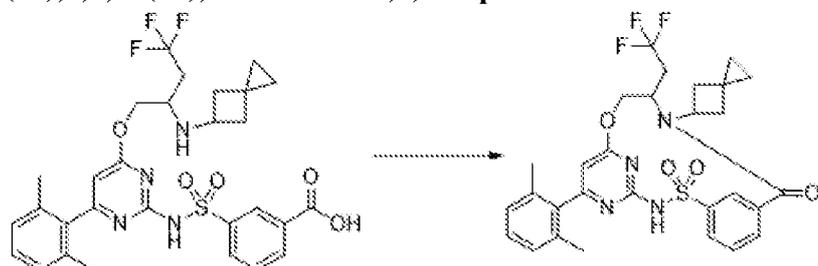
получением 3-[[4-(2-амино-4,4,4-трифторбутокс)-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (81 мг, 109%); ИЭР-МС m/z расчет 524,13416, эксперимент 525,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,39 минуты; в виде бесцветного твердого вещества, способ ЖХ D.

Стадия 3: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[4,4,4-трифтор-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)бутокс]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты



[00460] Перемешивали раствор 3-[[4-(2-амино-4,4,4-трифторбутокс)-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (0,14 г, 0,2496 ммоль) и спиро[2.3]гексан-5-она (0,12 г, 1,248 ммоль) в дихлорэтаноле (1 мл) и уксусной кислоте (0,2 мкл) в течение 15 минут и добавляли цианоборгидрид натрия (48 мг, 0,7638 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 6 часов, добавляли дополнительные порции спиро[2.3]гексан-5-она (0,12 мл, 1,248 ммоль) и цианоборгидрида натрия (49 мг, 0,7797 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов. Гасили реакцию 1 М хлороводородной кислотой и выпаривали растворители. Очищали остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (1%-99% смеси ацетонитрил/вода (5 мМ HCl)) с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[4,4,4-трифтор-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)бутокс]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (82 мг, 51%), ИЭР-МС m/z расчет 604,1967, эксперимент 605,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,84 минуты, в виде бесцветного твердого вещества, способ ЖХ D.

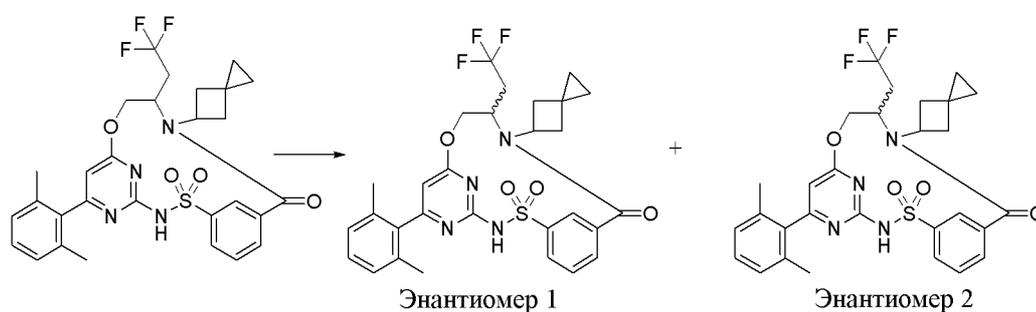
Стадия 4: 6-(2,6-диметилфенил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-11-(2,2,2-трифторэтил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион



[00461] Перемешивали раствор 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[4,4,4-трифтор-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)бутокс]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (82 мг, 0,1279 ммоль), NUTU (74 мг, 0,1946 ммоль) и триэтиламина (72 мкл, 0,5166 ммоль) в ДМФА (7 мл) в течение 18 часов. Подкисляли реакционную смесь 1 М лимонной кислотой, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Промывали объединенные экстракты солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и

упаривали в вакууме. Очищали остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (1%-99% смеси ацетонитрил/вода (5 mM HCl)) с получением 6-(2,6-диметилфенил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-11-(2,2,2-трифторэтил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона (11 мг, 15%), ИЭР-МС m/z расчет 586,18616, эксперимент 587,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,73 минуты, в виде бесцветного твердого вещества, способ ЖХ D.

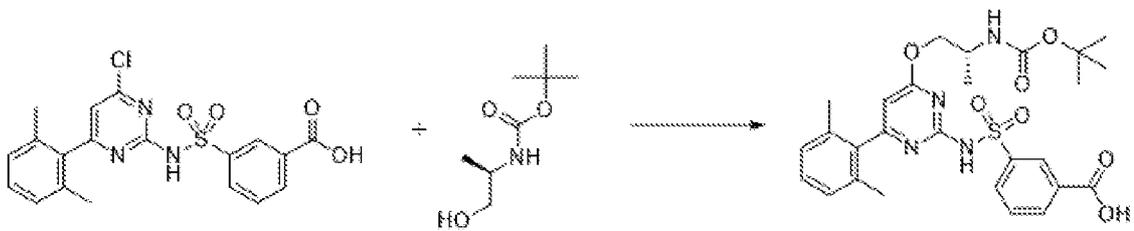
Стадия 5: 6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-11-(2,2,2-трифторэтил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, энантиомер 1 (соединение 109), и 6-(2,6-диметилфенил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-11-(2,2,2-трифторэтил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион, энантиомер 2 (соединение 125)



[00462] Разделяли 6-(2,6-диметилфенил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-11-(2,2,2-трифторэтил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (16 мг, 0,02727 ммоль) путем нормально-фазовой СФХ на колонке (R, R)-Whelk-O (150 × 2,1 мм, размер частиц 3,5 мкм), реализуемой Regis Technologies (№ партии: 780230), с градиентом 5-80% подвижной фазы В в течение 17,5 минуты. Подвижная фаза А=СО₂. Подвижная фаза В=MeOH (20 mM NH₃). Расход=40 мл/мин [20 mM NH₃], и температура колонки=55°C. Выделяли два энантиомера: энантиомер 1, 6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-11-(2,2,2-трифторэтил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (4,7 мг, 58%), ИЭР-МС m/z расчет 586,18616, эксперимент 587,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,82 минуты (способ ЖХ А); энантиомер 2, 6-(2,6-диметилфенил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-11-(2,2,2-трифторэтил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (3,5 мг, 43%), ИЭР-МС m/z расчет 586,18616, эксперимент 587,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,82 минуты (способ ЖХ А), оба продукта получали в виде бесцветных твердых веществ.

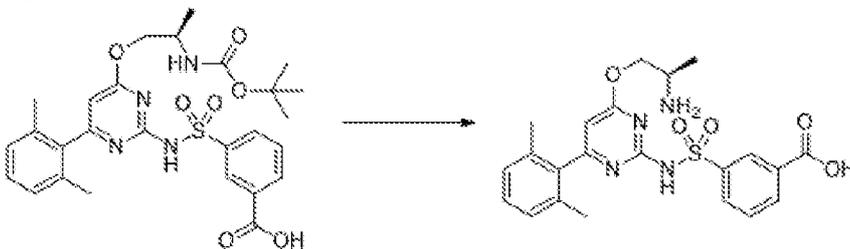
Пример 101: Получение соединения 126

Стадия 1: 3-[[4-[(2R)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



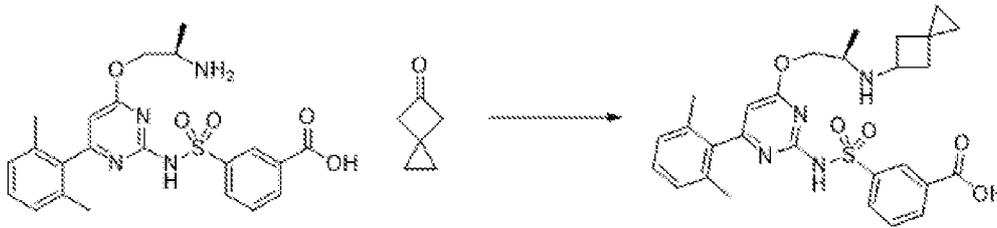
[00463] К *tert*-бутил-N-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]карбамату (примерно 47,17 мг, 0,2692 ммоль) добавляли раствор 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (75 мг, 0,1795 ммоль) в ТГФ (0,7 мл). Затем добавляли твердый *tert*-бутоксид натрия (примерно 86,25 мг, 0,8975 ммоль). Оставляли реакционную смесь перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Добавляли уксусную кислоту (примерно 64,68 мг, 61,25 мкл, 1,077 ммоль). Разбавляли реакционную смесь ДХМ и промывали HCl (1 М, 1× 7 мл) и солевым раствором (2× 75 мл). Сушили органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии на 12-граммовой колонке с силикагелем, элюируя с градиентом смесями EtOAc/гексан. Получали 3-[[4-[(2R)-2-(*tert*-бутоксикарбониламино)пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (1,65 г, 2,964 ммоль) (65 мг, 65%). ИЭР-МС m/z расчет 556,19916, эксперимент 557,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,63 минуты, способ ЖХ А.

Стадия 2: 3-[[4-[(2R)-2-аминопропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



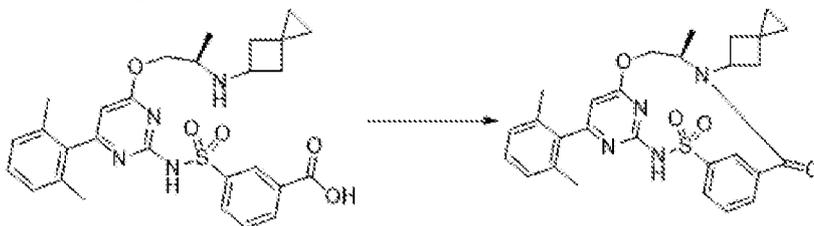
[00464] Перемешивали раствор 3-[[4-[(2R)-2-(*tert*-бутоксикарбониламино)пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (1,65 г, 2,964 ммоль) в HCl (8 мл, 4 М, 32,00 ммоль) (в диоксане) в течение двух часов и удаляли растворитель в вакууме. Растирали твердые вещества с диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением 3-[[4-[(2R)-2-аминопропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (1,55 г, 106%) в виде бесцветного твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 456,14673, эксперимент 457,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,37 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 3: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пропокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00465] Перемешивали смесь 3-[[4-((2R)-2-аминопропокси)-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (49,30 мг, 0,1 ммоль) и спиро[2.3]гексан-5-она (примерно 48,06 мг, 0,5000 ммоль) в дихлорэтано (0,5 мл) и уксусной кислоте (0,1 мл) в течение 15 минут и добавляли цианоборгидрид натрия (примерно 18,85 мг, 0,3000 ммоль). Через 16 часов снова добавляли спиро[2.3]гексана-5-он (примерно 48,06 мг, 0,5000 ммоль) и цианоборгидрид натрия (примерно 18,85 мг, 0,3000 ммоль). Через четыре часа разбавляли реакционную смесь метанолом и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (1%-99% смеси ацетонитрил/вода (5 mM HCl)) с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-((2R)-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пропокси)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (36 мг, 63%) в виде бесцветного твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 536,20935, эксперимент 537,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,41 минуты; способ ЖХ D.

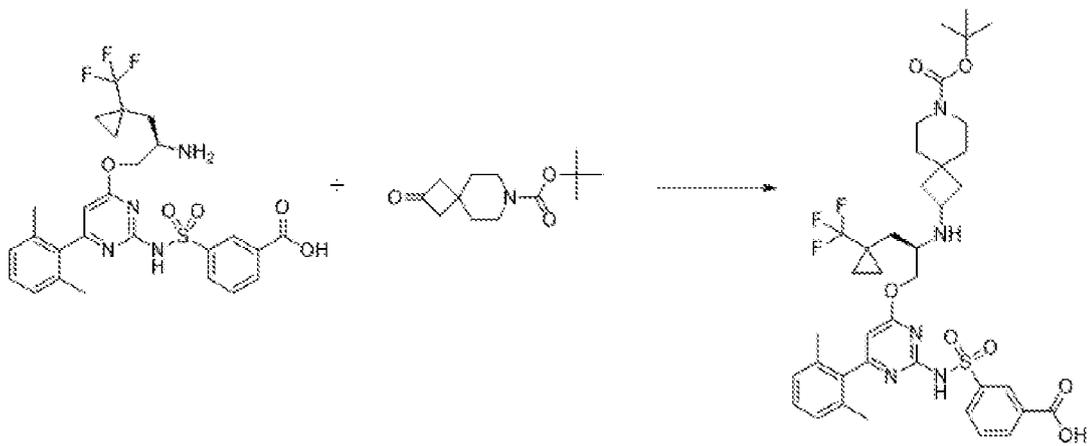
Стадия 4: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-метил-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (соединение 126)



[00466] Перемешивали раствор 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-((2R)-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пропокси)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (36 мг, 0,06282 ммоль), NATU (38 мг, 0,09994 ммоль) и триэтиламина (36 мкл, 0,2583 ммоль) в ДМФА (3 мл) в течение четырех дней. Концентрировали реакционную смесь и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (1%-99% смеси ацетонитрил/вода (5 mM HCl)) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-метил-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона в виде бежевого твердого вещества (15,5 мг, 47%). ИЭР-МС m/z расчет 518,1988, эксперимент 519,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,77 минуты, способ ЖХ А.

Пример 102: Получение соединения 127

Стадия 1: 3-[[4-[(2R)-2-[(7-трет-бутоксикарбонил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



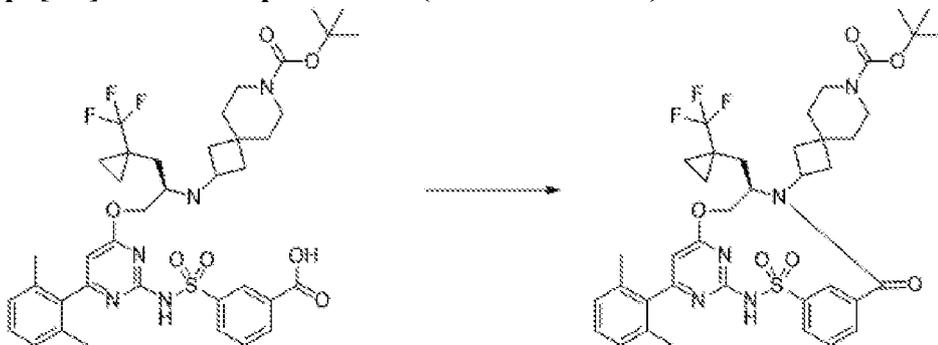
[00467]

Растворяли

3-[[4-[(2R)-2-амино-3-[1-

(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (400 мг, 0,5668 ммоль) в ДХМ (4 мл), затем добавляли *трет*-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (153 мг, 0,6393 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (178 мг, 0,8399 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, затем гасили реакцию, добавляя 2М HCl (4 мл). Разделяли слои и трижды экстрагировали водный слой ДХМ (4 мл). Сушили органический слой над сульфатом натрия и концентрировали. Наносили неочищенный остаток в сухом виде в силикагель и очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-10% смесей метанола в ДХМ. Собирали соответствующие фракции с получением 3-[[4-[(2R)-2-[(7-*трет*-бутоксикарбонил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (406,3 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-ИС m/z расчет 787,3227, эксперимент 788,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,9 минуты.

Стадия 2: *трет*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (соединение 127)

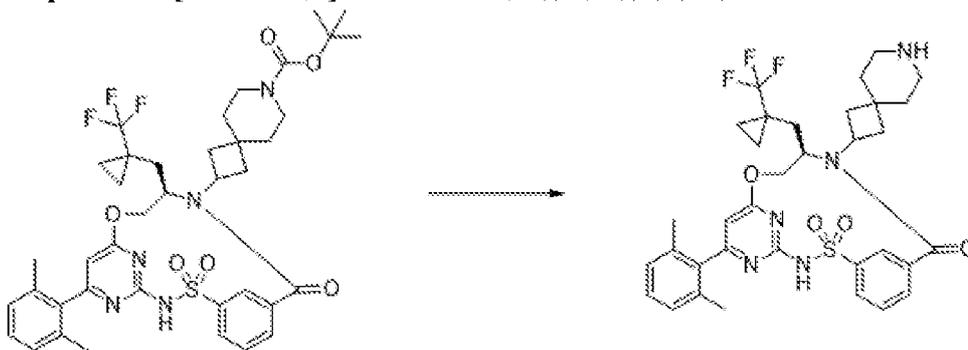


[00468] Растворяли НАТУ (1,56 г, 4,1028 ммоль) и DIPEA (2,0034 г, 2,70 мл, 15,501 ммоль) в ДМФА (24 мл), затем по каплям добавляли 3-[[4-[(2R)-2-[(7-*трет*-бутоксикарбонил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-

ил]сульфамоил]бензойную кислоту (2,47 г, 3,1350 ммоль) в ДМФА (24 мл). Перемешивали раствор в течение ночи. Гасили реакцию, добавляя солевой раствор (200 мл). Трижды экстрагировали водный слой EtOAc (по 40 мл). Промывали органический слой 5 раз соевым раствором (по 25 мл). Затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Наносили неочищенный остаток в сухом виде в силикагель и очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-20% смесей ацетона в ДХМ с получением *трет*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,49 г, 59%) в виде беловатого порошка. ИЭР-МС m/z расчет 769,3121, эксперимент 770,9 (M+1)⁺; время удерживания: 3,85 минуты (способ ЖХ Т).

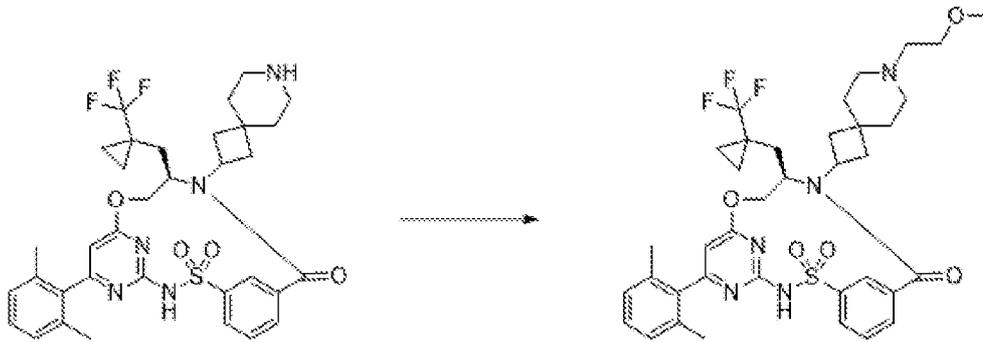
Пример 103: Получение соединения 128

Стадия 1: (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00469] Растворяли *трет*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (21,4 мг, 0,02682 ммоль) в 4M HCl в диоксане (1 мл, 4 M, 4,000 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 1 час выпаривали реакционную смесь досуха с получением (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (18,9 мг, 100%), ИЭР-МС m/z расчет 669,25964, эксперимент 670,7 (M+1)⁺; время удерживания: 0,5 минуты. Способ ЖХ D.

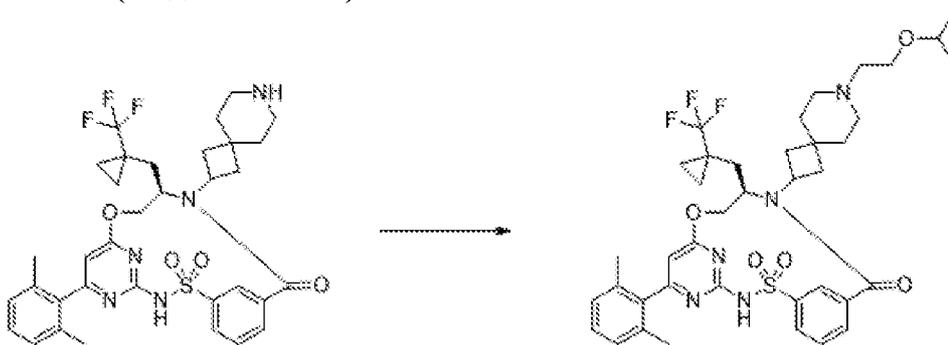
Стадия 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[7-(2-метоксиэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 128)



[00470] Нагревали смесь (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (36,9 мг, 0,05225 ммоль) и ТЭА (36 мг, 0,3558 ммоль) в ацетонитриле (0,4 мл) до 55°C и обрабатывали 1-бром-2-метоксиэтаном (6 мкл, 0,06385 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов. Фильтровали растворы и растворяли фильтрат в 0,8 мл ДМСО, и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с 15-минутным градиентом 1-99% смесей MeCN в воде (модификатор HCl) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[7-(2-метоксиэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (15,4 мг, 37%), ИЭР-МС m/z расчет 727,3015, эксперимент 728,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,36 минуты, способ ЖХ А.

Пример 104: Получение соединения 129

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[7-(2-изопропоксиэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 129)

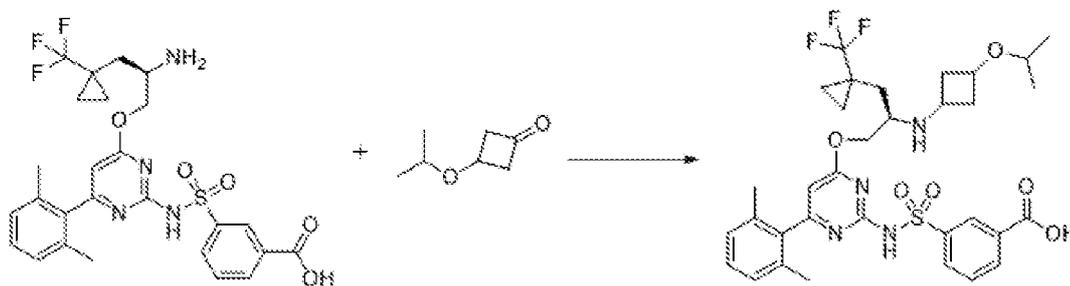


[00471] Перемешивали раствор 2-(2-бромэтокси)пропана (примерно 5,451 мг, 0,03263 ммоль), (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (19,2 мг, 0,02719 ммоль) и ТЭА (примерно 19,26 мг, 26,53 мкл, 0,1903 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) при 50°C в течение 8 часов. Фильтровали раствор и разбавляли фильтрат 0,8 мл смеси MeOH/ДМСО (1:1), и очищали путем обращенно-

фазовой ВЭЖХ с 15-минутным градиентом 1-99% смесей MeCN в воде (модификатор HCl) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[7-(2-изопропоксиэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (10,3 мг, 48%). ИЭР-МС m/z расчет 755,3328, эксперимент 756,8 (M+1)⁺; время удерживания: 1,46 минуты; способ ЖХ А.

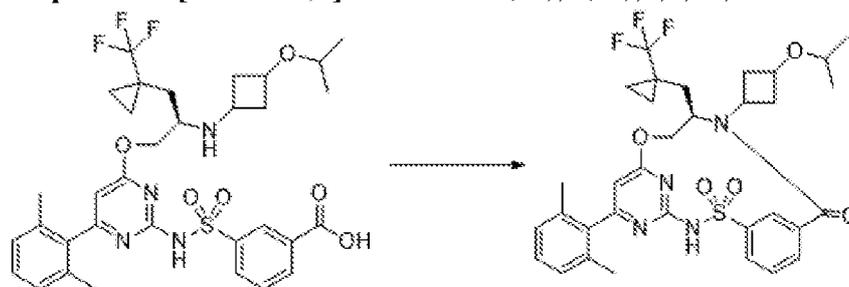
Пример 105: Получение соединения 130 и соединения 131

Стадия 1: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[(3-изопропоксициклобутил)амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00472] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (100 мг, 0,1664 ммоль), 3-изопропоксициклобутанон (28,5 мг, 0,2224 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (95,6 мг, 0,5060 ммоль) в ДХМ (0,3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Выпаривали реакционную смесь досуха и очищали полученное вещество путем ЖХ/МС с градиентом 1-99% смесей ацетонитрила в 5 мМ водной HCl с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[(3-изопропоксициклобутил)амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (62,8 мг, 53%). ИЭР-МС m/z расчет 676,2542, эксперимент 677,4 (M+1)⁺; время удерживания: 0,53 минуты, способ ЖХ А.

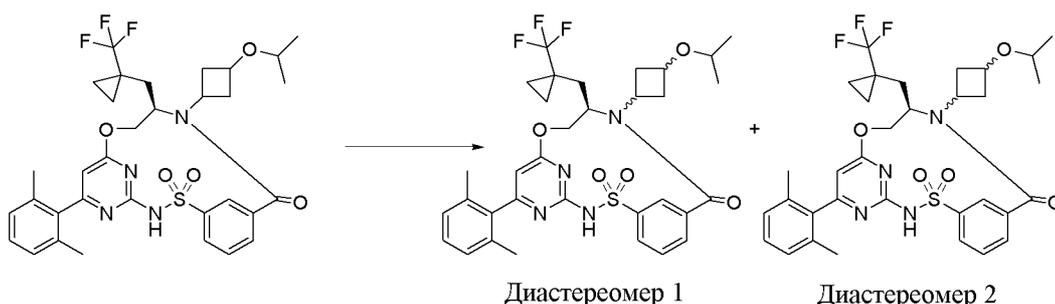
Стадия 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[3-(пропан-2-илокси)циклобутил]-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-2,2,13-трион



[00473] Растворяли 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[(3-изопропоксициклобутил)амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-пиримидин-

2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (62,8 мг, 0,08805 ммоль), НАТУ (79 мг, 0,2078 ммоль) и триэтиламин (74 мкл, 0,5309 ммоль) в ДМФА (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Фильтровали реакцию смесь и очищали путем ЖХ/МС с градиентом 1-99% смесей ацетонитрила в 5 мМ водной HCl с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[3-(пропан-2-илокси)циклобутил]-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-2,2,13-триона (24,2 мг, 18%), ИЭР-МС m/z расчет 658,24365, эксперимент 659,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,79 минуты. Способ ЖХМС I. Соединение представляло собой смесь цис-/транс-изомеров.

Стадия 3: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(3-изопропоксициклобутил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, диастереомер 1 (соединение 130), и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[3-(пропан-2-илокси)циклобутил]-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-2,2,13-трион, диастереомер 2 (соединение 131)

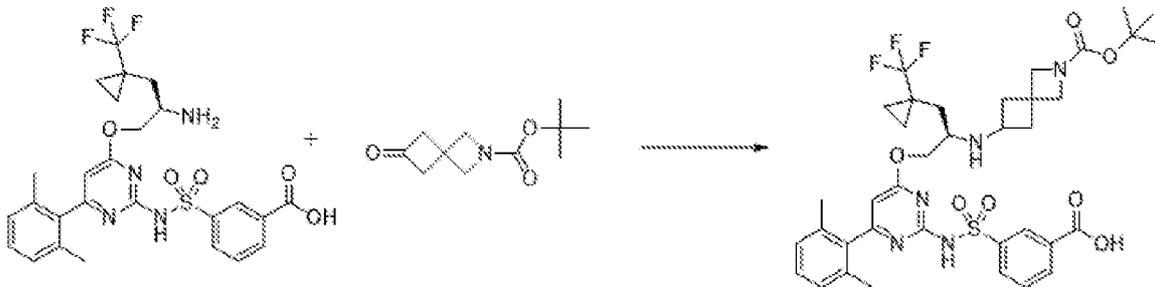


[00474] Разделяли (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(3-изопропоксициклобутил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (22 мг, 0,03340 ммоль) путем СФХ на колонке ChiralPak IC (250×10 мм, 5 мкм) при 35°C, подвижная фаза состояла из 48% MeOH (без модификатора) и 52% CO₂, расход 70 мл/мин, концентрация 22 мг/мл в MeOH (без модификатора), и объем пробы 70 мкл, давление 144 бар (14,4 МПа) и длина волны 210 нм. Выделяли два изомера: Диастереомер 1, пик 1, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(3-изопропоксициклобутил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (9,8 мг, 45%); ИЭР-МС m/z расчет 658,24365, эксперимент 659,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,93 минуты (способ ЖХ А); и диастереомер 2, пик 2, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[3-(пропан-2-илокси)циклобутил]-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-2,2,13-трион (3,2 мг, 15%); ИЭР-МС m/z расчет 658,24365, эксперимент 659,2 (M+1)⁺; время

удерживания: 2,01 минуты (способ ЖХ А).

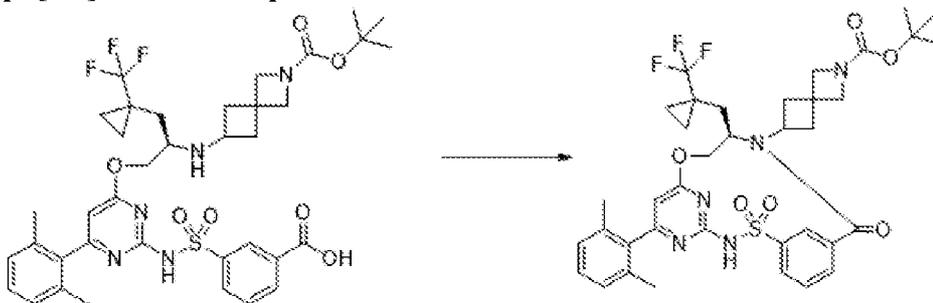
Пример 106: Получение соединения 132

Стадия 1: 3-[[4-[(2R)-2-[(2-*трет*-бутоксикарбонил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00475] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (2,639 г, 4,259 ммоль), *трет*-бутил-6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,08 г, 5,112 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (2,73 г, 12,88 ммоль) в ДХМ (8 мл) и перемешивали в течение 4 часов. Добавляли две дополнительные порции триацетоксиборгидрида натрия (2,4 г, 11,32 ммоль) в течение 3 часов. Перемешивали реакционную смесь еще 1 час, затем гасили реакцию метанолом (20 мл). Разделяли реакционную смесь в этилацетате и 1М растворе HCl. Еще два раза промывали органический слой 1М HCl, затем соевым раствором. Сушили органические слои над сульфатом натрия и упаривали с получением 3-[[4-[(2R)-2-[(2-*трет*-бутоксикарбонил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (3,40 г, 80%), ИЭР-МС m/z расчет 759,2914, эксперимент 760,8 (M+1)⁺; время удерживания: 0,56 минуты. Способ ЖХ D.

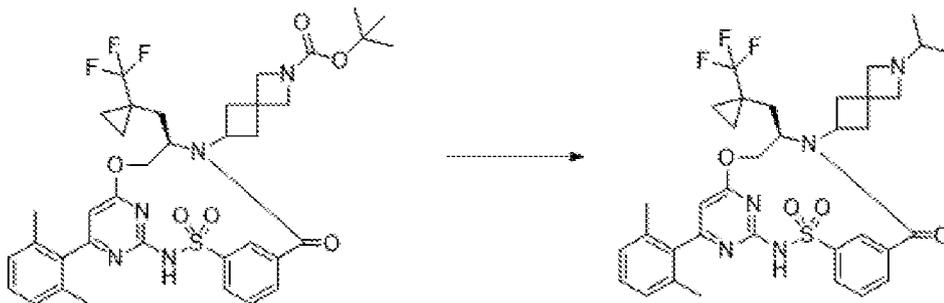
Стадия 2: *трет*-бутил-6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



[00476] Растворяли 3-[[4-[(2R)-2-[(2-*трет*-бутоксикарбонил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (1,047 г, 1,052 ммоль) в ДМФА (10 мл) и по каплям добавляли в раствор HATU (576 мг,

1,515 ммоль) и триэтиламина (750 мкл, 5,381 ммоль) в ДМФА (20 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. По-прежнему сохранялось некоторое количество исходной кислоты, поэтому добавляли дополнительное количество НАТУ (250 мг, 0,6575 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 6 часов. Упаривали реакционную смесь и разделяли полученное маслянистое вещество в этилацетате и 1М растворе HCl. Промывали органические слои 1 М HCl, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя 10-100% смесями этилацетата в гексанах, с получением *трет*-бутил-6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (385 мг, 49%); ИЭР-МС *m/z* расчет 741,28076, эксперимент 742,7 (M+1)⁺; время удерживания: 0,78 минуты, способ ЖХ А.

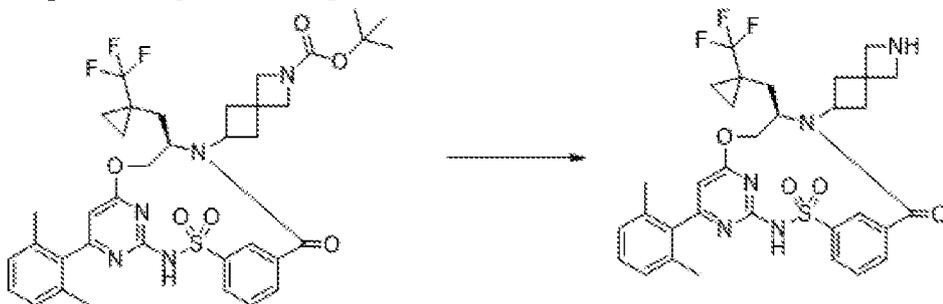
Стадия 3: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(2-изопропил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 132)



[00477] Растворили *трет*-бутил-6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (104,1 мг, 0,1403 ммоль) в ДХМ (1 мл) с ТФУК (60 мкл, 0,7788 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Упаривали реакционную смесь и растворяли полученное твердое вещество в ДХМ (0,3 мл) с ацетоном (75 мкл, 1,021 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (154 мг, 0,7266 ммоль). Перемешивали реакционную смесь еще 2 часа. Разделяли смесь в этилацетате и 1М растворе HCl. Отделяли органический слой, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Очищали неочищенное вещество путем ЖХ/МС с градиентом 1-99% смесей ацетонитрила в 5 мМ водной HCl с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-(2-изопропил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (7,5 мг, 7%); ИЭР-МС *m/z* расчет 683,2753, эксперимент 684,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,25 минуты, способ ЖХ А.

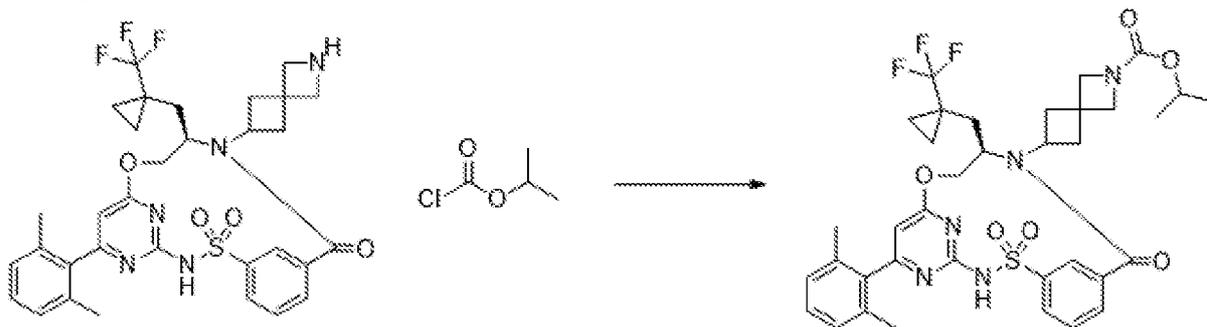
Пример 107: Получение соединения 133

Стадия 1: (11R)-12-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00478] Растворяли *tert*-бутил-6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (192 мг, 0,2588 ммоль) в ДХМ (1,8 мл) с ТФУК (240 мкл, 3,115 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Выпаривали реакционную смесь досуха с получением (11R)-12-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (трифторацетатная соль) (195 мг, 86%); ИЭР-МС *m/z* расчет 641,22833, эксперимент 642,7 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,5 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 2: пропан-2-ил-6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4,6,8(19),14(18),15-гексаен-12-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (соединение 133)

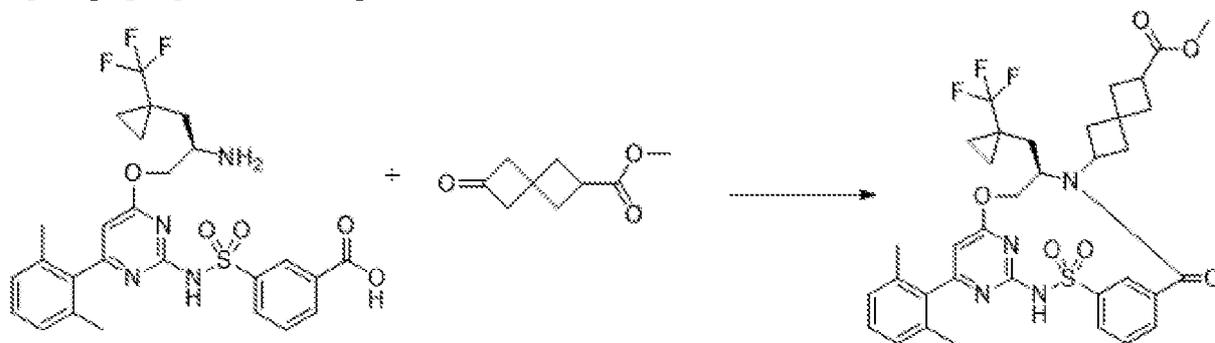


[00479] Растворяли (11R)-12-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (трифторацетатная соль) (40 мг, 0,05293 ммоль) в ДХМ (1 мл) и добавляли изопропил-хлорформат (примерно 79,40 мкл, 2 М, 0,1588 ммоль) и DIEA (примерно 34,20 мг, 46,09 мкл, 0,2646 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут. Упаривали реакционную смесь и очищали неочищенное вещество путем ЖХ/МС с градиентом 1-99% смесей ацетонитрила в 5 мМ водной HCl с получением пропан-2-ил-6-[(11R)-6-(2,6-

диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-{{1-(трифторметил)циклопропил}метил}-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4,6,8(19),14(18),15-гексаен-12-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (20,1 мг, 52%). ИЭР-МС m/z расчет 727,26514, эксперимент 728,8 (M+1)⁺; время удерживания: 1,87 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,30-7,19 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,04 (dd, J=10,8, 4,4 Гц, 1H), 4,72 (p, J=6,3 Гц, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,09-3,99 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,83 (t, J=8,4 Гц, 1H), 3,11 (t, J=9,8 Гц, 1H), 3,03 (dd, J=11,1, 8,7 Гц, 1H), 2,47-2,36 (m, 2H), 2,22-1,79 (m, 7H), 1,49 (dd, J=16,7, 9,3 Гц, 1H), 1,16 (d, J=6,3 Гц, 6H), 0,87-0,70 (m, 2H), 0,69-0,59 (m, 1H), 0,58-0,45 (m, 1H).

Пример 108: Получение соединения 134 и соединения 135

Стадия 1: метил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилат



[00480]

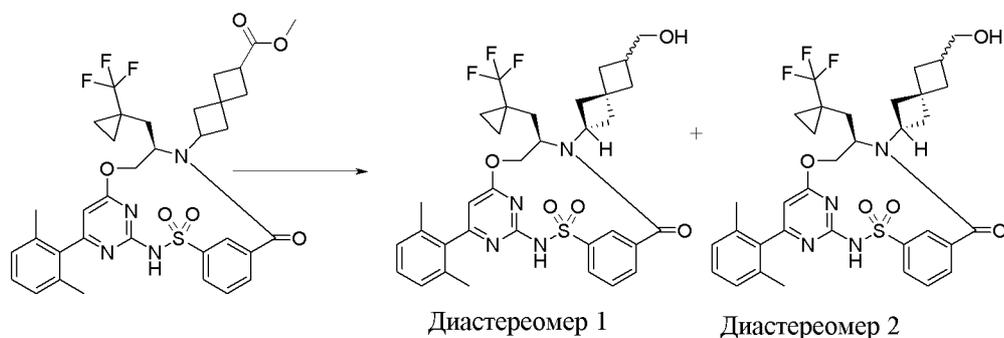
Смешивали

3-[[4-[(2R)-2-амино-3-[1-

(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (113,3 мг, 0,1885 ммоль), метил-2-оксоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилат (52 мг, 0,3092 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (124 мг, 0,5851 ммоль) в ДХМ (300 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Разделяли реакционную смесь в этилацетате и 1M растворе HCl. Отделяли органический слой, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Растворяли неочищенное вещество в ДМФА (2 мл) с НАТУ (97,8 мг, 0,2572 ммоль) и триэтиламино (105 мкл, 0,7533 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов при комнатной температуре. Фильтровали реакционную смесь и очищали путем ЖХ/МС с градиентом 1-99% смесей ацетонитрила в 5 mM водной HCl с получением метил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (42,4 мг, 32%); ИЭР-МС m/z расчет 698,2386, эксперимент 699,19 (M+1)⁺; время удерживания: 0,74 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[6-(гидроксиметил)спиро[3.3]гептан-2-ил]-11-{{1-(трифторметил)циклопропил}метил}-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-

тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион, диастереомер 1 (соединение 134), и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[6-(гидроксиметил)спиро[3.3]гептан-2-ил]-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он, диастереомер 2 (соединение 135)

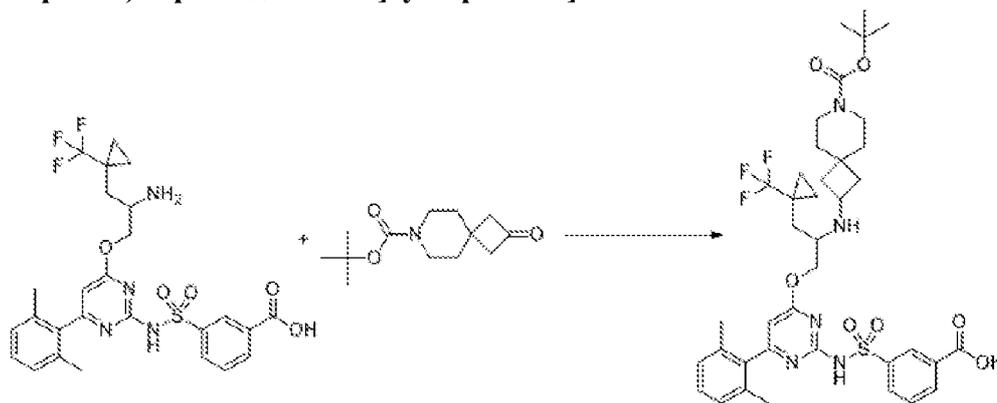


[00481] Растворяли метил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилат (42,4 мг, 0,06068 ммоль) в боргидриде лития в ТГФ (1 мл, 2 М, 2,000 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Гасили реакцию метанолом, затем разделяли в этилацетате и 1М растворе НСl. Отделяли органический слой, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Очищали неочищенное вещество путем ЖХ/МС с градиентом 1-99% смесей ацетонитрила в 5 мМ водной НСl. Разделяли 34 мг продукта путем СФХ на колонке ChiralPak IC (250×10 мм, 5 мкм) при 35°C, подвижная фаза состояла из 36% MeOH (без модификатора) и 64% CO₂, расход 70 мл/мин, концентрация 24 мг/мл в MeOH (без модификатора), и объем пробы 70 мкл, давление 165 бар (16,5 МПа) и длина волны 210 нм. Выделяли два изомера: диастереомер 1, пик 1, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[6-(гидроксиметил)спиро[3.3]гептан-2-ил]-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (10,9 мг, 27%); ИЭР-МС m/z расчет 670,24365, эксперимент 671,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,67 минуты (способ ЖХ А); и диастереомер 2, пик 2, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[6-(гидроксиметил)спиро[3.3]гептан-2-ил]-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (10,7 мг, 26%); ИЭР-МС m/z расчет 670,24365, эксперимент 671,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,68 минуты (способ ЖХ А).

Пример 109: Получение соединения 136 и соединения 137

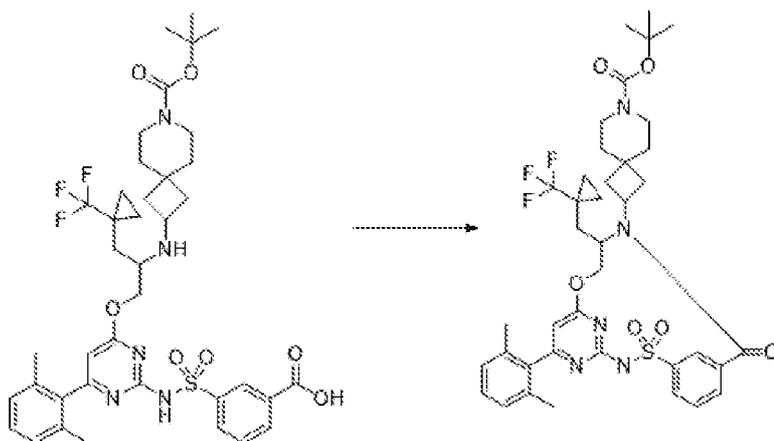
Стадия 1: 3-[[4-[2-[(7-трет-бутоксикарбонил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-

диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



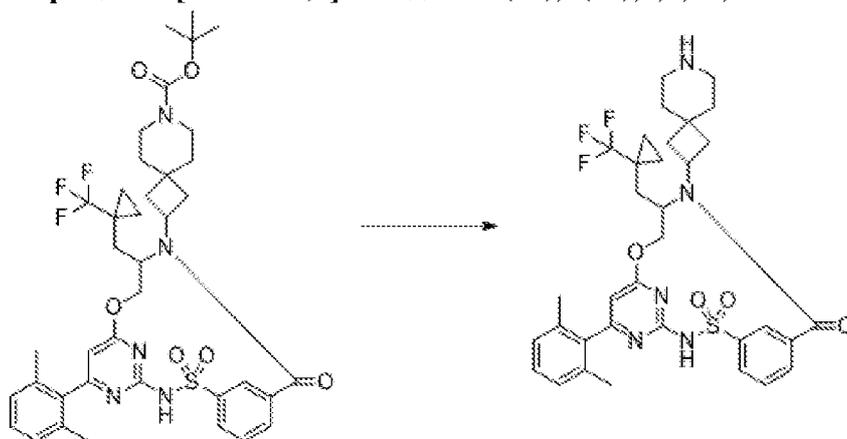
[00482] В раствор 3-[[4-[2-амино-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (200 мг, 0,2662 ммоль) в ДХМ (1,6 мл) добавляли *tert*-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (127,4 мг, 0,5324 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (112,8 мг, 0,5322 ммоль) и перемешивали смесь в течение 3 часов 30 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (169,3 мг, 0,7988 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 80 минут, после этого добавляли триацетоксиборгидрид натрия (112,8 мг, 0,5322 ммоль). Через 20 минут добавляли 10 капель насыщенного водного хлорида аммония и 1 мл MeOH для гашения реакции. Удаляли летучие вещества на ротормном испарителе. Затем фильтровали остаток и очищали способом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС на колонке Luna C₁₈ (2) (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Phenomenex (№ партии: 00С-4252-U0-АХ) с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=вода (5 мМ НСl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин, объем пробы=950 мкл, и температура колонки=25°С. Концентрировали фракции, содержащие продукт, на ротормном испарителе для удаления ацетонитрила, оставался вспененный водный раствор, в который добавляли насыщенный водный хлорид аммония, а затем экстрагировали EtOAc. Сушили органическую фазу (сульфат магния), фильтровали и концентрировали с получением 3-[[4-[2-[(7-*tert*-бутоксикарбонил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) в виде белого твердого вещества (133,1 мг, 61%). ИЭР-МС *m/z* расчет 787,32263, эксперимент 788,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,57 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 2: *tert*-бутил-2-[6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



[00483] Перемешивали раствор 3-[[4-[2-[(7-*tert*-бутоксикарбонил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (132 мг, 0,1601 ммоль), [[(E)-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиден)амино]-окситетрагидропиран-4-илметил]ен]диметиламмония (гексафторфосфатный ион) (109,5 мг, 0,2563 ммоль) и триэтиламина (91,75 мкл, 0,6583 ммоль) в ДМФА (11 мл) в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь на роторном испарителе, затем разбавляли EtOAc и промывали смесью 1:1 насыщенный водный хлорид аммония/солевой раствор (2х), сушили (сульфат магния), фильтровали и концентрировали с получением, в виде светло-коричневого маслянистого вещества, *tert*-бутил-2-[6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (212,9 мг, 100%); ИЭР-МС m/z расчет 769,3121, эксперимент 770,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,79 минуты, способ ЖХ D.

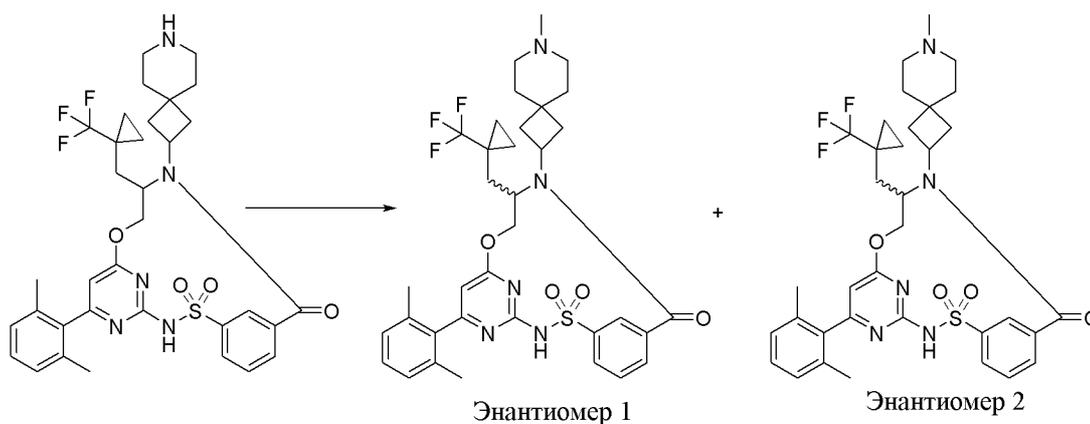
Стадия 3: 12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00484] Смешивали неочищенный *tert*-бутил-2-[6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (212,9 мг, 0,1604 ммоль) в дихлорметане (2,47 мл) с

HCl (1,129 мл, 4 М, 4,516 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем концентрировали реакцию смесь в токе азота, растворяли в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали способом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС на колонке Luna C₁₈ (2) (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Phenomenex (№ партии: 00С-4252-U0-АХ), с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=вода (5 мМ HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин, объем пробы=950 мкл, и температура колонки=25°C) с получением 12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (90,3 мг, 80%); ИЭР-МС m/z расчет 669,25964, эксперимент 670,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,5 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 4: 6-(2,6-диметилфенил)-12-(7-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, энантиомер 1 (соединение 136), 6-(2,6-диметилфенил)-12-(7-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, энантиомер 2 (соединение 137)

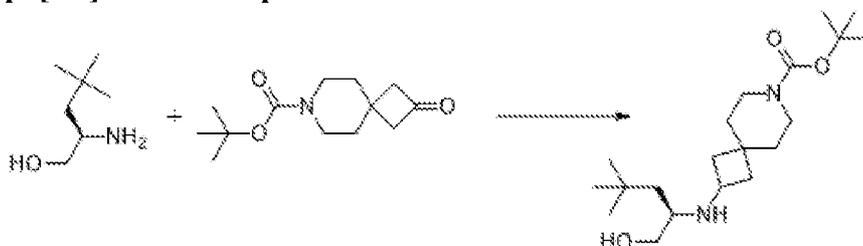


[00485] Растворяли 12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (90,3 мг, 0,1279 ммоль) в муравьиной кислоте (820,9 мкл) и смешивали с водным формальдегидом (2,416 мл, 87,71 ммоль), и нагревали до 90°C в течение ночи в пробирке с завинчивающейся крышкой. Охлаждали реакцию смесь до комнатной температуры, переносили в круглодонную колбу, а затем частично концентрировали при пониженном давлении, разбавляли метанолом и ДМСО, добавляли 3 капли ТЭА и фильтровали через слой тонкой бумаги в стеклянной пипетке, затем через 0,45 мкм шприцевый фильтр. Очищали вещество способом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС на колонке C₁₈ (2) (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Phenomenex (№

партии: 00С-4252-U0-АХ), с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=вода (5 мМ НСl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин, объем пробы=950 мкл, и температура колонки=25°C) с получением 53,5 мг рацемического продукта в виде белого твердого вещества, которое затем разделяли путем СФХ на системе Chiraltek OD (колонка 250×4,6 мм, размер частиц 5 мкм) с градиентом 18-28% подвижной фазы МеОН (добавка 20 мМ NH₃) в СО₂, расход 60 мл/мин в течение 14,5 минуты (объем пробы=100 мкл 25 мг/мл раствора в ДМСО) с получением, в качестве элюируемого первым энантиомера, 6-(2,6-диметилфенил)-12-(7-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (22,4 мг, 51%) ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,80 (t, J=4,9 Гц, 1H), 7,54 (d, J=4,8 Гц, 2H), 7,18 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,03 (s, 1H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,12 (t, J=15,2 Гц, 2H), 3,91 (t, J=8,8 Гц, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,37-2,28 (m, 3H), 2,11 (d, J=16,1 Гц, 1H), 1,97 (s, 8H), 1,72 (s, 4H), 1,52 (dd, J=16,9, 8,6 Гц, 2H), 0,88-0,82 (m, 1H), 0,79 (dt, J=10,8, 5,1 Гц, 1H), 0,70 (dt, J=9,4, 4,7 Гц, 1H), 0,65 (d, J=8,8 Гц, 1H), 0,41 (s, 1H). ИЭР-МС m/z расчет 683,2753, эксперимент 684,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,28 минуты (способ ЖХ А); и, в качестве элюируемого вторым энантиомера, 6-(2,6-диметилфенил)-12-(7-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,2-диоксо-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (21,9 мг, 50%) ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,79 (t, J=4,7 Гц, 1H), 7,53 (d, J=4,8 Гц, 2H), 7,17 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,06-4,97 (m, 1H), 4,12 (t, J=12,3 Гц, 2H), 3,97-3,83 (m, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,76-2,65 (m, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,31 (d, J=9,5 Гц, 3H), 2,11 (d, J=16,2 Гц, 1H), 1,96 (dt, J=24,4, 11,0 Гц, 8H), 1,72 (s, 4H), 1,51 (t, J=8,8 Гц, 2H), 0,85 (t, J=6,6 Гц, 1H), 0,78 (q, J=5,2 Гц, 1H), 0,69 (dt, J=9,2, 4,7 Гц, 1H), 0,63 (d, J=6,0 Гц, 1H), 0,41 (s, 1H). ИЭР-МС m/z расчет 683,2753, эксперимент 684,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,28 минуты (способ ЖХ А), оба в виде белых твердых веществ.

Пример 110: Получение соединения 138

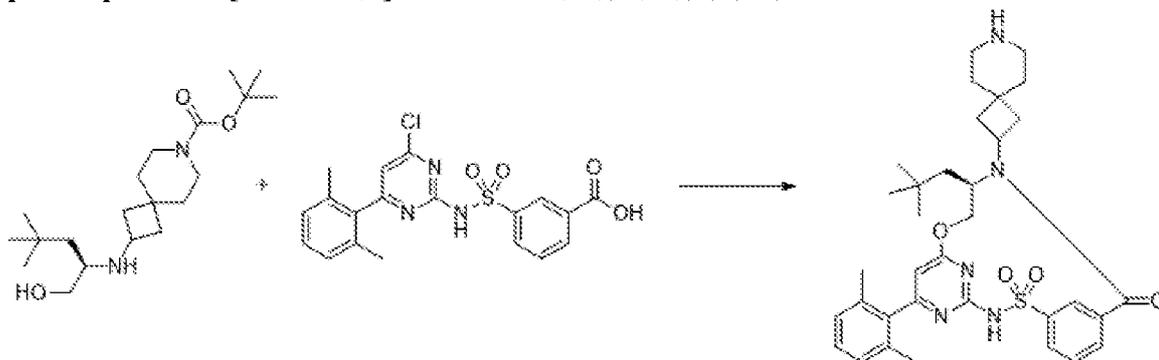
Стадия 1: *трет*-бутил-2-[[1(1R)-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



[00486] В 25 мл колбе в перемешиваемую молочную эмульсию (2R)-2-амино-4,4-диметилпентан-1-ола (гидрохлоридная соль) (200 мг, 1,193 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтаноле (3 мл) добавляли твердый *трет*-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (370 мг, 1,546 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота.

Перемешивали смесь в течение 20 минут, затем добавляли твердый триацетоксиборгидрид натрия (850 мг, 4,011 ммоль) 3 партиями с 2-минутными интервалами. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи (14 часов). Охлаждали суспензию на бане лед-вода и гасили реакцию, медленно добавляя водную хлороводородную кислоту (6,0 мл, 1,0 М, 6,000 ммоль), доводя рН примерно до 1. Перемешивали эмульсию в течение 20 минут для разрушения эмульсии. Подщелачивали полученную охлажденную (на ледяной бане) суспензию, медленно добавляя твердый карбонат натрия (1,5 г, 14,15 ммоль) (Осторожно! сильное вспенивание), доводя рН до 10. Перемешивали гетерогенные фазы в течение 20 минут. Затем добавляли этилацетат (20 мл) и разделяли слои. Повторно экстрагировали водный слой этилацетатом (2×10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-2-[[*(1R)*]-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (499 мг, 98%) в виде бесцветного вязкого вещества. Использовали его для следующего взаимодействия без дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z* расчет 354,28824, эксперимент 355,4 (*M*+1)⁺; время удерживания: 0,99 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 2: (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



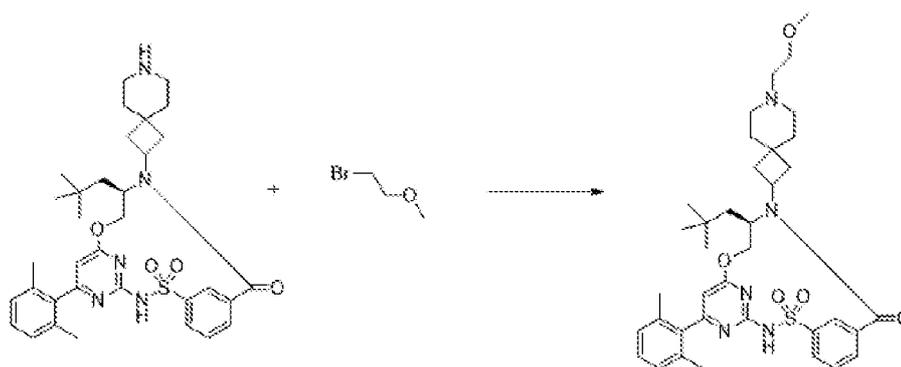
[00487] Обрабатывали раствор *трет*-бутил-2-[[*(1R)*]-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (490 мг, 1,382 ммоль) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (547,4 мг, 1,310 ммоль) в ТГФ (5 мл) *трет*-бутоксидом натрия (631,3 мг, 6,569 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 4 часов. Затем обрабатывали смесь 1н. HCl (10 мл) и разбавляли этилацетатом (20 мл). Разделяли фазы и экстрагировали продукт из водного слоя этилацетатом (15 мл x 2). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-[[4-[(2R)-2-[(7-*трет*-бутоксикарбонил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (1000 мг, 104%). ИЭР-МС *m/z* расчет 735,3666, эксперимент 736,7 (*M*+1)⁺; время удерживания: 1,53 минуты; способ ЖХ А.

[00488] По каплям добавляли продукт в виде раствора в ДМФА (10 мл) в

перемешиваемый раствор СОМУ (847,2 мг, 1,978 ммоль) и ТЭА (1000 мкл, 7,175 ммоль) в ДМФА (50 мл). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре на 4 часа, затем разделяли в 50 мл этилацетата и 50 мл 1М раствора НСl. Отделяли органический слой и дополнительно экстрагировали водный слой 3х 50 мл этилацетата. Промывали объединенные органические слои 1М НСl, затем соевым раствором. Сушили органический слой над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата; ИЭР-МС m/z расчет 717,356, эксперимент 718,7 (M+1)⁺; время удерживания: 2,26 (способ ЖХ А).

[00489] Обрабатывали продукт НСl (5 мл, 4 М, 20,00 ммоль) (4М в диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем концентрировали в вакууме. Растворяли полученный остаток в 1,8 мл ДМСО и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с 15-минутным градиентом 1-99% смесей MeCN в воде (модификатор НСl) с получением (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (352 мг, 41%); ИЭР-МС m/z расчет 617,3036, эксперимент 618,8 (M+1)⁺; время удерживания: 1,35 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 3: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[7-(2-метоксиэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 138)

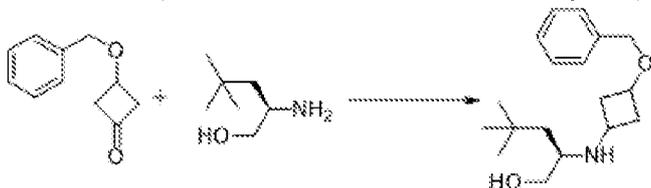


[00490] Нагревали смесь (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (44,4 мг, 0,06786 ммоль) и ТЭА (70 мкл, 0,5022 ммоль) до 55°C и обрабатывали 1-бром-2-метоксиэтаном (8 мкл, 0,08513 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов. Фильтровали растворы и растворяли фильтрат в 0,8 мл ДМСО, и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с 15-минутным градиентом 1-99% смесей MeCN в воде (модификатор НСl) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-

11-(2,2-диметилпропил)-12-[7-(2-метоксиэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (19,4 мг, 38%). ИЭР-МС *m/z* расчет 675,34546, эксперимент 676,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,4 минуты; способ ЖХ А.

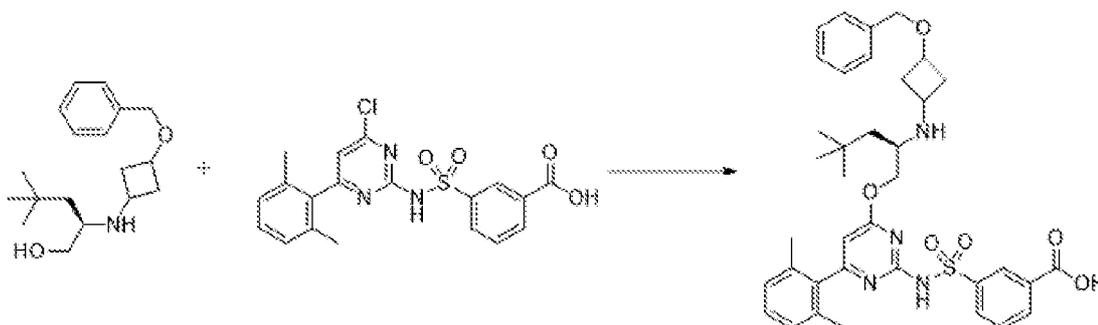
Пример 111: Получение соединения 139

Стадия 1: (2R)-2-[(3-бензилоксициклобутил)амино]-4,4-диметилпентан-1-ол



[00491] В раствор 3-бензилоксициклобутанона (3,014 г, 16,591 ммоль) в безводном ДХЭ (30 мл) добавляли (2R)-2-амино-4,4-диметилпентан-1-ол (гидрохлоридная соль) (3,527 г, 21,035 ммоль). Перемешивали реакцию при к.т. в течение 30 минут, после чего добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,496 г, 29,118 ммоль). Перемешивали реакцию при к.т. в течение 2 часов. Гасили реакцию 2 н. карбонатом натрия (водный) (30 мл). Экстрагировали водный слой хлороформом (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей метанола в дихлорметане (забуференных 0,3% NH₄OH) с получением (2R)-2-[(3-бензилоксициклобутил)амино]-4,4-диметилпентан-1-ола (4,905 г, 100%) в виде прозрачного геля. Продукт представлял собой смесь диастереомеров. ИЭР-МС *m/z* расчет 291,21982, эксперимент 292,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,29 минуты; способ ЖХ Т.

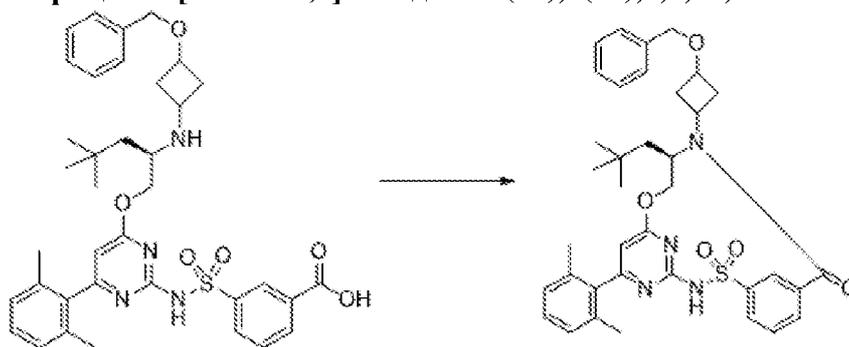
Стадия 2: 3-[[4-[(2R)-2-[(3-бензилоксициклобутил)амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00492] В раствор (2R)-2-[(3-бензилоксициклобутил)амино]-4,4-диметилпентан-1-ола (4,905 г, 16,663 ммоль) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (6,964 г, 16,666 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) добавляли *трет*-бутоксид натрия (8,17 г, 83,312 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакцию при к.т. в течение 3 часов. Гасили реакцию 1 н. HCl (водная) (50 мл) при 0°C. Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×50 мл).

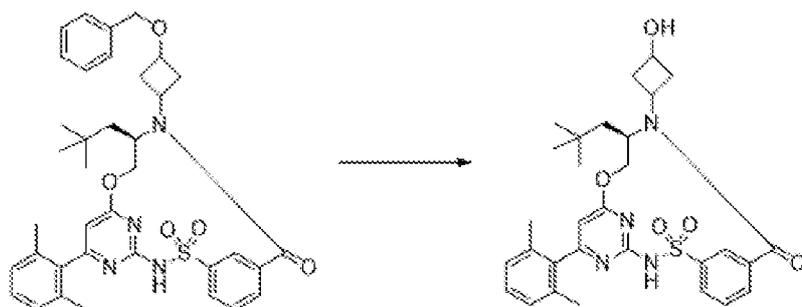
Промывали объединенные органические слои соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали в вакууме с получением 3-[[4-[(2R)-2-[(3-бензилоксициклобутил)амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (11,758 г, 90%) в виде беловатого твердого вещества. Использовали неочищенный продукт для проведения взаимодействия на следующей стадии без очистки ИЭР-МС m/z расчет 672,29816, эксперимент 673,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,74 минуты; способ ЖХ Т.

Стадия 3: (11R)-12-(3-бензилоксициклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



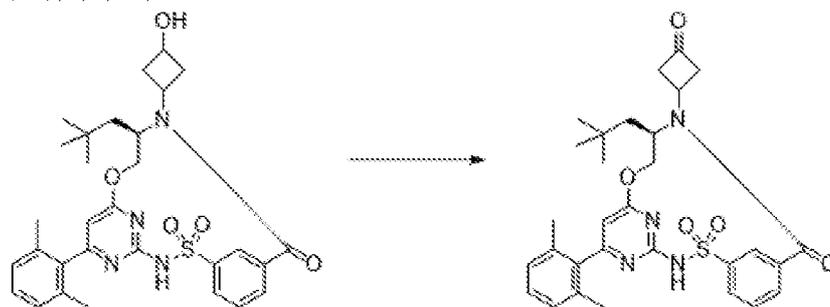
[00493] В раствор 3-[[4-[(2R)-2-[(3-бензилоксициклобутил)амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (15,4 г, 19,541 ммоль) в ДМФА (300 мл) добавляли COMU (12,55 г, 29,304 ммоль) при 0°C. В реакционную смесь по каплям добавляли DIEA (10,091 г, 13,6 мл, 78,078 ммоль). Медленно нагревали реакционную смесь до к.т. и перемешивали в течение ночи. Гасили реакцию 10% водным раствором лимонной кислоты (300 мл). Экстрагировали водный раствор этилацетатом (3×300 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (3×300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 20-50% смесей ацетона в гексане (наносили в толуоле, 330 г колонка с силикагелем) с получением (11R)-12-(3-бензилоксициклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (14,24 г, 82%) в виде красной твердой пены. ИЭР-МС m/z расчет 654,2876, эксперимент 655,4 (M+1)⁺; время удерживания: 3,68 минуты, способ ЖХ Т.

Стадия 4: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(3-гидроксициклобутил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00494] В раствор (11R)-12-(3-бензилоксициклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (62 мг, 0,0701 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 10% палладий на углеродной подложке (10 мг, 0,0094 ммоль). Продували реакционную смесь азотом, а затем гидрировали под давлением 1 атм водорода в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли активированный уголь (60 мг). Грели раствор при 60°C в течение 1 часа. После охлаждения до к.т. удаляли твердое вещество, фильтруя через подложку с Целитом. Добавляли еще одну порцию 10% палладия на углеродной подложке (10 мг, 0,0094 ммоль). Перемешивали реакционную смесь под давлением 1 атм водорода в течение 3 часов. Добавляли 20% Pd(OH)₂ (20 мг, 0,0285 ммоль). Перемешивали реакционную смесь под давлением 1 атм водорода в течение 2 дней. Добавляли воду (5 мл). Добавляли реакционную смесь. Удаляли катализатор, фильтруя через подложку Целита, и промывали метанолом (5 мл). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме. К остатку добавляли 10% лимонную кислоту (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(3-гидроксициклобутил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (39 мг, 94%) в виде прозрачного геля (смесь диастереомеров). ИЭР-МС m/z расчет 564,24066, эксперимент 565,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,88 минуты; способ ЖХ Т.

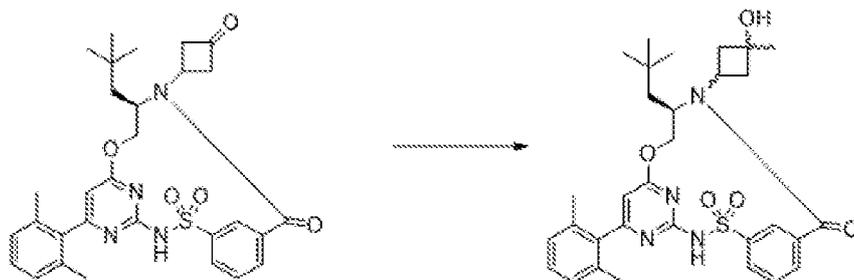
Стадия 5: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-12-(3-оксоциклобутил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00495] В раствор (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(3-гидроксициклобутил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-

тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (4,3 г, 7,2340 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли DMP (3,7 г, 8,7235 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 дней. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (100 мл) и смесью 1:1 насыщенного бикарбоната натрия и 10% тиосульфата натрия (100 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли уксусную кислоту (1 мл), а затем снова концентрировали. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-50% смесей ацетона в гексане, затем 0-10% метанола в ДХМ. Объединяли требуемые фракции, а затем концентрировали в вакууме. Растирали остаток с диэтиловым эфиром (40 мл) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-12-(3-оксоциклобутил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (1,8521 г, 44%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 562,225, эксперимент 563,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,47 минуты; способ ЖХ W. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,08 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79-7,56 (m, 2H), 7,26 (t, J=7,6, 7,6 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,18 (dd, J=10,8, 4,6 Гц, 1H), 4,48-4,21 (m, 2H), 3,83 (ddd, J=12,5, 8,1, 4,7 Гц, 1H), 3,76-3,60 (m, 2H), 3,49-3,33 (m, 2H, перекрывается с пиком воды в ДМСО-d₆), 2,30-1,75 (m, 6H), 1,67 (dd, J=15,3, 8,2 Гц, 1H), 1,43 (d, J=15,1 Гц, 1H), 0,49 (s, 9H).

Стадия 6: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 139)

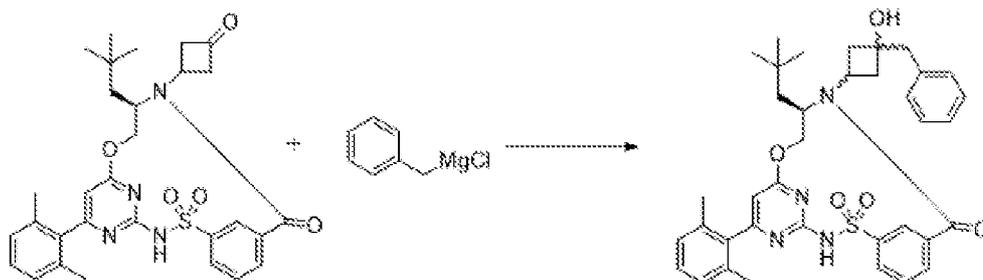


[00496] Растворяли (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-12-(3-оксоциклобутил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (50 мг, 0,08886 ммоль) в ТГФ (0,50 мл) и охлаждали до 0°C для добавления раствора бром(метил)магния (50 мкл, 3,0 М, 0,1500 ммоль) в диэтиловом эфире. Продолжали перемешивать при 0°C в течение 15 минут и оставляли реакционную смесь перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Фильтровали реакционную смесь и выделяли продукт путем УФ-активируемой обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя с градиентом 10-99% смесями ацетонитрил/вода в течение 15 минут с 0,5 мМ кислотным модификатором HCl в водной фазе, с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(3-гидрокси-3-

метилциклобутил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (36,9 мг, 72%); ИЭР-МС m/z расчет 578,2563, эксперимент 579,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,69 минуты; способ ЖХ А. Отдельный изомер с неизвестной конфигурацией.

Пример 112: Получение соединения 140

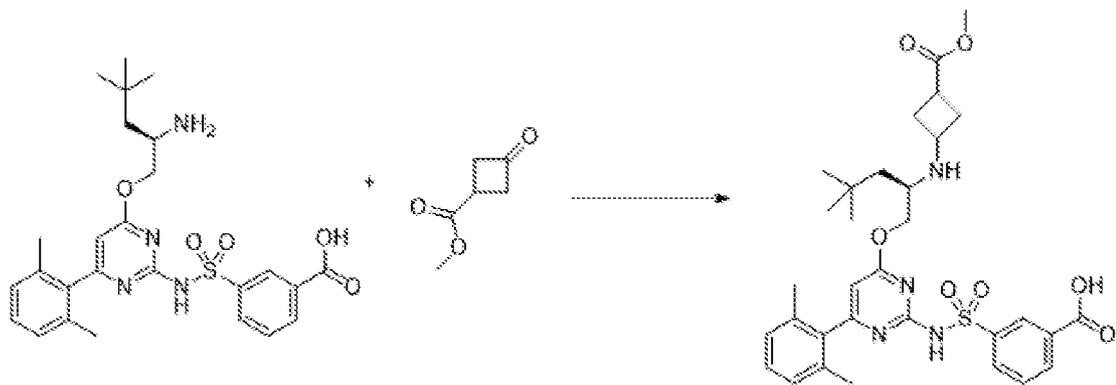
Стадия 1: (11R)-12-(3-бензил-3-гидроксициклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 140)



[00497] Растворяли (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-12-(3-оксоциклобутил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (50 мг, 0,08886 ммоль) в ТГФ (0,50 мл). Охлаждали раствор до 0°C для добавления раствора бензил(хлор)магния (125 мкл, 1,0 М, 0,1250 ммоль) в ТГФ. Продолжали перемешивать при 0°C в течение 15 минут и оставляли реакционную смесь перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Фильтровали реакционную смесь и выделяли продукт путем УФ-активируемой обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя с градиентом 10-99% смесями ацетонитрил/вода в течение 15 минут с 0,5 мМ кислотным модификатором HCl в водной фазе. Получали (11R)-12-(3-бензил-3-гидроксициклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (11,3 мг, 19%). ИЭР-МС m/z расчет 654,2876, эксперимент 655,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,0 минуты; способ ЖХ А.

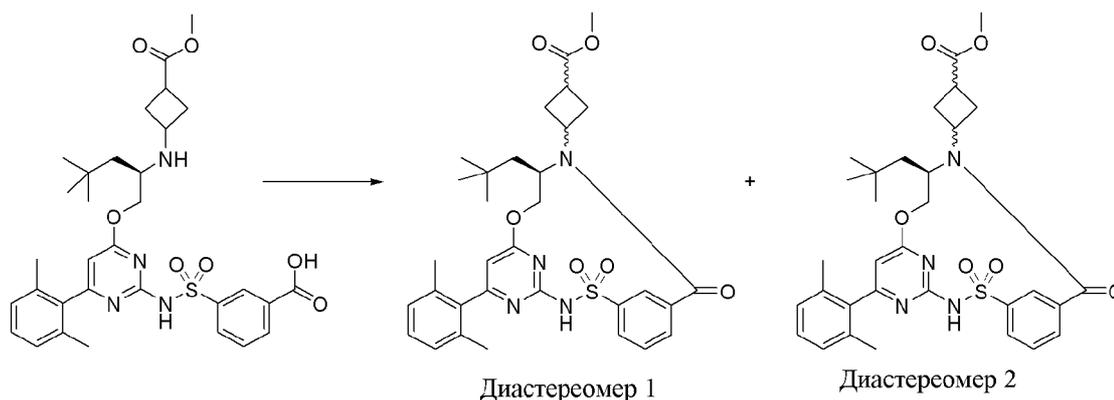
Пример 113: Получение соединения 141

Стадия 1: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[(3-метоксикарбонилциклобутил)амино]-4,4-диметилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



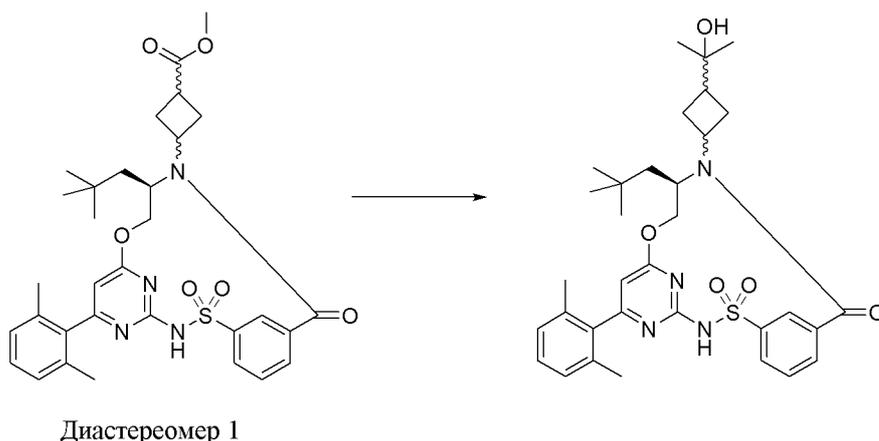
[00498] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (1,614 г, 2,939 ммоль), безводный ДХМ (5 мл) и DIEA (0,56 мл, 3,215 ммоль). Перемешивали смесь практически до полного растворения. Добавляли уксусную кислоту (0,19 мл, 3,341 ммоль), а сразу за ней метил-3-оксоциклобутанкарбоксилат (0,46 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 20 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,31 г, 6,181 ммоль) и перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение 7 часов. Хранили смесь в морозильной камере при -20°C в течение 2 дней. Нагревали ее до комнатной температуры. Добавляли дополнительные порции метил-3-оксоциклобутанкарбоксилата (0,46 мл) и триацетоксиборгидрида натрия (1,25 г, 5,898 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 6 часов. Охлаждали реакционную смесь во льду и гасили реакцию, медленно добавляя 1н. водную HCl (50 мл). Добавляли EtOAc (30 мл) и солевой раствор (15 мл) и разделяли две фазы. Дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc (2×20 мл). Сушили объединенные экстракты над сульфатом натрия и выпаривали растворители. Разбавляли остаток диэтиловым эфиром (100 мл) и перемешивали полученную суспензию в течение 10 минут. Отфильтровывали продукт, промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[(3-метоксикарбонилциклобутил)амино]-4,4-диметилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (1,503 г, 77%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 624,2618, эксперимент 625,29 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,19 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 2: метил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутан-1-карбоксилат, диастереомер 1, и метил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутан-1-карбоксилат, диастереомер 2



[00499] В 250 мл круглодонную колбу в атмосфере азота помещали СОМУ (2,25 г, 5,254 ммоль), безводный ДМФА (70 мл) и DIEA (2,0 мл, 11,48 ммоль). По каплям через шприц добавляли раствор неочищенной 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[(3-метоксикарбонилциклобутил)амино]-4,4-диметилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (1,5 г, 2,269 ммоль) в безводном ДМФА (20 мл) в течение 5 минут. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 21 часа (наблюдали два изомера, отношение 70:30). Концентрировали реакционную смесь до одной трети объема и разбавляли этилацетатом (50 мл), 1н. водной HCl (40 мл) и соевым раствором (20 мл). Разделяли две фазы и дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc (2×15 мл). Сушили объединенные экстракты над сульфатом натрия и выпаривали растворители. Растворяли остаток в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка) с градиентом этилацетата (от 20 до 100% за 30 минут) в гексанах с получением: диастереомер 1, менее полярный, неосновной изомер, элюировался примерно при 50-55% EtOAc, метил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутан-1-карбоксилат (102 мг, 25%). ИЭР-МС m/z расчет 606,2512, эксперимент 607,41 (M+1)⁺; время удерживания: 1,81 минуты (способ ЖХ А); и диастереомер 2, более полярный, основной изомер, метил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутан-1-карбоксилат (331 мг, 34%). ИЭР-МС m/z расчет 606,2512, эксперимент 607,18 (M+1)⁺; время удерживания: 1,81 минуты (способ ЖХ А).

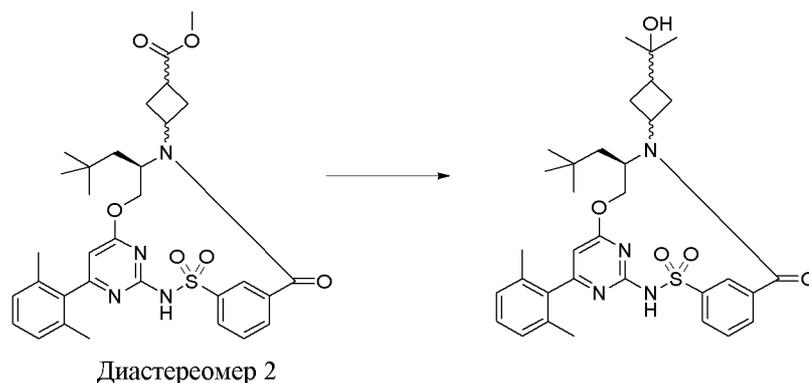
Стадия 3: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (соединение 141)



[00500] В 4 мл пробирку в атмосфере азота помещали метил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутан-1-карбоксилат (диастереомер 1, 21 мг, 0,03461 ммоль) и безводный ТГФ (250 мкл). Охлаждали раствор во льду. Добавляли MeMgBr (0,04 мл, 3 М, 0,1200 ммоль) (3 М в диэтиловом эфире). Перемешивали смесь несколько минут на ледяной бане, затем удаляли баню и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Охлаждали смесь во льду и гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор хлорида аммония (2 мл). Экстрагировали продукт EtOAc (3×2 мл). Сушили объединенные экстракты над сульфатом натрия и выпаривали растворители с получением неочищенного остатка, который растворяли в ДМСО (1 мл). Проводили микрофилтрование раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с градиентом смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона (11 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 606,2876, эксперимент 607,68 (M+1)⁺; время удерживания: 1,74 минуты (способ ЖХ А), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,39-11,78 (ушир.м, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,33-7,19 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,07 (dd, J=11,3, 3,6 Гц, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,13 (t, J=11,0 Гц, 1H), 3,89 (p, J=8,7 Гц, 1H), 3,72-3,61 (m, 1H), 2,93 (q, J=10,1 Гц, 1H), 2,83 (q, J=10,1 Гц, 1H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,28-1,68 (m, 8H), 1,51 (dd, J=15,3, 8,0 Гц, 1H), 1,36 (d, J=14,8 Гц, 1H), 1,08 (s, 6H), 0,49 (s, 9H).

Пример 114: Получение соединения 142

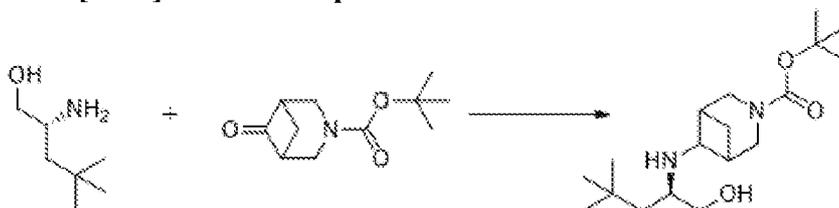
Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (соединение 142)



[00501] В 4 мл пробирку в атмосфере азота помещали метил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутан-1-карбоксилат (диастереомер 2, 28 мг, 0,04615 ммоль) и безводный ТГФ (0,35 мл). Охлаждали раствор во льду. Добавляли MeMgBr (0,05 мл, 3 М, 0,1500 ммоль) (3 М в диэтиловом эфире). Перемешивали смесь несколько минут на ледяной бане, затем удаляли баню и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Охлаждали смесь во льду и гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор хлорида аммония (2 мл). Экстрагировали продукт EtOAc (3×2 мл). Сушили объединенные экстракты над сульфатом натрия и выпаривали растворители с получением неочищенного остатка, который растворяли в ДМСО (1 мл). Проводили микрофилтрование раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с градиентом смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона (11,9 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 606,2876, эксперимент 607,53 (M+1)⁺; время удерживания: 1,84 минуты (способ ЖХ А). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,43-11,61 (ушир.м, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,33-7,19 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,12 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,34 (t, J=11,4 Гц, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,89 (p, J=8,8 Гц, 1H), 3,75-3,59 (ушир.м, 1H), 2,68 (dt, J=10,2, 5,4 Гц, 2H), 2,28-1,78 (m, 9H), 1,69 (dd, J=15,2, 8,3 Гц, 1H), 1,39 (d, J=15,0 Гц, 1H), 1,05 (s, 6H), 0,50 (s, 9H)..

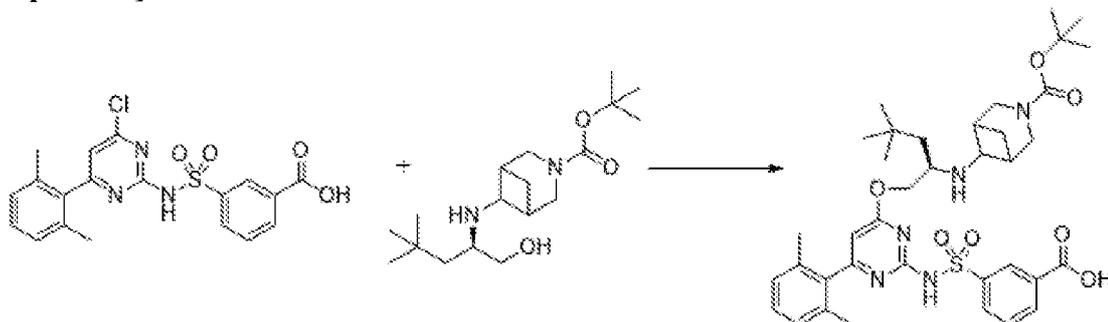
Пример 115: Получение соединения 143

Стадия 1: *трет*-бутил-6-[[[(1R)-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат



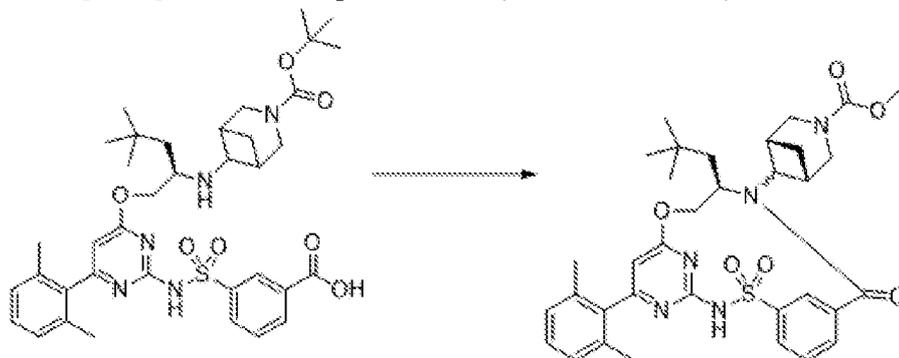
[00502] В раствор (2R)-2-амино-4,4-диметилпентан-1-ола (гидрохлоридная соль) (146 мг, 0,8707 ммоль) в безводном дихлорметане (1 мл) добавляли *трет*-бутил-6-оксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат (150 мг, 0,7100 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (480 мг, 2,265 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 3 часа, затем помещали в морозильную камеру на 16 часов. Затем оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры, разбавляли 5 мл дихлорметана и медленно добавляли водную HCl (3,04 мл, 1 M, 3,040 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 10 минут. Добавляли раствор карбоната калия (1,25 г, 9,045 ммоль) в воде (1,25 мл) и отделяли органический слой. Экстрагировали водный слой ДХМ, затем этилацетатом и промывали объединенные органические слои солевым раствором, и сушили над сульфатом натрия с получением, в виде бесцветного маслянистого вещества после концентрирования, *трет*-бутил-6-[[1R)-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (190 мг, 82%). ИЭР-МС m/z расчет 326,25696, эксперимент 327,6 (M+1)⁺; время удерживания: 0,45 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 2: 3-[[4-[(2R)-2-[(3-*трет*-бутоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00503] Смешивали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (240 мг, 0,5743 ммоль) и *трет*-бутил-6-[[1R)-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат (190 мг, 0,5820 ммоль) в ТГФ (1 мл) и двумя порциями добавляли *трет*-бутоксид натрия (277 мг, 2,882 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение одного часа. Разделяли смесь в этилацетате и 1M HCl. Отделяли органический слой и дополнительно экстрагировали водный слой 3x этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Очищали полученное вещество путем обращенно-фазовой хроматографии (1-99% MeOH в воде, модификатор HCl) с получением, в виде белого порошка после сушки, 3-[[4-[(2R)-2-[(3-*трет*-бутоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (125 мг, 29%). ИЭР-МС m/z расчет 707,33527, эксперимент 708,6 (M+1)⁺; время удерживания: 0,58 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 3: метил-(1S,5R)-6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат (соединение 143)



[00504] В перемешиваемый раствор COMU (150 мг, 0,3502 ммоль) и DIPEA (150 мкл, 0,8612 ммоль) в ДМФА (17 мл) по каплям добавляли 3-[[4-[(2R)-2-[(3-*tert*-бутоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (125 мг, 0,1679 ммоль) в ДМФА (3 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов (через 8 часов добавляли дополнительные порции COMU (75 мг, 0,1751 ммоль) и DIPEA (50 мкл, 0,2871 ммоль)). Несмотря на то, что для исходного вещества наблюдали два стереоизомера, циклизованный продукт проявлялся только в виде одного пика. По прошествии указанного периода времени гасили реакцию водой и частично концентрировали смесь. Разделяли неочищенную смесь в 1М HCl и этилацетате и дополнительно экстрагировали водный слой 3х этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом 0-100% смесями этилацетата в гексанах, с получением *tert*-бутил-(1S,5R)-6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (20 мг, 17%); ИЭР-МС *m/z* расчет 689,3247, эксперимент 690,6 (M+1)⁺; время удерживания: 0,81 минуты, способ ЖХ D.

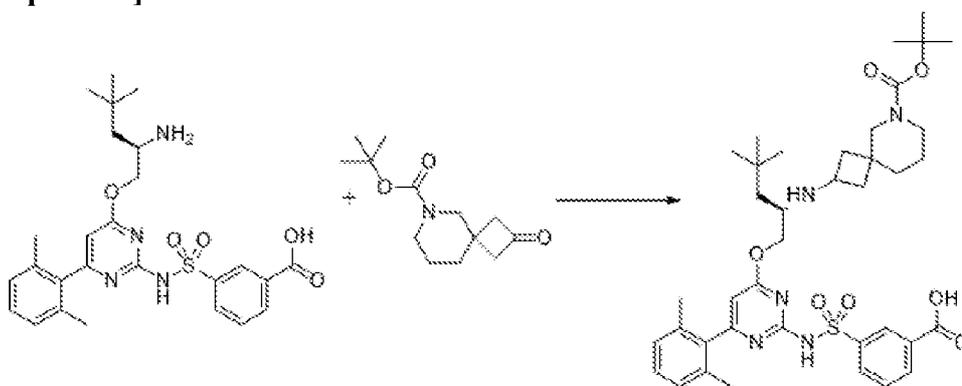
[00505] Смешивали продукт с HCl (850 мкл, 4 М, 3,400 ммоль) (в диоксане) и ДХМ (1 мл) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем концентрировали реакционную смесь, добавляли гексаны, после этого упаривали с получением, в виде желтоватого твердого вещества после сушки, (11R)-12-[(1S,5R)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (19 мг, 18%); ИЭР-МС *m/z* расчет 589,2723, эксперимент 590,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,5 минуты. Способ ЖХ D.

[00506] Смешивали 8 мг полученного выше продукта в ДХМ (0,5 мл) с метилхлорформатом (3 мкл, 0,03883 ммоль) и DIPEA (30 мкл, 0,1722 ммоль) и перемешивали в

течение 5 минут при комнатной температуре. Затем гасили реакцию несколькими каплями 1М HCl, частично концентрировали, затем разбавляли смесью 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением, в виде белого порошка после сушки, метил-(1S,5R)-6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (4,7 мг, 4%); ИЭР-МС m/z расчет 647,2778, эксперимент 648,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,75 минуты (способ ЖХ А).

Пример 116: Получение соединения 144

Стадия 1: 3-[[4-[(2R)-2-[(6-*tert*-бутоксикарбонил-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойная кислота

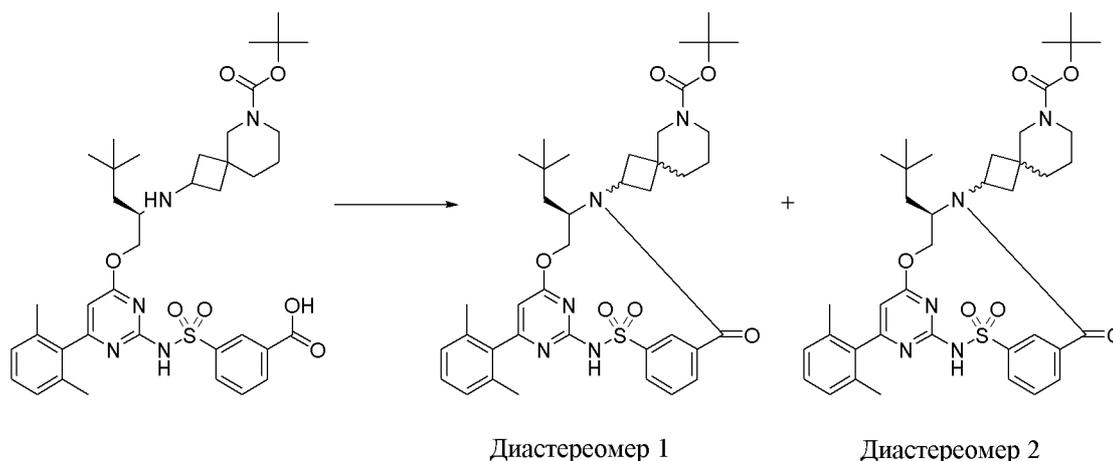


[00507] В реакционной пробирке смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (193 мг, 0,3515 ммоль) с *tert*-бутил-2-оксо-6-азаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилатом (126,2 мг, 0,5273 ммоль) в метиленхлориде (920 мкл). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 15 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (193,7 мг, 0,9139 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 4 часов, затем добавляли дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (74,5 мг, 0,3515 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 12 часов, затем разделяли в этилацетате и 1н. HCl. Экстрагировали реакционную смесь этилацетатом (3х) и промывали органический слой насыщенным раствором NaCl. Отделяли органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Очищали неочищенное вещество путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом 20-80% смесей ACN/вода с получением продукта в виде белого твердого вещества. Собирали конечный продукт в виде смеси диастереомеров, затем разделяли в этилацетате и 1н. HCl. Экстрагировали реакционную смесь этилацетатом (3х) и промывали органический слой насыщенным раствором NaCl. Отделяли органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Очищали неочищенное вещество путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом 20-80% смесей ACN/вода с получением продукта в виде белого твердого вещества. Собирали конечный продукт в виде смеси диастереомеров

3-[[4-[(2R)-2-[(6-*tert*-бутоксикарбонил-6-азаспиро[3.5]нонан-2-

ил)амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (80 мг, 29%); ИЭР-МС m/z расчет 735,3666, эксперимент 736,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,57 (способ ЖХ D).

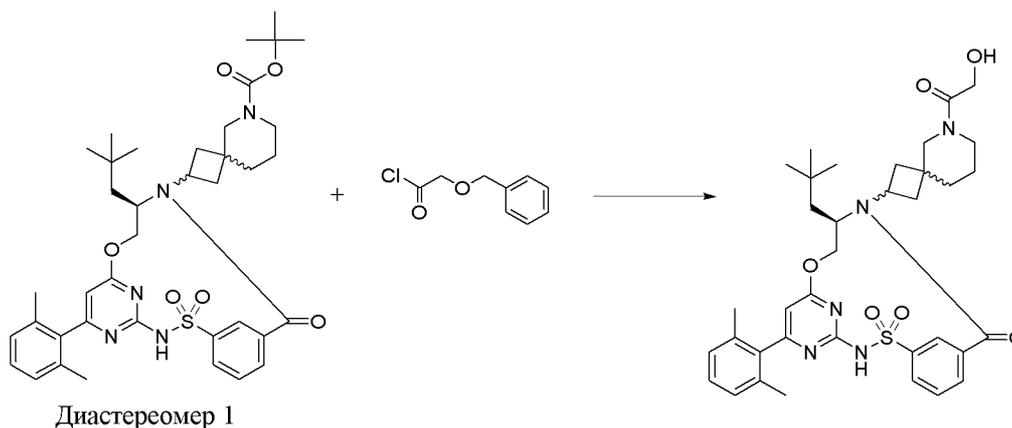
Стадия 2: *трет*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-6-азаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилат, диастереомер 1, и *трет*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-6-азаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилат, диастереомер 2



[00508] В реакционной пробирке растворяли 3-[[4-[(2R)-2-[(6-*трет*-бутоксикарбонил-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (80 мг, 0,1025 ммоль) в ДМФА (4 мл) совместно с 4-метилморфолином (22,6 мкл, 0,2056 ммоль) и охлаждали до 0°C. В реакционную смесь добавляли 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (18 мг, 0,1025 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 0°C на 1 час, затем добавляли дополнительную порцию 4-метилморфолина (11,3 мкл, 0,1028 ммоль). Оставляли реакционную смесь нагреваться до к.т. и перемешивали при указанной температуре в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь до трети объема, затем разделяли в этилацетате и 1н. растворе HCl. Отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха. Очищали неочищенное вещество путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния с градиентом 10-60% смесей этилацетат/гексаны с получением двух изомеров: Элюируемый первым диастереомер 1, *трет*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-6-азаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилат (15,6 мг, 21%); ИЭР-МС m/z расчет 717,356, эксперимент 718,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,24 минуты (способ ЖХ А); и элюируемый вторым диастереомер 2, *трет*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-

тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-6-азаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилат (18,8 мг, 25%); ИЭР-МС m/z расчет 717,356, эксперимент 718,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,28 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 3: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[6-(2-гидроксиацетил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 144)

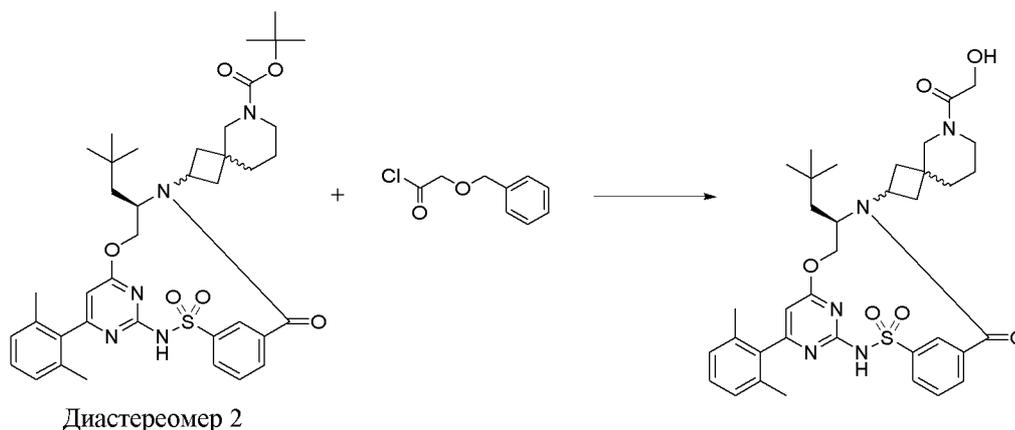


[00509] В реакционной пробирке растворяли *трет*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-6-азаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилат (диастереомер 1, 15,6 мг, 0,02173 ммоль) в смеси (1:1) трифторуксусная кислота (250 мкл, 3,245 ммоль)/метиленхлорид (250 мкл) и перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Выпаривали реакционную смесь досуха. Осаждали вещество из смеси этилацетат/гексаны с получением белого твердого вещества. Использовали вещество для следующего взаимодействия без дополнительной очистки. В реакционной пробирке растворяли (11R)-12-(6-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (трифторацетатная соль) (18,6 мг, 117%) в метиленхлориде (500 мкл) совместно с диизопропилэтиламином (25 мкл, 0,1435 ммоль) и охлаждали до -10°C. В реакционную смесь добавляли 2-бензилоксиацетилхлорид (11,32 мкл, 0,07174 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до к.т. После перемешивания при к.т. разделяли реакционную смесь в этилацетате и 1н. HCl. Промывали органический слой насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Растворяли неочищенное вещество в метаноле (1 мл) в смеси с несколькими каплями воды. Барботировали реакционную смесь азотом (3х), затем добавляли палладий (50 мг, 0,4698 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в атмосфере водорода в течение 1 часа, затем фильтровали через Целит. Выпаривали фильтрат досуха и очищали неочищенное вещество путем препаративной ВЭЖХ. Выделяли продукт в виде белого

твердого вещества. (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[6-(2-гидроксиацетил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (6,1 мг, 42%); ИЭР-МС m/z расчет 675,3091, эксперимент 676,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,66 минуты (способ ЖХ А).

Пример 117: Получение соединения 145

Стадия 3: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[6-(2-гидроксиацетил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 145)

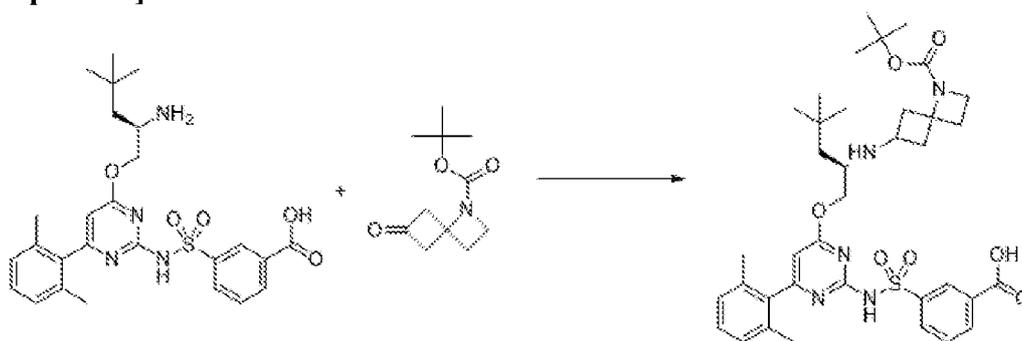


[00510] В реакционной пробирке растворяли *трет*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-6-азаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилат (диастереомер 2, 18,8 мг, 0,02593 ммоль) в смеси (1:1) трифторуксусная кислота (250 мкл, 3,245 ммоль)/дихлорметан (250 мкл) и перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Выпаривали реакционную смесь досуха. Осаждали вещество из смеси этилацетат/гексаны с получением белого твердого вещества. Использовали вещество для следующего взаимодействия без дополнительной очистки. В реакционной пробирке растворяли (11R)-12-(6-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (трифторацетатная соль) (26,9 мг, 142%) в метиленхлориде (500 мкл) совместно с диизопропилэтиламино (29,8 мкл, 0,1711 ммоль) и охлаждали до -10°C. В реакционную смесь добавляли 2-бензилоксиацетилхлорид (13,5 мкл, 0,08555 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до к.т. После перемешивания при к.т. в течение x часов разделяли реакционную смесь в этилацетате и 1н. HCl. Промывали органический слой насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Растворяли неочищенное вещество в метаноле (1 мл) в смеси с несколькими каплями воды. Барботировали реакционную смесь азотом (3х), затем добавляли палладий (50 мг, 0,4698 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в

атмосфере водорода в течение 1 часа, затем фильтровали через Целит. Выпаривали фильтрат досуха и очищали неочищенное вещество путем препаративной ВЭЖХ. Выделяли продукт в виде белого твердого вещества. (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[6-(2-гидроксиацетил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (8,6 мг, 49%); ИЭР-МС m/z расчет 675,3091, эксперимент 676,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,79 минуты (способ ЖХ А).

Пример 118: Получение соединения 146

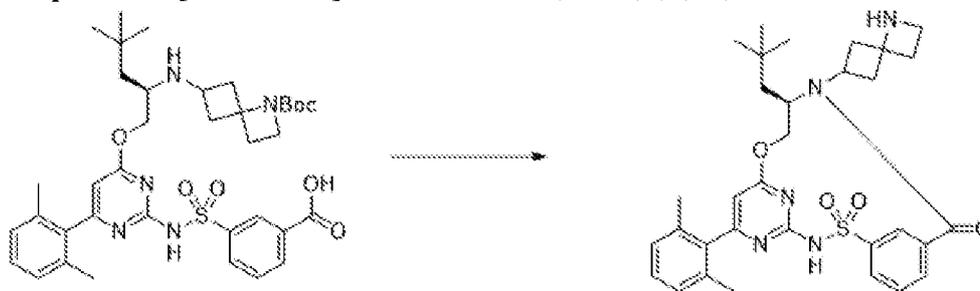
Стадия 1: 3-[[4-[(2R)-2-[(1-*трет*-бутоксикарбонил-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00511] В реакционной пробирке смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (800 мг, 1,457 ммоль) с *трет*-бутил-6-оксо-1-азаспиро[3.3]гептан-1-карбоксилатом (308 мг, 1,458 ммоль) в метиленхлориде (5,2 мл). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 15 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (618 мг, 2,916 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1,5 часа, затем разделяли в этилацетате и 1н. HCl. Экстрагировали реакционную смесь этилацетатом (3х) и промывали органический слой насыщенным раствором NaCl. Отделяли органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Очищали неочищенное вещество путем обращенно-фазовой хроматографии с градиентом 20-100% смесей вода/ACN. Подщелачивали фракции продукта, добавляя триэтиламин, затем выпаривали досуха. Разделяли остаток в этилацетате и 1н. HCl. Экстрагировали водный слой этилацетатом. Промывали объединенные органические слои насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха с получением двух продуктов в виде белых твердых веществ: 3-[[4-[(2R)-2-[(1-*трет*-бутоксикарбонил-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота (гидрохлоридная соль) (108 мг, 10%) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,47 (t, J=1,8 Гц, 1H), 8,14 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,42-4,18 (m, 1H), 4,23-4,03 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 3H), 2,36-2,18 (m, 5H), 2,19-2,08 (m, 3H), 1,40 (s, 7H), 1,35 (s, 9H), 0,93 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 707,33527, эксперимент

708,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,93 минуты (способ ЖХ А); и 3-[[4-[(2R)-2-[[3-[2-(*tert*-бутоксикарбониламино)этил]циклобутил]амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота (гидрохлоридная соль) (315,4 мг, 28%) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,52-8,43 (m, 1H), 8,14 (ddd, J=9,2, 5,2, 1,6 Гц, 2H), 7,70 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,78 (q, J=5,3 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,31 (d, J=12,6 Гц, 1H), 4,21-4,07 (m, 1H), 4,03 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,95-3,80 (m, 1H), 3,75-3,55 (m, 1H), 2,96-2,77 (m, 2H), 2,41-2,29 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 2,00 (d, J=12,4 Гц, 6H), 1,73-1,60 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,93 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 709,3509, эксперимент 610,5 (M+1-Вос)⁺; время удерживания: 1,4 минуты (способ ЖХ А).

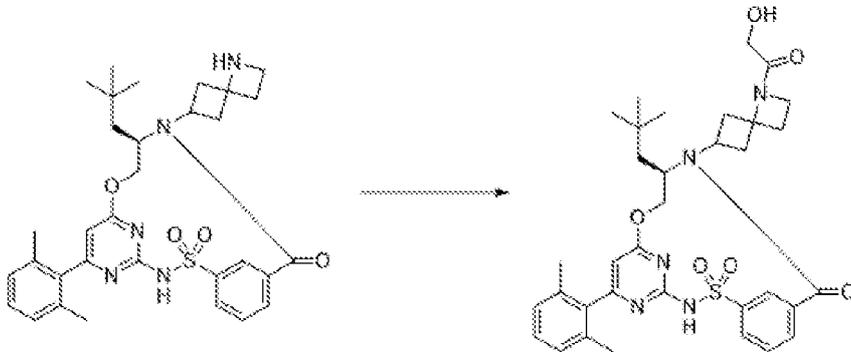
Стадия 2: (11R)-12-(1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00512] В реакционной пробирке растворяли 3-[[4-[(2R)-2-[(1-*tert*-бутоксикарбонил-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (106 мг, 0,1396 ммоль) в ДМФА (4,9 мл) совместно с 4-метилморфолином (31 мкл, 0,2820 ммоль) и охлаждали до 0°C. В реакционную смесь добавляли 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (24,6 мг, 0,1401 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 0°C на 1,5 часа, затем добавляли дополнительную порцию 4-метилморфолина (15,5 мкл, 0,1410 ммоль). Оставляли реакционную смесь нагреваться до к.т. и перемешивали при указанной температуре в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь до трети объема, затем разделяли в этилацетате и 0,5 н. растворе HCl. Отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха. Очищали неочищенное вещество путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния с градиентом 20-100% смесей этилацетат/гексаны. Выделяли продукт в виде белого твердого вещества. (11R)-12-(1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (45,5 мг, 55%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,67 (t, J=1,9 Гц, 1H), 7,94 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,85 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,59 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,42 (dd, J=10,6, 4,2 Гц, 1H), 4,18-4,01 (m, 1H), 3,91-3,77 (m, 4H), 3,03 (s, 2H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,47 (dt, J=10,4, 6,4 Гц, 1H), 2,41-2,31 (m, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,71 (dd, J=15,1, 8,3 Гц, 2H), 1,31-1,20 (m, 1H), 0,58 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 589,2723, эксперимент 590,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,04 минуты (способ ЖХ

A).

Стадия 3: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[1-(2-гидроксиацетил)-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 146)

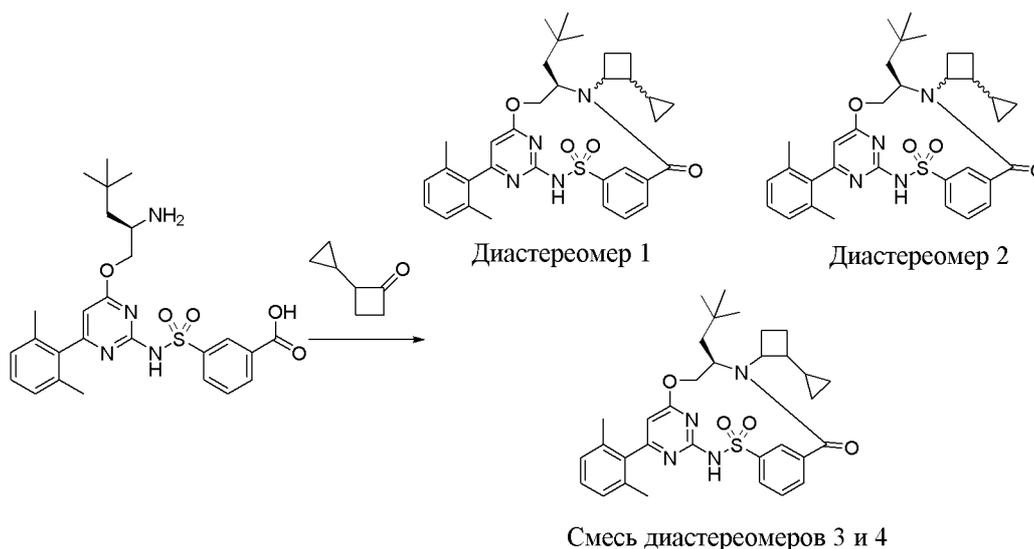


[00513] В реакционной пробирке смешивали трет-бутил-6-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-1-азаспиро[3.3]гептан-1-карбоксилат (43 мг, 0,07291 ммоль) и диизопропилэтиламино (37,5 мкл, 0,2153 ммоль) в метиленхлориде (900 мкл). Охлаждали реакционную смесь до -10°C, затем добавляли 2-бензилоксиацетилхлорид (11,3 мкл, 0,07161 ммоль). Оставляли реакционную смесь нагреваться до 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 30 минут выпаривали реакционную смесь досуха, затем разбавляли этилацетатом, после этого промывали 1н. HCl (3x) и нас. раствором NaCl. Отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Использовали неочищенное вещество на следующей стадии без дополнительной очистки. В реакционной пробирке растворяли (11R)-12-[1-(2-бензилоксиацетил)-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (49,3 мг, 92%) в метаноле (1,5 мл) в смеси с 1 каплей воды. Барботировали реакционную смесь азотом, затем добавляли палладий (60 мг, 10% (масс./масс.), 0,05638 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь через Целит и выпаривали досуха. Очищали неочищенное вещество путем колоночной хроматографии на силикагеле с градиентом 0-10% смесей MeOH/ДХМ. Дополнительно очищали выделенный продукт путем препаративной ВЭЖХ с получением продукта в виде беловатого твердого вещества. (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[1-(2-гидроксиацетил)-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (13,1 мг, 25%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,63 (d, J= 37,3 Гц, 1H), 8,03 (dt, J= 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (dt, J= 19,2, 7,5 Гц, 2H), 7,27 (t, J= 7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J= 7,7 Гц, 2H), 6,26 (d, J= 12,6 Гц, 1H), 4,60-4,43 (m, 2H), 4,11 (t, J= 7,6 Гц, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,83-3,74 (m,

1H), 2,67-2,44 (m, 4H), 2,20 (s, 2H), 1,55 (d, J= 15,1 Гц, 2H), 1,37 (s, 2H), 1,29 (s, 3H), 0,94-0,79 (m, 3H), 0,60 (d, J= 3,2 Гц, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 647,2778, эксперимент 648,3 (M+1)⁺ (способ ЖХ А).

Пример 119: Получение соединения 147, соединения 148 и соединения 149

Стадия 1: (11R)-12-(2-циклопропилциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, диастереомер 1 (соединение 147), (11R)-12-(2-циклопропилциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, диастереомер 2 (соединение 148), и (11R)-12-(2-циклопропилциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, смесь диастереомеров 3 и 4 (соединение 149)

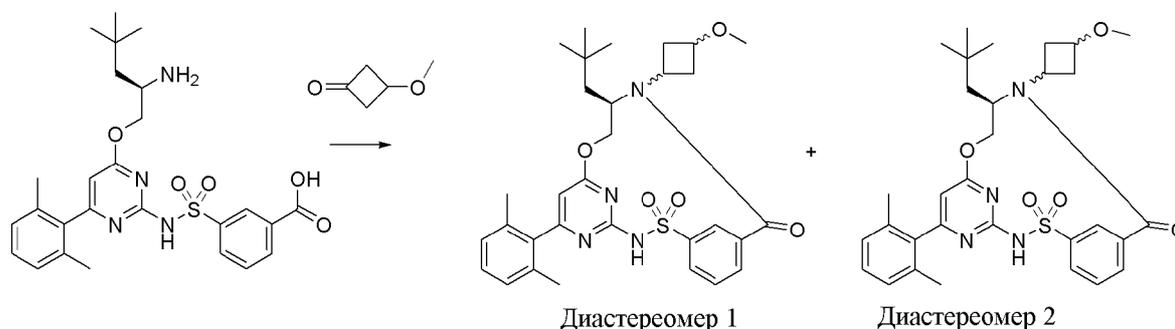


[00514] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (70 мг, 0,1275 ммоль) с 2-циклопропилциклобутановой кислотой (18 мг, 0,1634 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут в ДХМ (0,5 мл). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия и перемешивали реакционную смесь еще 20 минут. Добавляли дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (80 мг, 0,3775 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 4 часа при комнатной температуре. Затем разделяли реакционную смесь в 1M HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 3x этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли полученное неочищенное вещество в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением продукта восстановительного аминирования в виде белого твердого вещества.

[00515] Смешивали полученный выше продукт с CDMT (25 мг, 0,1424 ммоль) в ДМФА (10 мл) и через шприц добавляли N-метилморфолин (45 мкл, 0,4093 ммоль). После перемешивания в течение указанного периода времени при комнатной температуре концентрировали реакционную смесь до объема менее 1 мл на роторном испарителе, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% АСН в воде, модификатор HCl, цикл 30 минут) с получением 4 стереоизомеров в качестве продуктов, которые выделяли в виде отдельных диастереомеров, при этом два из них выделяли в виде диастереомерной пары: диастереомер 1, (11R)-12-(2-циклопропилциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (1,5 мг, 2%), ИЭР-МС m/z расчет 588,27704, эксперимент 589,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,06 минуты; способ ЖХ А; и диастереомер 2, (11R)-12-(2-циклопропилциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (1,5 мг, 2%), ИЭР-МС m/z расчет 588,27704, эксперимент 589,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,1 минуты; способ ЖХ А; и смесь диастереомеров 3 и 4, (11R)-12-(2-циклопропилциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион, ИЭР-МС m/z расчет 588,27704, эксперимент 589,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,13 минуты; способ ЖХ А.

Пример 120: Получение соединения 150 и соединения 151

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(3-метоксициклобутил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, диастереомер 1 (соединение 150), и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(3-метоксициклобутил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, диастереомер 2 (соединение 151)

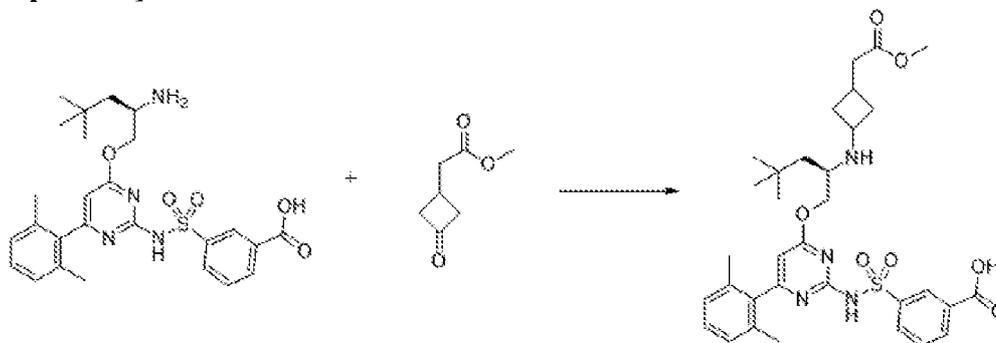


[00516] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (75 мг, 0,1207 ммоль) и 3-метоксициклобутанон (18 мг, 0,1798 ммоль) и перемешивали в дихлорметане (3 мл) в течение 5 минут в виде суспензии. Добавляли одну порцию

триацетоксиборгидрида натрия (натриевая соль) (77 мг, 0,3633 ммоль). Получали полупрозрачную реакционную смесь. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа добавляли еще одну порцию триацетоксиборгидрида натрия (натриевая соль) (40 мг, 0,1887 ммоль). Оставляли реакционную смесь перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Затем разбавляли реакционную смесь EtOAc (10 мл) и промывали 1 М водной HCl (1 × 10 мл) и солевым раствором (1 × 10 мл). Сушили органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Растворяли NATU (92 мг, 0,2420 ммоль) в ДМФА (6 мл) и после этого добавляли DIEA (100 мкл, 0,5741 ммоль). К неочищенному промежуточному соединению, полученному выше, добавляли указанный прозрачный желтый раствор. Оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре на ночь. Очищали неочищенное вещество путем обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Luna C₁₈ (2) (50 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Phenomenex (№ партии: 00B-4252-P0-AX) с двойным градиентом 10-99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты. Подвижная фаза А=вода (5 мМ кислотный модификатор HCl). Подвижная фаза В=ацетонитрил. Расход=35 мл/мин, объем пробы=950 мкл, и температура колонки=25°C. Использовали данные, полученные в УФ-области при 254 нм, для сбора фракций и выделяли два изомера: получали диастереомер 1, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(3-метоксициклобутил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (5,9 мг, 8%). ИЭР-МС m/z расчет 578,2563, эксперимент 579,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,84 минуты (способ ЖХ А); и диастереомер 2, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(3-метоксициклобутил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (4,8 мг, 7%). ИЭР-МС m/z расчет 578,2563, эксперимент 579,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,85 минуты. (Способ ЖХ А).

Пример 121: Получение соединения 152 и соединения 153

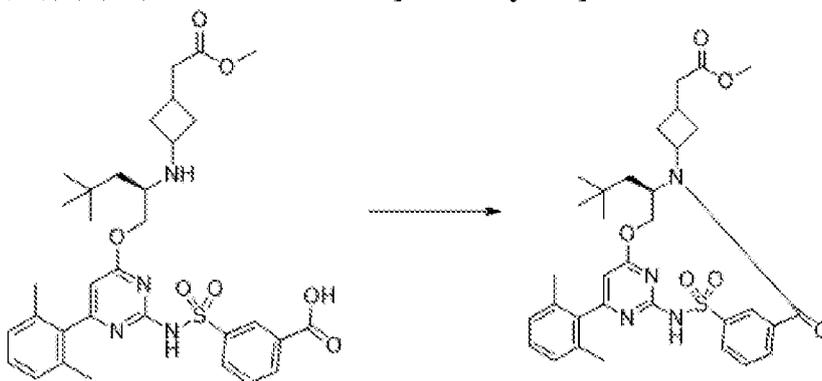
Стадия 1: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[[3-(2-метокси-2-оксоэтил)циклобутил]амино]-4,4-диметилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00517] Растворяли 3-[[4-[(2R)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (274,54 мг, 0,5 ммоль) в ДХМ (4 мл) и добавляли метил-2-(3-оксоциклобутил)ацетат

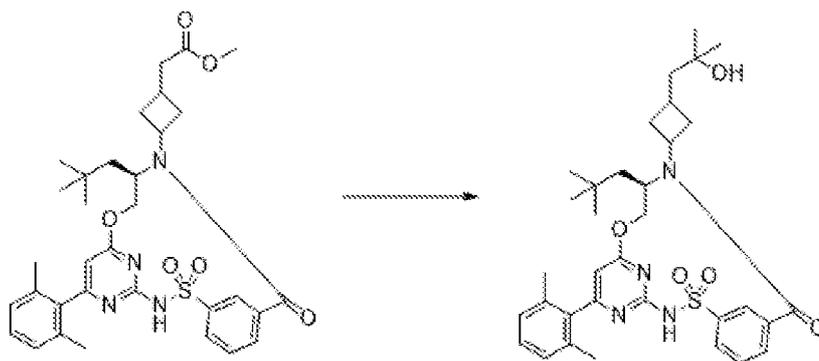
(142,15 мг, 1,0000 ммоль). Перемешивали смесь в течение 0,5 часа, затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (317,91 мг, 1,5000 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 дней. Очищали смесь непосредственно путем хроматографии на силикагеле (24 г, элюент ДХМ-МеОН, градиент от 100:0 до 92:8) с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[[3-(2-метокси-2-оксоэтил)циклобутил]амино]-4,4-диметилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (165 мг, 51%); ИЭР-МС m/z расчет 638,2774, эксперимент 639,6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; время удерживания: 2,62 минуты (способ ЖХ Т).

Стадия 2: метил-2-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]ацетат



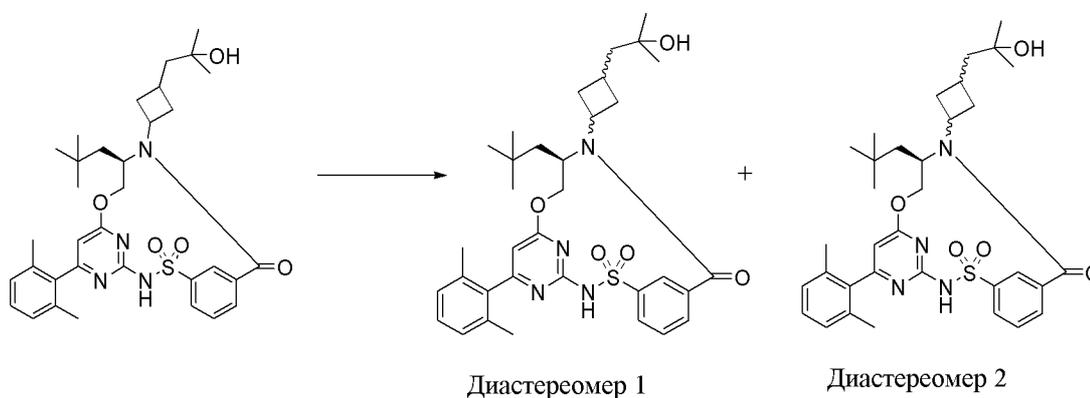
[00518] Растворили 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[[3-(2-метокси-2-оксоэтил)циклобутил]амино]-4,4-диметилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (150 мг, 0,2348 ммоль) и COMU (121 мг, 0,2825 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл), затем добавляли DIPEA (148,40 мг, 0,2 мл, 1,1482 ммоль) и перемешивали раствор в течение 18 часов. Разбавляли смесь EtOAc (25 мл), экстрагировали HCl (1M, 2×5 мл), затем насыщенным водным бикарбонатом натрия (5 мл) и соевым раствором (5 мл). Сушили органическую фазу над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали путем хроматографии на силикагеле, элюент ДХМ-МеОН, градиент от 100:0 до 90:10, с получением метил-2-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]ацетата (121 мг, 79%) в виде белого твердого вещества; ИЭР-МС m/z расчет 620,2669, эксперимент 621,7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; время удерживания: 3,52 минуты, способ ЖХ Т.

Стадия 3: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-(2-гидрокси-2-метилпропил)циклобутил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00519] В перемешиваемый раствор метил-2-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]ацетата (50 мг, 0,0805 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) добавляли MeMgBr в смеси ТГФ:толуол (1:3) (0,5750 мл, 1,4 М, 0,8050 ммоль) и перемешивали полученный раствор в течение 1 часа. Гасили реакцию насыщенным водным хлоридом аммония (1 мл), экстрагировали EtOAc (2 \times 3 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-(2-гидрокси-2-метилпропил)циклобутил]-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (21,8 мг, 42%); ИЭР-МС m/z расчет 620,3032, эксперимент 621,5 (M+H)⁺; время удерживания: 2,57 минуты, способ ЖХ W.

Стадия 4: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-(2-гидрокси-2-метилпропил)циклобутил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион, диастереомер 1 (соединение 152), и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-(2-гидрокси-2-метилпропил)циклобутил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион, диастереомер 2 (соединение 153)

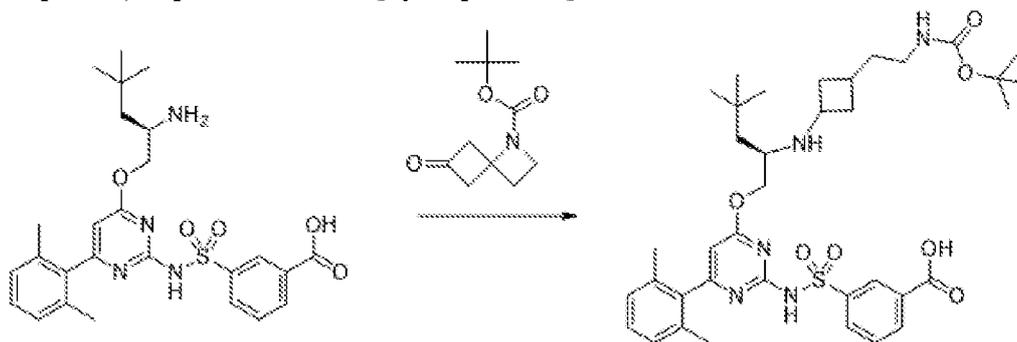


[00520] Разделяли (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-(2-гидрокси-2-метилпропил)циклобутил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (22 мг, 0,03544 ммоль) (1:1 изомерная смесь) путем СФХ на колонке Phenomenex LUX-4

(250×10 мм), 5 мкм, при 40°C; подвижная фаза: 32% MeOH (без модификатора), 68% CO₂; расход: 10 мл/мин; концентрация: 24 мг/мл в MeOH (без модификатора); объем пробы: 70 мкл; давление: 148 бар (14,8 МПа); длина волны: 210 нм. Для каждого соединения выпаривали растворители. Переносили остаток в пробирку при помощи смеси ДХМ/гексаны. Выпаривание приводило к получению отдельного изомера в виде беловатого твердого вещества: диастереомер 1, пик СФХ 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-(2-гидрокси-2-метилпропил)циклобутил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (5,4 мг, 49%). ИЭР-МС m/z расчет 620,3032, эксперимент 621,28 (M+1)⁺; время удерживания: 1,83 минуты (способ ЖХ А); и диастереомер 2, пик СФХ 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-(2-гидрокси-2-метилпропил)циклобутил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (6,7 мг, 61%). ИЭР-МС m/z расчет 620,3032, эксперимент 621,28 (M+1)⁺; время удерживания: 1,82 минуты (способ ЖХ А).

Пример 122: Получение соединения 154 и соединения 155

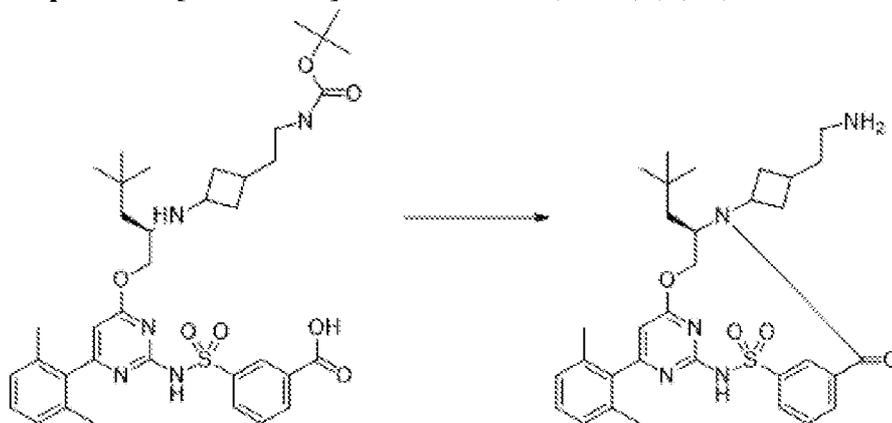
Стадия 1: 3-[[4-[(2R)-2-[[3-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этил]циклобутил]амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00521] В реакционной пробирке смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (800 мг, 1,457 ммоль) с *трет*-бутил-6-оксо-1-азаспиро[3.3]гептан-1-карбоксилатом (308 мг, 1,458 ммоль) в метиленхлориде (5,2 мл). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 15 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (618 мг, 2,916 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1,5 часа, затем разделяли в этилацетате и 1н. HCl. Экстрагировали реакционную смесь этилацетатом (3х) и промывали органический слой нас. раствором NaCl. Отделяли органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Очищали неочищенное вещество путем обращенно-фазовой хроматографии с градиентом 20-100% смесей вода/ACN. Подщелачивали фракции продукта, добавляя триэтиламин, затем выпаривали досуха. Разделяли остаток в этилацетате и 1н. HCl. Экстрагировали водный слой этилацетатом. Промывали объединенные органические слои нас. раствором NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

выпаривали досуха с получением двух продуктов в виде белых твердых веществ: 3-[[4-[(2R)-2-[(1-*трет*-бутоксикарбонил-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота (гидрохлоридная соль) (108 мг, 10%) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,47 (t, J=1,8 Гц, 1H), 8,14 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,42-4,18 (m, 1H), 4,23-4,03 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 3H), 2,36-2,18 (m, 5H), 2,19-2,08 (m, 3H), 1,40 (s, 7H), 1,35 (s, 9H), 0,93 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 707,33527, эксперимент 708,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,93 минуты (способ ЖХ А); и 3-[[4-[(2R)-2-[[3-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этил]циклобутил]амино]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота (гидрохлоридная соль) (315,4 мг, 28%), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,52-8,43 (m, 1H), 8,14 (ddd, J=9,2, 5,2, 1,6 Гц, 2H), 7,70 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,78 (q, J=5,3 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,31 (d, J=12,6 Гц, 1H), 4,21-4,07 (m, 1H), 4,03 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,95-3,80 (m, 1H), 3,75-3,55 (m, 1H), 2,96-2,77 (m, 2H), 2,41-2,29 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 2,00 (d, J=12,4 Гц, 6H), 1,73-1,60 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,93 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 709,3509, эксперимент 710,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,4 минуты (способ ЖХ А).

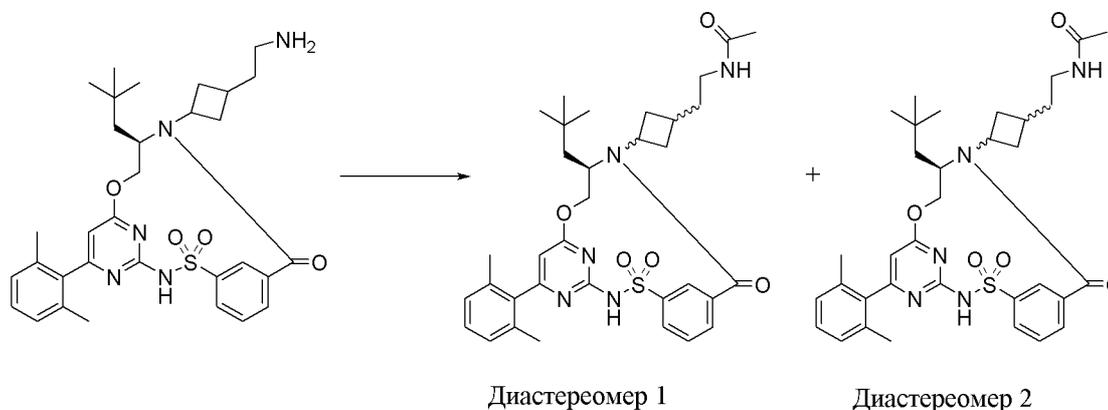
Стадия 2: (11R)-12-[3-(2-аминоэтил)циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00522] В реакционной пробирке растворяли 3-[[4-[(2R)-2-[[3-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этил]циклобутил]амино]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (298,6 мг, 0,3841 ммоль) в диметилформамиде (13,5 мл) совместно с 4-метилморфолином (85,3 мкл, 0,7759 ммоль) и охлаждали до 0°C. В реакционную смесь добавляли 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (67,7 мг, 0,3856 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 0°C на 1,5 часа, затем добавляли дополнительную порцию 4-метилморфолина (42,65 мкл, 0,3879 ммоль). Оставляли реакционную смесь нагреваться до к.т. и перемешивали при указанной температуре в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь до трети объема, затем разделяли в этилацетате и 0,5н. растворе HCl.

Отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха. Очищали неочищенное вещество путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния с градиентом 20-80% смесей этилацетат/гексаны. Выделяли промежуточное соединение, *трет*-бутил-N-[2-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]этил]карбамат (162,8 мг, 61%), в виде белого твердого вещества, которое затем растворяли в метиленхлориде (1 мл) совместно с HCl (118 мкл, 4 М, 0,4720 ммоль) (4М в диоксане) и перемешивали при к.т. в течение 5 часов. Выпаривали реакционную смесь досуха в вакууме с получением (11R)-12-[3-(2-аминоэтил)циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (131,1 мг, 54%); ИЭР-МС m/z расчет 591,2879, эксперимент 592,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,51 минуты (способ ЖХ D).

Стадия 3: N-(2-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]циклобутил}этил)ацетамид, диастереомер 1 (соединение 154), и N-(2-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]циклобутил}этил)ацетамид, диастереомер 2 (соединение 155)

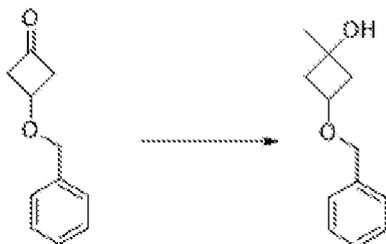


[00523] В реакционной пробирке смешивали (11R)-12-[3-(2-аминоэтил)циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (80 мг, 0,1133 ммоль) с диизопропилэтиламином (65,2 мкл, 0,3743 ммоль) в метиленхлориде (0,5 мл). В реакционную смесь добавляли ацетилхлорид (13,3 мкл, 0,1871 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 12 часов. Выпаривали реакционную смесь досуха, затем разбавляли этилацетатом, после этого промывали 1н. HCl (3x) и насыщенным раствором NaCl. Отделяли органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Очищали неочищенное вещество путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом 20-80% смесей

ACN/вода с модификатором HCl с получением двух изомеров: диастереомер 1, N-(2-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]циклобутил}этил)ацетамид (49,4 мг, 69%); ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,56 (t, J=1,8 Гц, 1H), 8,02 (dt, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,80-7,58 (m, 2H), 7,27 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,27 (dd, J=10,7, 4,4 Гц, 1H), 4,41-4,05 (m, 2H), 3,83 (dq, J=12,2, 5,0 Гц, 1H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,22-3,10 (m, 3H), 2,58-2,33 (m, 1H), 2,27-1,99 (m, 7H), 1,96 (s, 4H), 1,79 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,65 (dd, J=15,3, 8,0 Гц, 1H), 1,52 (d, J=15,0 Гц, 1H), 0,58 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 633,29846, эксперимент 634,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,62 минуты (способ ЖХ А); и диастереомер 2, N-(2-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]циклобутил}этил)ацетамид (23 мг, 32%); ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,56 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,02 (dt, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 7,71 (s, 0H), 7,69 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,27 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,29 (dd, J=10,7, 4,4 Гц, 1H), 4,25 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,93 (p, J=8,8 Гц, 1H), 3,81 (ddd, J=11,8, 7,8, 4,3 Гц, 1H), 3,17 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,79 (dq, J=34,8, 9,6 Гц, 2H), 2,49-2,30 (m, 2H), 2,18-2,02 (m, J=8,0, 7,4 Гц, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,94 (s, 1H), 1,80 (d, J=7,2 Гц, 1H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,51 (d, J=15,1 Гц, 1H), 0,59 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 633,29846, эксперимент 634,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,66 минуты (способ ЖХ А).

Пример 123: Получение соединения 156 и соединения 157

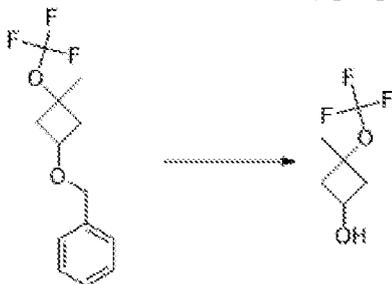
Стадия 1: 3-бензилокси-1-метилциклобутанол



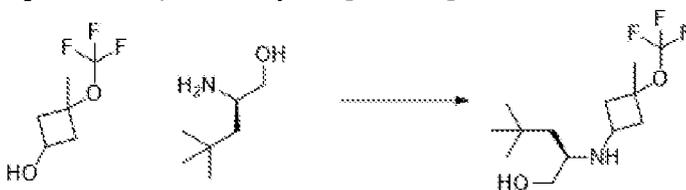
[00524] Растворяли 3-бензилоксициклобутанон (503 мг, 2,8545 ммоль) в диэтиловом эфире (1,4 мл), затем по каплям добавляли 3М бромид метилмагния в диэтиловом эфире (1,40 мл, 3 М, 4,2000 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение часа, затем охлаждали до 0°C и гасили реакцию хлоридом аммония (5 мл). Разбавляли смесь EtOAc (5 мл) и разделяли слои. Экстрагировали водный слой EtOAc (2×5 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали. Наносили остаток в сухом виде в силикагель и очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-30% смесей EtOAc в гексанах с получением 3-бензилокси-1-метилциклобутанола (283 мг, 46%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,40-7,24 (m, 5H), 4,40-4,29 (m, 2H), 2,33-2,12 (m, 2H), 2,02-1,84 (m, 2H), 1,15 (s, 3H). Пик диастереомера: 1,28 (s, 3H)

Стадия 2: [3-метил-3-(трифторметокси)циклобутокси]метилбензол

[00525] Растворили 3-бензилокси-1-метилциклобутанол (9,23 г, 48,009 ммоль) в этилацетате (325 мл), затем добавляли трифлат серебра (37,05 г, 144,20 ммоль), Selectfluor (25,61 г, 72,292 ммоль) и фторид калия (11,02 г, 189,68 ммоль). Продували сосуд азотом и добавляли 2-фторпиридин (14,100 г, 12,5 мл, 145,23 ммоль) и трифторметилтриметилсилан (20,683 г, 21,5 мл, 145,46 ммоль). Оставляли смесь перемешиваться на 3 дня при комнатной температуре в атмосфере азота. Фильтровали смесь через подложку с Целитом и наносили в сухом виде в силикагель и очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием 0-30% смесей этилацетата в гексанах. Собирали соответствующие фракции с получением [3-метил-3-(трифторметокси)циклобутокси]метилбензола (2,58 г, 19%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 7,47-7,16 (m, 5H), 4,43 (s, 2H), 3,77 (p, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,49 (d, $J=6,3$ Гц, 4H), 1,50 (s, 3H). Примечание: Пик при 5,30 относится к ДХМ

Стадия 3: 3-метил-3-(трифторметокси)циклобутанол

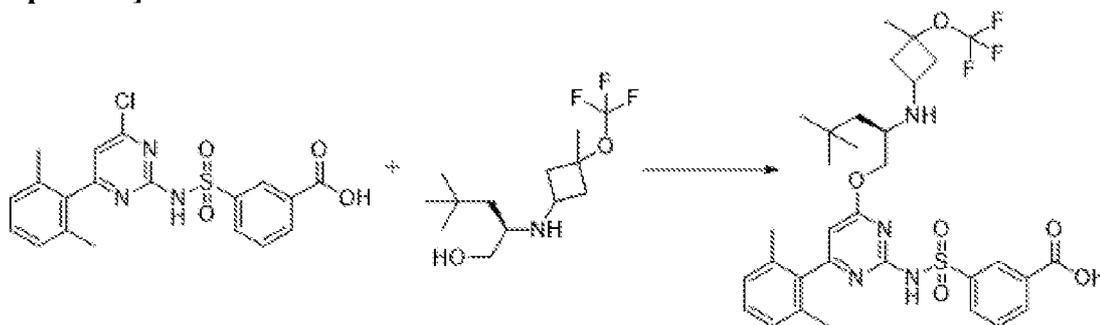
[00526] Растворили [3-метил-3-(трифторметокси)циклобутокси]метилбензол (635 мг, 2,4399 ммоль) в метилацетате (15,875 мл) и добавляли Pd/C (683 мг, 10% (масс./масс.), 0,6418 ммоль). Помещали реакционную смесь в атмосферу водорода (баллон) и оставляли перемешиваться на 48 часов. Добавляли целит и отфильтровывали твердые вещества, и промывали диэтиловым эфиром. Концентрировали фильтрат с получением 3-метил-3-(трифторметокси)циклобутанола (364,5 мг, 79%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 4,04 (p, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,67-2,49 (m, 2H), 2,49-2,32 (m, 2H), 1,87 (ушир.s, 1H), 1,55-1,42 (m, 3H).

Стадия 4: (2R)-4,4-диметил-2-[[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]амино]пентан-1-ол

[00527] В раствор 3-метил-3-(трифторметокси)циклобутанола (432 мг, 2,5392

ммоль) и пиридина (606,36 мг, 0,62 мл, 7,6657 ммоль) в безводном ДХМ (4 мл) добавляли трифторметилсульфонил-трифторметансульфонат (1,0804 мг, 0,73 мл, 3,8293 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 часов. Анализ ТСХ показывал израсходование исходного вещества. Разбавляли реакционную смесь гексаном (40 мл) и промывали 1 н. HCl (20 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Сушили раствор над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением трифлата, который использовали для взаимодействия на следующей стадии без очистки. Суспендировали (2R)-2-амино-4,4-диметилпентан-1-ол (гидрохлоридная соль) (518 мг, 3,0893 ммоль) в ДХМ (30 мл) и 2 н. растворе карбоната натрия (30 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой ДХМ (2×30 мл). Объединяли органические слои и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Смешивали остаток с неочищенным трифлатом и растворяли в ACN (10 мл). В реакционную смесь добавляли карбонат калия (1,77 г, 12,807 ммоль), затем нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Отфильтровали твердые вещества, после чего удаляли растворитель в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей метанола в ДХМ с получением (2R)-4,4-диметил-2-[[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]амино]-пентан-1-ола (401 мг, 56%) в виде желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 283,1759, эксперимент 284,2 (M+1)⁺; время удерживания: 3,67 минуты, 3,49 минуты (способ ЖХ S), диастереомерная смесь.

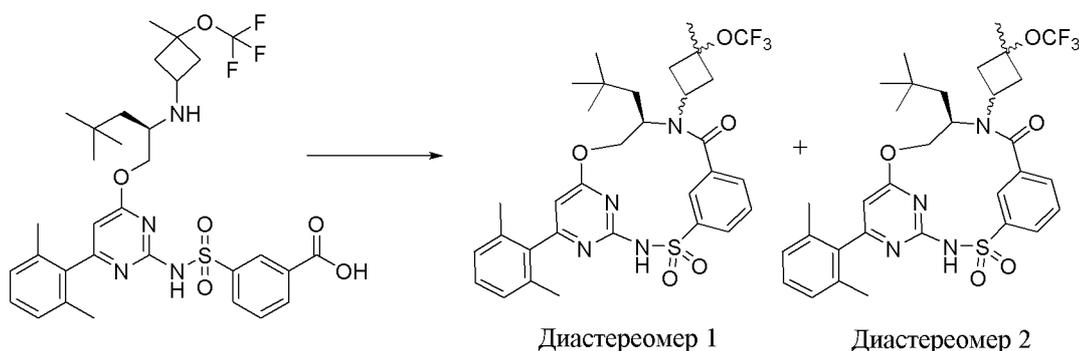
Стадия 5: **3-[[4-[(2R)-4,4-диметил-2-[[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]амино]пентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота**



[00528] В раствор (2R)-4,4-диметил-2-[[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]-амино]пентан-1-ола (401 мг, 1,415 ммоль) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (685 мг, 1,6393 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) добавляли *трет*-бутоксид натрия (689 мг, 7,1694 ммоль) при температуре окружающей среды. Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 часов, затем гасили реакцию 1 н. HCl (водная) (25 мл) и разбавляли хлороформом (25 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой хлороформом (2×25 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей метанола в ДХМ с получением 3-[[4-[(2R)-4,4-диметил-2-

[[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]-амино]пентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (897 мг, 72%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 664,2542, эксперимент 665,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 4,71 минуты, способ ЖХ S.

Стадия 6: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, диастереомер 1 (соединение 156), и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, диастереомер 2 (соединение 157)



[00529] В раствор 3-[[4-[(2R)-4,4-диметил-2-[[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]амино]пентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (897 мг, 1,0795 ммоль) и DIEA (1,1130 г, 1,5 мл, 8,6117 ммоль) в безводном ДМФА (15 мл) по каплям добавляли раствор НАТУ (839 мг, 2,2066 ммоль) в безводном ДМФА (15 мл). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Гасили реакцию водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% смесей ацетона в гексане с получением неочищенной смеси двух диастереомеров (~ 0,34 г). Дополнительно очищали неочищенный продукт путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием 0-100% смесей ацетонитрила в воде (забуференных 0,1% ТФУК) с получением: основного изомера, диастереомера 1 (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (94,4 мг, 13%) в виде белого порошка ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d 6) δ 8,49 (s, 1H), 7,94 (t, J=3,6 Гц, 1H), 7,70 (d, J=4,8 Гц, 2H), 7,26 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,11 (dd, J=10,7, 4,5 Гц, 1H), 4,35 (t, J=11,2 Гц, 1H), 4,26 (p, J=8,9 Гц, 1H), 3,87 (m, 1H, перекрывался с пиком воды), 3,26 (dd, J=13,8, 8,6 Гц, 1H), 3,18 (dd, J=13,9, 8,5 Гц, 1H), 2,69 (dd, J=13,7, 9,6 Гц, 2H), 2,23-1,79 (m, 6H), 1,73 (s, 3H), 1,54 (dd, J=15,3, 8,3 Гц, 1H),

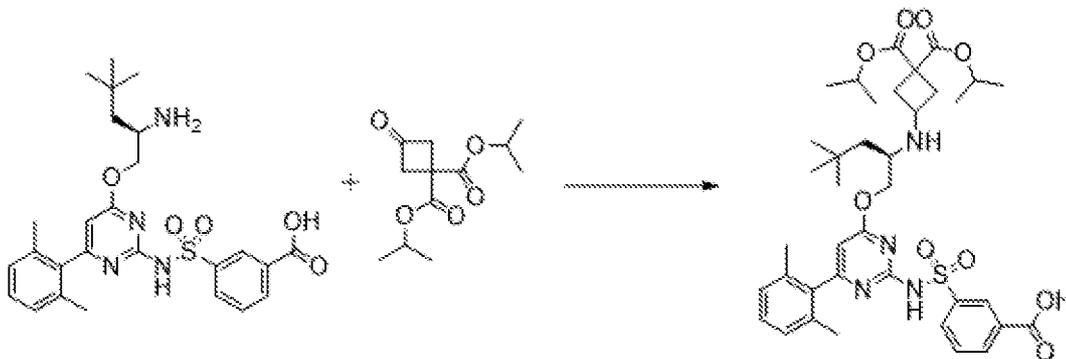
1,41 (d, J=15,0 Гц, 1H), 0,49 (s, 9H); ИЭР-МС m/z расчет 646,2437, эксперимент 647,6 (M+1)⁺; время удерживания: 3,26 минуты, способ ЖХ W; и неосновного изомера, диастереомера 2 (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропио)-12-[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-

тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (25,7 мг, 3%) в виде беловатого порошка. Очищали неосновной изомер во второй раз путем СФХ в следующих условиях: способ нормально-фазовой СФХ-МС на колонке OD-H (250×21,2 мм, размер частиц 5 мкм), реализуемой Chiral Technologies (№ партии: 14445) с двойным градиентом 5-25% подвижной фазы В за 14,5 минуты. Подвижная фаза А=СО₂. Подвижная фаза В=МеОН (20 мМ NH₃). Расход=50-80% МеОН [20 мМ NH₃] 40 мл/мин. объем пробы=переменный, и температура колонки=40°С, с получением чистого диастереомера 2 (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-метил-3-(трифторметокси)циклобутил]-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-

тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (14,8 мг, 57%) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,96 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,77 (d, J=16,7 Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 2,37 (s, 2H), 2,02 (s, 6H), 1,60 (d, J=8,7 Гц, 4H), 1,36 (s, 1H), 0,49 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 646,24365, эксперимент 647,0 (M+1)⁺; время удерживания: 2,18 минуты (способ ЖХ А).

Пример 124: Получение соединения 158

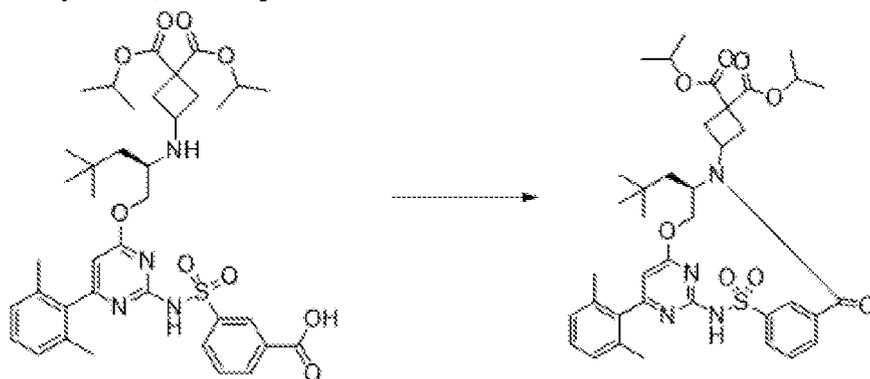
Стадия 1: 3-[[4-[(2R)-2-[[3,3-бис(изопропоксикарбонил)циклобутил]амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00530] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (1,824 г, 3,322 ммоль), безводный ДХМ (5 мл) и DIEA (0,63 мл, 3,617 ммоль). Перемешивали смесь практически до полного растворения. Добавляли уксусную кислоту (0,21 мл, 3,693 ммоль), а сразу за ней диизопропил-3-оксоциклобутан-1,1-дикарбоксилат (0,68 мл, 3,368 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 20 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,186 г, 5,596 ммоль) и перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли дополнительные порции диизопропил-3-оксоциклобутан-1,1-дикарбоксилата

(0,68 мл, 3,368 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (440 мг, 2,076 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 2 часа. Хранили смесь в морозильной камере при -20°C в течение ночи. Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры, охлаждали во льду и гасили реакцию, медленно добавляя 1н. водную HCl (50 мл). Добавляли EtOAc (30 мл) и солевой раствор (40 мл) и разделяли две фазы. Дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc (2×20 мл). Сушили объединенные экстракты над сульфатом натрия и выпаривали растворители. Разбавляли остаток диэтиловым эфиром (100 мл) и перемешивали полученную суспензию в течение 10 минут. Отфильтровывали продукт, промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением 3-[[4-[(2R)-2-[[3,3-бис(изопропоксикарбонил)циклобутил]амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (1,3 г, 50%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 738,32983, эксперимент 739,61 (M+1)⁺; время удерживания: 1,5 минуты (способ ЖХ А).

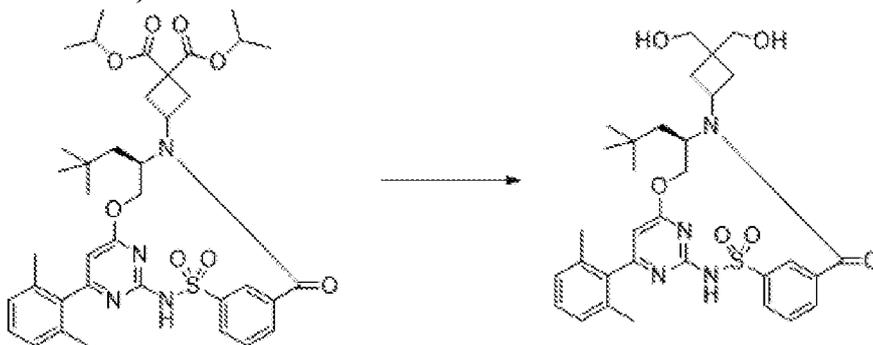
Стадия 2: 1,1-бис(пропан-2-ил)-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутан-1,1-дикарбоксилат



[00531] В 250 мл круглодонную колбу в атмосфере азота помещали COMU (1,60 г, 3,736 ммоль), безводный ДМФА (60 мл) и DIEA (1,5 мл, 8,612 ммоль). По каплям через шприц добавляли раствор 3-[[4-[(2R)-2-[[3,3-бис(изопропоксикарбонил)циклобутил]амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (1,3 г, 1,677 ммоль) (смесь, содержащая примерно 30% вещества) в безводном ДМФА (30 мл) в течение 5 минут. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 21 часа. Концентрировали реакционную смесь до трети объема и разбавляли этилацетатом (50 мл), 1н. водной HCl (40 мл) и солевым раствором (20 мл). Разделяли две фазы и дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc (2×15 мл). Сушили объединенные экстракты над сульфатом натрия и выпаривали растворители. Растворяли остаток в ДХМ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка) с использованием градиента смесей этилацетата (от 20 до 100% за 30 минут) в гексанах. Продукт элюировался примерно при 50-55% этилацетата. После выпаривания растирали остаток в смеси EtOAc/гексаны. Выпаривание растворителей приводило к получению 1,1-бис(пропан-2-

ил)-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутан-1,1-дикарбоксилата (244 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 720,3193, эксперимент 721,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,17 минуты (способ ЖХ А).

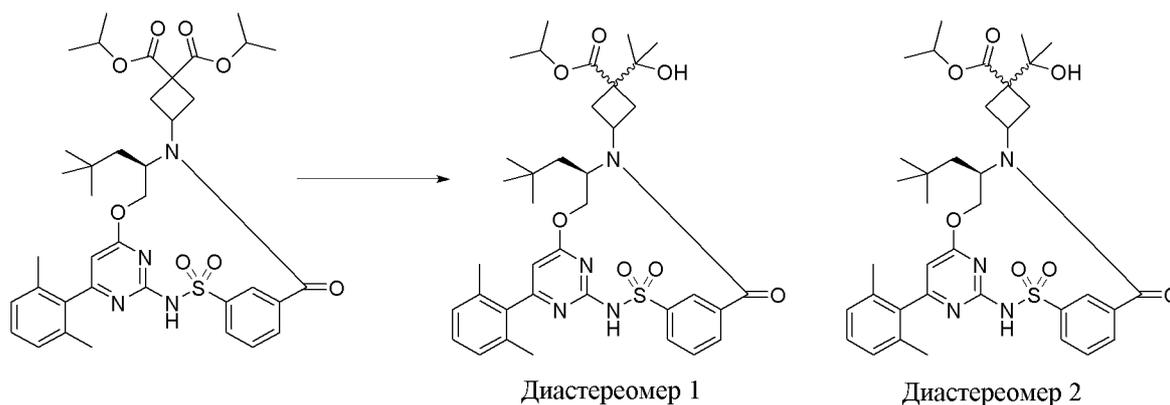
Стадия 3: (11R)-12-[3,3-бис(гидроксиметил)циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (соединение 158)



[00532] В 4 мл пробирку помещали 1,1-бис(пропан-2-ил)-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутан-1,1-дикарбоксилат (28 мг, 0,03884 ммоль), безводный ТГФ (0,5 мл). Охлаждали смесь на ледяной бане. По каплям добавляли LiNH₄ (0,29 мл, 2 М, 0,5800 ммоль) (2М в ТГФ). Перемешивали смесь на ледяной бане в течение 5 минут, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часа (6% конверсия). Перемешивали реакционную смесь при 70°C в течение 30 минут (полная конверсия). После охлаждения гасили реакцию, медленно добавляя уксусную кислоту (100 мкл) и метанол (100 мкл). Частично выпаривали растворители, барботируя азотом. Разбавляли оставшийся раствор ДМСО (1 мл). Проводили микрофильтование раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора. Выпаривание приводило к получению (11R)-12-[3,3-бис(гидроксиметил)циклобутил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона (20,3 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 608,26685, эксперимент 609,56 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,45 минуты (способ ЖХ А).

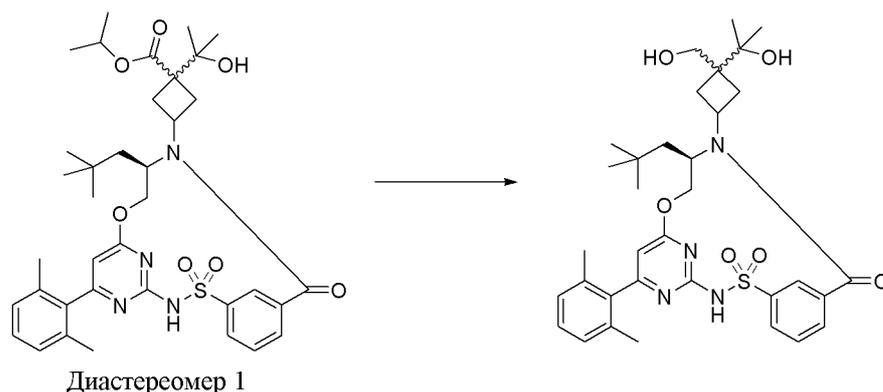
Пример 125: Получение соединения 159

Стадия 1: пропан-2-ил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]-1-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутан-1-карбоксилат, диастереомеры 1 и 2



[00533] В 4 мл пробирку в атмосфере азота помещали 1,1-бис(пропан-2-ил)-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутан-1,1-дикарбоксилат (31 мг, 0,04300 ммоль), безводный ТГФ (0,6 мл) и охлаждали раствор на ледяной бане. По каплям добавляли бром(метил)магний (0,08 мл, 3 М, 0,2400 ммоль) (3М раствор в диэтиловом эфире). Перемешивали реакционную смесь на ледяной бане в течение 5 минут, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Охлаждали смесь во льду и гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор хлорида аммония (2 мл). Экстрагировали продукт EtOAc (3 \times 2 мл). Сушили объединенные экстракты над сульфатом натрия и выпаривали растворители. Растворяли остаток в ДМСО (1 мл). Проводили микрофилтрование раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора, в результате чего происходило разделение двух изомеров до базовой линии. Собирали чистые фракции и выпаривали растворители с получением обоих изомеров: более полярный изомер, диастереомер 1, пропан-2-ил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]-1-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутан-1-карбоксилат (9 мг, 60%). ИЭР-МС m/z расчет 692,32434, эксперимент 693,29 (M+1)⁺; время удерживания: 1,86 минуты (способ ЖХ А); и менее полярный, диастереомер 2, пропан-2-ил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]-1-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутан-1-карбоксилат (7 мг, 47%). ИЭР-МС m/z расчет 692,32434, эксперимент 693,74 (M+1)⁺; время удерживания: 2,03 минуты (способ ЖХ А).

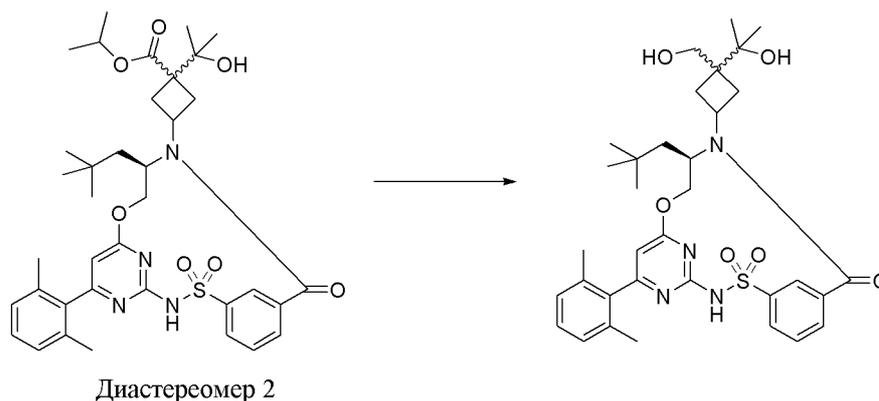
Стадия 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-(гидроксиметил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (соединение 159)



[00534] В 4 мл пробирку в атмосфере азота помещали пропан-2-ил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]-1-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутан-1-карбоксилат (9 мг, 0,01299 ммоль) (более полярный изомер) и безводный ТГФ (0,20 мл). Добавляли боргидрид лития (0,09 мл, 2 М, 0,1800 ммоль) (2 М в ТГФ) и перемешивали реакционную смесь при 70°C в течение 30 минут. После охлаждения гасили реакцию, медленно добавляя уксусную кислоту (100 мкл) и метанол (100 мкл). Частично выпаривали растворители, барботируя азотом. Разбавляли оставшийся раствор ДМСО (1 мл). Проводили микрофилтрование раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора. После выпаривания очищали продукт во второй раз с использованием более пологого градиента 0-50% за 10 минут и 50-60% за 20 минут MeCN в смеси вода/HCl. Выпаривание, растирание в смеси ДХМ/гексаны и снова выпаривание приводили к получению (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-(гидроксиметил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона (4,7 мг, 56%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 636,29816, эксперимент 637,58 (M+1)⁺; время удерживания: 1,65 минуты (способ ЖХ А).

Пример 126: Получение соединения 160

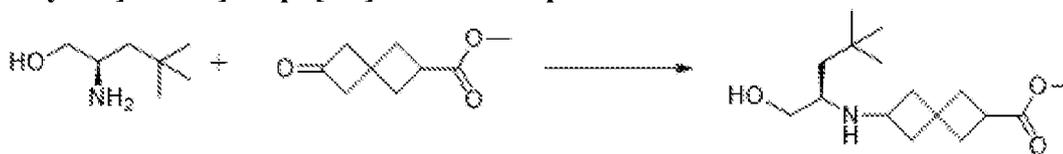
Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-(гидроксиметил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (соединение 160)



[00535] В 4 мл пробирку в атмосфере азота помещали пропан-2-ил-3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]-1-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутан-1-карбоксилат (7 мг, 0,01010 ммоль) (менее полярный изомер, диастереомер 2), безводный ТГФ (0,2 мл). По каплям добавляли боргидрид лития (0,09 мл, 2 М, 0,1800 ммоль) (2М в ТГФ) и перемешивали реакционную смесь при 70°С в течение 40 минут. После охлаждения гасили реакцию, медленно добавляя уксусную кислоту (100 мкл) и метанол (100 мкл). Частично выпаривали растворители, барботируя азотом. Разбавляли оставшийся раствор ДМСО (1 мл). Проводили микрофилترование раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора. Выпаривание приводило к получению (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-(гидроксиметил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона (3,2 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 636,29816, эксперимент 637,58 (M+1)⁺; время удерживания: 1,61 минуты (способ ЖХ А).

Пример 127: Получение соединения 161 и соединения 162

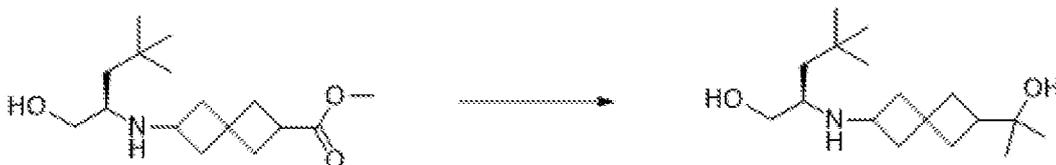
Стадия 1: метил-2-[[1(R)-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилат



[00536] В 500 мл круглодонную колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки, в атмосфере азота помещали метил-2-оксо-спиро[3.3]гептан-6-карбоксилат (12,18 г, 72,42 ммоль) и безводный ДХЭ (200 мл). Начали перемешивать и добавляли (2R)-2-амино-4,4-диметилпентан-1-ол (гидрохлоридная соль) (12,2 г, 72,76 ммоль). В суспензию добавляли DIEA (15 мл, 86,12 ммоль) и уксусную кислоту (4,8 мл, 84,41 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 5-10 минут (полное растворение). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (22,5 г, 106,2 ммоль) и

продолжали перемешивать при к.т. в течение 16 часов. Охлаждали реакционную смесь на ледяной бане (внутренняя температура 2°C) и гасили реакцию, медленно добавляя водную HCl (40 мл, 4 М, 160,0 ммоль), поддерживая температуру ниже 7°C. Медленно добавляли суспензию бикарбоната натрия (45 г, 535,7 ммоль) в воде (100 мл) (вспенивание), поддерживая температуру 10°C. Добавляли дополнительные порции воды (50 мл) и солевого раствора (50 мл) и перемешивали смесь до прекращения выделения газа (конечный pH=7-8). Разделяли две фазы и дополнительно экстрагировали водную фазу ДХМ (3×50 мл). Промывали объединенные экстракты солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали через подложку с Целитом. Выпаривание растворителей приводило к получению метил-2-[[1(1R)-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (21,08 г, 100%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 283,21475, эксперимент 284,12 (M+1)⁺; время удерживания: 0,88 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,77 (ушир.s, 1H), 5,23 (ушир.s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,54-3,42 (m, 2H), 3,31 (dd, J=11,8, 5,9 Гц, 1H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,73 (ушир.s, 1H), 2,40-1,95 (m, 8H), 1,39 (dd, J=14,4, 7,6 Гц, 1H), 1,25 (dd, J=14,4, 2,4 Гц, 1H), 0,89 (s, 9H).

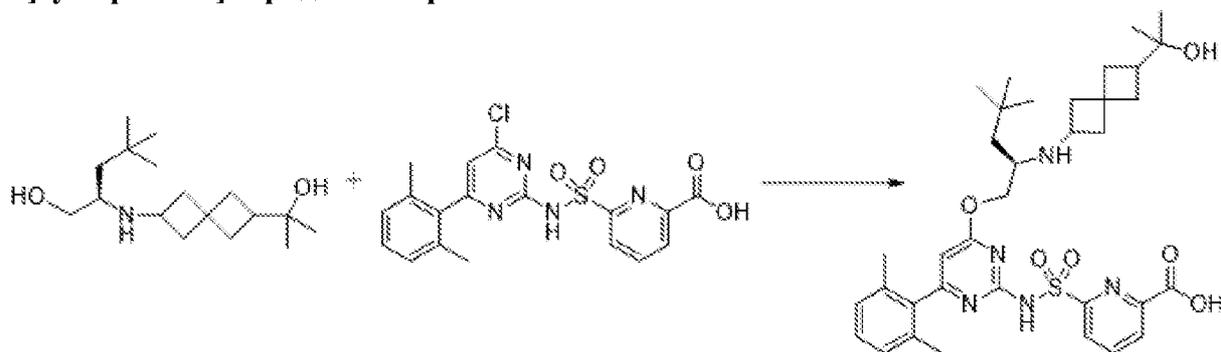
Стадия 2: (2R)-2-[[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)спиро[3.3]гептан-2-ил]амино]-4,4-диметилпентан-1-ол



[00537] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали метил-2-[[1(1R)-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилат (322 мг, 1,136 ммоль) и безводный ТГФ (7 мл). Охлаждали смесь на ледяной бане и по каплям через шприц добавляли MeMgBr (1,7 мл, 3 М, 5,100 ммоль) (3М в диэтиловом эфире) в течение 5 минут (выделение газа, видимое в начале добавления). После завершения добавления (прозрачный раствор) удаляли ледяную баню и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли дополнительное количество ТГФ (4 мл) для облегчения перемешивания. Через 30 минут добавляли дополнительную порцию MeMgBr (0,2 мл, 3 М, 0,6000 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 6 часов. Охлаждали реакционную смесь и обрабатывали насыщенным хлоридом аммония (50 мл), солевым раствором (30 мл) и EtOAc (40 мл). Разделяли две фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (3×30 мл). Промывали объединенные экстракты солевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали растворители с получением неочищенного (2R)-2-[[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)спиро[3.3]гептан-2-ил]амино]-4,4-диметилпентан-1-ола (288 мг, 89%) в виде бесцветной смолы. ИЭР-МС m/z расчет 283,25113, эксперимент 284,18 (M+1)⁺; время удерживания: 0,91 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 3: 6-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[[6-(1-гидрокси-1-

метилэтил)спиро[3.3]гептан-2-ил]амино]-4,4-диметилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-карбоновая кислота



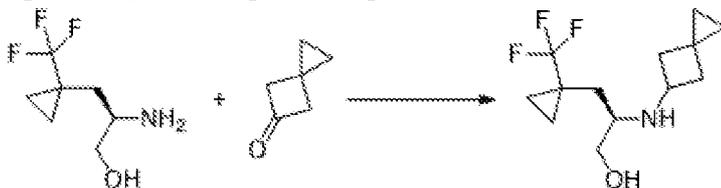
[00538] В 100 мл круглодонную колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки и подводом азота, помещали 6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-карбоновую кислоту (717 мг, 1,712 ммоль), (2R)-2-[[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)спиро[3.3]гептан-2-ил]амино]-4,4-диметилпентан-1-ол (501 мг, 1,768 ммоль) и безводный ТГФ (5 мл) (суспензия). Добавляли *трет*-бутоксид натрия (890 мг, 9,261 ммоль) (наблюдали небольшое выделение тепла). Добавляли дополнительную порцию ТГФ (4 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Добавляли дополнительную порцию *трет*-бутоксид натрия (489 мг, 5,088 ммоль) и перемешивали смесь еще 30 минут. Затем разделяли реакцию смесь в этилацетате (50 мл), 1М растворе HCl (50 мл) и солевом растворе (50 мл). Дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc (2×30 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали через подложку с Целитом и выпаривали досуха. Растирали остаток в смеси EtOAc/диэтиловый эфир (1:3, примерно 150 мл). Перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение ночи. Отфильтровывали твердое вещество и сушили с получением неочищенной 6-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-[[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)спиро[3.3]гептан-2-ил]амино]-4,4-диметилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-карбоновой кислоты (гидрохлоридная соль) (657 мг, 53%) в виде беловатого твердого вещества. Использовали неочищенное твердое вещество на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z* расчет 665,3247, эксперимент 666,37 (M+1)⁺; время удерживания: 1,32 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 4: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,18,19-пентаазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион, диастереомер 1 (соединение 161), и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,18,19-пентаазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион, диастереомер 2 (соединение 162)

гидроксипропан-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,18,19-пентаазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (90 мг, 29%), ИЭР-МС m/z расчет 647,31415, эксперимент 648,31 (M+1)⁺; время удерживания: 1,88 минуты (способ ЖХ А); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,34-11,83 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,27 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,68-5,52 (m, 1H), 4,09 (t, J=10,6 Гц, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,90 (p, J=8,8 Гц, 1H), 3,58-3,46 (m, 1H), 3,07 (t, J=9,6 Гц, 1H), 2,98 (t, J=9,8 Гц, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,24-1,86 (m, 11H), 1,81 (td, J=7,8, 4,0 Гц, 1H), 1,59 (dd, J=15,1, 8,3 Гц, 1H), 1,44-1,35 (m, 1H), 0,97 (s, 6H), 0,50 (s, 9H).

Пример 128: Получение соединения 163

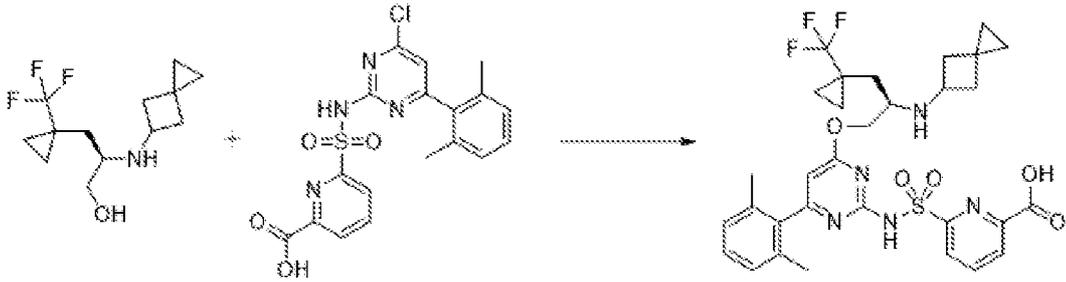
Стадия 1: (2R)-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ол



[00540] В перемешиваемую молочную эмульсию (2R)-2-амино-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ола (гидрохлоридная соль) (600 мг, 2,732 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтане (15 мл) добавляли раствор спиро[2.3]гексан-5-она (330 мг, 3,433 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтане (3 мл), затем добавляли ледяную уксусную кислоту (200 мкл, 3,517 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Перемешивали смесь в течение 30 минут, затем добавляли твердый триацетоксиборгидрид натрия (2,22 г, 10,47 ммоль) 3 партиями (равные количества) с 2-минутными интервалами. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи (13 часов). Охлаждали суспензию на бане лед-вода и гасили реакцию, медленно добавляя водную хлороводородную кислоту (6 мл, 2,0 М, 12,00 ммоль), доводя pH примерно до 1,0. Перемешивали эмульсию (без прозрачных фаз) в течение 20 минут. Подщелачивали полученную охлажденную (на ледяной бане) суспензию, медленно добавляя карбонат натрия (1,50 г, 14,15 ммоль) (Осторожно! сильное вспенивание), доводя pH примерно до 10. Разделяли гетерогенные фазы и экстрагировали водный слой метиленхлоридом (2×40 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (2R)-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ола (698 мг, 97%) в виде прозрачного густого маслянистого вещества, которое отверждалось за ночь. ИЭР-МС m/z расчет 263,1497, эксперимент 264,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,91 минуты; способ ЖХ А, ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,48 (p, J=7,4 Гц, 1H), 3,39 (dd, J=10,6, 4,6 Гц, 1H), 3,28 (dd, J=10,8, 5,2 Гц, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,24-2,04 (m, 2H), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,78-1,61 (m, 1H), 1,52 (dd, J=14,9, 7,1 Гц, 1H), 1,00-0,72 (m, 4H), 0,41 (dd, J=9,0, 6,2 Гц, 2H), 0,33 (dd, J=8,8, 5,9 Гц, 2H).

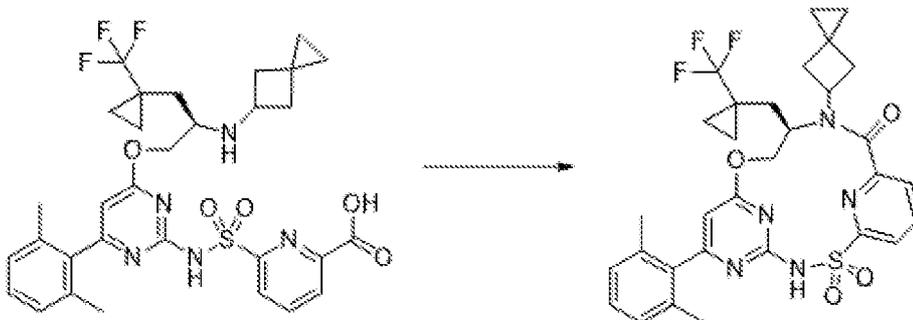
Стадия 2: 6-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиримидин-2-ил]сульфамойл]пиридин-2-

карбоновая кислота



[00541] В раствор (2R)-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ола (4,0 г, 15,19 ммоль) и 6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]пиридин-2-карбоновой кислоты (5,26 г, 12,56 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (60 мл) по частям добавляли *трет*-бутоксид натрия (4,4 г, 45,78 ммоль), поддерживая температуру реакционной смеси <40°C. Добавление проходило с выделением тепла, контролировали температуру реакционной смеси при помощи скорости добавления основания. Перемешивали реакционную смесь в течение 90 минут при комнатной температуре - оставалось ~15% ИВ. Добавляли дополнительную порцию *трет*-бутоксид натрия (1,1 г, 11,45 ммоль) и перемешивали еще 90 минут (нагревали несколько минут). Гасили реакцию, медленно добавляя HCl (14 мл, 6 М, 84,00 ммоль) и перемешивали в течение 5 минут. Переносили смесь в делительную воронку при помощи 2-Ме-ТГФ и воды. Отделяли водную фазу и экстрагировали 100 мл 2-Ме-ТГФ. Промывали объединенные органические фазы 100 мл солевого раствора, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Использовали темно-желтую пену без дополнительной очистки. 6-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиримидин-2-ил]сульфамойл]пиридин-2-карбоновая кислота (гидрохлоридная соль) (7,49 г, 87%). ИЭР-МС m/z расчет 645,22327, эксперимент 646,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,24 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 3: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,18,19-пентаазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 163)



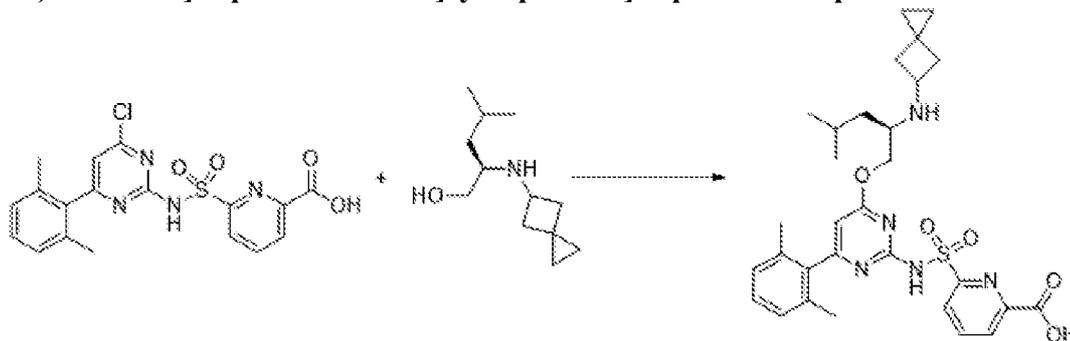
[00542] В раствор 6-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиримидин-2-

ил]сульфоамил]пиридин-2-карбоновой кислоты (гидрохлоридная соль) (7,49 г, 10,98 ммоль) в NMP (110 мл) добавляли DIEA (6,1 мл, 35,02 ммоль), затем HATU (6,2 г, 16,31 ммоль). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 16 часов. В реакционную смесь медленно добавляли HCl (275 мл, 0,2 М, 55,00 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Фильтровали желтую взвесь через М-фритту. Разбавляли твердое вещество 400 мл EtOAc (получали молочную эмульсию). Добавляли дополнительно 100 мл EtOAc и 100 мл ДХМ. Добавляли дополнительно 200 мл Me-TГФ с получением прозрачного раствора. Отделяли водную фазу и промывали органическую фазу 300 мл солевого раствора. Отделяли органическую фазу, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением темно-желтой пены. Разбавляли пену 150 мл ACN и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Собирали твердое вещество на М-фритте и промывали ACN. Концентрировали фильтрат в вакууме. Разбавляли остаток ACN и нагревали с получением прозрачного раствора, в который вносили затравочные кристаллы продукта. Собирали полученный осадок на М-фритте и промывали холодным MeCN с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,18,19-пентаазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (4,0 г, 58%). ИЭР-МС m/z расчет 627,2127, эксперимент 628,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,59 минуты; способ ЖХ I. Объединяли полученное вещество с другой партией перед очисткой.

[00543] Растворяли объединенные партии (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,18,19-пентаазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (5,2 г, 8,285 ммоль) в ДМСО (25 мл) и очищали путем хроматографии на 450 г колонке с обращенной фазой, элюируя 40-100% смесями ACN/вода. Объединяли фракции, содержащие чистый продукт, и концентрировали в вакууме для удаления основной части ACN. Собирали осажденный продукт на М-фритте и промывали твердое вещество водой. Сушили твердое вещество на воздухе в течение 1 часа, затем в вакууме в течение 1 часа при 45°C. Сушили твердое вещество в течение 16 часов в вакуумной печи при 45°C в медленном токе азота с получением беловатого свободнсыпучего твердого вещества. (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,18,19-пентаазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (4,38 г, 84%). ИЭР-МС m/z расчет 627,2127, эксперимент 628,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,84 минуты; способ ЖХ А, ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,15 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,47 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,25 (q, J=11,8, 8,7 Гц, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,43 (t, J=9,4 Гц, 1H), 2,29-2,05 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,60 (dd, J=16,5, 9,6 Гц, 1H), 0,87 (d, J=5,2 Гц, 1H), 0,79 (d, J=9,2 Гц, 1H), 0,71 (s, 1H), 0,53 (dt, J=17,1, 7,6 Гц, 6H).

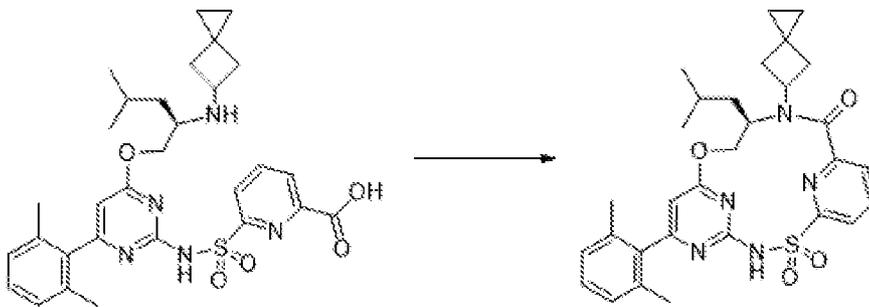
Пример 129: Получение соединения 164

Стадия 1: 6-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-карбоновая кислота



[00544] Барботировали азот через перемешиваемую смесь 6-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-карбоновой кислоты (170 мг, 0,4059 ммоль) и (2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ола (гидрохлоридная соль) (105 мг, 0,4491 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (12 мл). В полученную эмульсию за один раз добавляли *трет*-бутоксид калия (185 мг, 1,649 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 4 часов при комнатной температуре. Разделяли реакционную смесь в этилацетате (50 мл) и хлороводородной кислоте (2,0 мл, 1 М, 2,000 ммоль) (рН 1-2). Экстрагировали водный слой этилацетатом (2×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈) с использованием 1-99% смесей ацетонитрила в воде (5 мМ HCl в качестве модификатора) в течение 15 минут с получением 6-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-карбоновой кислоты (гидрохлоридная соль) (71 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 579,2515, эксперимент 580,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,26 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,25 (q, J=4,5 Гц, 1H), 8,21 (d, J=4,8 Гц, 2H), 7,27 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 4,02 (q, J=7,8 Гц, 1H), 3,46-3,39 (m, 2H), 2,56 (dt, J=13,3, 6,9 Гц, 2H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 1H), 2,03 (s, 6H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,54 (dt, J=8,4, 5,3 Гц, 2H), 0,92 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,91 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,54-0,48 (m, 2H), 0,47-0,40 (m, 2H).

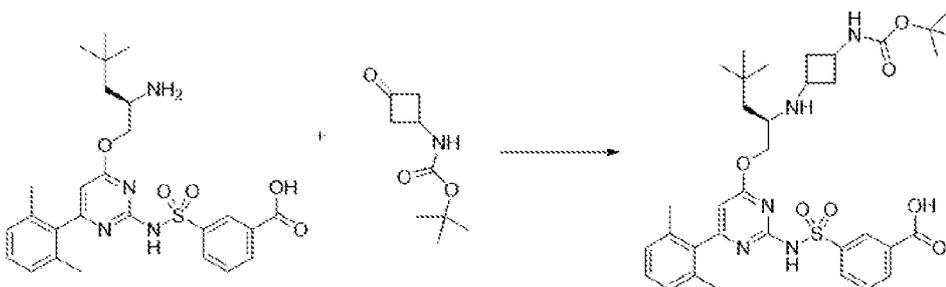
Стадия 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,18,19-пентаазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 164)



[00545] В 4 мл пробирке в перемешиваемый раствор 6-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-карбоновой кислоты (гидрохлоридная соль) (65 мг, 0,1055 ммоль) в безводном ДМФА (3,5 мл) добавляли [диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метил]ендиметиламмоний (гексафторфосфатный ион) (52 мг, 0,1368 ммоль) (НАТУ) и DIEA (75 мкл, 0,4306 ммоль) в указанном порядке. Продуvalи газообразный азот в течение 20 секунд и закрывали пробирку крышкой. Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 15 минут. Проводили микрофилтрование реакционной смеси и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈, использовали 1-99% ацетонитрила в воде, 5 мМ HCl в качестве модификатора, в течение 15 минут) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,18,19-пентаазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (41 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 561,24097, эксперимент 562,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,93 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,74 (s, 1H), 8,19 (t, J=7,8 Гц, 1H), 8,06 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,27 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,61 (dd, J=9,7, 4,9 Гц, 1H), 4,29 (p, J=8,5 Гц, 1H), 4,19 (t, J=10,6 Гц, 1H), 3,62 (tt, J=11,0, 4,2 Гц, 1H), 3,36 (q, J=8,9 Гц, 2H), 2,19-2,10 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,67 (ddd, J=14,1, 10,5, 3,3 Гц, 1H), 1,36 (dtt, J=12,7, 9,3, 4,7 Гц, 1H), 1,23 (ddd, J=13,6, 10,0, 3,1 Гц, 1H), 0,74 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,57-0,51 (m, 2H), 0,49 (tt, J=9,1, 4,1 Гц, 2H), 0,29 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 130: Получение соединения 165

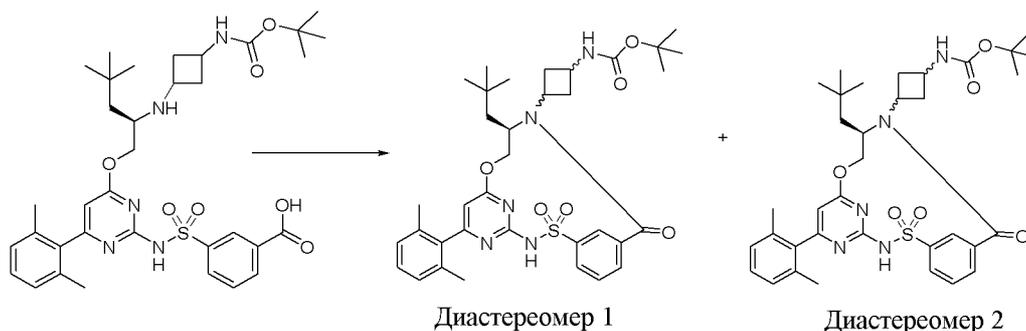
Стадия 1: 3-[[4-[(2R)-2-[[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил]амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00546] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль)

(2,968 г, 5,405 ммоль), *трет*-бутил-N-(3-оксоциклобутил)карбамат (1,208 г, 6,522 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (3,88 г, 18,31 ммоль) в ДХМ (9 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. По-прежнему оставалось исходное вещество. Добавляли дополнительное количество триацетоксиборгидрида натрия (1,49 г, 7,030 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Изменения отсутствовали, поэтому добавляли дополнительную порцию *трет*-бутил-N-(3-оксоциклобутил)карбамата (0,5 г, 2,699 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 4 часа. Гасили реакцию метанолом, затем разделяли в этилацетате и 1М растворе HCl. Еще два раза промывали органический слой 1М HCl, затем соевым раствором. Сушили органический слой над сульфатом натрия и упаривали. Растирали твердое вещество в диэтиловым эфиром и дополнительно сушили с получением 3-[[4-[(2R)-2-[[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил]амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (3,36 г, 52%). Использовали реакционную смесь в неочищенном виде на следующей стадии. ИЭР-МС *m/z* расчет 681,31964, эксперимент 682,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,55 минуты; способ ЖХ D.

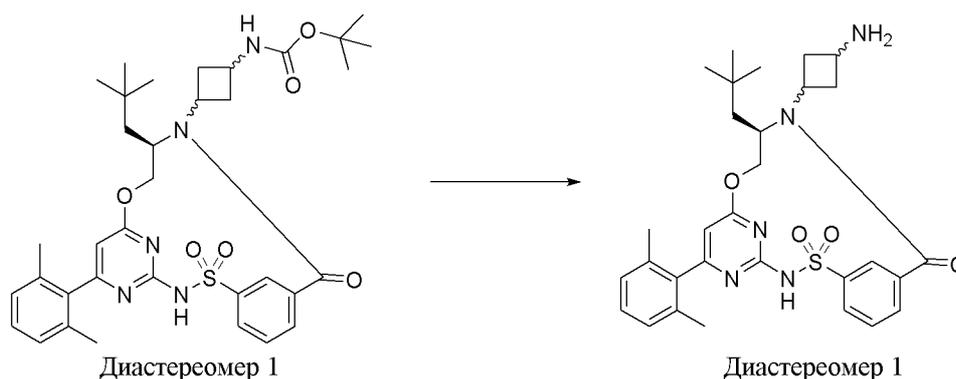
Стадия 2: *трет*-бутил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамат, диастереомер 1, и *трет*-бутил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамат, диастереомер 2



[00547] Растворяли 3-[[4-[(2R)-2-[[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил]амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (3,283 г, 2,742 ммоль) в ДМФА (10 мл) и добавляли в перемешиваемый раствор гексафторфосфата (V) 4-(6-циано-2-метил-7-оксо-4,8-диокса-2,5-дизадец-5-ен-3-илиден)морфолин-4-ия (1,21 г, 2,825 ммоль) и триэтиламина (1,6 мл, 11,48 ммоль) в ДМФА (25 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, затем упаривали. Очищали неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя 30-100% смесями этилацетата в гексанах с получением смеси цис-

/транс-циклизованных продуктов. Дополнительно очищали цис-/транс-продукты путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (200 мг/проба) на колонке 50 мм x100 мм, элюируя 40-80% смесями ACN в 5 ммоль водной HCl. Упаривали целевые фракции с получением двух продуктов. диастереомер 1, пик 1: *трет*-бутил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамат (612 мг, 34%). ИЭР-МС m/z расчет 663,3091, эксперимент 664,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,94 минуты; способ ЖХ А; и диастереомер 2, пик 2: *трет*-бутил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамат (334 мг, 18%), ИЭР-МС m/z расчет 663,3091, эксперимент 664,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,99 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 3: (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 165)



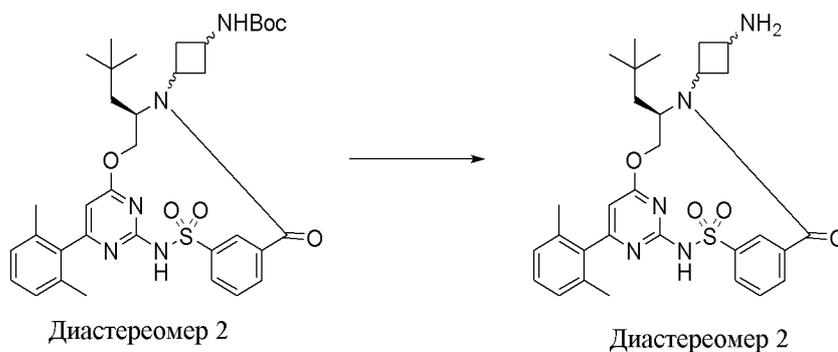
[00548] Растворяли *трет*-бутил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]карбамат, диастереомер 1, (58,4 мг, 0,08797 ммоль), в 4M HCl в диоксане (1,5 мл, 4 M, 6,000 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Выпаривали реакционную смесь досуха и использовали без дополнительной очистки с получением диастереомера 1 (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (52 мг, 98%). ИЭР-МС m/z расчет 563,25665, эксперимент 564,7 (M+1)⁺; время удерживания: 0,49 минуты; способ ЖХ D.

[00549] Очищали небольшое количество (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (15 мг, 0,02124 ммоль) путем ЖХ/МС с градиентом 1-99% смесей

ацетонитрила в 5 мМ водной HCl с получением (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (11,2 мг, 88%). ИЭР-МС m/z расчет 563,25665, эксперимент 564,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,14 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,13 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,18 (d, J=5,1 Гц, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,26 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,17-7,05 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,14 (dd, J=10,8, 4,4 Гц, 1H), 4,48 (p, J=8,3 Гц, 1H), 4,13 (t, J=11,3 Гц, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,33-3,15 (m, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,01 (d, J=78,0 Гц, 6H), 1,54-1,35 (m, 2H), 0,49 (s, 9H).

Пример 131: Получение соединения 166

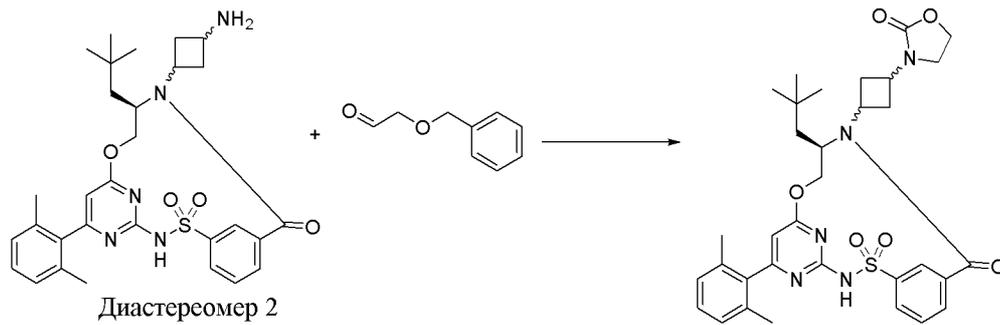
Стадия 1: (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 166)



[00550] Очищали (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль), диастереомер 2 (13 мг, 0,01906 ммоль), полученный способом, аналогичным тому, что описан выше для диастереомера 1, путем ЖХ/МС с градиентом 1-99% смесей ацетонитрила в 5 мМ водной HCl с получением (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (7,2 мг, 63%); ИЭР-МС m/z расчет 563,25665, эксперимент 564,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,2 минуты. (Способ ЖХ А).

Пример 132: Получение соединения 167

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)циклобутил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-2,2,13-трион (соединение 167)



[00551] Смешивали (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (диастереомер 2, 40 мг, 0,05865 ммоль) с 2-бензилоксиацетальдегидом (9 мг, 0,05993 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и перемешивали в течение 20 минут. Охлаждали реакционную смесь до 0°C на ледяной бане, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (37 мг, 0,1746 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение одного часа. Добавляли вторую порцию 2-бензилоксиацетальдегида (4 мг, 0,02664 ммоль), в результате чего происходила практически полная конверсия и в небольшой степени диалкилирование. Разделяли реакционную смесь в 1М НСl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно трижды экстрагировали водный слой этилацетатом. Промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением, в виде белого твердого вещества (~15% двойное алкилирование, но использовали без очистки на следующей стадии), (11R)-12-(3-{[2-(бензилокси)этил]амино}циклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-2,2,13-триона (гидрохлоридная соль) (47 мг, 109%); ИЭР-МС m/z расчет 697,3298, эксперимент 698,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,62 минуты; способ ЖХ D.

[00552] Смешивали продукт с метил-хлорформиатом (11 мг, 0,1164 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и добавляли DIPEA (50 мкл, 0,2871 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут при комнатной температуре, затем разделяли в 1М НСl и этилацетате. Экстрагировали водный слой 3х этилацетатом и промывали объединенные органические слои соевым раствором, и сушили над сульфатом натрия. Использовали полученное вещество (которое по-прежнему содержало примесь, оставшуюся со стадии 1) на следующей стадии без дополнительной очистки. Метил-N-[2-(бензилокси)этил]-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]циклобутил}карбамат (42 мг, 95%). ИЭР-МС m/z расчет 755,33527, эксперимент 756,6 (M+1)⁺; время удерживания: 0,81 минуты; способ ЖХ D.

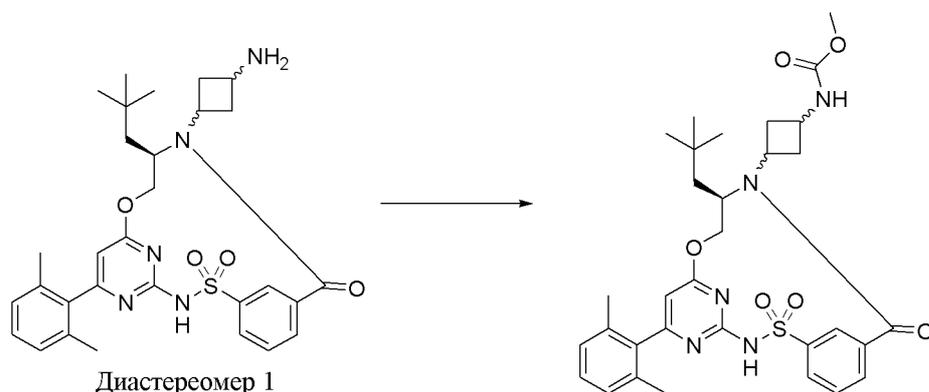
[00553] Смешивали продукт с дигидроксипалладием (15 мг, 0,01068 ммоль) в метаноле (1,5 мл) в продутой азотом пробирке. Барботировали газообразный водород из

баллона в течение 10 минут, затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 3 часа при подключенном баллоне с водородом. Затем продували реакционную пробирку азотом и разбавляли реакционную смесь метанолом, и фильтровали через Целит с получением, в виде белого твердого вещества после сушки, метил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]циклобутил}-N-(2-гидроксиэтил)карбамата (25 мг, 64%), который использовали на следующей стадии без очистки (по-прежнему присутствовала, в данном случае, дважды дебензилированная примесь). ИЭР-МС m/z расчет 665,2883, эксперимент 666,4 (M+1)⁺; время удерживания: 0,65 минуты; способ ЖХ D.

[00554] Растворяли продукт в ТГФ (1,5 мл) и за один раз добавляли *трет*-бутоксид натрия (28 мг, 0,2914 ммоль). Через 5 минут разделяли реакционную смесь в 1M HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно трижды экстрагировали водный слой этилацетатом, и промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли полученное неочищенное вещество в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением, в качестве основного продукта, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-[3-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)циклобутил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-2,2,13-триона (14,3 мг, 38%); ИЭР-МС m/z расчет 633,2621, эксперимент 634,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,62 минуты (способ ЖХ A).

Пример 133: Получение соединения 168

Стадия 1: метил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]циклобутил}карбамат (соединение 168)

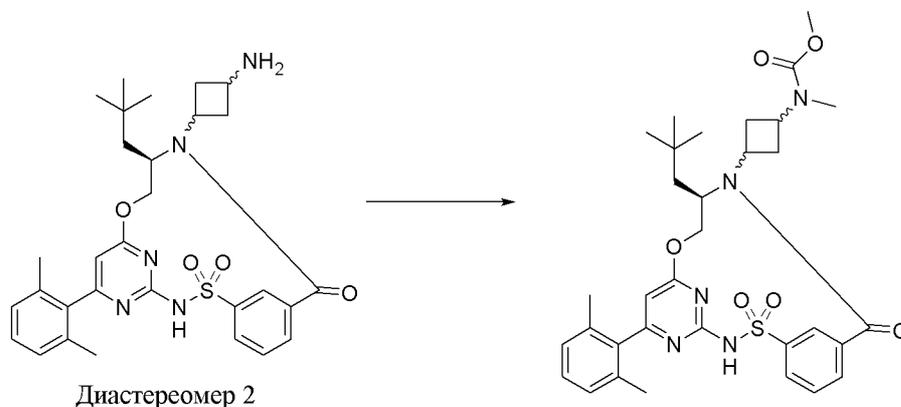


[00555] Смешивали (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он, диастереомер 1 (гидрохлоридная соль) (30 мг, 0,04249 ммоль), метил-хлорформиат (8 мкл, 0,1035 ммоль)

и DIEA (37 мкл, 0,2124 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Упаривали реакционную смесь и очищали неочищенное вещество путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом 10-99% смесями ацетонитрила в 5 mM водной HCl с получением метил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]циклобутил}карбамата (20,9 мг, 79%). ИЭР-МС m/z расчет 621,2621, эксперимент 622,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,65 минуты; способ ЖХ А.

Пример 134: Получение соединения 169 и соединения 170

Стадия 1: метил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]-N-метилкарбамат (стереоизомеры соединения 169, диастереомер 1, и соединения 170, диастереомер 2)

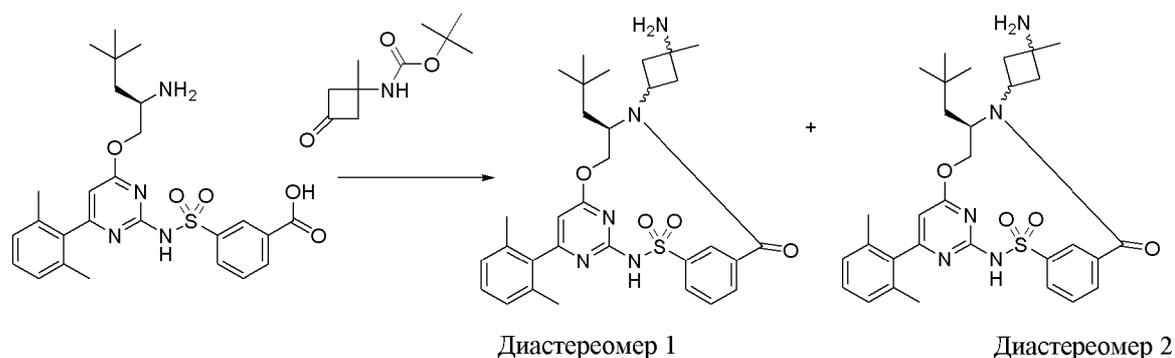


[00556] Смешивали (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (диастереомер 1, 25 мг, 0,03541 ммоль) с метил-хлорформиадом (примерно 6,692 мг, 5,472 мкл, 0,07082 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и добавляли DIPEA (примерно 22,88 мг, 30,84 мкл, 0,1770 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут при комнатной температуре, затем разделяли в 1M HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 2x этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Использовали полученное белое твердое вещество на следующей стадии без дополнительной очистки. Растворяли продукт в ТГФ (0,5 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане. Добавляли гидрид натрия (примерно 5,275 мг, 0,1319 ммоль) и через одну минуту удаляли реакционную смесь из ледяной бани и оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 20 минут. Затем возвращали реакционную смесь на ледяную баню и добавляли метилиодид (примерно 32,98 мкл, 1 M, 0,03298 ммоль). Снова удаляли ледяную баню и оставляли реакционную смесь перемешиваться на 3 часа при комнатной температуре. После этого разделяли реакционную смесь в 1M HCl и

этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 2х этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли полученное неочищенное вещество в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% АСН в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением, в виде белого твердого вещества, метил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]-N-метилкарбамата (диастереомер 1, 10,7 мг, 47%). ИЭР-МС m/z расчет 635,2778, эксперимент 636,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,81 минуты; способ ЖХ А. В отдельной реакционной смеси в схожих условиях при использовании (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (диастереомер 2, 15 мг, 0,02199 ммоль) получали метил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]циклобутил]-N-метилкарбамат (диастереомер 2, 7,1 мг, 50%). ИЭР-МС m/z расчет 635,2778, эксперимент 636,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,82 минуты; способ ЖХ А.

Пример 135: Получение соединения 171

Стадия 1: (11R)-12-(3-амино-3-метилциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-2,2,13-трион, диастереомеры 1 и 2



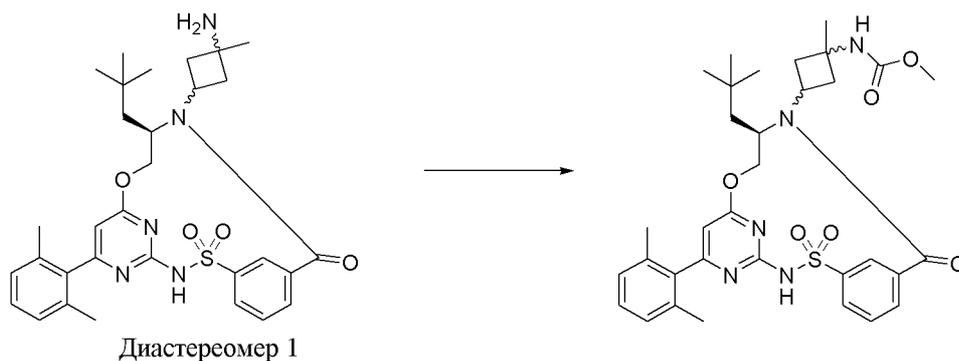
[00557] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (1,06 г, 1,930 ммоль) с *трет*-бутил-N-(1-метил-3-оксоциклобутил)карбамата (500 мг, 2,509 ммоль) в ДХМ (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,25 г, 5,898 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 90 минут. Согласно наблюдениям конверсия происходила не до конца, добавляли дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (600 мг, 2,831 ммоль) совместно с *трет*-бутил-N-(1-метил-3-оксоциклобутил)карбаматом (200 мг, 1,004 ммоль). Перемешивали реакционную

смесь еще два часа при комнатной температуре, затем разделяли в 1М HCl и этилацетате (по 150 мл). Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 2x 100 мл этилацетата. Промывали объединенные органические слои солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Использовали полученный продукт на следующей стадии без дополнительной очистки (содержал значительное количество N-связанного побочного продукта перегруппировки). ИЭР-МС m/z расчет 695,33527, эксперимент 696,7 (M+1)⁺; время удерживания: минуты; способ ЖХ D. 4

[00558] По каплям добавляли раствор полученного выше продукта в ДМФА (5 мл) в перемешиваемый раствор COMU (1,7 г, 3,969 ммоль) и DIPEA (2,1 мл, 12,06 ммоль) в ДМФА (45 мл) в течение 5 минут. Оставляли реакционную смесь перемешиваться на 16 часов при комнатной температуре. Затем концентрировали ее на роторном испарителе и разделяли остаток в 1 М HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 3x этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали полученное неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом 0-100% смесями этилацетата в гексанах. Объединяли фракции, содержащие продукт, с получением продукта макролактамизации. ИЭР-МС m/z расчет 677,3247, эксперимент 678,7 (M+1)⁺; время удерживания: 0,8 минуты; способ ЖХ D.

[00559] Растворяли продукт в ДХМ (5 мл) и HCl (5 мл, 4 М, 20,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем концентрировали реакционную смесь на роторном испарителе. Очищали полученное неочищенное вещество путем обращенно-фазовой хроматографии (1-99% метанола в воде, модификатор HCl, пологий градиент в середине цикла) с получением, по отдельности, двух диастереомерных продуктов, пик 1, диастереомер 1: (11R)-12-(3-амино-3-метилциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-2,2,13-трион (гидрохлоридная соль) (84 мг, 7%); ИЭР-МС m/z расчет 577,2723, эксперимент 578,7 (M+1)⁺; время удерживания: 0,49 минуты (способ ЖХ D); и диастереомер 2, пик 2: (11R)-12-(3-амино-3-метилциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-2,2,13-трион (гидрохлоридная соль) (114 мг, 10%); ИЭР-МС m/z расчет 577,2723, эксперимент 578,8 (M+1)⁺; время удерживания: 0,52 минуты (способ ЖХ A).

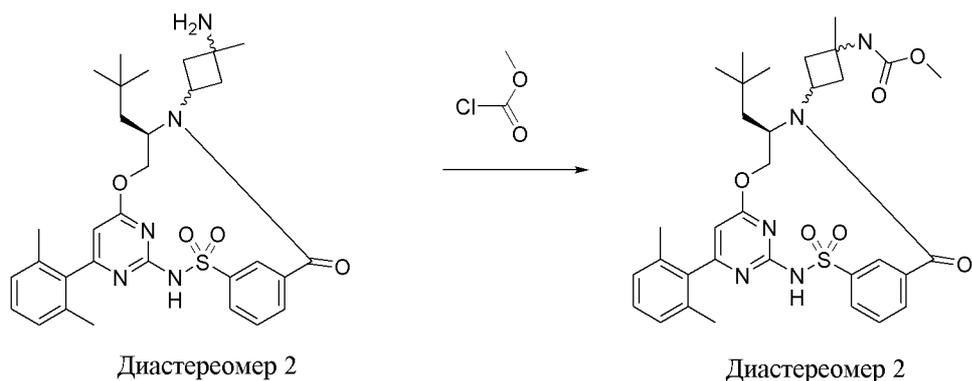
Стадия 2: метил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]-1-метилциклобутил}карбамат (соединение 171)



[00560] Смешивали (11R)-12-(3-амино-3-метилциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-2,2,13-трион (гидрохлоридная соль), диастереомер 1 (38 мг, 0,06187 ммоль), в ДХМ с метил-хлорформиатом (примерно 11,69 мг, 9,558 мкл, 0,1237 ммоль) и DIPEA (примерно 39,99 мг, 53,89 мкл, 0,3094 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После этого гасили реакцию несколькими каплями 1M водной HCl. Затем частично концентрировали реакцию смесь, разбавляли смесью 1:1 ДМСО и метанола, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением, после сушки, метил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]-1-метилциклобутил}карбамата (24,9 мг, 63%). ИЭР-МС *m/z* расчет 635,2778, эксперимент 636,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,73 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,08 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,28 (d, J=26,5 Гц, 2H), 7,11 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,10 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,02 (t, J=8,9 Гц, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,94 (dt, J=28,9, 10,2 Гц, 2H), 2,46 (d, J=7,3 Гц, 2H), 2,32-1,70 (m, 6H), 1,69-1,52 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,38 (d, J=14,9 Гц, 1H), 0,49 (s, 9H).

Пример 136: Получение соединения 172

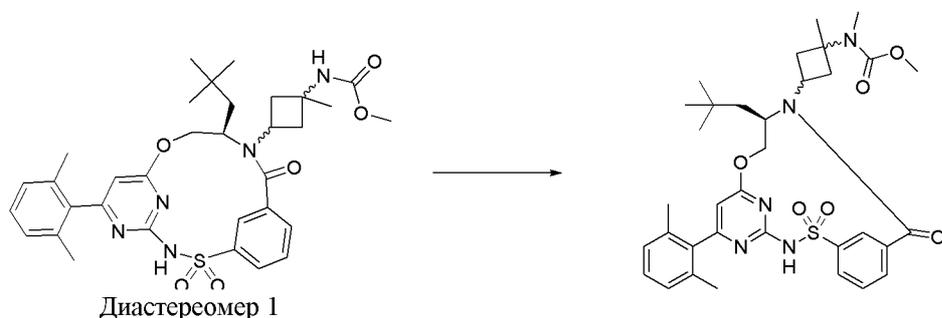
Стадия 1: метил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]-1-метилциклобутил}карбамат (соединение 172)



[00561] Смешивали (11R)-12-(3-амино-3-метилциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-2,2,13-трион, диастереомер 2 (гидрохлоридная соль) (36 мг, 0,05861 ммоль) в ДХМ с метил-хлорформиатом (примерно 11,08 мг, 9,060 мкл, 0,1172 ммоль) и DIPEA (примерно 37,87 мг, 51,04 мкл, 0,2930 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После этого гасили реакцию несколькими каплями 1M водной HCl. Затем частично концентрировали реакцию смесь, разбавляли смесью 1:1 ДМСО и метанола, фильтровали и очищали путем препаративной ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением, после сушки, метил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]-1-метилциклобутил}карбамата (20,5 мг, 54%). ИЭР-МС m/z расчет 635,2778, эксперимент 636,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,77 минуты (способ ЖХ А).

Пример 137: Получение соединения 173

Стадия 1: метил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-1-метилциклобутил]-N-метилкарбамат (соединение 173)

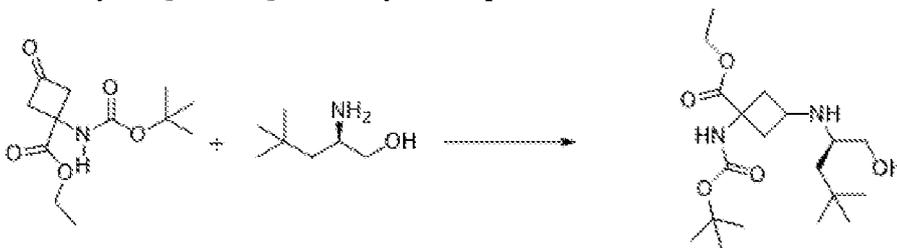


[00562] К NaH (примерно 4,720 мг, 0,1180 ммоль) добавляли N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-12-ил]-1-

метилциклобутил}карбамат (15 мг, 0,02359 ммоль) в ТГФ в пробирке с завинчивающейся крышке. Перемешивали реакционную смесь в течение 20 минут при комнатной температуре, затем охлаждали до 0°C. Добавляли йодметан (примерно 47,18 мкл, 1 М, 0,04718 ммоль) в виде раствора в ТГФ. Затем нагревали реакционную смесь до комнатной температуры в течение одного часа, а после этого нагревали до 40°C. По прошествии в сумме еще четырех часов разделяли реакционную смесь в 1 М НСl и этилацетате. Разделяли слои и еще раз экстрагировали водный слой этилацетатом. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали, затем растворяли в смеси 1:1 ДМСО/метанол и фильтровали, после этого очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% АСН в воде, модификатор НСl, цикл 15 минут) с получением метил-N-[3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-1-метилциклобутил]-N-метилкарбамата в виде белого порошка после сушки (6,4 мг, 41%). ИЭР-МС m/z расчет 649,2934, эксперимент 650,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,87 минуты; способ ЖХ А.

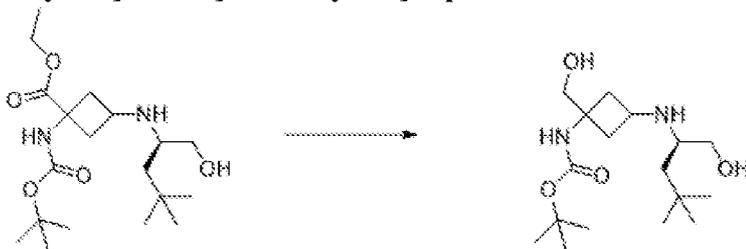
Пример 138: Получение соединения 174, соединения 175 и соединения 176

Стадия 1: этил-1-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-[[1R)-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]циклобутанкарбоксилат



[00563] В раствор (2R)-2-амино-4,4-диметилпентан-1-ола (гидрохлоридная соль) (240 мг, 1,431 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) добавляли этил-1-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-оксоциклобутанкарбоксилат (300 мг, 1,166 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (790 мг, 3,727 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 3 часа, затем помещали в морозильную камеру на 16 часов. Затем оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры, разбавляли 5 мл дихлорметана и медленно добавляли водную НСl (5 мл, 1 М, 5,000 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 10 минут. Добавляли раствор карбоната калия (2 г, 14,47 ммоль) в воде (2,5 мл) и отделяли органический слой. Экстрагировали водный слой ДХМ, затем этилацетатом и промывали объединенные органические слои солевым раствором, и сушили над сульфатом натрия с получением, в виде бесцветного маслянистого вещества после концентрирования, этил-1-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-[[1R)-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]циклобутанкарбоксилата (393 мг, 90%). ИЭР-МС m/z расчет 372,26242, эксперимент 373,7 (M+1)⁺; время удерживания: 0,46 минуты (способ ЖХ D).

Стадия 2: *трет*-бутил-N-[1-(гидроксиметил)-3-[[*(1R)*]-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]циклобутил]карбамат



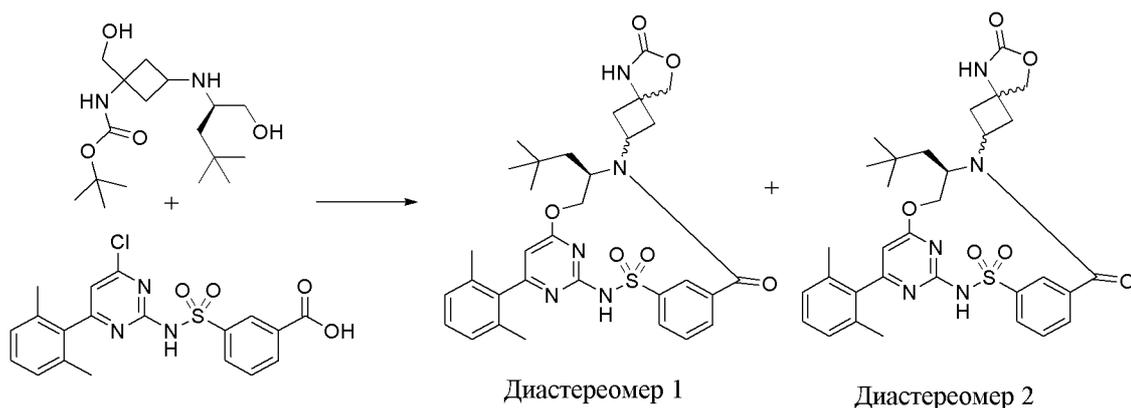
[00564]

Смешивали

этил-1-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-[[*(1R)*]-1-

(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]циклобутанкарбоксилат (393 мг, 1,055 ммоль) с боргидридом лития (6 мл, 2 М, 12,00 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли метанол (3 мл, 74,06 ммоль) и воду (3 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут (незначительное выделение пузырьков). По каплям добавляли насыщенный водный хлорид аммония, и в реакционной смеси начиналось интенсивное выделение пузырьков. Добавляли дополнительное количество насыщенного хлорида аммония до прекращения образования пузырьков и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 20 минут. Затем разбавляли реакционную смесь водой и этилацетатом и разделяли слои. Дополнительно экстрагировали водный слой 3х этилацетатом и промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением, в виде белого твердого вещества, *трет*-бутил-N-[1-(гидроксиметил)-3-[[*(1R)*]-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]циклобутил]карбамата (310 мг, 89%); ИЭР-МС m/z расчет 330,25186, эксперимент 331,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,43 минуты. ИЭР-МС m/z расчет 330,25186, эксперимент 331,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,43 минуты (способ ЖХ D).

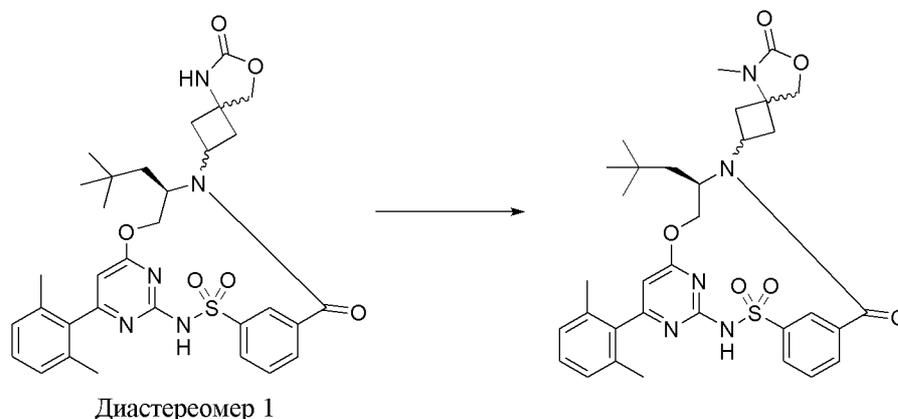
Стадия 3: *(11R)*-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-{6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-ил}-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион, диастереомер 1 (соединение 175), и *(11R)*-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-{6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-ил}-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион, диастереомер 2 (соединение 176)



[00565] Смешивали *трет*-бутил-N-[1-(гидроксиметил)-3-[[1R)-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]циклобутил]карбамата (310 мг, 0,9381 ммоль) с *трет*-бутоксидом натрия (535 мг, 5,567 ммоль) в ТГФ (9 мл) и перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Затем удаляли реакционную смесь от источника нагрева и добавляли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (350 мг, 0,8376 ммоль) и дополнительную порцию *трет*-бутоксид натрия (250 мг, 2,601 ммоль), и снова нагревали реакционную смесь до 50°C в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и разделяли в 1М НСl и этилацетате. Разделяли слои и экстрагировали водный слой 4х этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали полученное вещество путем препаративной ВЭЖХ (1-70% АСN в воде, модификатор НСl, цикл 15 минут) с получением 3-[[4-[(2R)-4,4-диметил-2-[(6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-ил)амино]пентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (166,0 мг, 28%). По каплям добавляли раствор указанного продукта в ДМФА (5 мл) в течение 5 минут в перемешиваемый раствор СОМУ (300 мг, 0,7005 ммоль) и DIPEA (350 мкл, 2,009 ммоль) в ДМФА (15 мл). Перемешивали реакционную смесь еще 3 часа при комнатной температуре, затем разделяли в 1М НСl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 3х этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли полученное неочищенное вещество в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (1-99% MeOH в воде/модификатор НСl) с получением, по отдельности, двух стереоизомеров спироцикла, пик 1, диастереомер 1, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-{6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-ил}-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (45 мг, 8%); ИЭР-МС m/z расчет 619,24646, эксперимент 620,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,51 минуты (способ ЖХ А); и пик 2, диастереомер 2, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-{6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-ил}-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (19 мг, 3%); ИЭР-МС m/z расчет 619,24646,

эксперимент 620,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,59 минуты (способ ЖХ А).

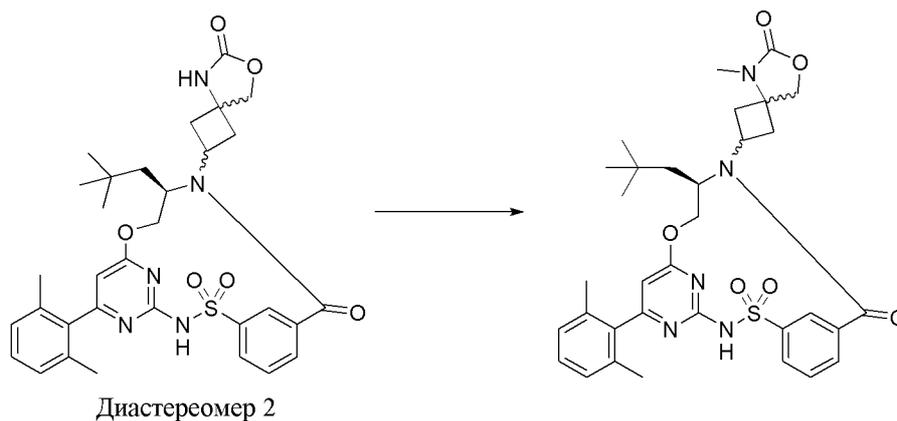
Стадия 4: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(5-метил-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 174)



[00566] К NaH (примерно 3,194 мг, 0,07985 ммоль) добавляли (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-{6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-ил}-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион, диастереомер 1 (10 мг, 0,01597 ммоль) в ТГФ в пробирке с завинчивающейся крышкой. Перемешивали реакционную смесь в течение 20 минут при комнатной температуре, затем охлаждали до 0°C. Добавляли йодметан (примерно 31,94 мкл, 1 М, 0,03194 ммоль) в виде раствора в ТГФ. Затем снова нагревали реакционную смесь до комнатной температуры в течение одного часа. Затем нагревали реакционную смесь до 40°C. Добавляли дополнительную порцию йодметана (примерно 31,94 мкл, 1 М, 0,03194 ммоль) после выдерживания в течение 1 часа при 40°C. По прошествии в сумме еще четырех часов и разделяли реакционную смесь в 1М HCl и этилацетате. Разделяли слои и еще раз экстрагировали водный слой этилацетатом. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали, затем растворяли в смеси 1:1 ДМСО/метанол и фильтровали, после этого очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(5-метил-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она в виде белого порошка после сушки (3,7 мг, 36%). ИЭР-МС m/z расчет 633,2621, эксперимент 634,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,62 минуты; способ ЖХ А.

Пример 139: Получение соединения 177

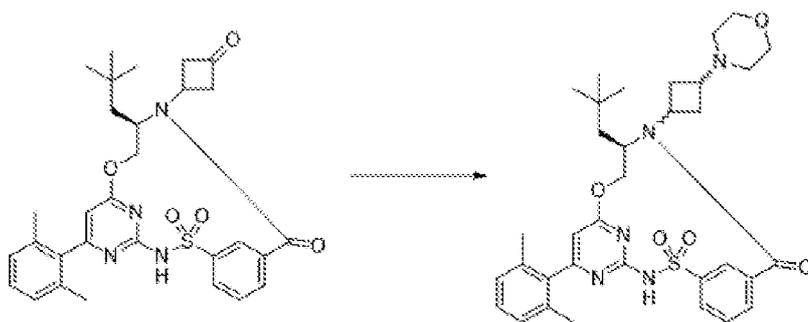
Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(5-метил-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 177)



[00567] К NaH (примерно 3,194 мг, 0,07985 ммоль) добавляли (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-{6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-ил}-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион, диастереомер 2 (10 мг, 0,01597 ммоль) в ТГФ в пробирке с завинчивающейся крышкой. Перемешивали реакционную смесь в течение 20 минут при комнатной температуре, затем охлаждали до 0°C. Добавляли йодметан (примерно 31,94 мкл, 1 М, 0,03194 ммоль) в виде раствора в ТГФ. Затем снова нагревали реакционную смесь до комнатной температуры в течение одного часа. Затем нагревали реакционную смесь до 40°C. Добавляли дополнительную порцию йодметана (примерно 31,94 мкл, 1 М, 0,03194 ммоль) после выдерживания в течение 1 часа при 40°C. По прошествии в сумме еще четырех часов и разделяли реакционную смесь в 1М HCl и этилацетате. Разделяли слои и еще раз экстрагировали водный слой этилацетатом. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали, затем растворяли в смеси 1:1 ДМСО/метанол и фильтровали, после этого очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(5-метил-6-оксо-7-окса-5-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она в виде белого порошка после сушки (3,8 мг, 36%). ИЭР-МС m/z расчет 633,2621, эксперимент 634,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,63 минуты; способ ЖХ А.

Пример 140: Получение соединения 178

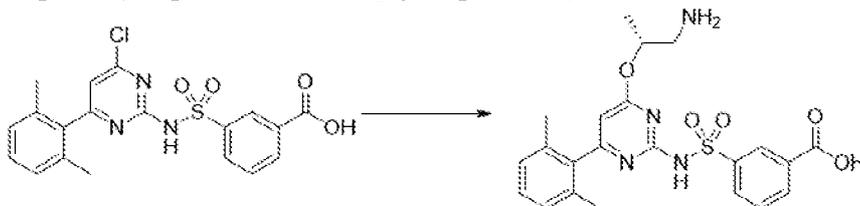
Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(3-морфолиноциклобутил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 178)



[00568] Смешивали (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-12-(3-оксоциклобутил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (50 мг, 0,08886 ммоль) и морфолин (16 мг, 0,1837 ммоль) и растворяли в дихлорметане (0,50 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (57 мг, 0,2689 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Фильтровали реакционную смесь и выделяли продукт путем УФ-активируемой обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя с градиентом 10-99% смесями ацетонитрил/вода в течение 15 минут с 0,5 мМ кислотным модификатором HCl в водной фазе. Получали (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(3-морфолиноциклобутил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (41,5 мг, 74%). ИЭР-МС m/z расчет 633,29846, эксперимент 634,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,29 минуты; способ ЖХ А.

Пример 141: Получение соединения 179

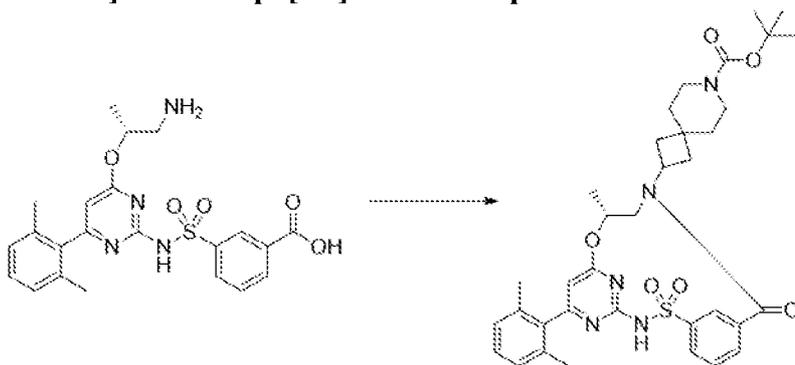
Стадия 1: 3-[[4-[(1R)-2-амино-1-метилэтокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00569] Смешивали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (3 г, 7,179 ммоль) и (2R)-1-аминопропан-2-ол (885 мг, 11,78 ммоль) в ТГФ (18 мл) и добавляли *трет*-бутоксид натрия (2,76 г, 28,72 ммоль). Реакционная смесь становилась теплой на ощупь, и перемешивали ее в течение 15 минут без каких-либо дополнительных источников нагрева. Затем добавляли реакционную смесь в делительную воронку, содержащую 1М HCl и этилацетат. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 3 раза этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором. В это время из раствора начинала осаждаться некоторая часть продукта, дополнительно экстрагировали слой в солевом растворе этилацетатом. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением, в виде белого твердого вещества, 3-[[4-

[(1R)-2-амино-1-метилэтокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (2,1 г, 59%); ИЭР-МС m/z расчет 456,14673, эксперимент 457,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,37 минуты; (способ ЖХ D). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,45 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,14 (dd, J=13,6, 7,8 Гц, 2H), 7,72 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,5 Гц, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,11 (t, J=7,5 Гц, 1H), 3,19 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,08 (t, J=11,1 Гц, 1H), 2,02 (d, J=20,9 Гц, 6H), 1,30 (d, J=6,2 Гц, 3H).

Стадия 2: трет-бутил-2-[(10R)-6-(2,6-диметилфенил)-10-метил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



[00570]

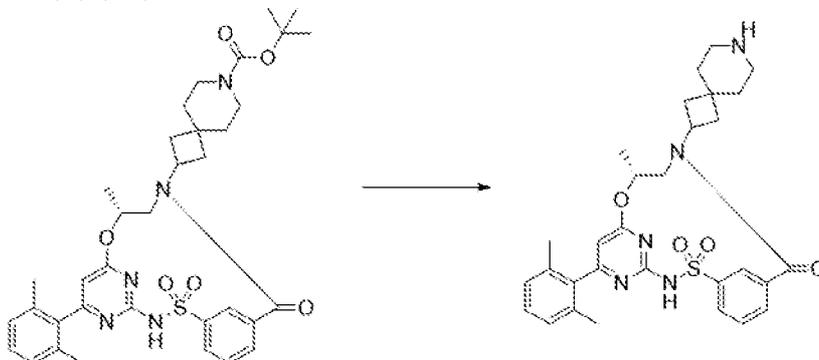
Смешивали

3-[[4-[(1R)-2-амино-1-метилэтокси]-6-(2,6-

диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (100 мг, 0,2191 ммоль) с соответствующим *tert*-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилатом (примерно 104,9 мг, 0,4382 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 5 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (примерно 139,3 мг, 0,6573 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляли дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия и перемешивали реакционную смесь еще 2 часа при комнатной температуре. Затем разделяли реакционную смесь в 1M HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой 4x этилацетатом. Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали. Использовали полученное неочищенное вещество на следующей стадии без дополнительной очистки. Смешивали продукт с NHTU (примерно 108,3 мг, 0,2848 ммоль) в ДМФА (25 мл) и добавляли DIPEA (примерно 141,7 мг, 1,096 мкл, 1,096 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 6 часов при комнатной температуре. Разделяли реакционную смесь в 1M HCl и этилацетате и разделяли слои. Дважды экстрагировали водный слой этилацетатом и промывали объединенные органические слои водой и солевым раствором, и сушили над сульфатом натрия, и концентрировали. Очищали полученный неочищенный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% смесями этилацетата в дихлорметане, с получением *tert*-бутил-2-[(10R)-6-(2,6-диметилфенил)-10-метил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (40 мг, 28%).

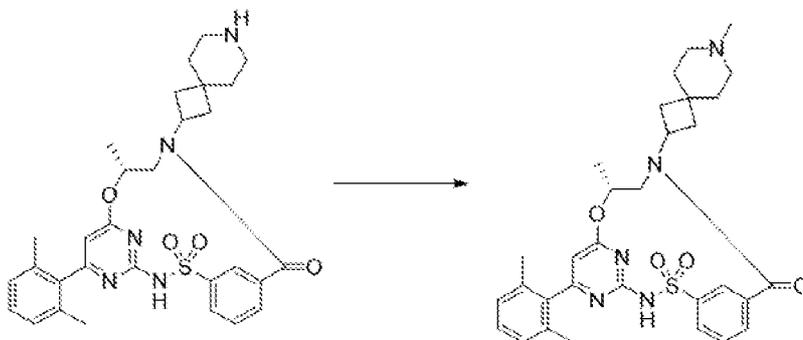
ИЭР-МС m/z расчет 661,2934, эксперимент 662,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,74 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 3: (10R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-10-метил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00571] Растворяли *трет*-бутил-2-[(10R)-6-(2,6-диметилфенил)-10-метил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (40 мг, 0,06044 ммоль) в ДХМ (0,3 мл) и добавляли HCl (300 мкл, 4 M, 1,200 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, затем концентрировали. Добавляли гексаны и концентрировали реакционную смесь во второй раз с получением белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, (10R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-10-метил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (36 мг, 100%). ИЭР-МС m/z расчет 561,24097, эксперимент 562,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,43 минуты (способ ЖХ D).

Стадия 4: (10R)-6-(2,6-диметилфенил)-10-метил-12-(7-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 179)

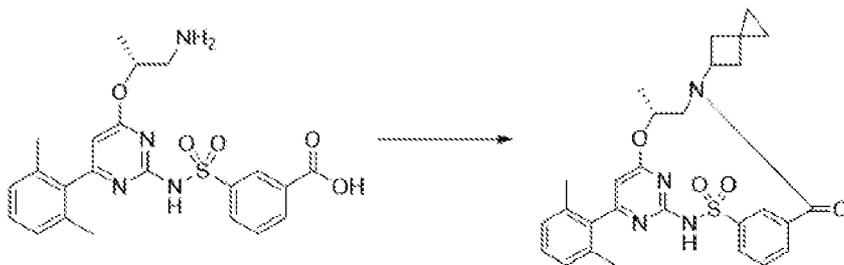


[00572] Смешивали (10R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-10-метил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (22 мг, 0,03678 ммоль) с

муравьиной кислотой (0,2 мл) и водным формальдегидом (0,3 мл, 10,89 ммоль) и нагревали до 95°C в пробирке с завинчивающейся крышкой в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры частично концентрировали реакционную смесь, фильтровали, разбавляли метанолом и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением, в виде белого твердого вещества, (10R)-6-(2,6-диметилфенил)-10-метил-12-(7-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль) (4,1 мг, 18%); ИЭР-МС m/z расчет 575,25665, эксперимент 576,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,03 минуты; способ ЖХ А.

Пример 142: Получение соединения 180

Стадия 1: (10R)-6-(2,6-диметилфенил)-10-метил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 180)

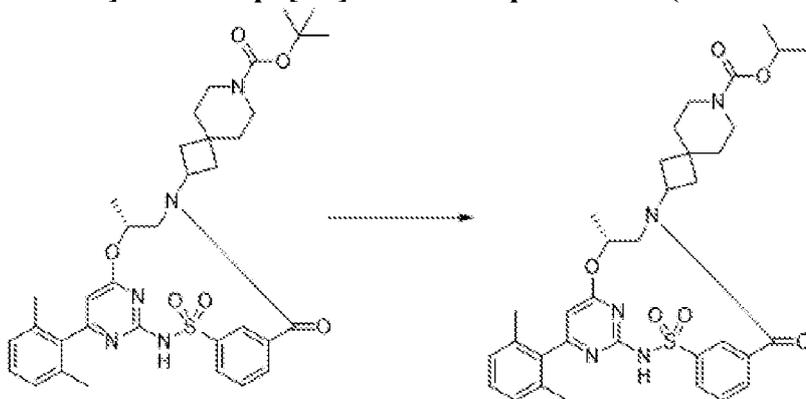


[00573] Смешивали 3-[[4-[(1R)-2-амино-1-метилэтокс]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (40 мг, 0,08762 ммоль) со спиро[2.3]гексан-5-оном (примерно 16,84 мг, 0,1752 ммоль) в дихлорметане (0,3 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 5 минут при комнатной температуре добавляли триацетоксиборгидрид натрия (примерно 55,72 мг, 0,2629 ммоль). Через 30 минут добавляли вторую порцию триацетоксиборгидрида натрия (примерно 55,72 мг, 0,2629 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще час при комнатной температуре. Затем разделяли реакционную смесь в 1М HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно трижды экстрагировали водный слой этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Использовали полученные продукты восстановительного аминирования на следующей стадии без дополнительной очистки. Растворяли продукт в ДМФА (2 мл) и по каплям в течение 5 минут добавляли в перемешиваемый раствор NATU (примерно 43,31 мг, 0,1139 ммоль) и DIPEA (примерно 56,62 мг, 76,31 мкл, 0,4381 ммоль) в ДМФА (10 мл). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре на час после завершения добавления, затем концентрировали до объема 1 мл, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (10R)-6-(2,6-диметилфенил)-10-метил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (2,9 мг, 6%).

ИЭР-МС m/z расчет 518,1988, эксперимент 519,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,76 минуты; способ ЖХ А.

Пример 143: Получение соединения 181

Стадия 1: изопропил-2-[(10R)-6-(2,6-диметилфенил)-10-метил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (соединение 181)



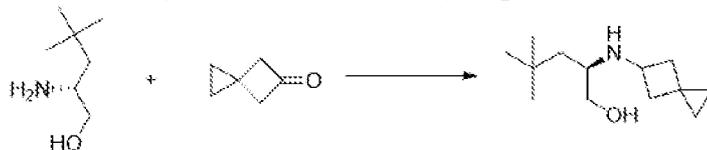
[00574] Растворяли *трет*-бутил-2-[(10R)-6-(2,6-диметилфенил)-10-метил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (21 мг, 0,03173 ммоль) (в ИВ присутствовало несколько содержащихся в значимых количествах примесей) в дихлорметане (0,5 мл) и добавляли HCl (300 мкл, 4 М, 1,200 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 20 минут при комнатной температуре, а затем концентрировали с получением твердого остатка. К полученному остатку добавляли гексаны и небольшое количество дихлорметана и упаривали с получением белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. (10R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-10-метил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (гидрохлоридная соль); ИЭР-МС m/z расчет 561,24097, эксперимент 562,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,42 минуты; (способ ЖХ D).

[00575] Растворяли продукт в дихлорметане (0,5 мл) и добавляли триэтиламин (25 мкл, 0,1794 ммоль), затем изопропил-хлорформат (30 мкл, 2 М, 0,06000 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 5 минут при комнатной температуре, затем гасили реакцию тремя каплями 1М HCl. Частично концентрировали реакционную смесь, затем растворяли в смеси 1:1 метанол/ДМСО, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 30 минут). Происходило частичное наложение пиков с примесью, элюируемой в близком диапазоне, и дополнительно очищали продукт во втором цикле обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% ACN в воде, модификатор HCl, 30 минут) с получением изопропил-2-[(10R)-6-(2,6-диметилфенил)-10-метил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,2 мг, 20%); ИЭР-МС m/z расчет 647,2778,

эксперимент 648,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,82 минуты; (способ ЖХ А).

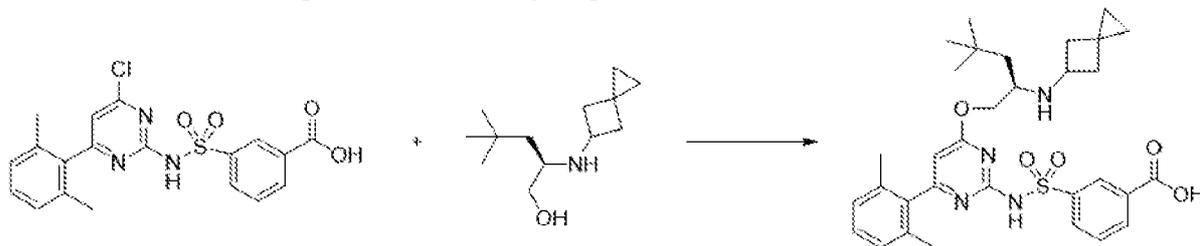
Пример 144: Получение соединения 182

Стадия 1: (2R)-4,4-диметил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ол



[00576] Растворили (2R)-2-амино-4,4-диметилпентан-1-ол (гидрохлоридная соль) (504 мг, 3,0058 ммоль) в ДХЭ (10 мл) и добавляли спиро[2.3]гексан-5-он (321 мг, 3,3393 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,92 г, 9,0591 ммоль) 3 партиями. Оставляли смесь перемешиваться на ночь, а затем добавляли 1M HCl до достижения pH ~1. Интенсивно перемешивали смесь в течение 20 минут. Разделяли слои и дважды экстрагировали водный слой ДХМ (10 мл). Сушили органические слои над сульфатом натрия и концентрировали с получением (2R)-4,4-диметил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ола (570 мг, 90%) в виде вязкого бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО) δ 4,51 (t, J=5,5 Гц, 1H), 3,53-3,41 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,19-3,03 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 2H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,14 (d, J=4,8 Гц, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,47-0,27 (m, 4H).

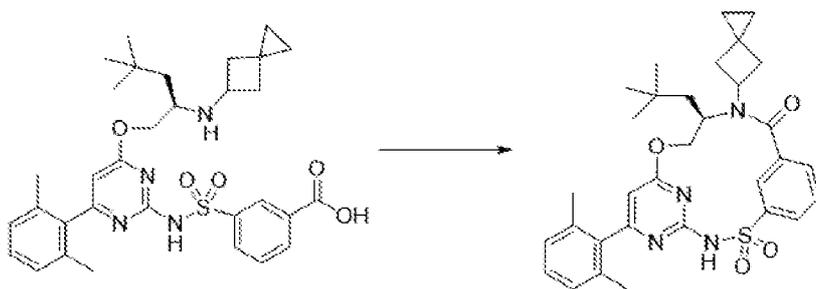
Стадия 2: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4,4-диметил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00577] В 20 мл пробирке в перемешиваемый раствор (2R)-4,4-диметил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ола (145 мг, 0,6861 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (7 мл) добавляли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (275 мг, 0,6581 ммоль). Перемешивали гетерогенную смесь в атмосфере азота в течение 2 минут с получением похожей на молоко эмульсии. В эмульсию за один раз добавляли твердый *трет*-бутоксид калия (336 мг, 2,994 ммоль). Перемешивали реакцию смесь в течение 1,5 часа при комнатной температуре. Разделяли реакцию смесь в этилацетате (150 мл) и 1M растворе HCl (количество, достаточное для доведения pH до 1). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈) с использованием 1-99% смесей ацетонитрила в воде (5 mM HCl в качестве модификатора) в течение 15 минут с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4,4-диметил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-

2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (207 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 592,2719, эксперимент 593,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,32 минуты; способ ЖХ А. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,15 (t, J=8,3 Гц, 2H), 7,72 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,27 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,5 Гц, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,33 (d, J=12,4 Гц, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 4,06-3,93 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,19 (t, J=9,8 Гц, 1H), 2,12-2,08 (m, 1H), 2,03 (s, 6H), 1,69 (dd, J=14,8, 8,8 Гц, 1H), 1,60 (d, J=14,4 Гц, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,55-0,46 (m, 2H), 0,45-0,37 (m, 2H).

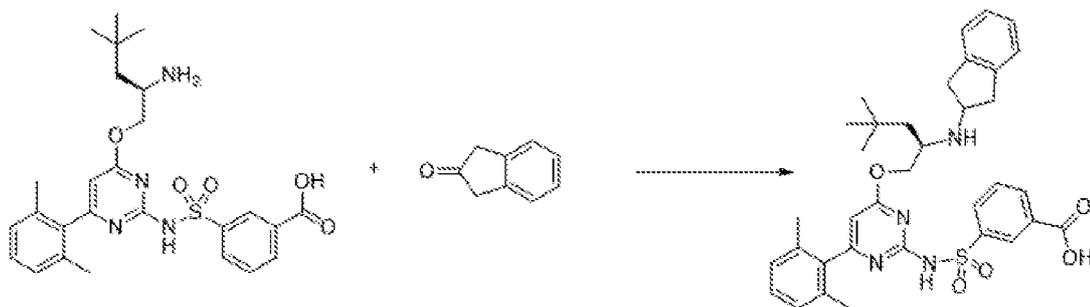
Стадия 3: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 182)



[00578] В 20 мл пробирке в перемешиваемый раствор 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4,4-диметил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (20 мг, 0,03179 ммоль) в безводном ДМФА (1,2 мл) добавляли [диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метил]диметиламмоний (гексафторфосфатный ион) (14 мг, 0,03682 ммоль) (НАТУ) и DIEA (30 мкл, 0,1722 ммоль) в указанном порядке. Продуvalи газообразный азот в течение 20 секунд и закрывали крышку. Перемешивали реакцию смесь при температуре окружающей среды в течение 6 часов. Разбавляли реакцию смесь диметилсульфоксидом (0,5 мл), проводили микрофилтрование (0,45 мкм) и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с градиентом смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут, HCl в качестве модификатора) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (10 мг, 54%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 574,26135, эксперимент 575,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,1 минуты (способ ЖХ А).

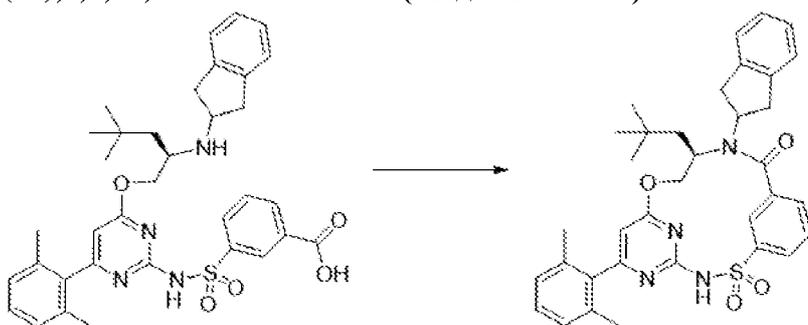
Пример 145: Получение соединения 183

Стадия 1: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-(индан-2-иламино)-4,4-диметилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00579] В 4 мл пробирке недолго продували азотом перемешиваемую смесь 3-[[4-[(2R)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (40 мг, 0,07285 ммоль) и индан-2-она (10 мг, 0,07567 ммоль) в безводном дихлорметане (0,5 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (65 мг, 0,3067 ммоль) и продолжали перемешивать 3 дня. Затем добавляли метанол (0,2 мл) и воду (0,1 мл) в указанном порядке и концентрировали смесь при пониженном давлении. Помещали остаток в ДМСО (1 мл), проводили микрофильтрацию и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ацетонитрила в воде за 15 минут, HCl в качестве модификатора) с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-(индан-2-иламино)-4,4-диметилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (8 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. Использовали ее для следующего взаимодействия. ИЭР-МС m/z расчет 628,2719, эксперимент 629,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,35 минуты; способ ЖХ А.

Стадия 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-индан-2-ил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 183)

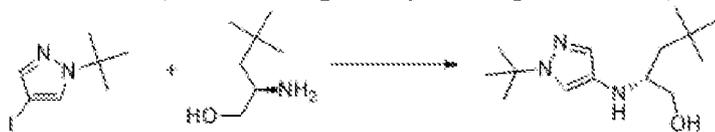


[00580] В 4 мл пробирке в перемешиваемый раствор 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-(индан-2-иламино)-4,4-диметилпентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (21 мг, 0,03340 ммоль) в безводном ДМФА (1,3 мл) добавляли 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (10 мг, 0,05696 ммоль) (CDMT) и 4-метилморфолин (20 мкл, 0,1819 ммоль) в указанном порядке при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Продолжали перемешивать 24 часа, затем проводили микрофильтрацию раствора и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈, 1-99% ацетонитрила в воде за 15 минут, HCl в качестве модификатора) с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-

индан-2-ил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (2,7 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 610,26135, эксперимент 611,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,06 минуты; способ ЖХ А.

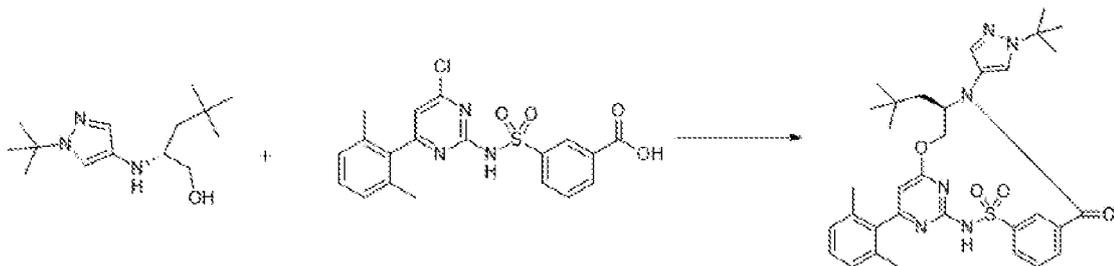
Пример 146: Получение соединения 184

Стадия 1: (2R)-2-[(1-*tert*-бутилпиразол-4-ил)амино]-4,4-диметилпентан-1-ол



[00581] Смешивали 1-*tert*-бутил-4-йодпиразол (примерно 149,2 мг, 0,5965 ммоль) с (2R)-2-амино-4,4-диметилпентан-1-олом (гидрохлоридная соль) (100 мг, 0,5964 ммоль), CuI (примерно 11,36 мг, 0,05965 ммоль) и NaOH (примерно 95,43 мг, 2,386 ммоль) (измельчали пестиком в ступке) в пробирке с завинчивающейся крышкой, которую затем продували азотом. Добавляли ДМСО (0,3 мл) и воду (0,15 мл) и перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли реакционную смесь метанолом и фильтровали. Концентрировали фильтрат, упаривания на роторном испарителе, и растворяли полученный остаток в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали второй раз и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-50% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением указанного (2R)-2-[(1-*tert*-бутилпиразол-4-ил)амино]-4,4-диметилпентан-1-ола (гидрохлоридная соль) (75 мг, 43%) после сушки. ИЭР-МС *m/z* расчет 253,21541, эксперимент 254,7 (M+1)⁺; время удерживания: 0,39 минуты; способ ЖХ D.

Стадия 2: (11R)-12-(1-*tert*-бутилпиразол-4-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 184)

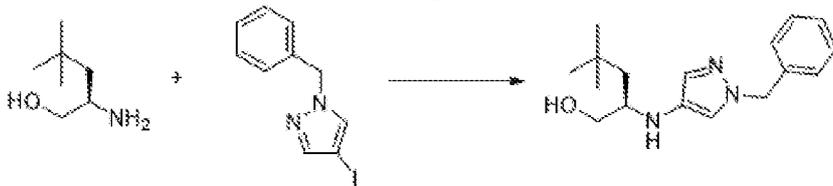


[00582] Смешивали (2R)-2-[(1-*tert*-бутилпиразол-4-ил)амино]-4,4-диметилпентан-1-ол (гидрохлоридная соль) (75 мг, 0,2588 ммоль) с 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислотой (примерно 83,20 мг, 0,1991 ммоль) в ТГФ (0,75 мл) и перемешивали до практически полного растворения твердых веществ/получения суспензии. Добавляли *tert*-бутоксид натрия (примерно 114,8 мг, 1,195 ммоль), и реакционная смесь ненадолго незначительно нагревалась. Продолжали перемешивать 15 минут без внешнего источника нагрева. Затем разделяли реакционную смесь в 1M HCl и этилацетате. Разделяли слои и дополнительно

экстрагировали водный слой 4 раза этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли полученное неочищенное вещество в смеси 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-60% АСН в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением продукта SNAg. Растворяли продукт в ДМФА (8 мл) и добавляли NMM (примерно 60,42 мг, 65,67 мкл, 0,5973 ммоль). Охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли CDMT (примерно 52,43 мг, 0,2986 ммоль). Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры по мере таяния льда и перемешивали в течение 48 часов. Гасили реакцию несколькими каплями воды, частично концентрировали, разбавляли смесью 1:1 ДМСО/метанол, фильтровали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-70% АСН в воде, модификатор HCl, цикл 30 минут) с получением (11R)-12-(1-*трет*-бутилпиразол-4-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (8,9 мг, 7%). ИЭР-МС m/z расчет 616,2832, эксперимент 617,8 (M+1)⁺; время удерживания: 1,87 минуты; способ ЖХ А.

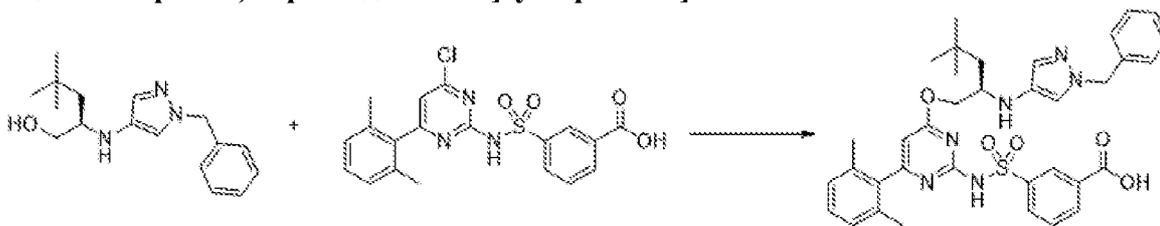
Пример 147: Получение соединения 185

Стадия 1: (2R)-2-[(1-бензилпиразол-4-ил)амино]-4,4-диметилпентан-1-ол



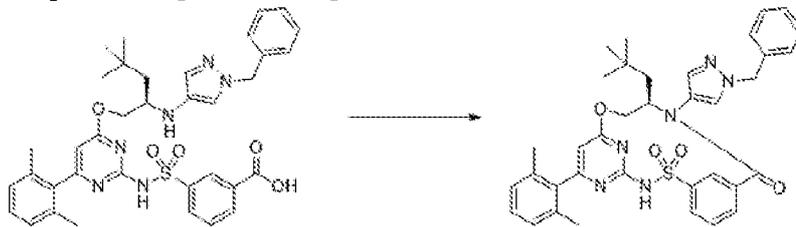
[00583] Смешивали CuI (73 мг, 0,3833 ммоль), NaOH (610 мг, 15,251 ммоль) (свежеизмельченный), (2R)-2-амино-4,4-диметилпентан-1-ол (гидрохлоридная соль) (500 мг, 2,9819 ммоль) и 1-бензил-4-йодпиразол (1,08 г, 3,8015 ммоль) в стойкой к давлению пробирке и продували азотом. Добавляли ДМСО (6 мл) и воду (3 мл). Затем нагревали реакционную смесь до 90°C в течение 16 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, фильтровали через подложку с Целитом и промывали EtOAc и водой. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (40 мл) для нейтрализации основания и экстрагировали продукт EtOAc (3×10 мл). Промывали объединенные органические слои 10% солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем хроматографии на 40 г картридже с силикагеле с градиентом 30-100% смесей EtOAc в гептанах, а затем 0-20% смесей MeOH в EtOAc с получением (2R)-2-[(1-бензилпиразол-4-ил)амино]-4,4-диметилпентан-1-ола (300 мг, 35%) в виде бледно-оранжевого маслянистого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 287,19977, эксперимент 288,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,34 минуты; способ ЖХ X. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,37-7,29 (m, 3H), 7,22-7,16 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,67 (dd, J=10,8, 3,9 Гц, 1H), 3,34 (dd, J=10,6, 6,7 Гц, 1H), 3,06 (dt, J=10,8, 5,4 Гц, 1H), 2,32 (ушир.s, 1H), 1,40-1,31 (m, 2H), 0,92 (s, 9H).

Стадия 2: 3-[[4-[(2R)-2-[(1-бензилпиразол-4-ил)амино]-4,4-диметилпентокси]-6-

(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота

[00584] В раствор (2R)-2-[(1-бензилпиразол-4-ил)амино]-4,4-диметилпентан-1-ола (900 мг, 3,1315 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле) (355 мг, 60% (масс./масс.), 8,8759 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем добавляли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (1,3 г, 2,8614 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли еще одну порцию гидрида натрия (60% в минеральном масле) (115 мг, 60% (масс./масс.), 2,8753 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли 2-Ме-ТГФ (25 мл), затем 1 н. водную HCl (25 мл). Разделяли фазы и промывали водную фазу 2-Ме-ТГФ (2×25 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Дважды очищали остаток путем обращенно-фазовой хроматографии на 50 г картридже C₁₈ с градиентом 10-100% смесей MeOH в воде (с 0,1% HCl). Лиофилизировали чистые фракции в смеси MeOH/вода в получении 3-[[4-[(2R)-2-[(1-бензилпиразол-4-ил)амино]-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (1,49 г, 74%) в виде лососево-розового твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 668,2781, эксперимент 669,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,83 минуты; способ ЖХ X.

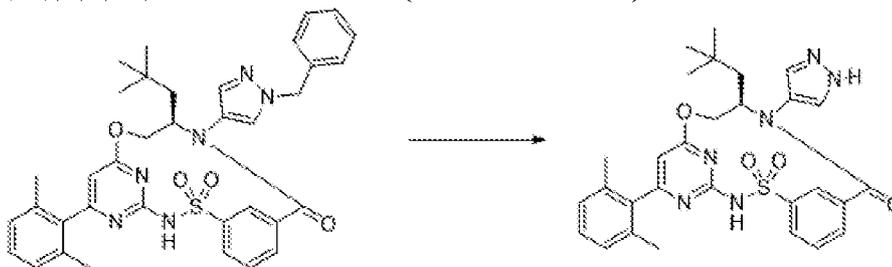
Стадия 3: (11R)-12-(1-бензилпиразол-4-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00585] В выдерживаемый при 0°C раствор N-метилморфолина (5,8880 г, 6,4 мл, 58,212 ммоль) в ДМФА (1 л) добавляли 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (3,5 г, 19,935 ммоль), затем 3-[[4-[(2R)-2-[(1-бензилпиразол-4-ил)амино]-4,4-диметилпентоксид]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (9,9 г, 13,448 ммоль). Через 5 минут нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 64 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении при 50°C. Разбавляли неочищенный остаток ДХМ (250 мл).

Промывали полученный раствор смесью 1:1 (об./об.) воды и солевого раствора (4×150 мл), водой (2×100 мл) и соевым раствором (100 мл). Сушили полученные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем флэш-хроматографии на 120 г картридже, элюируя с градиентом смесью EtOAc в ДХМ (от 0 до 100% в течение 25 CV). Сначала получали (10R)-9-(1-бензилпиразол-4-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-10-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-12-окса-2λ⁶-тия-3,5,9,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (750 мг, 8%) в виде беловатого твердого вещества; ИЭР-МС m/z расчет 650,2675, эксперимент 651,2 (M+1)⁺; время удерживания: 4,27 минуты, а затем (11R)-12-(1-бензилпиразол-4-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (1,4 г, 14%) в виде беловатого твердого вещества; ИЭР-МС m/z расчет 650,2675, эксперимент 651,2 (M+1)⁺; время удерживания: 4,27 минуты; способ ЖХ Y.

Стадия 4: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-12-(1H-пиразол-4-ил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 185)

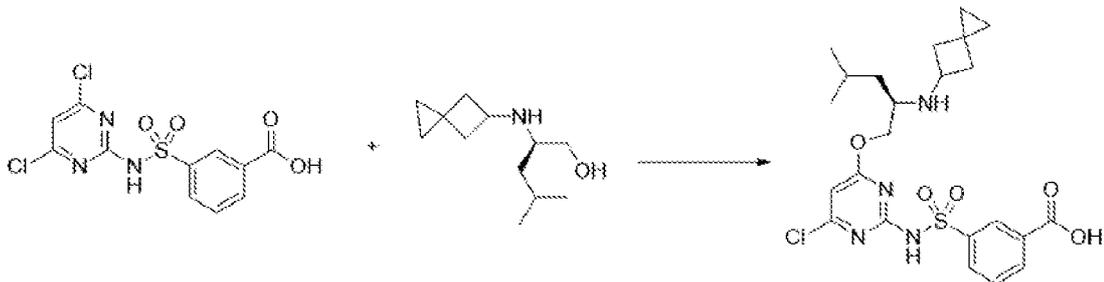


[00586] К гидроксиду палладия, 20% (масс./масс.), 50% воды, (280 мг, 10% (масс./масс.), 0,1994 ммоль) в герметичной пробирке добавляли раствор (11R)-12-(1-бензилпиразол-4-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (1,4 г, 2,1491 ммоль) в MeOH (10 мл). В пробирку нагнетали 70 PSI (480 кПа) водорода и нагревали реакционную смесь до 70°C в течение 24 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и продували пробирку N₂. Фильтровали неочищенную смесь через диатомитовую землю, промывая MeOH (80 мл). Удаляли летучие вещества в вакууме. Снова растворяли неочищенное вещество в MeOH (10 мл) и добавляли к гидроксиду палладия, 20% (масс./масс.), 50% воды (320 мг, 10% (масс./масс.), 0,2279 ммоль). В пробирку нагнетали 70 PSI (480 кПа) водорода и нагревали реакционную смесь до 70°C в течение 24 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и продували пробирку N₂. Фильтровали неочищенную смесь через диатомитовую землю, промывая MeOH (70 мл) и Me-ТГФ (40 мл). Удаляли летучие вещества в вакууме. Снова растворяли неочищенное вещество в MeOH (10 мл) и добавляли к гидроксиду палладия, 20% (масс./масс.), 50% воды (260 мг, 10% (масс./масс.), 0,1851 ммоль). В пробирку нагнетали 70 PSI (480 кПа) водорода и нагревали реакционную смесь до 70°C в течение 24 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной

температуры и продували пробирку N2. Фильтровали неочищенную смесь через диатомитовую землю, промывая смесью 1:1 (об./об.) MeOH и Me-TГФ (200 мл). Удаляли летучие вещества в вакууме. Очищали неочищенный остаток двумя равными партиями путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием, в каждом случае, 20 г картриджа C₁₈, элюируя с градиентом смесями MeCN в подкисленной воде (0,1% (об./об.) муравьиной кислоты) от 40 до 70% за 15 CV. Концентрировали фракции, содержащие целевое соединение, в вакууме до трети объема и отфильтровывали полученное твердое вещество. Получали (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-2,2-диоксо-12-(1H-пиразол-4-ил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (320 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 560,2206, эксперимент 561,2 (M+1)⁺; время удерживания: 3,54 минуты; способ ЖХ У. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,05 (ушир. s, 1H), 8,72 (ушир. s, 1H), 7,97 (ушир. s, 2H), 7,73 (ушир. s, 2H), 7,69-7,58 (m, 1H), 7,26 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,17-7,07 (m, 2H), 6,40 (ушир. s, 1H), 5,44 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,04-3,89 (m, 2H), 2,26-1,82 (m, 6H), 1,53 (dd, J=15,0, 7,2 Гц, 1H), 1,17 (d, J=14,9 Гц, 1H), 0,55 (s, 9H).

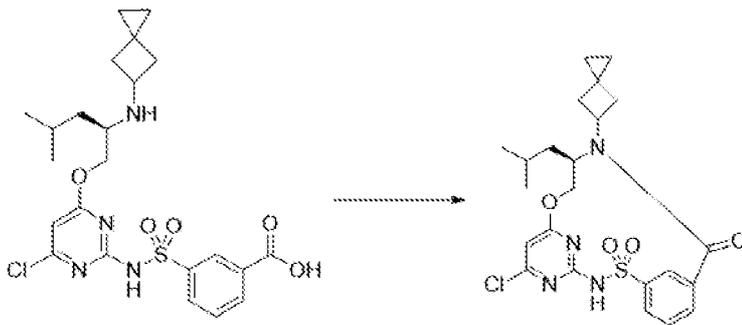
Пример 148: Получение соединения 186

Стадия 1: 3-[[4-хлор-6-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



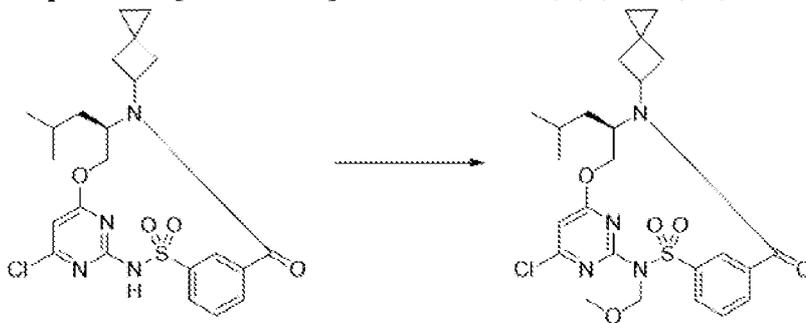
[00587] В реакционной пробирке растворяли 3-[(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)сульфамоил]бензойную кислоту (2,02 г, 5,802 ммоль) и (2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ол (гидрохлоридная соль) (1,37 г, 5,860 ммоль) в ТГФ (12,5 мл), затем добавляли *трет*-бутоксид натрия (2,79 г, 29,03 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 45 минут при к.т. Затем разделяли реакционную смесь в этилацетате и 1M растворе HCl. Отделяли органический слой, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха. Суспендировали твердое вещество в 50% смеси этилацетат/гексаны, затем фильтровали с получением продукта (соль HCl). 3-[[4-хлор-6-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота (гидрохлоридная соль) (2,6157 г, 80%). ИЭР-МС m/z расчет 508,15472, эксперимент 509,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,24 минуты; (способ ЖХ А).

Стадия 2: (11R)-6-хлор-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он



[00588] В раствор 3-[[4-хлор-6-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (2,7 г, 4,9498 ммоль) и DIEA (3,2 г, 4,3127 мл, 24,760 ммоль) в ДМФА (300 мл) добавляли НАТУ (3,8 г, 9,9940 ммоль) и оставляли полученную смесь перемешиваться на семнадцать часов при комнатной температуре. По каплям добавляли реакционную смесь в быстро перемешиваемую воду (1,5 л), затем доводили рН до 3-4 при помощи 1М хлороводородной кислоты. Собирали полученный осадок вакуумным фильтрованием, затем растирали с водой (50 мл). Собирали твердое вещество вакуумным фильтрованием, сушили в вакууме, затем очищали путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-60% смесей этилацетата в гексане с получением (11R)-6-хлор-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (1,4 г, 58%). ИЭР-МС m/z расчет 490,14417, эксперимент 491,7 (M+1)⁺; время удерживания: 6,64 минуты; способ ЖХ S.

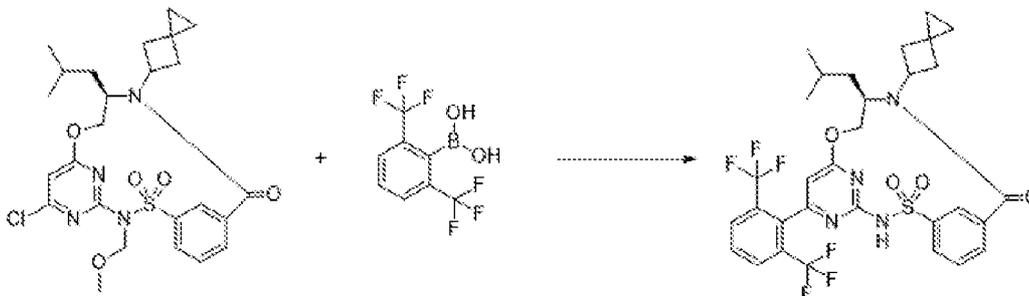
Стадия 3: (11R)-6-хлор-11-изобутил-3-(метоксиметил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он



[00589] В раствор (11R)-6-хлор-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (300 мг, 0,6110 ммоль) и хлор(метокси)метана (92 мг, 0,0868 мл, 1,1427 ммоль) добавляли карбонат калия (236 мг, 1,7076 ммоль) и оставляли полученную взвесь перемешиваться при комнатной температуре на четыре часа. Гасили реакцию небольшим количеством воды, затем разбавляли ДХМ (6 мл). Разделяли фазы: отбрасывали водную фазу и сушили органическую фазу в вакууме и очищали путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-60% смесей диэтилового эфира в гексане с получением (11R)-6-хлор-11-изобутил-3-(метоксиметил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-

она (190 мг, 55%). ИЭР-МС m/z расчет 534,17035, эксперимент 535,2 (M+1)⁺; время удерживания: 7,44 минуты; способ ЖХ S.

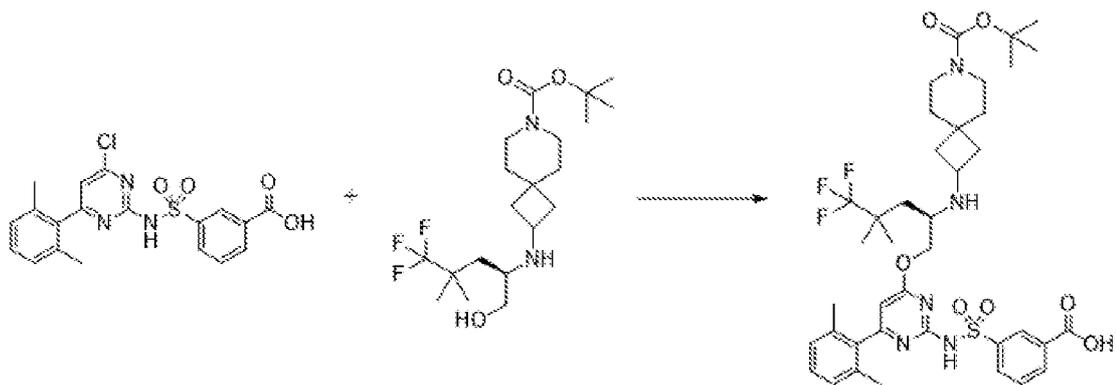
Стадия 4: (11R)-6-[2,6-бис(трифторметил)фенил]-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (соединение 186)



[00590] В реакционной пробирке смешивали (11R)-6-хлор-11-изобутил-3-(метоксиметил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (97,7 мг, 0,1826 ммоль) и [2,6-бис(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (94,1 мг, 0,3648 ммоль) с карбонатом цезия (178,3 мг, 0,5472 ммоль) в 0,990 мл смеси (10:1) диоксан (900 мкл)/вода (90 мкл). Продуvalи реакционную смесь азотом и добавляли Pd(dppf)Cl₂ (59,6 мг, 0,07298 ммоль). Грели реакционную смесь при 100°C в течение 12 часов, затем выпаривали досуха. Разделяли реакционную смесь в этилацетате и насыщенном растворе NaCl. Отделяли органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Растворяли остаток в смеси (1:1) ТФУК (1,48 г, 12,98 ммоль)/ДХМ (1 мл) и перемешивали при к.т. в течение 30 минут. Выпаривали реакционную смесь досуха и очищали путем препаративной ВЭЖХ с градиентом 0-100% смесей вода/ACN с модификатором HCl с получением (11R)-6-[2,6-бис(трифторметил)фенил]-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (3,4 мг, 3%). ИЭР-МС m/z расчет 668,1892, эксперимент 669,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,71 минуты; способ ЖХ А.

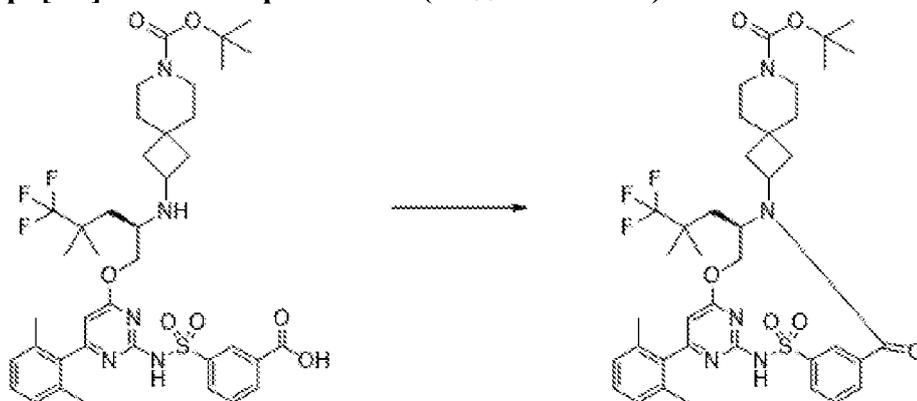
Пример 149: Получение соединения 187

Стадия 1: 3-[[4-[(2R)-2-[(7-трет-бутоксикарбонил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойная кислота



[00591] В 20 мл пробирку помещали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (1,334 г, 3,192 ммоль) и *tert*-бутил-2-[[[(1R)-4,4,4-трифтор-1-(гидроксиметил)-3,3-диметилбутил]амино]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,314 г, 3,217 ммоль) в атмосфере азота в безводном ТГФ (11 мл). Добавляли *tert*-бутоксид натрия (1,48 г, 15,40 ммоль) (небольшое выделение тепла). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли дополнительную порцию *tert*-бутоксид натрия (546 мг, 5,681 ммоль) и перемешивали смесь еще 2 часа. Разделяли смесь в этилацетате (50 мл), 1М водной HCl (40 мл) и солевом растворе (20 мл). После разделения дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc (2×30 мл). Сушили объединенные экстракты над сульфатом натрия и выпаривали растворители с получением твердого вещества. Растирали твердое вещество в смеси EtOAc/гексаны и фильтровали. После сушки в вакууме выделяли 3-[[4-[(2R)-2-[(7-*tert*-бутоксикарбонил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (1,867 г, 71%) в виде бежевого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 789,3383, эксперимент 790,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,55 минуты. (Способ ЖХ А).

Стадия 2: *tert*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (соединение 187)

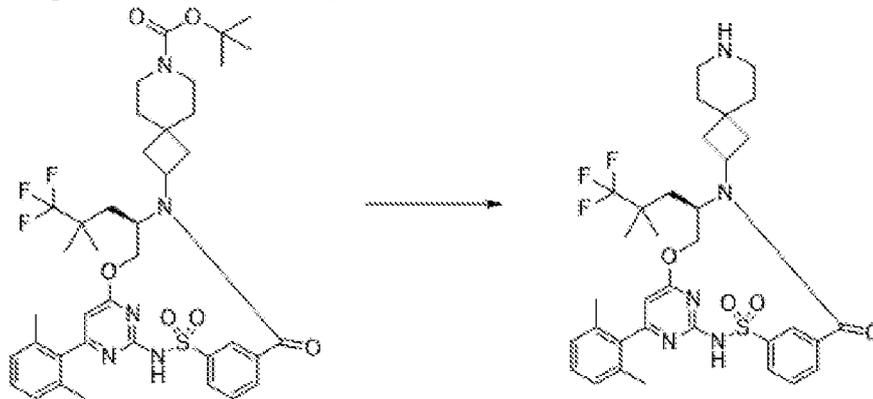


[00592] В 250 мл колбу в атмосфере азота помещали НАТУ (1,75 г, 4,602 ммоль), безводный ДМФА (40 мл) и DIEA (2 мл, 11,48 ммоль). По каплям через шприц добавляли раствор 3-[[4-[(2R)-2-[(7-*tert*-бутоксикарбонил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-5,5,5-

трифтор-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (1,867 г, 2,259 ммоль) в безводном ДМФА (20 мл) в течение 10 минут. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 17 часов. Концентрировали смесь. Разделяли остаток в EtOAc (50 мл) и 1н. HCl (1 M). Промывали водную фазу солевым раствором (25 мл). После сушки над сульфатом натрия и выпаривания растворителей растворяли твердое вещество в ДХМ и небольшом объеме метанола и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с градиентом смесей этилацетата (от 15 до 100% за 30 минут) в гексанах. Продукт элюировался примерно при 60% EtOAc. Объединяли чистые фракции и выпаривали растворители с получением *трет*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (261 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 771,32776, эксперимент 772,46 (M+1)⁺; время удерживания: 2,18 минуты (способ ЖХ А).

Пример 150: Получение соединения 188, соединения 189 и соединения 190

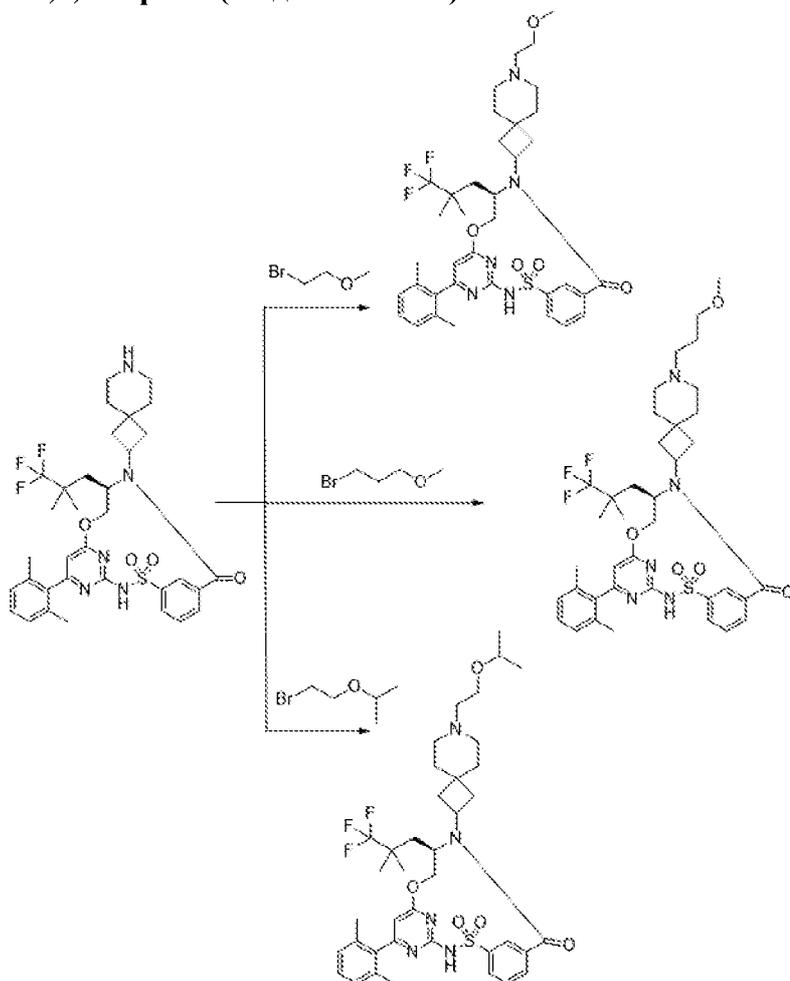
Стадия 1: (11R)-12-{7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}-6-(2,6-диметилфенил)-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион



[00593] Обрабатывали содержащийся в 100 мл колбе *трет*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (257 мг, 0,3263 ммоль) ДХМ (2 мл) и HCl (1 мл, 4 M, 4,000 ммоль) (4M в диоксане) при комнатной температуре в течение 2 часов. Удаляли летучие вещества выпариванием. Добавляли ДХМ и гексаны и выпаривали растворители. Повторяли указанную процедуру до получения белого твердого вещества. Сушка в вакууме приводила к получению (11R)-12-{7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}-6-(2,6-диметилфенил)-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона (гидрохлоридная соль) (256 мг, 111%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 671,2753, эксперимент 672,35 (M+1)⁺; время удерживания: 1,43 минуты (способ

ЖХ А).

Стадия 2: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[7-(2-метоксиэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (соединение 190) и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[7-(3-метоксипропил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (соединение 188), и (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[7-[2-(пропан-2-илокси)этил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (соединение 189)

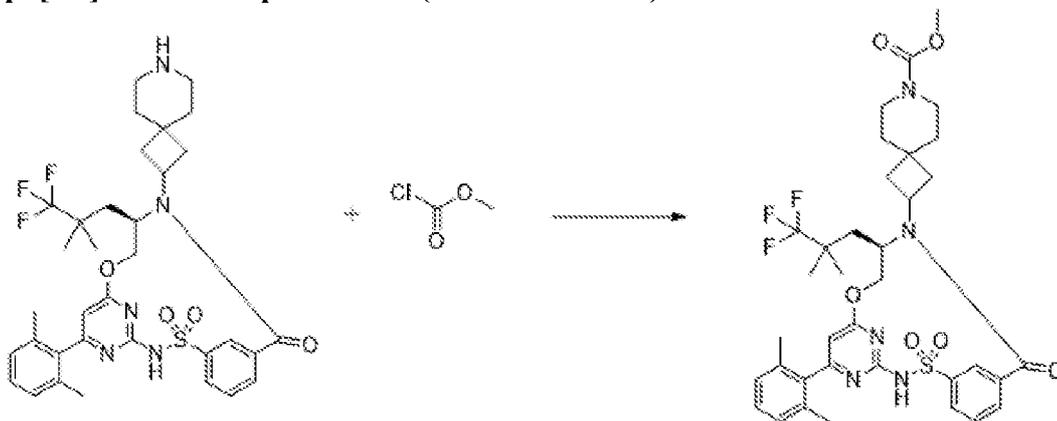


[00594] Проводили три реакции алкилирования в отдельных пробирках. Для каждой реакционной смеси в 4 мл пробирку в атмосфере азота помещали неочищенный (11R)-12-[7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-6-(2,6-диметилфенил)-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (гидрохлоридная соль) (25 мг, 0,03530 ммоль), безводный ацетонитрил (500 мкл), DIEA (35 мкл, 0,2009 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтан (11 мкл, 0,1171 ммоль) (реакционная смесь А), 1-бром-3-метоксипропан (12 мкл, 0,1067 ммоль) (реакционная смесь В) или 2-(2-бромэтокси)пропан (18 мг, 0,1078

ммоль) (реакционная смесь С). Немного продували пробирку азотом, закрывали крышкой и интенсивно перемешивали при 55°C в течение 15 часов. (в реакционной смеси В взаимодействие завершалось). В реакционных смесях А и С добавляли дополнительные порции алкилирующего агента (такое же количество, что и ранее) и перемешивали смеси еще 7 часов (в реакционной смеси С взаимодействие завершалось). К реакционной смеси А добавляли еще одну порцию алкилирующего агента и 2 капли ДМСО и перемешивали в течение ночи. Для каждой реакционной смеси разбавляли раствор ДМСО (0,5 мл), проводили микрофильтрацию через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с градиентом смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением, по отдельности, трех соединений. Реакционная смесь А: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[7-(2-метоксиэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (гидрохлоридная соль) (6 мг, 22%). ИЭР-МС m/z расчет 729,3172, эксперимент 730,77 (M+1)⁺; время удерживания: 1,38 минуты (способ ЖХ А); реакционная смесь В: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[7-(3-метоксипропил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (гидрохлоридная соль) (9,7 мг, 34%). ИЭР-МС m/z расчет 743,3328, эксперимент 744,78 (M+1)⁺; время удерживания: 1,39 минуты (способ ЖХ А); и реакционная смесь С: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-12-[7-[2-(пропан-2-илокси)этил]-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (гидрохлоридная соль) (12,3 мг, 44%). ИЭР-МС m/z расчет 757,34845, эксперимент 758,97 (M+1)⁺; время удерживания: 1,49 минуты (способ ЖХ А).

Пример 151: Получение соединения 191

Стадия 1: метил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (соединение 191)

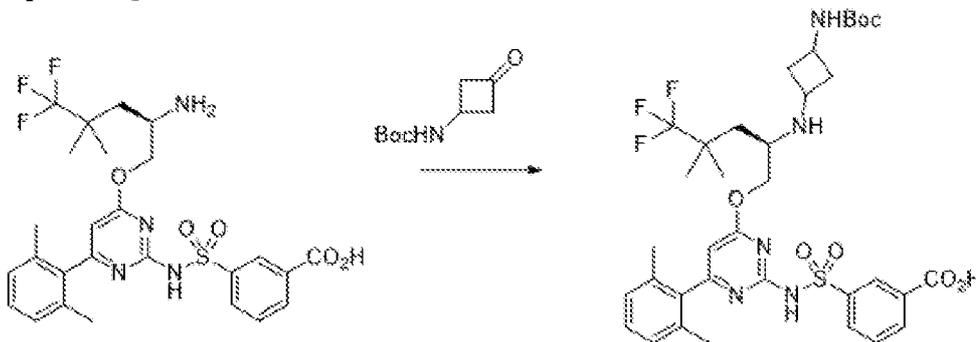


[00595] В 4 мл пробирку помещали (11R)-12-[7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-6-(2,6-

диметилфенил)-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (гидрохлоридная соль) (22 мг, 0,03106 ммоль), ДХМ (0,5 мл) и DIEA (28 мкл, 0,1608 ммоль). Добавляли метил-хлорформиат (5 мкл, 0,06471 ммоль) (чистый) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли немного метанола и выпаривали растворители. Добавляли ДМСО (1 мл). Проводили микрофильтрование раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с градиентом смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением метил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (12 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 729,28076, эксперимент 730,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,69 минуты (способ ЖХ А).

Пример 152: Получение соединения 192, соединения 193 и соединения 194

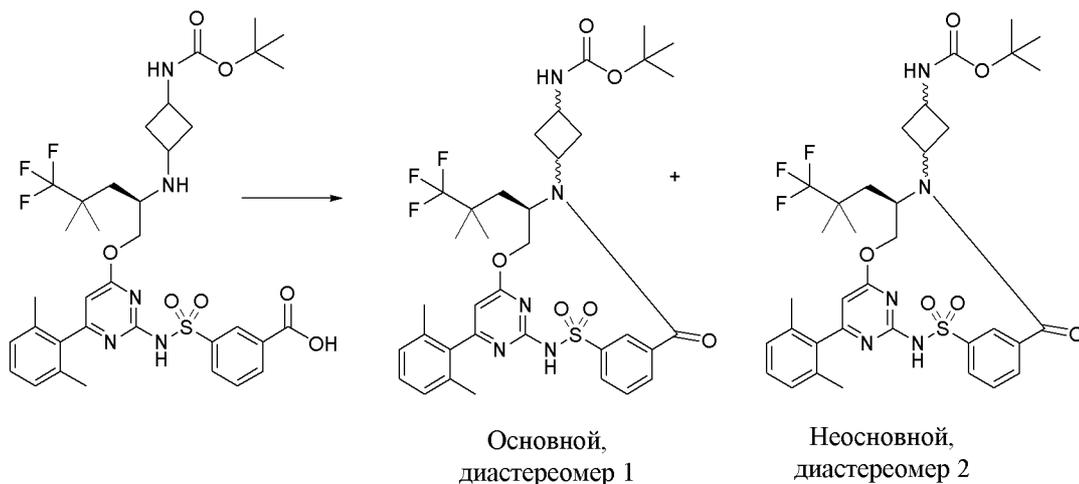
Стадия 1: 3-[[4-[(2R)-2-[[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил]амино]-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00596] В 100 мл колбу в атмосфере азота помещали 3-[[4-[(2R)-2-амино-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (2,08 г, 3,208 ммоль), *трет*-бутил-N-(3-оксоциклобутил)карбамат (597 мг, 3,223 ммоль), безводный ДХМ (5 мл) и перемешивали смесь в течение 5-10 минут до растворения всех твердых веществ. Добавляли ацетоксиборгидрид натрия (натриевая соль) (2,51 г, 11,84 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 2 часов. Помещали смесь в морозильную камеру на ночь. Добавляли дополнительные порции *трет*-бутил-N-(3-оксоциклобутил)карбамата (342 мг, 1,846 ммоль) и ДХМ (2 мл), и триацетоксиборгидрида натрия (натриевая соль) (730 мг, 3,444 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 4 часов (90% конверсия). Добавляли дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (730 мг, 3,444 ммоль) и перемешивали смесь еще 3 часа (без дальнейшего прохождения взаимодействия). Гасили реакцию, медленно добавляя MeOH (10 мл), 1н. HCl (30 мл) и этилацетат (30 мл). Добавляли солевой раствор и разделяли две фазы. Экстрагировали органическую фазу

EtOAc (30 мл). Сушили объединенные экстракты над сульфатом натрия и концентрировали. Растирали остаток в диэтиловом эфире (150 мл) и отфильтровывали и сушили полученное беловатое твердое вещество с получением неочищенной 3-[[4-[(2R)-2-[[3-(*tert*-бутоксикарбониламино)циклобутил]амино]-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (2,111 г, 85%) в виде смеси изомеров (в отношении примерно 70:30). ИЭР-МС m/z расчет 735,2914, эксперимент 736,63 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,35 минуты (основной изомер), и время удерживания: 1,36 минуты (неосновной изомер) (способ ЖХ А).

Стадия 2: *tert*-бутил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутил}карбамат, основной диастереомер 1 (соединение 193), и *tert*-бутил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутил}карбамат, **неосновной диастереомер 2 (соединение 194)**

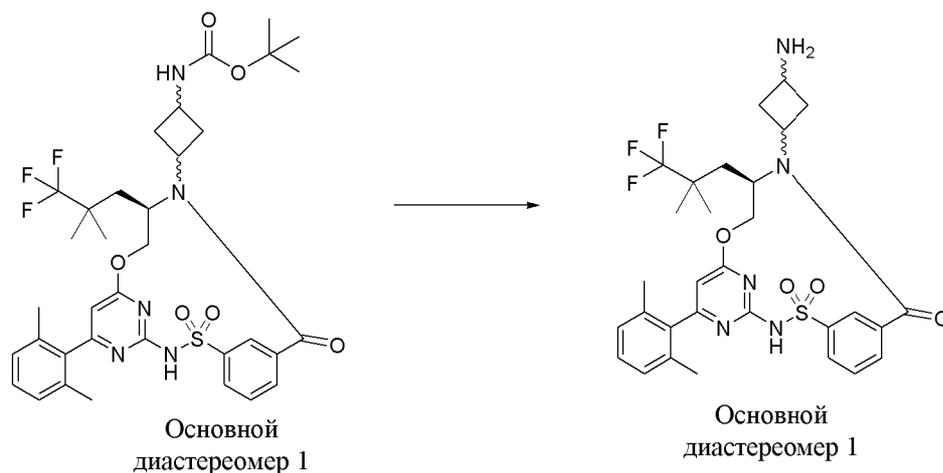


[00597] В 250 мл колбу в атмосфере азота помещали COMU (2,398 г, 5,599 ммоль), безводный ДМФА (60 мл) и DIEA (2,5 мл, 14,35 ммоль). По каплям через шприц добавляли раствор 3-[[4-[(2R)-2-[[3-(*tert*-бутоксикарбониламино)циклобутил]амино]-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (2,111 г, 2,733 ммоль) в безводном ДМФА (40 мл) в течение 5 минут. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 22 часов. Концентрировали смесь и разбавляли ДХМ. Очищали неочищенный раствор путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка) с использованием градиента смесей этилацетата (от 10 до 100% за 30 минут) в гексанах. Продукт элюировался примерно при 60-70% ЭА (в виде двух не разделившихся до базовой линии пиков). Выпаривание растворителей приводило к получению

неочищенного *трет*-бутил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутил}карбамата (852 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества, представлявшего собой смесь изомеров (отношение 70:30). ИЭР-МС m/z расчет 717,28076, эксперимент 718,68 (M+1)⁺; время удерживания: 1,91 минуты (основной), и время удерживания: 1,95 минуты (неосновной) (способ ЖХ А). Отбирали 163 мг полученной неочищенной смеси.

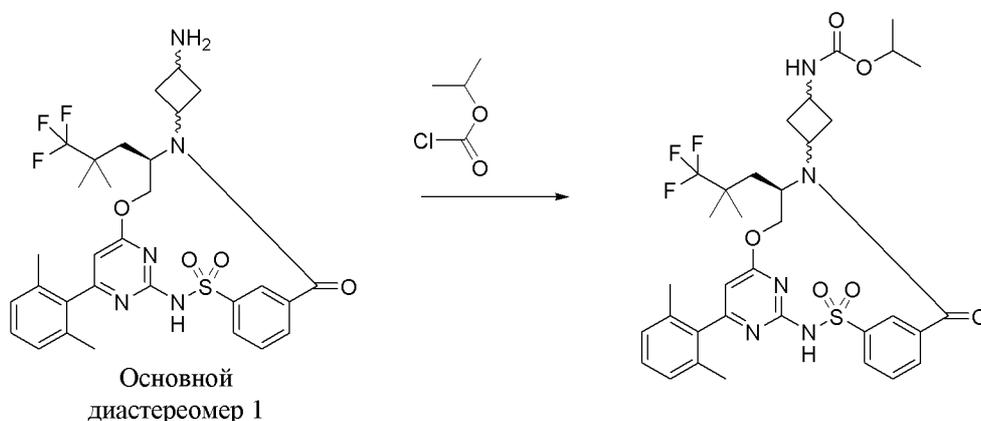
[00598] Остаток вещества (698 мг) растворяли в ДМСО (8 мл). Проводили микрофильтрацию раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (С18) с использованием градиента ацетонитрила в воде (от 40 до 80% за 20 минут) и HCl в качестве модификатора с получением двух изомеров. Для каждого изомера объединяли чистые фракции. Выпаривали органический растворитель. Добавляли немного солевого раствора и экстрагировали продукт EtOAc. После сушки над сульфатом натрия растирали остаток в смеси EtOAc/гексаны и выпаривали растворители с получением продуктов. Основной и более полярный диастереомер 1, *трет*-бутил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутил}карбамат (335 мг, 30%). ИЭР-МС m/z расчет 717,28076, эксперимент 718,75 (M+1)⁺; время удерживания: 1,92 минуты (способ ЖХ А), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,56-11,81 (ушир.м, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,34-7,19 (m, 2H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,42 (ушир.s, 1H), 5,14 (dd, J=11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,39-4,15 (m, 2H), 4,07 (ушир.s, 1H), 3,82 (ушир.s, 1H), 3,18 (dt, J=28,6, 9,2 Гц, 2H), 2,26-1,67 (m, 10H), 1,40 (s, 9H), 0,84 (s, 3H), 0,59 (s, 3H); и неосновной и менее полярный диастереомер 2, *трет*-бутил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутил}карбамат (152 мг, 31%). ИЭР-МС m/z расчет 717,28076, эксперимент 718,71 (M+1)⁺; время удерживания: 1,97 минуты (способ ЖХ А). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,59-11,95 (ушир.м, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,35-7,18 (m, 1H), 7,18-7,00 (m, 3H), 6,39 (s, 1H), 5,16 (dd, J=11,1, 4,3 Гц, 1H), 4,34 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,88-3,48 (m, 3H), 2,87-2,70 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 2H, перекрывался с ДМСО), 2,27-1,81 (m, 7H), 1,75 (d, J=15,7 Гц, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,86 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

Стадия 3: (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион, основной диастереомер 1



[00599] Обрабатывали содержащийся в 100 мл колбе *трет*-бутил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутил}карбамат (310 мг, 0,4301 ммоль) (более полярный основной изомер 1) ДХМ (4 мл) и HCl (3,5 мл, 4 М, 14,00 ммоль) (4М в диоксане) при комнатной температуре в течение 4 часов. Удаляли летучие вещества. Обрабатывали остаток смесью ДХМ/гексаны и удаляли растворители выпариванием. Повторяли указанную процедуру несколько раз до получения твердого вещества. Выделяли (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (гидрохлоридная соль) (299 мг, 96%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 617,22833, эксперимент 618,66 (M+)⁺; время удерживания: 1,16 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 4: пропан-2-ил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутил}карбамат (соединение 192)

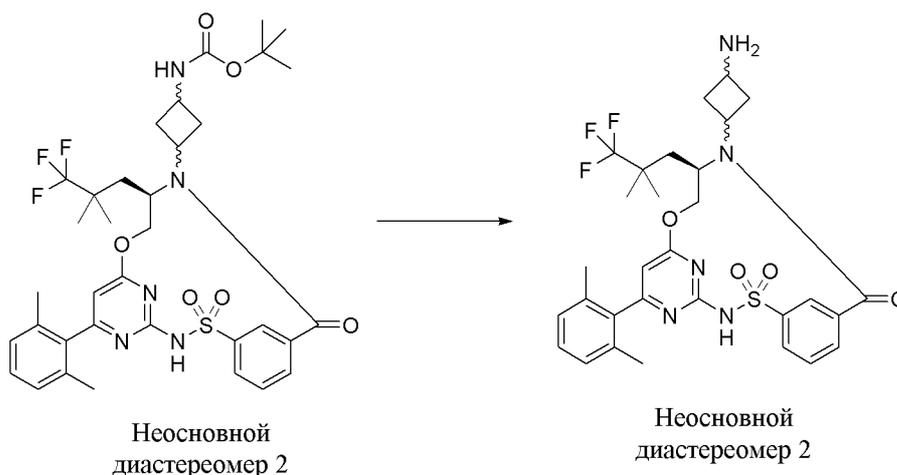


[00600] В 4 мл пробирку помещали (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-

диметилфенил)-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (гидрохлоридная соль) (32 мг, 0,04892 ммоль) (основной изомер, диастереомер 1), ДХМ (1 мл) и DIEA (42 мкл, 0,2411 ммоль). Добавляли изопропил-хлорформиат (30 мкл, 2 М, 0,06000 ммоль) (2М раствор в толуоле) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов (60% конверсия). Добавляли дополнительную порцию изопропил-хлорформиата (30 мкл, 2 М, 0,06000 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1,5 часа. Добавляли немного метанола и выпаривали растворители. Добавляли ДМСО (1 мл). Проводили микрофилтрование раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с градиентом смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением пропан-2-ил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутил}карбамата (24,2 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 703,26514, эксперимент 704,74 (M+1)⁺; время удерживания: 1,83 минуты. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,57-11,65 (ушир.м, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,45 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,34-7,21 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,42 (ушир.с, 1H), 5,14 (dd, J=11,0, 4,3 Гц, 1H), 4,76 (гептет, J=6,3 Гц, 1H), 4,30-4,20 (m, 2H), 4,17-3,99 (m, 1H), 3,82 (ушир.с, 1H), 3,28-3,05 (m, 2H), 2,31-1,65 (m, 10H), 1,18 (d, J=6,2 Гц, 6H), 0,83 (s, 3H), 0,60 (s, 3H), (способ ЖХ А).

Пример 153: Получение соединения 195

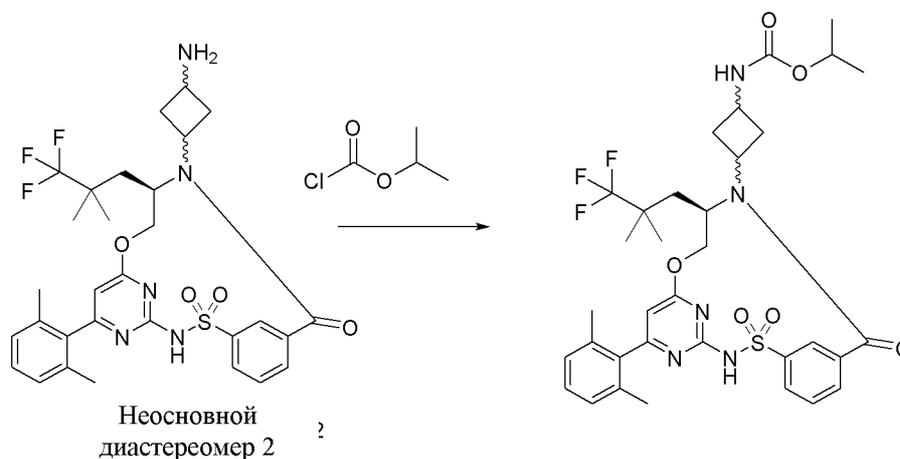
Стадия 1: (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион, неосновной диастереомер 2



[00601] Обрабатывали содержащийся в 100 мл колбе *трет*-бутил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутил}карбамат (124 мг, 0,1728 ммоль) (менее полярный неосновной изомер В,

диастереомер 2) ДХМ (1,6 мл) и HCl (1,4 мл, 4 М, 5,600 ммоль) (4М в диоксане) при комнатной температуре в течение 4 часов. Удаляли летучие вещества. Обработывали остаток смесью ДХМ/гексаны и удаляли растворители выпариванием. Повторяли указанную процедуру несколько раз до получения твердого вещества. Выделяли (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (гидрохлоридная соль), диастереомер 2 (129 мг, 98%), в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 617,22833, эксперимент 618,66 (M+1)⁺; время удерживания: 1,21 минуты. ИЭР-МС m/z расчет 617,22833, эксперимент 618,66 (M+1)⁺; время удерживания: 1,21 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 2: пропан-2-ил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутил}карбамат (соединение 195)

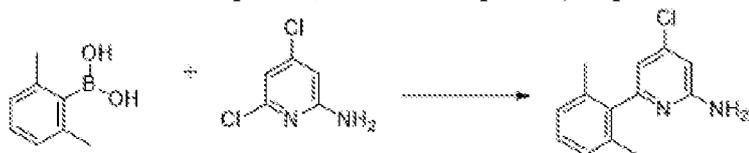


[00602] В 4 мл пробирку помещали (11R)-12-(3-аминоциклобутил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (гидрохлоридная соль) (30 мг, 0,03944 ммоль) (неосновной диастереомер 2), ДХМ (1 мл) и DIEA (34 мкл, 0,1952 ммоль). Добавляли изопропил-хлорформиат (24 мкл, 2 М, 0,04800 ммоль) (2М раствор в толуоле) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов (60% конверсия). Добавляли дополнительную порцию изопропил-хлорформиата (24 мкл, 2 М, 0,04800 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1,5 часа. Добавляли немного метанола и выпаривали растворители. Добавляли ДМСО (1 мл). Проводили микрофильтование раствора через шприцевой дисковый фильтр и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C₁₈) с градиентом смесей ацетонитрила в воде (от 1 до 99% за 15 минут) и HCl в качестве модификатора с получением пропан-2-ил-N-{3-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2,13-триоксо-11-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-12-ил]циклобутил}карбамата (20,2 мг, 73%) в виде

белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 703,26514, эксперимент 704,67 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,86 минуты (способ ЖХ А). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,54-11,69 (ушир.м, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,41-7,19 (m, 2H), 7,12 (d, J=7,5 Гц, 2H), 6,40 (ушир.с, 1H), 5,16 (dd, J=11,0, 4,3 Гц, 1H), 4,74 (p, J=6,2 Гц, 1H), 4,34 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,89-3,66 (m, 3H), 2,78 (q, J=10,0 Гц, 2H), 2,52 (m, 2H, перекрывался с ДМСО), 2,27-1,81 (m, 7H), 1,75 (d, J=15,7 Гц, 1H), 1,16 (d, J=6,2 Гц, 6H), 0,86 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

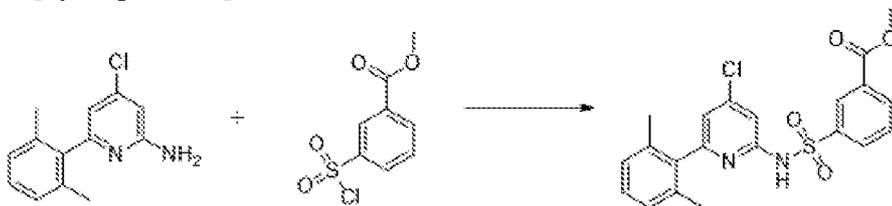
Пример 154: Получение соединения 196

Стадия 1: 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиридин-2-амин



[00603] В перемешиваемый раствор (2,6-диметилфенил)бороновой кислоты (11,515 г, 76,775 ммоль) и 4,6-дихлорпиридин-2-амин (12,513 г, 76,765 ммоль) в толуоле (425 мл) и EtOH (213 мл) добавляли водный раствор карбоната натрия (115 мл, 2 М, 230,00 ммоль) и дегазировали реакционную смесь газообразным азотом в течение 45 минут. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (6,271 г, 7,6791 ммоль), продолжая дегазировать еще 15 минут. Закрывали реакционную пробирку и нагревали смесь до 100°C и перемешивали при указанной температуре в течение 24 часов. После этого удаляли летучие вещества при пониженном давлении и экстрагировали остаток этилацетатом (3×200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (0-25% EtOAc в гексанах) и растирали с гексанами с получением 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиридин-2-амин (6,469 г, 34%) в виде беловатого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 232,07672, эксперимент 233,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,31 минуты; (способ ЖХ Т).

Стадия 2: метил-3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-2-пиридил]сульфамоил]бензоат



[00604] В раствор 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиридин-2-амин (4,9 г, 20,635 ммоль) и метил-3-хлорсульфонилбензоата (4,9 г, 20,046 ммоль) в ТГФ (200 мл) по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид лития (45 мл, 1 М, 45,000 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при -78°C; затем нагревали до 0°C и перемешивали в течение 2 часов при 0°C. Гасили реакцию холодной 1,0 М хлороводородной кислотой (50 мл) и разбавляли водой (200 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (2×400 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым

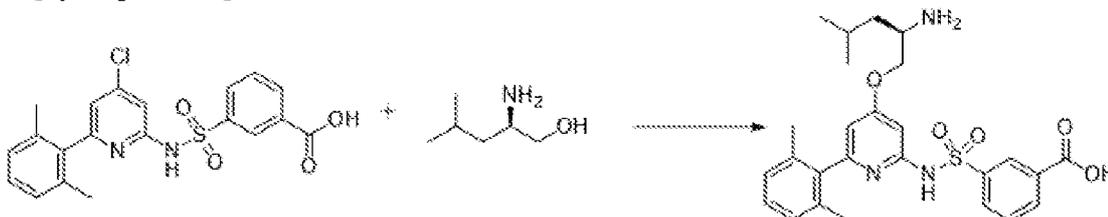
раствором (500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем хроматографии с использованием 0-20% смесей этилацетата в гексанах с получением метил-3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-2-пиридил]сульфамойл]бензоата (6,2 г, 68%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 430,0754, эксперимент 431,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,65 минуты; (способ ЖХ Т).

Стадия 3: 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-2-пиридил]сульфамойл]бензойная кислота



[00605] В перемешиваемый раствор метилового эфира 3-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиридин-2-илсульфамойл]бензойной кислоты (5,3 г, 12,3 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (80 мл) и воды (80 мл) при комнатной температуре добавляли моногидрат гидроксида лития (1,55 г, 36,9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 45°C в течение 2 часов. Удаляли тетрагидрофуран в вакууме и разбавляли остаток водой (100 мл). Промывали водный слой диэтиловым эфиром (2×50 мл), гексанами (50 мл) и подкисляли 1,0 М хлороводородной кислотой до pH=2-3. Собирали осажденный продукт фильтрованием и сушили в вакуумной печи при 75°C до достижения постоянной массы с получением 3-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиридин-2-илсульфамойл]бензойной кислоты (4,8 г, 93%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ (ppm): 8,32 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,14 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,28-6,96 (m, 5H), 1,77 (s, 6H). ИЭР-МС m/z расчет 416,8, эксперимент 417,0 (M1). Время удерживания: 5,11 минуты.

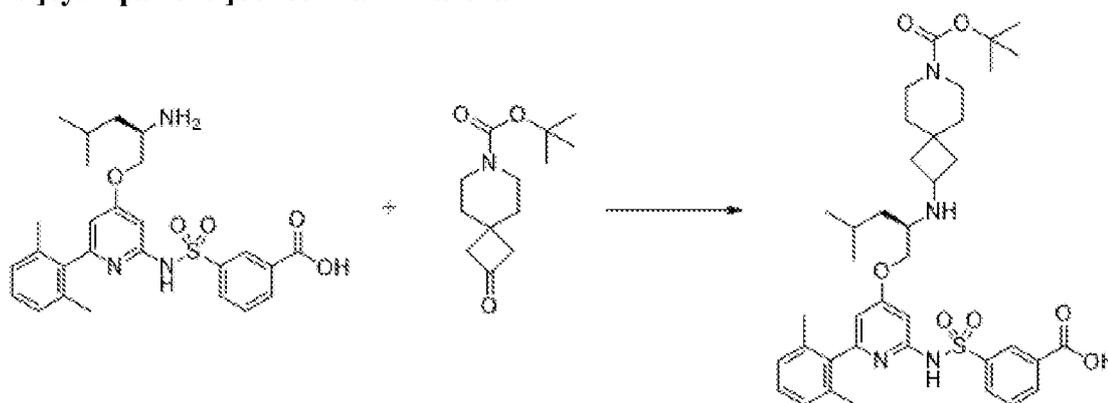
Стадия 4: 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)-2-пиридил]сульфамойл]бензойная кислота



[00606] В 20 мл пробирку помещали 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)-2-пиридил]сульфамойл]бензойную кислоту (300 мг, 0,7196 ммоль), (2R)-2-амино-4-метилпентан-1-ол (110 мг, 0,9387 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (12 мл) в указанном порядке. Затем продували пробирку азотом в течение 30 секунд и добавляли твердый *трет*-бутоксид калия (350 мг, 3,119 ммоль), закрыв крышку, в атмосфере азота. После перемешивания при 105°C в течение 14 часов (в течение ночи) оставляли реакционную смесь охлаждаться до температуры окружающей среды. Затем добавляли ледяную уксусную кислоту (200 мкл, 3,517 ммоль) и удаляли летучие вещества при

пониженном давлении. К остатку добавляли ДМСО (5 мл) и проводили микрофильтрацию. Очистка путем обращенно-фазовой хроматографии (колонка C₁₈, 1-99% ацетонитрила в воде в течение 15 минут) приводила к получению 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)-2-пиридил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (278 мг, 72%) в виде желтоватого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 497,19846, эксперимент 498,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,43 минуты (способ ЖХ D).

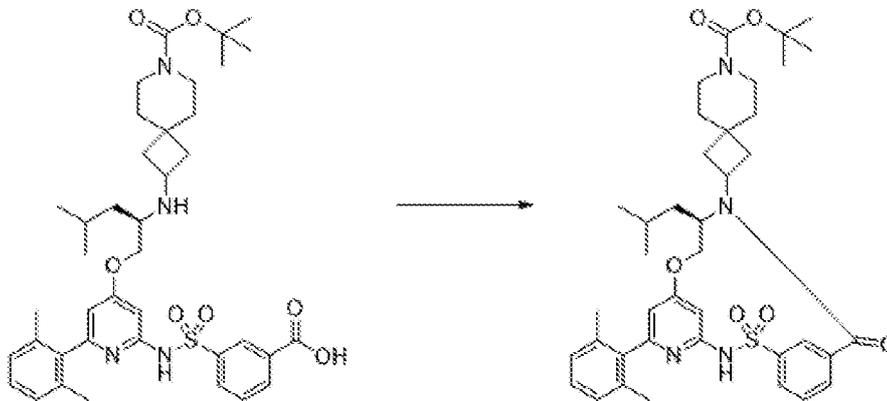
Стадия 5: 3-[[4-[(2R)-2-[(7-*трет*-бутоксикарбонил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)-2-пиридил]сульфамоил]бензойная кислота



[00607] В 50 мл круглодонной колбе в перемешиваемую гетерогенную смесь 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)-2-пиридил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (300 мг, 0,6029 ммоль) и *трет*-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (300 мг, 1,254 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтане (6 мл) добавляли триэтиламин (250 мкл, 1,794 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (50 мкл, 0,8792 ммоль) в указанном порядке при температуре окружающей среды. Перемешивали бежевый раствор в атмосфере азота при окружающей комнатной температуре в течение примерно 30 минут. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (500 мг, 2,359 ммоль) и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение ночи (всего 14 часов). Затем добавляли метанол (2 мл) и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Помещали остаток в ДМСО (5 мл). Проводили микрофильтрацию раствора и очищали путем обращенно-фазовой препаративной хроматографии (C₁₈) с использованием смесей 1-99% ацетонитрила в воде (в течение 15 минут) и HCl в качестве модификатора. Выпаривание целевых фракций на Genevac приводило к получению целевой 3-[[4-[(2R)-2-[(7-*трет*-бутоксикарбонил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)-2-пиридил]сульфамоил]бензойной кислоты (271 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,08 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,00 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,62 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,18 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,4 Гц, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,44-6,38 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,23-3,19 (m, 2H), 3,16-3,09 (m, 2H), 3,01-2,93 (m, 1H), 1,98 (s, 6H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,61-1,46 (m, 2H), 1,45-1,40 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,35-1,28 (m, 2H), 0,88 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,4 Гц, 3H). ИЭР-МС

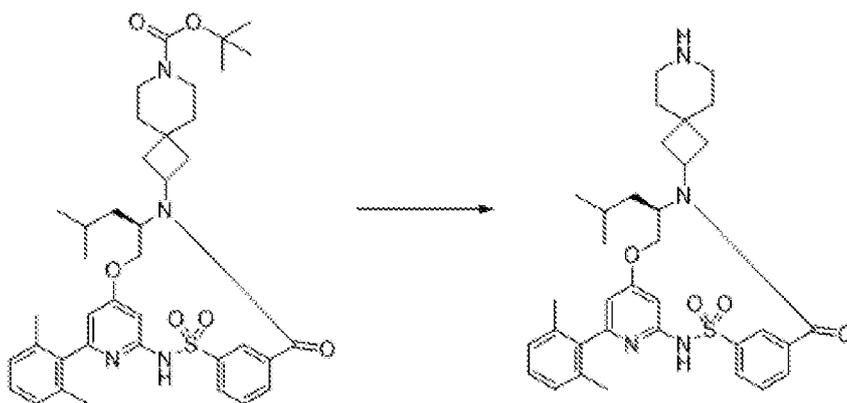
m/z расчет 720,35565, эксперимент 721,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,58 минуты, способ ЖХ D.

Стадия 6: *трет*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12-триазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



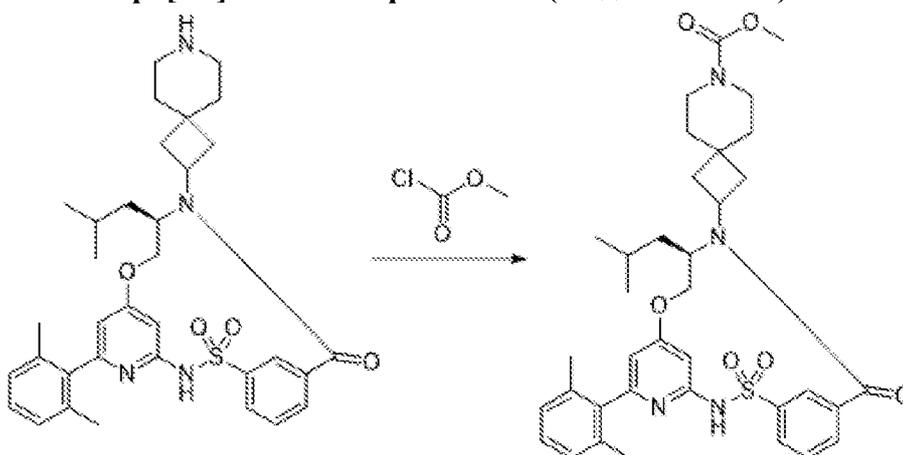
[00608] В 50 мл круглодонной колбе в перемешиваемый раствор 3-[[4-[(2R)-2-[(7-*трет*-бутоксикарбонил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)-2-пиридил]сульфамойл]бензойной кислоты (250 мг, 0,3468 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (400 мкл, 2,296 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) добавляли [диметиламино(триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-илокси)метилен]диметиламмоний (гексафторфосфатный ион) (200 мг, 0,5260 ммоль) (НАТУ) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Перемешивали раствор чайного цвета при температуре окружающей среды в течение 14 часов (в течение ночи). Проводили микрофильтрацию неочищенной реакционной смеси и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈, 1-99% ацетонитрила в воде за 15 минут, HCl в качестве модификатора). Объединяли целевые фракции и концентрировали при пониженном давлении до половины исходного объема. Затем экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12-триазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (40 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 702,3451, эксперимент 703,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,83 минуты. Способ ЖХ D.

Стадия 7: (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12-триазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00609] В перемешиваемый раствор *tert*-бутил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12-триазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (36 мг, 0,05122 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) добавляли 4 М хлороводородную кислоту в диоксане (350 мкл, 4,0 М, 1,400 ммоль) в атмосфере азота при температуре окружающей среды. Перемешивали бледно-желтый раствор в течение 30 минут, затем концентрировали при пониженном давлении и дополнительно сушили в вакууме с получением (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12-триазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (33 мг, 101%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 602,29266, эксперимент 603,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,3 минуты, способ ЖХ А.

Стадия 8: метил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12-триазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (соединение 196)

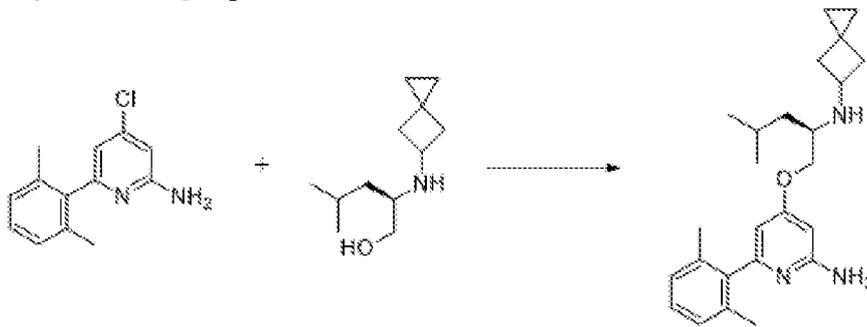


[00610] В перемешиваемый раствор (11R)-12-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12-триазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (гидрохлоридная соль) (32 мг, 0,05006 ммоль) и триэтиламина (30 мкл, 0,2152 ммоль) в безводном метиленхлориде (1,0 мл) добавляли раствор метил-хлорформиата (6 мг, 0,06349 ммоль) в безводном метиленхлориде (0,5 мл) в течение 1 минуты, поддерживая температуру от 0°C

до 5°C (баня лед-вода) и перемешивали смесь при указанной температуре в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и помещали остаток в ДМСО (1 мл). Проводили микрофильтрацию раствора и очищали путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением метил-2-[(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2,13-триоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12-триазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-12-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (18,2 мг, 54%) в виде бесцветного твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 660,29816, эксперимент 661,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,86 минуты, способ ЖХ А.

Пример 155: Получение соединения 197

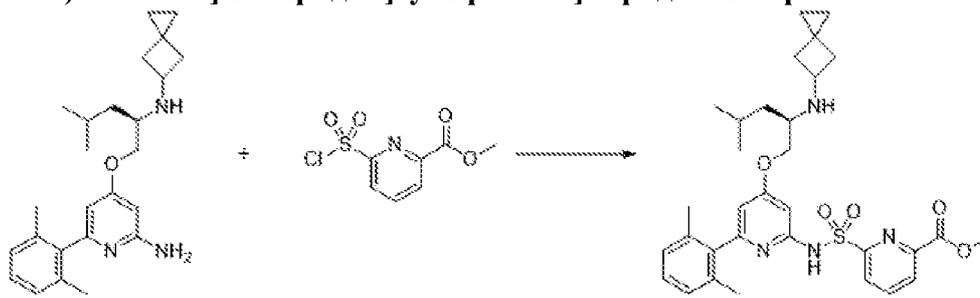
Стадия 1: 6-(2,6-диметилфенил)-4-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиридин-2-амин



[00611] В 20 мл пробирке для микроволнового реактора в перемешиваемый раствор 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиридин-2-амина (400 мг, 1,719 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (5 мл) добавляли (2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ол (гидрохлоридная соль) (450 мг, 1,925 ммоль) и порошковый гидроксид калия (500 мг, 8,912 ммоль) в указанном порядке при температуре окружающей среды. Продували гетерогенную смесь азотом в течение 30 секунд, закрывали крышкой и перемешивали при 95°C в течение ночи (14 часов). Затем продолжали перемешивать при 112°C в течение 6 часов. Оставляли реакционную смесь охлаждаться до температуры окружающей среды и подкисляли ледяной уксусной кислотой (600 мкл, 10,55 ммоль), фильтровали через небольшой слой Целита, затем через микрофильтр и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈, 1-99% ацетонитрила в воде за 15 минут, HCl в качестве модификатора) с получением 6-(2,6-диметилфенил)-4-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиридин-2-амина (дигидрохлоридная соль) (507 мг, 63%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,73 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,35 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,58 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,48 (dd, J=11,3, 3,2 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=11,2, 4,9 Гц, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,67 (dd, J=11,5, 7,8 Гц, 2H), 2,24-2,19 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 2H), 0,94 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,93 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,54-0,48 (m, 2H), 0,48-0,39 (m, 2H). ИЭР-МС m/z расчет 393,278, эксперимент 394,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,01 минуты (способ ЖХ А).

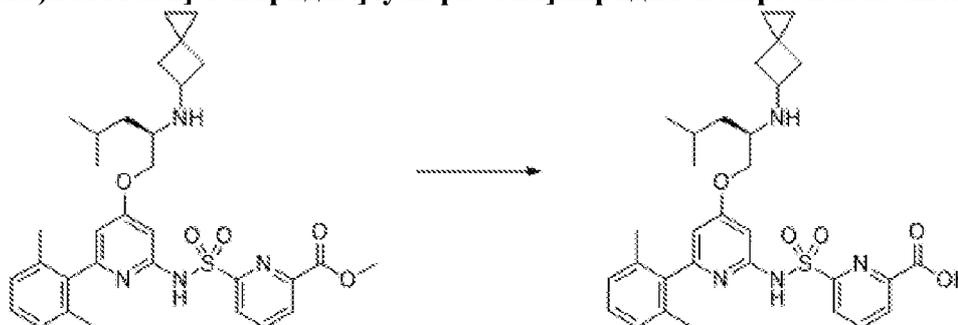
Стадия 2: метил-6-[[6-(2,6-диметилфенил)-4-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-

5-иламино)пентокси]-2-пиридил]сульфамоил]пиридин-2-карбоксилат



[00612] В 25 мл круглодонной колбе в перемешиваемый раствор 6-(2,6-диметилфенил)-4-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиридин-2-амина (дигидрохлоридная соль) (100 мг, 0,2325 ммоль) в безводном пиридине (5 мл) добавляли две порции твердого метил-6-хлорсульфонилпиридин-2-карбоксилата (66 мг, 0,2801 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Продолжали перемешивать в течение ночи (16 часов) при указанной температуре. Удаляли растворитель при пониженном давлении и к густому коричневатому остатку добавляли толуол (20 мл) и удаляли при пониженном давлении для удаления остаточного присутствующего пиридина. Затем дважды повторяли предшествующую процедуру с использованием толуола. Растирали густой остаток с метиленхлоридом (15 мл), фильтровали (для удаления гидрохлоридной соли пиридина). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и помещали остаток в ДМСО (1,5 мл), проводили микрофильтрацию и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈, 1-99% ацетонитрила в воде за 15 минут, HCl в качестве модификатора) с получением метил-6-[[6-(2,6-диметилфенил)-4-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]-2-пиридил]сульфамоил]пиридин-2-карбоксилата (гидрохлоридная соль) (89 мг, 61%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,15 (s, 2H), 8,30-8,08 (m, 3H), 7,27 (s, 2H), 7,16-6,94 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,50-4,28 (m, 2H), 4,14-3,98 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,46 (s, 1H), 2,52 (t, J=6,7 Гц, 1H), 2,26-2,14 (m, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,80-1,61 (m, 3H), 1,59-1,46 (m, 1H), 0,90 (d, J=6,2 Гц, 6H), 0,52-0,45 (m, 2H), 0,44-0,34 (m, 2H). ИЭР-МС m/z расчет 592,2719, эксперимент 593,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,53 минуты (способ ЖХ D).

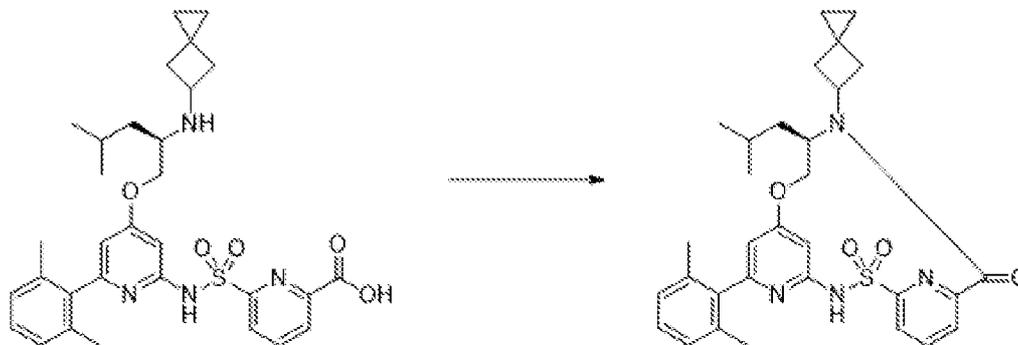
Стадия 3: 6-[[6-(2,6-диметилфенил)-4-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]-2-пиридил]сульфамоил]пиридин-2-карбоновая кислота



[00613] В 25 мл колбе в перемешиваемый раствор метил-6-[[6-(2,6-диметилфенил)-4-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]-2-

пиридил]сульфамоил]пиридин-2-карбоксилата (гидрохлоридная соль) (80 мг, 0,1271 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) и метаноле (1,5 мл) за один раз добавляли гидроксид натрия (700 мкл, 1,0 М, 0,7000 ммоль) при температуре окружающей среды. Через 20 минут подкисляли реакцию смесь ледяной уксусной кислотой (50 мкл, 0,8792 ммоль) и концентрировали полученную гетерогенную смесь при пониженном давлении. Помещали остаток в ДМСО (2 мл), проводили микрофильтрацию и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈, 1-99% ацетонитрила в воде за 15 минут, HCl в качестве модификатора) с получением 6-[[6-(2,6-диметилфенил)-4-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]-2-пиридил]сульфамоил]пиридин-2-карбоновой кислоты (гидрохлоридная соль) (61 мг, 78%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,39 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,20-8,12 (m, 3H), 7,26 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 3H), 6,48 (d, J=2,3 Гц, 1H), 4,41 (d, J=11,3 Гц, 1H), 4,34 (dd, J=11,3, 4,8 Гц, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 2,58 (dt, J=11,9, 7,0 Гц, 2H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 1H), 0,93 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,92 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,49 (dt, J=8,4, 3,3 Гц, 2H), 0,47-0,40 (m, 2H). ИЭР-МС m/z расчет 578,2563, эксперимент 579,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,21 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 4: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,18-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 197)

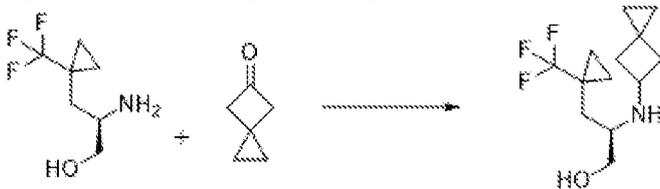


[00614] В 20 мл пробирке в перемешиваемый раствор 6-[[6-(2,6-диметилфенил)-4-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]-2-пиридил]сульфамоил]пиридин-2-карбоновой кислоты (гидрохлоридная соль) (50 мг, 0,08128 ммоль) в безводном ДМФА (3 мл) добавляли [диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метил]диметиламмоний (гексафторфосфатный ион) (40 мг, 0,1052 ммоль) (HATU) и DIEA (100 мкл, 0,5741 ммоль) в указанном порядке, продували газообразный азот в течение 20 секунд и закрывали крышкой в атмосфере азота. Перемешивали реакцию смесь при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Концентрировали реакцию смесь примерно до 1 мл при пониженном давлении, затем разбавляли ДМСО (1 мл), проводили микрофильтрацию и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C₁₈, 1-99% ацетонитрила в воде за 15 минут, HCl в качестве

модификатора) с получением содержащего примеси вещества (36 мг, 92% при УФ220. 100% при УФ254). Снова очищали вещество в таких же условиях с использованием 30-минутного цикла с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,18-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (27 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,18 (t, J=7,8 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 7,83 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,74 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,24 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,08 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,31 (d, J=2,1 Гц, 1H), 4,70-4,55 (m, 2H), 4,28 (p, J=8,6 Гц, 1H), 3,96-3,81 (m, 1H), 3,36 (d, J=9,1 Гц, 2H), 2,13 (d, J=9,4 Гц, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (d, J=9,5 Гц, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,62 (t, J=12,5 Гц, 1H), 1,34-1,20 (m, 1H), 1,11 (t, J=12,3 Гц, 1H), 0,69 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,55-0,49 (m, 2H), 0,48-0,42 (m, 2H), 0,02 (d, J=6,3 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расчет 560,2457, эксперимент 561,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,38 минуты (способ ЖХ А).

Пример 156: Получение соединения 198

Стадия 1: (2R)-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ол

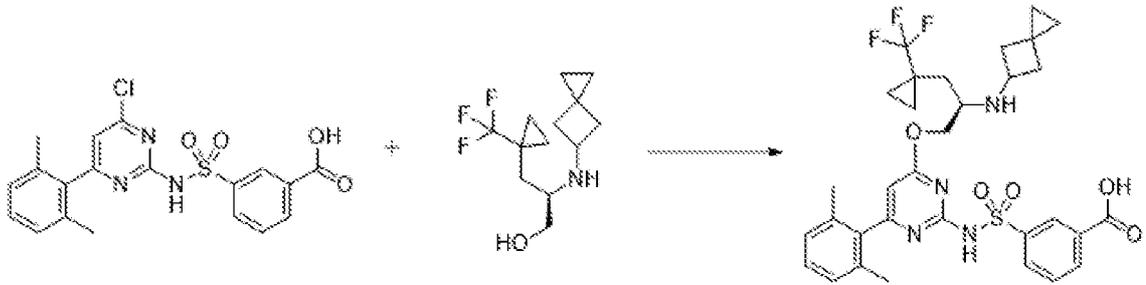


[00615] Суспендировали (2R)-2-амино-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ол (гидрохлоридная соль) (55 г, 250,4 ммоль) в дихлорэтане (825 мл), обрабатывали спиро[2.3]гексан-5-оном (26,6 г, 276,7 ммоль) и перемешивали в течение 15 минут (мелкодисперсная желеобразная суспензия). Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (158 г, 745,5 ммоль) и перемешивали мелкодисперсную кремовую суспензию при комнатной температуре в течение 18 часов. Охлаждали густую суспензию на ледяной бане и гасили реакцию, медленно добавляя HCl (750 мл, 1 М, 750,0 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру от 5 до 15°C. Перемешивали эмульсию (2 прозрачные фазы, сверху водная фаза, pH=1) в течение 15 минут, а затем подщелачивали, добавляя твердый карбонат калия (310 г, 2,243 ммоль) при охлаждении (внутренняя температура 5-15°C, сильное вспенивание). Ближе к завершению фаза в ДХЭ превращалась в желеобразную суспензию. Добавляли МТБЭ (825 мл) с получением эмульсии. Разделяли фазы и один раз промывали органическую фазу насыщенным карбонатом калия. Повторно экстрагировали водные фазы один раз МТБЭ (75 мл) и сушили объединенные органические фазы, фильтровали и упаривали. Растворяли неочищенный остаток в гептане (~250 мл) при нагревании и оставляли горячий прозрачный раствор отстаиваться на ночь. Перемешивали полученную густую твердую массу на ледяной бане в течение 1 часа. Собирали твердое вещество фильтрованием, промывали охлажденным в сухом льду гептаном и сушили с получением

(2R)-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ола в виде беловатого твердого вещества (39 г, 59%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 4,53 (t, J= 5,2 Гц, 1H), 3,47 (p, J=7,4 Гц, 1H), 3,40

(dd, $J=10,5, 4,8$ Гц, 1H), 3,28 (dt, $J=10,6, 5,1$ Гц, 1H), 2,61 (p, $J=5,8$ Гц, 1H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,94 (ddd, $J=9,9, 7,2, 3,6$ Гц, 2H), 1,68 (dd, $J=15,0, 6,4$ Гц, 2H), 1,52 (dd, $J=15,0, 7,1$ Гц, 1H), 0,94-0,71 (m, 4H), 0,49-0,20 (m, 4H). ИЭР-МС m/z расчет 263,1497, эксперимент 264,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,91 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 2: 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойная кислота



[00616]

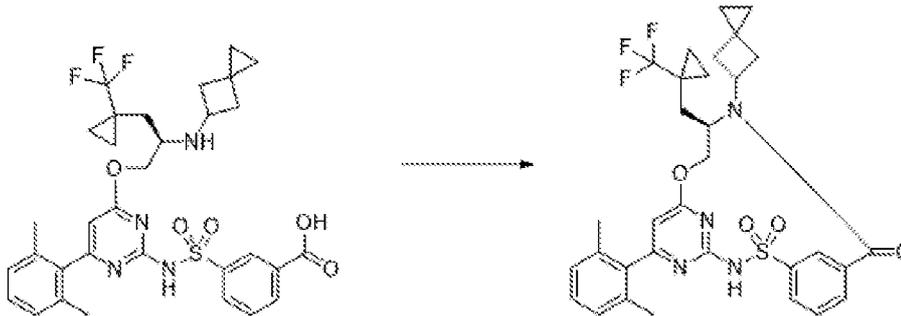
Растворяли

(2R)-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)-3-[1-

(трифторметил)циклопропил]пропан-1-ол (38,5 г, 146,2 ммоль) в ТГФ (1,2 л) (бледно-желтый раствор) и продували азотом (3х вакуумирование/ N_2). Охлаждали бледно-желтый раствор на бане ацетон/лед и при внутренней температуре -2°C быстро добавляли NaOtBu (58 г, 585,4 ммоль) (~1 минуту, весьма незначительное выделение тепла, внутренняя температура повышалась до 1°C) в слабом противотоке азота с получением желтого мутного раствора/мелкодисперсной суспензии. Сразу после завершения добавления добавляли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (61 г, 146,0 ммоль) в течение 2-3 минут. Добавленная кислота быстро переходила в раствор, и внутренняя температура повышалась от 1 до 10°C , в результате чего получали желтый мутный раствор. Когда внутренняя температура снова начинала снижаться, удаляли ледяную баню и перемешивали мутный раствор при комнатной температуре в течение 2 часов, затем добавляли еще одну порцию 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (12 г, 28,72 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 45 минут. Добавляли желтый мутный раствор в ледяную HCl (880 мл, 1 М, 880,0 ммоль) при перемешивании и разбавляли этилацетатом (1,2 л). Разделяли фазы и дважды промывали органическую фазу солевым раствором (2×250 мл). Повторно экстрагировали водные фазы один раз этилацетатом (250 мл). Сушили объединенные органические фазы над сульфатом магния, фильтровали (проводили быстро, так как продукт в виде соли HCl кристаллизовался из этилацетата) и упаривали желтый прозрачный раствор с получением желтой пены/твердого вещества (~125 г). Растирали неочищенное вещество с этилацетатом и перемешивали, собирали твердое вещество фильтрованием. Растворяли твердое вещество в ТГФ, разбавляли этилацетатом и удаляли основную часть ТГФ при пониженном давлении (путем нескольких процедур добавления этилацетата и выпаривания при пониженном давлении) с получением густой суспензии. Собирали твердое вещество фильтрованием, промывали этилацетатом и сушили с получением 3-[[4-(2,6-

диметилфенил)-6-[(2R)-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) в виде беловатого твердого вещества (97 г, 98%). ИЭР-МС m/z расчет 644,228, эксперимент 645,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,31 минуты (способ ЖХ А).

Стадия 3: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он (соединение 198)



[00617] Растворяли 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пропокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (96,9 г, 142,3 ммоль) в ДМФА (2,9 л) (прозрачный бесцветный раствор), продували азотом (3х вакуумирование/ N_2), обрабатывали сначала DIEA (124 мл, 711,9 ммоль), а сразу после NATU (81,2 г, 213,6 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 19 часов. Затем добавляли еще одну порцию NATU (5,4 г, 14,20 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 2 часа. Концентрировали желто-оранжевый раствор при пониженном давлении при 50-55°C с получением желто-оранжевой массы/стекловидного вещества, которую(-ое) обрабатывали лимонной кислотой (710 мл, 1 М, 710,0 ммоль) и ледяной водой (700 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов с получением желтой суспензии. Собирали твердое вещество фильтрованием, промывали избытком воды и сушили в вакууме в течение ночи. Растворяли твердое вещество в этилацетате (1 л) и Ме-ТГФ (1 л) при нагревании с получением желто-оранжевого раствора с желтой водной фазой и промывали 3 раза 0,5 М HCl (600, 400 и 200 мл) и дважды солевым раствором (400 и 200 мл), и повторно экстрагировали водные фазы один раз этилацетатом (250 мл). Сушили объединенные органические фазы, фильтровали и упаривали прозрачный желто-оранжевый раствор, и сушили с получением 120 г желто-оранжевой пены. Растворяли пену растворяли в метаноле (1 л) и вносили затравочные кристаллы вещества из другой реакционной смеси, в результате чего начиналась медленная кристаллизация. Перемешивали оранжевую суспензию при комнатной температуре в течение 0,5 часа, затем медленно концентрировали при 50-55°C при пониженном давлении до половины исходного объема (~500 мл). Перемешивали оранжевую суспензию при комнатной

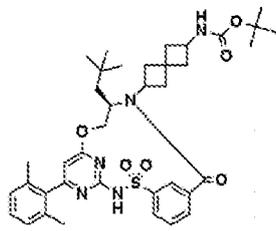
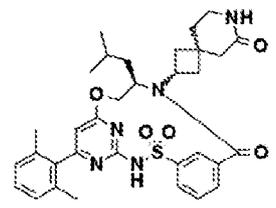
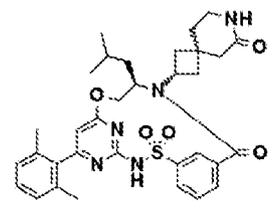
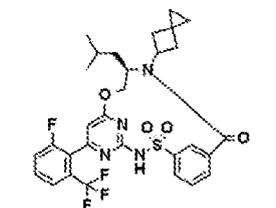
температуре в течение 2 часов, собирали твердое вещество фильтрованием, промывали холодным метанолом (3 небольшие порции, фильтрат менял окраску с оранжевой на бесцветную) и сушили при 45°C при пониженном давлении в токе азота в течение ночи с получением (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-2,2-диоксо-12-спиро[2.3]гексан-5-ил-11-[[1-(трифторметил)циклопропил]метил]-9-окса-2λ⁶-тиа-3,5,12,19-

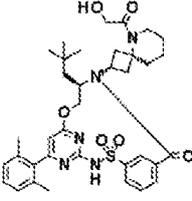
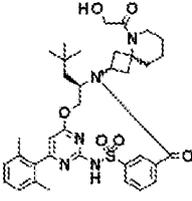
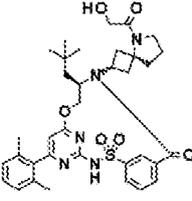
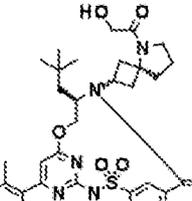
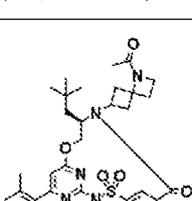
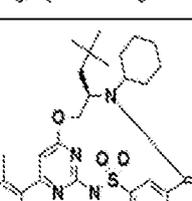
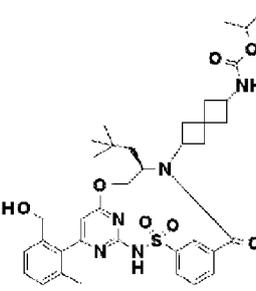
тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (54 г, 60%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (d, J=22,8 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,06 (dd, J=10,8, 4,5 Гц, 1H), 4,38 (t, J=11,5 Гц, 1H), 4,13 (ddd, J=24,3, 16,3, 10,4 Гц, 2H), 3,22 (t, J=9,4 Гц, 1H), 2,31-1,75 (m, 9H), 1,54 (dd, J=16,5, 9,3 Гц, 1H), 0,82 (dt, J=10,8, 5,4 Гц, 1H), 0,75 (dt, J=10,2, 5,2 Гц, 1H), 0,66 (d, J=6,4 Гц, 1H), 0,60-0,33 (m, 5H). ИЭР-МС m/z расчет 626,21747, эксперимент 627,0 (M+1)⁺; время удерживания: 2,02 минуты (способ ЖХ А).

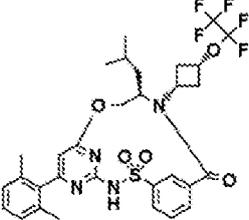
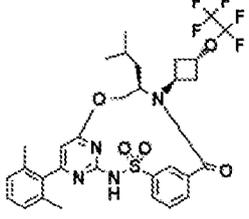
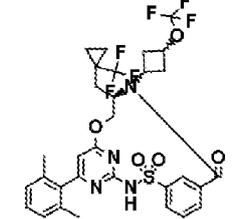
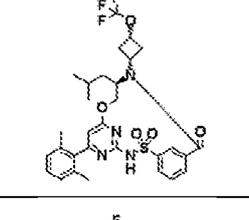
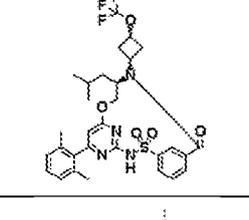
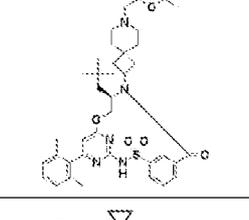
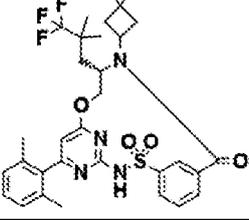
Описание новых соединений

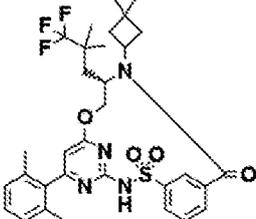
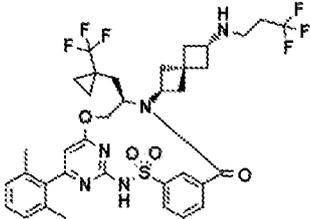
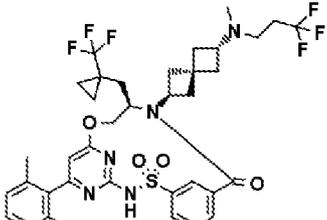
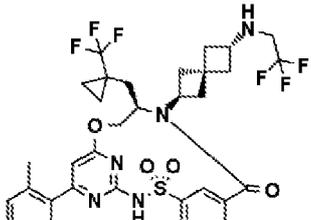
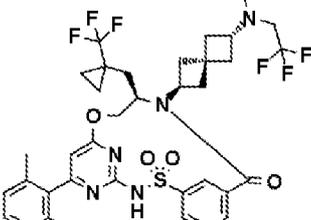
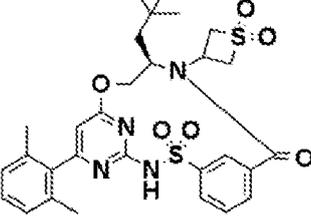
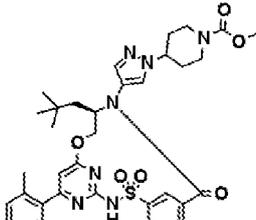
[00618] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным тому, что описан выше, с использованием коммерчески доступных реагентов и промежуточных соединений, описанных в настоящем документе.

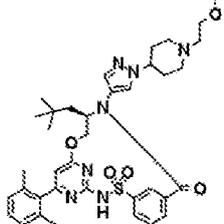
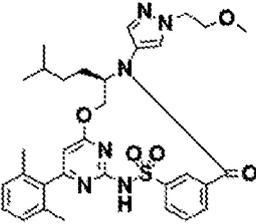
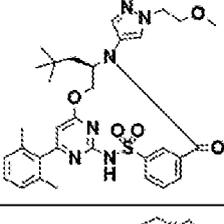
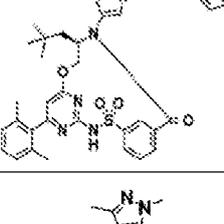
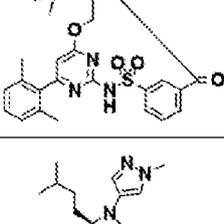
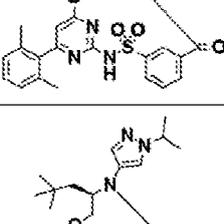
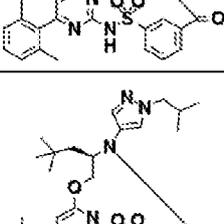
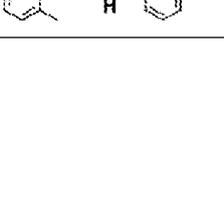
Таблица 3: Данные ЖХМС новых соединений

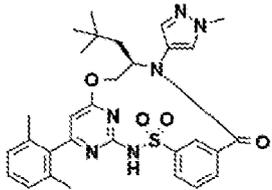
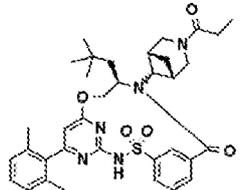
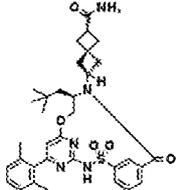
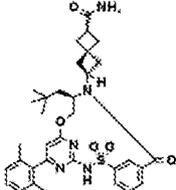
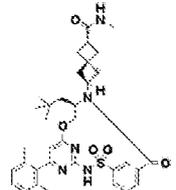
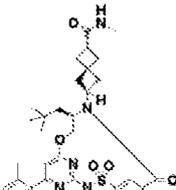
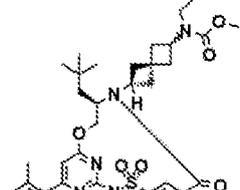
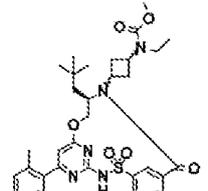
№ соединения	Структура	Rt ЖХМС (мин)	Расчетная масса	M+1	Способ ЖХМС
199		2,15	703,34	704,5	А
200		1,51	617,267	618,3	А
201		1,58	617,267	618,3	А
202		1,37	618,192	619	А

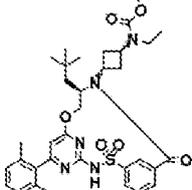
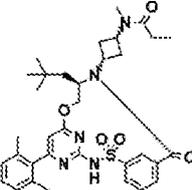
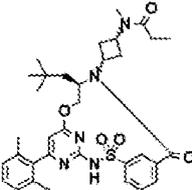
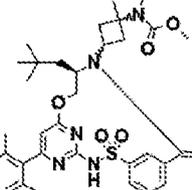
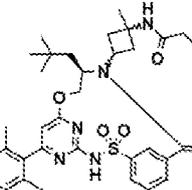
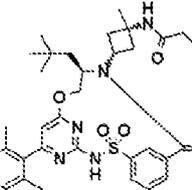
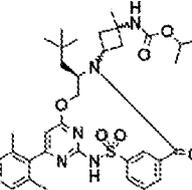
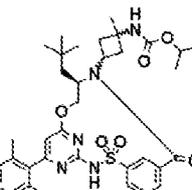
203		1,77	675,309	676,3	A
204		1,73	675,309	676,3	A
205		1,75	661,293	662,2	A
206		1,67	661,293	662,3	A
207		1,65	631,283	632,4	A
208		1,85	576,277	577,4	A
209		2,59	705,32	706,4	T

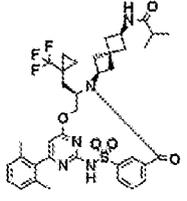
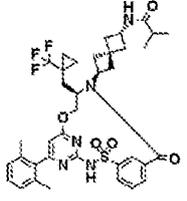
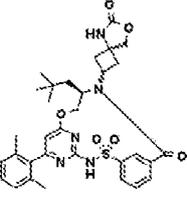
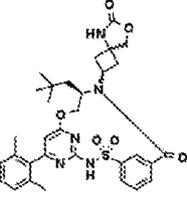
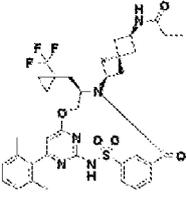
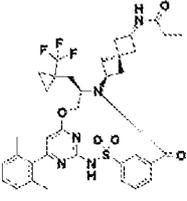
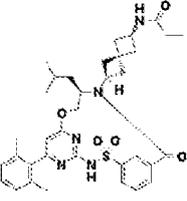
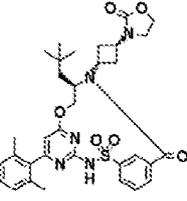
210		3,12	668,209	669,5	T
211		3,23	668,209	669,2	T
212		2,93	684,184	685,4	W
213		2,98	618,212	619,4	W
214		3,09	618,212	619,4	W
215		1,52	703,377	704,8	A
216		2,08	628,233	629,13	A

217		2,08	628,233	629,13	A
218		1,36	751,263	752,8	A
219		1,38	765,278	766,5	A
220		1,34	737,247	738,7	A
221		1,52	751,263	752,8	A
222		1,54	598,192	599,5	A
223		1,77	701,3	702,5	A

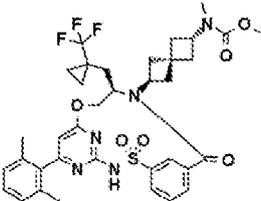
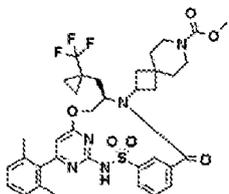
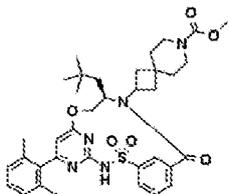
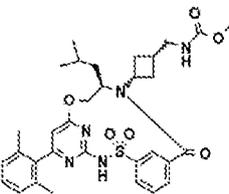
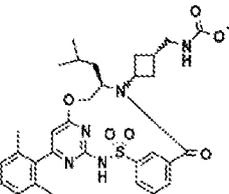
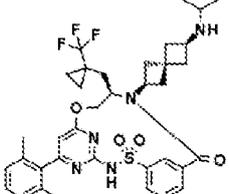
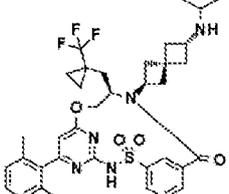
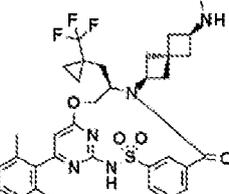
224		1,53	701,336	702,6	A
6		1,65	618,262	619,5	A
225		1,6	618,262	619,6	A
226		2,14	733,341	735,7	A
227		1,57	588,252	589,5	A
7		1,61	574,236	575,5	A
228		1,75	602,268	603,7	A
229		1,86	616,283	617,6	A

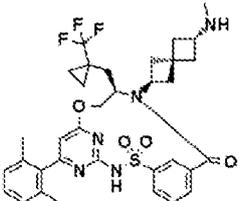
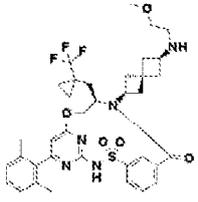
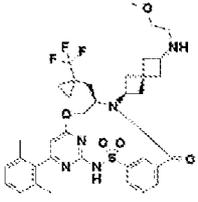
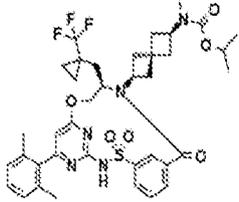
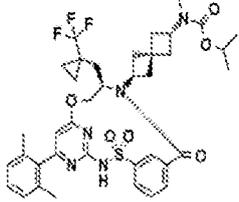
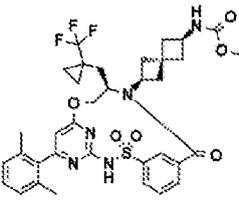
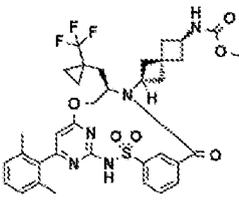
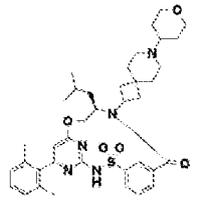
230		1,56	574,236	575,6	A
231		1,66	645,298	646,7	A
232		1,57	631,283	632,7	A
233		1,55	631,283	632,5	A
234		1,62	645,298	646,7	A
235		1,62	645,298	646,8	A
236		2,04	689,325	690,7	A
237		1,9	649,293	650,7	A

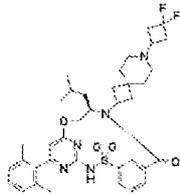
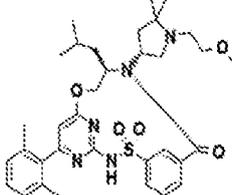
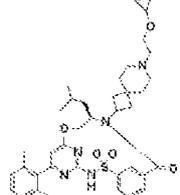
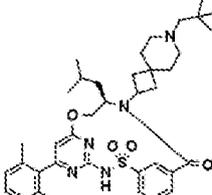
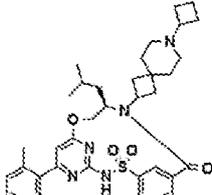
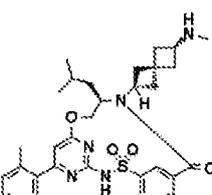
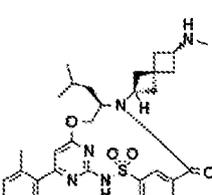
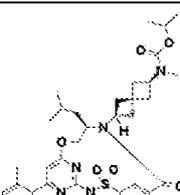
238		1,91	649,293	650,7	A
239		1,72	633,298	634,5	A
240		1,71	633,298	634,5	A
241		1,87	649,293	650,6	A
242		1,67	633,298	634,7	A
243		1,66	633,298	634,5	A
244		1,95	663,309	664,7	A
245		1,93	663,309	664,7	A

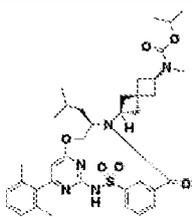
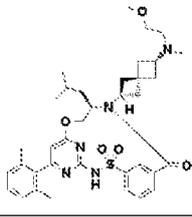
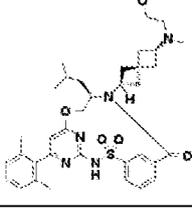
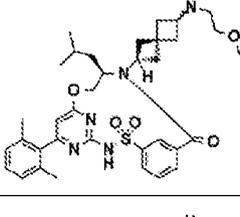
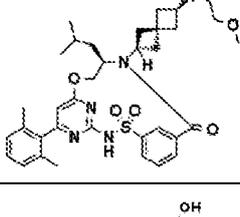
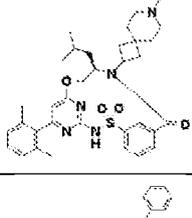
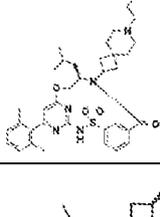
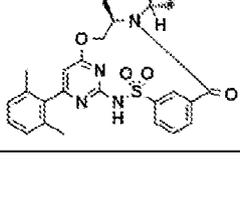
246		1,73	725,286	726,7	A
247		1,71	725,286	726,6	A
175		1,51	619,246	620,6	A
176		1,59	619,246	620,5	A
248		1,64	711,27	712,5	A
249		1,63	711,27	712,5	A
250		1,66	645,298	646,6	A
251		1,6	633,262	634,6	A

252		1,16	651,309	652,7	A
253		1,24	591,288	592,4	A
254		1,2	591,288	592,7	A
255		1,46	605,231	606,4	A
256		1,54	605,231	606,4	A
257		1,4	675,345	676,7	A
258		1,34	631,319	632,7	A
259		1,86	727,265	728,6	A

260		1,85	727,265	728,5	A
261		1,84	727,265	728,6	A
262		1,95	675,309	676,6	A
263		1,73	621,262	622,8	A
264		1,67	621,262	622,5	A
265		1,32	697,291	698,7	A
266		1,35	697,291	698,7	A
267		1,26	669,26	670,7	A

268		1,27	669,26	670,8	A
269		1,3	713,286	714,7	A
270		1,32	713,286	714,6	A
271		2,03	755,296	756,8	A
272		2,03	755,296	756,8	A
273		1,72	713,249	714,5	A
274		1,72	713,249	714,6	A
275		1,31	687,345	688,8	A

276		1,38	693,316	694,7	A
277		1,27	635,314	636,6	A
278		1,43	687,345	688,5	A
279		1,46	673,366	674,6	A
280		1,38	657,335	658,7	A
281		1,27	603,288	604,6	A
282		1,29	603,288	604,6	A
283		2,12	689,325	690,7	A

284		2,1	689,325	690,5	A
285		1,34	661,33	662,7	A
286		1,36	661,33	662,5	A
287		1,32	647,314	648,7	A
288		1,34	647,314	648,7	A
289		1,27	647,314	648,5	A
290		1,57	737,361	738,5	A
291		1,25	589,272	590,6	A

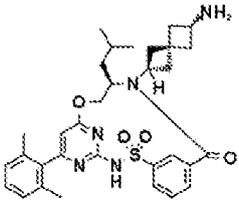
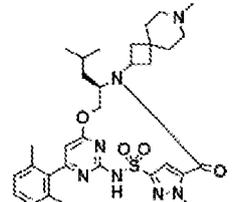
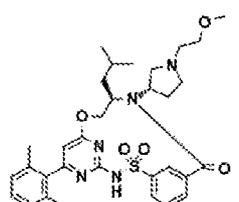
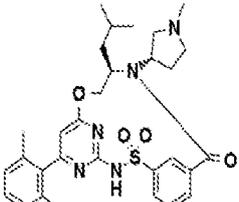
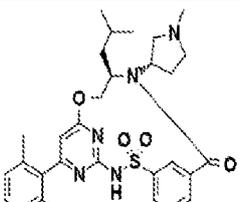
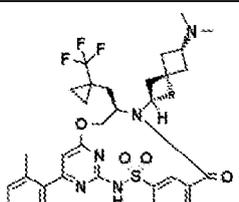
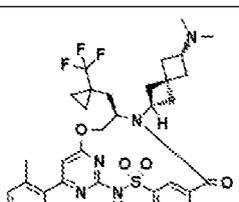
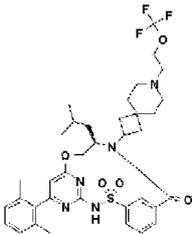
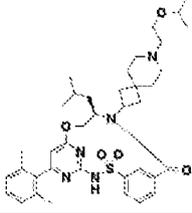
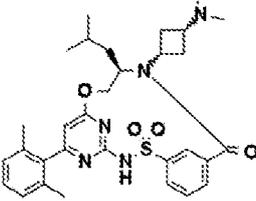
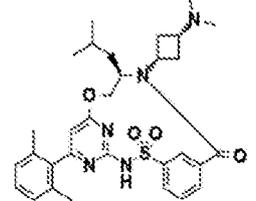
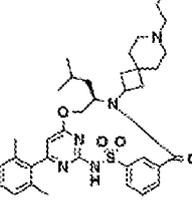
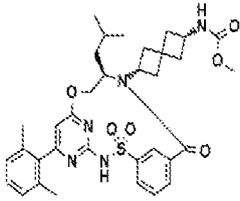
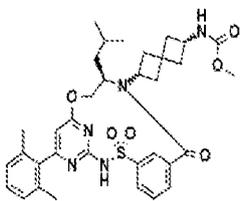
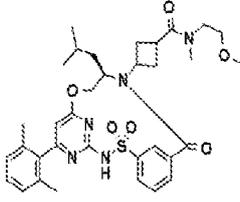
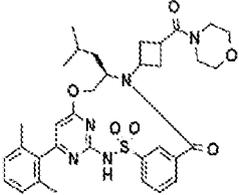
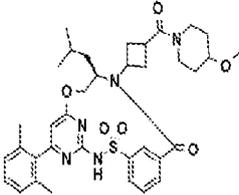
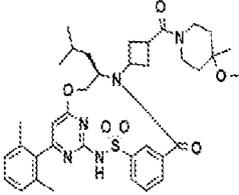
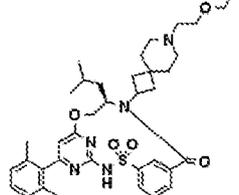
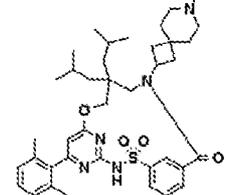
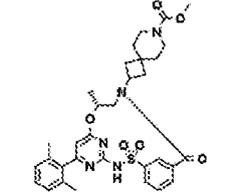
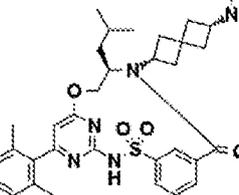
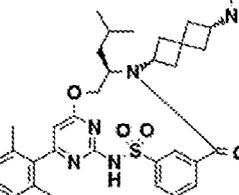
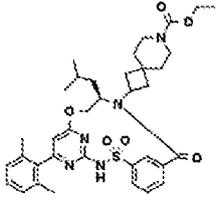
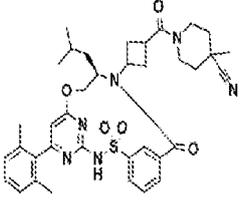
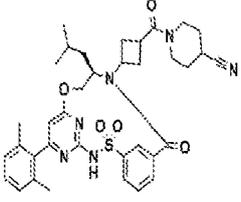
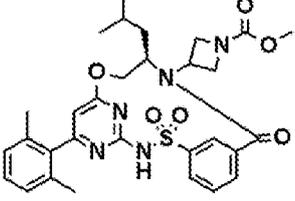
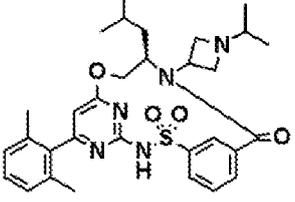
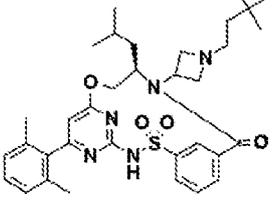
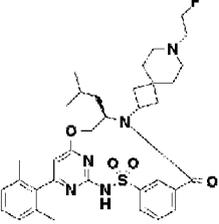
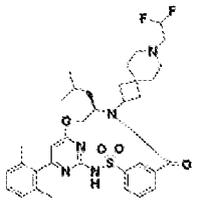
292		1,26	589,272	590,7	A
293		1,17	621,31	622,7	A
294		1,25	607,283	608,4	A

Таблица 4: Данные ЖХМС новых соединений

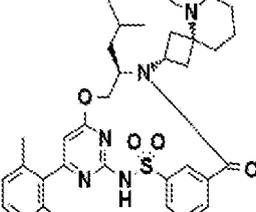
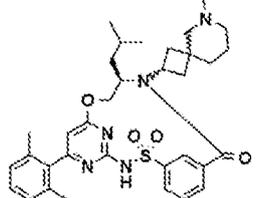
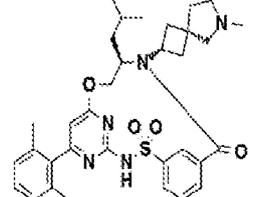
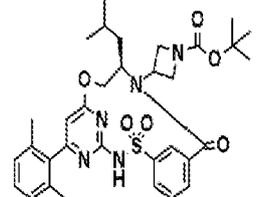
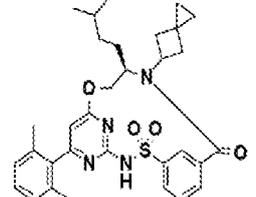
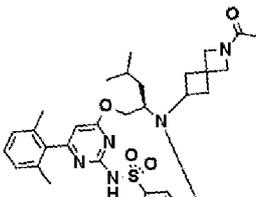
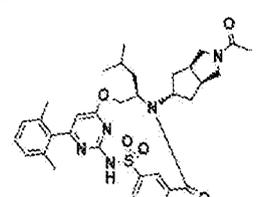
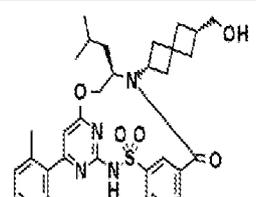
№ соединения	Структура	Rt ЖХМС (мин)	Расчетная масса	M+1	Способ ЖХМС
295		1,22	563,257	564,4	A
296		1,18	563,257	564,4	A
297		1,31	683,275	684,7	A
298		1,33	683,275	684,7	A

299		1,47	715,302	716,7	A
300		1,48	689,361	690,7	A
301		1,23	577,272	578,4	A
302		1,18	577,272	578,6	A
303		1,38	645,335	646,6	A
304		1,76	647,278	648,4	A
305		1,75	647,278	648,3	A
306		1,63	649,293	650,4	A

307		1,56	647,278	648,4	A
308		1,66	675,309	676,5	A
309		1,75	689,325	690,5	A
310		1,42	675,345	676,6	A
311		1,62	687,382	688,8	A
312		1,61	619,246	620,3	A
313		1,325	617,304	618,4	A
314		1,35	617,304	618,4	A

315		1,93	675,309	676,4	A
316		1,67	684,309	685,4	A
317		1,62	670,294	671,5	A
318		1,98	593,231	594,4	A
319		1,18	577,272	578,3	A
320		1,4	619,319	620,4	A
321		1,29	649,31	650,6	A
322		1,29	667,3	668,6	A

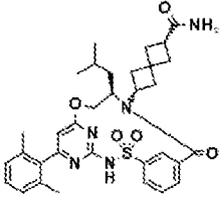
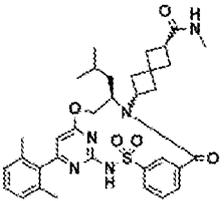
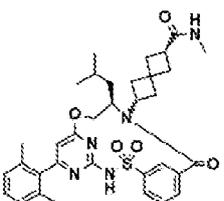
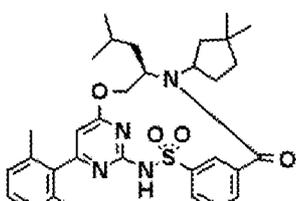
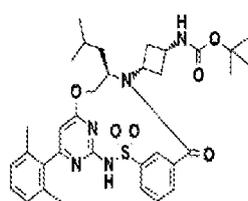
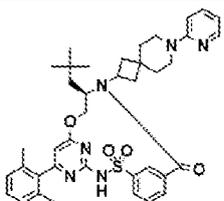
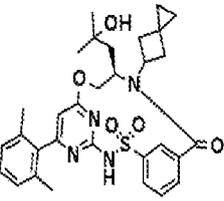
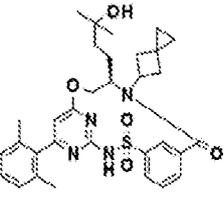
323		1,94	661,293	662,3	A
324		1,91	661,293	662,5	A
325		1,78	647,278	648,4	A
326		1,73	647,278	648,3	A
327		1,85	661,293	662,3	A
328		1,75	647,278	648,5	A
329		1,38	617,304	618,4	A
330		1,29	603,288	604,4	A

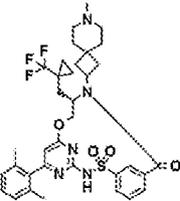
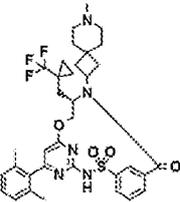
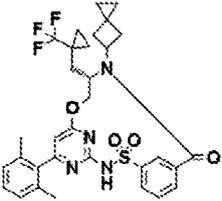
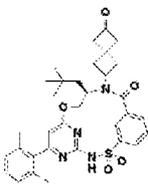
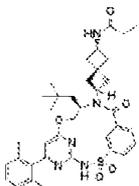
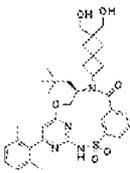
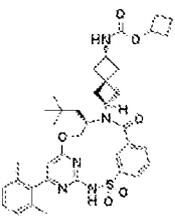
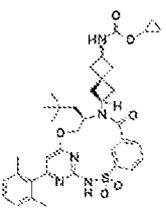
331		1,26	617,304	618,5	A
332		1,29	617,304	618,5	A
333		1,23	603,288	604,5	A
334		1,87	635,278	636,3	A
3		2,11	574,261	575,4	A
335		1,52	617,267	618,5	A
336		1,6	631,283	632,5	A
337		1,7	604,272	605,4	A

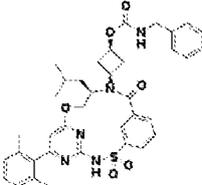
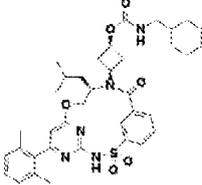
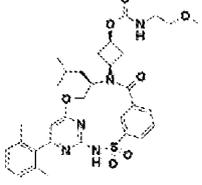
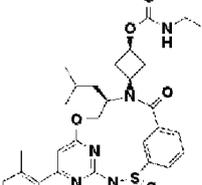
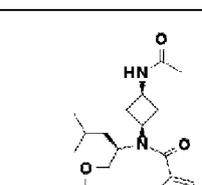
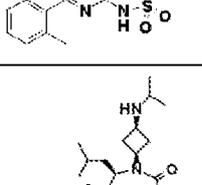
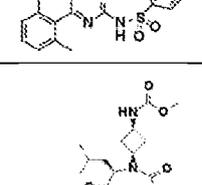
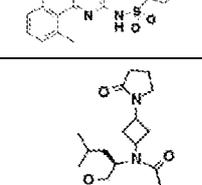
338		2,32	602,293	603,5	A
339		2,24	588,277	589,5	A
340		1,5	687,382	688,7	A
341		1,21	677,325	678,6	A

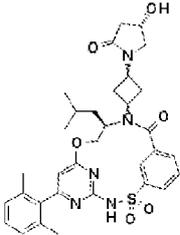
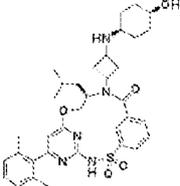
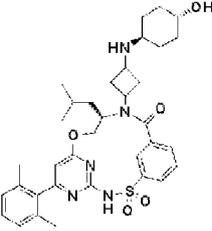
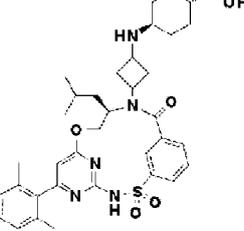
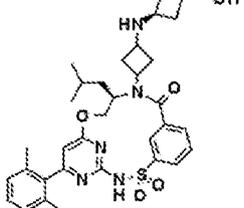
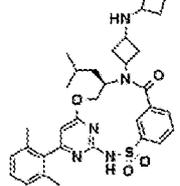
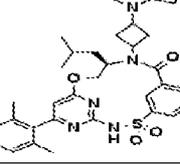
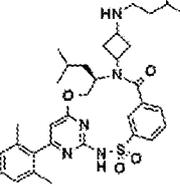
Таблица 5: Данные ЖХМС новых соединений

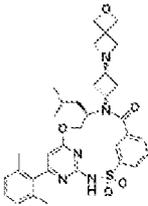
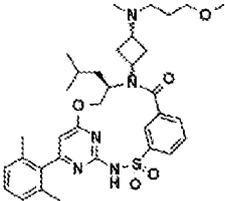
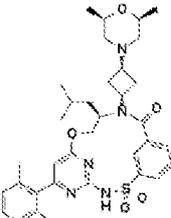
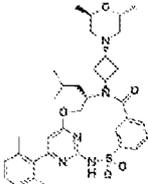
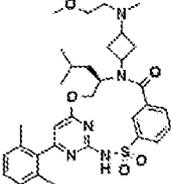
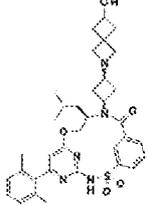
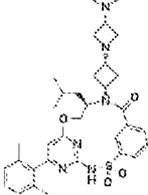
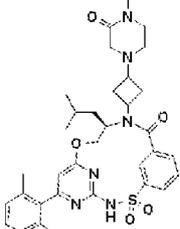
№ соединения	Структура	Rt ЖХМС (мин)	Расчетная масса	M+1	Способ ЖХМС
342		1,74	645,298	646,8	A
343		1,7	645,298	646,5	A
344		1,53	617,267	618,5	A

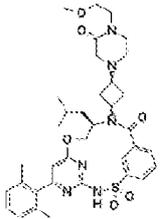
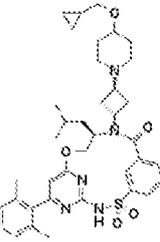
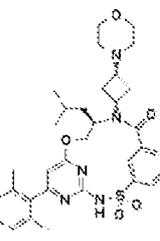
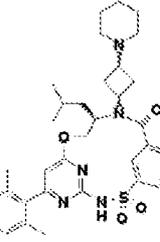
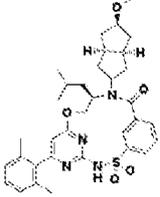
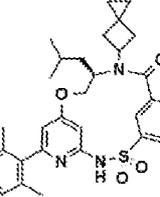
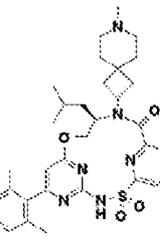
345		2,11	617,267	618,5	I
346		1,59	631,283	632,5	A
347		2,21	631,283	632,5	I
348		2,16	576,277	577,5	A
349		1,93	649,293	650,5	A
350		1,42	694,33	695,8	A
51		4,02	576,241	577,3	S
52		3,97	590,256	591,3	S

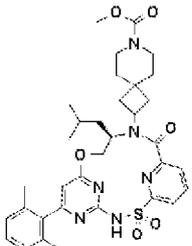
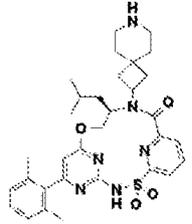
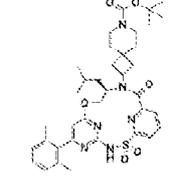
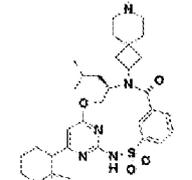
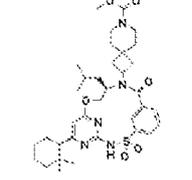
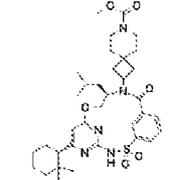
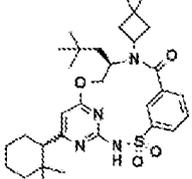
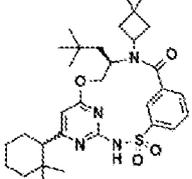
136		1,28	683,275	684,2	A
137		1,28	683,275	684,2	A
351		1,975	626,217	627,1	A
352		1,76	602,256	603,2	A
353		1,71	659,314	660,4	A
354		1,66	648,298	649,3	A
355		2,11	701,325	702,3	A
356		1,9	687,309	688,6	A

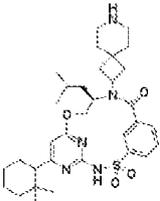
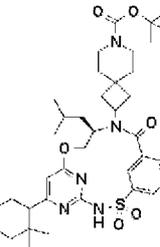
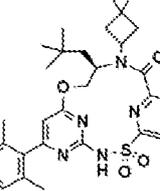
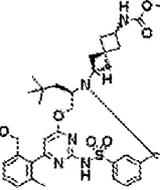
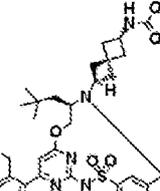
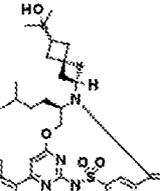
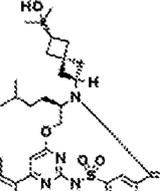
362		1,9	683,278	684,1	A
363		2,09	689,325	690,2	A
364		1,66	651,273	652,2	A
365		1,72	621,262	622,1	A
366		1,47	591,252	592,2	A
367		1,22	591,288	592,2	A
368		1,62	607,246	608,2	A
369		1,58	617,267	618,1	A

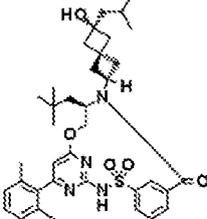
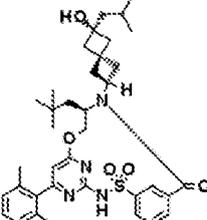
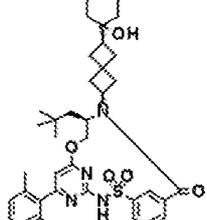
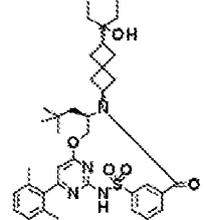
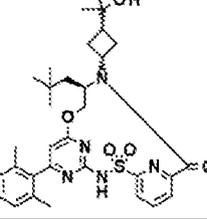
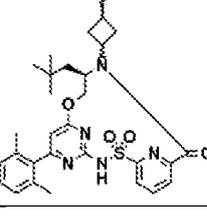
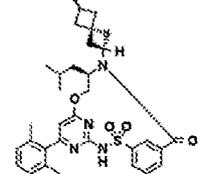
370		1,41	633,262	634,2	A
371		1,27	647,314	648,2	A
372		1,22	647,314	648,2	A
373		1,27	661,33	662,2	A
374		1,23	633,298	634,2	A
375		1,32	603,288	604,2	A
376		1,31	617,304	618,2	A
377		1,44	619,319	620,2	A

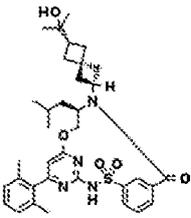
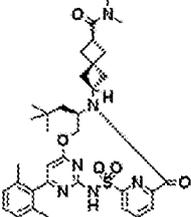
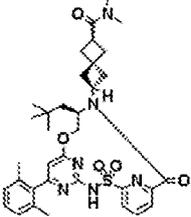
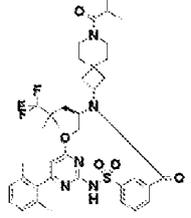
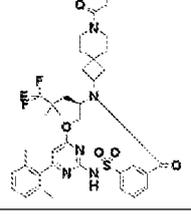
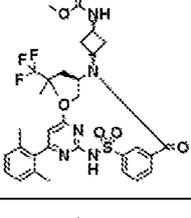
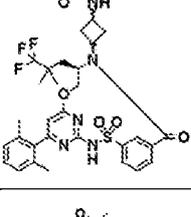
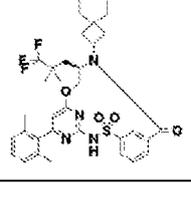
378		1,21	631,283	632,2	A
379		1,32	635,314	636,2	A
380		1,33	647,314	648,2	A
381		1,31	647,314	648,2	A
382		1,29	621,298	622,2	A
383		1,23	645,298	646,2	A
66		1,06	632,314	633,2	A
384		1,2	646,294	647,2	A

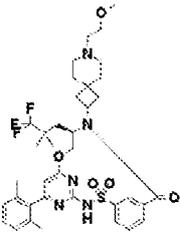
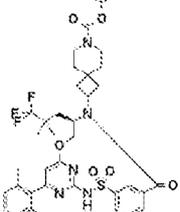
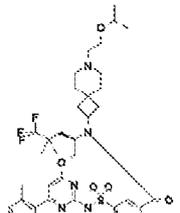
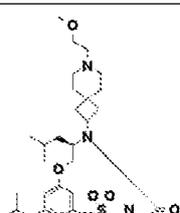
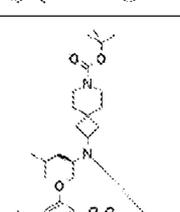
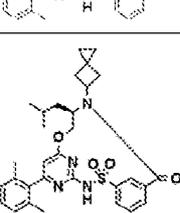
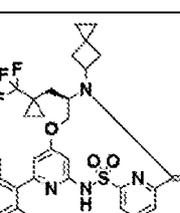
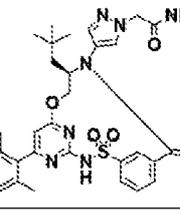
385		1,24	690,32	691,2	A
386		1,45	687,345	688,3	A
387		1,24	619,283	620,2	A
388		1,17	617,304	618,2	A
37		2,03	618,288	619,1	A
389		2,01	559,25	560,3	A
390		1,25	618,299	619,6	A

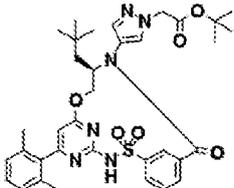
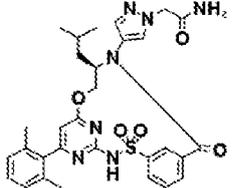
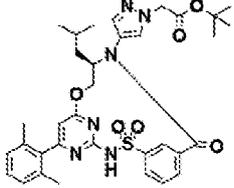
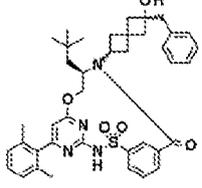
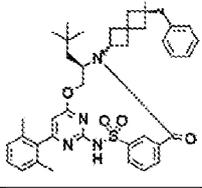
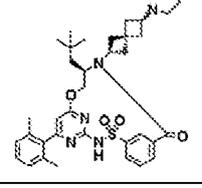
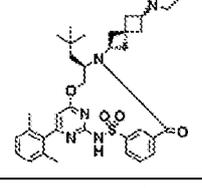
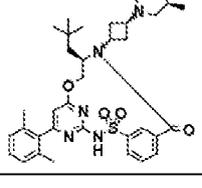
391		1,79	662,289	663,4	A
392		1,2	604,283	605,6	A
393		2,08	704,336	705,5	A
394		1,4	623,351	624,5	A
395		2,03	667,34	668,5	A
396		2	667,34	668,5	A
397		2,21	580,308	581,4	A
398		2,18	580,308	581,5	A

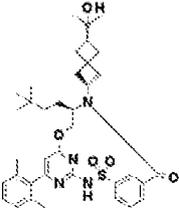
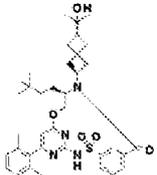
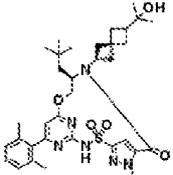
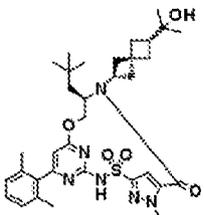
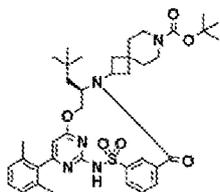
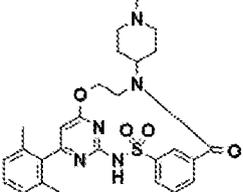
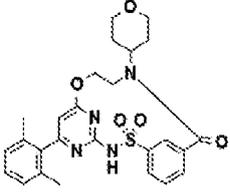
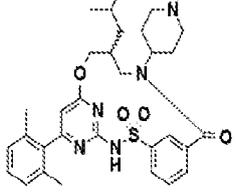
399		1,43	609,335	610,5	A
400		2,33	709,387	710,5	A
401		1,95	575,257	576,3	A
402		1,8	705,32	706,41	A
403		1,79	705,32	706,41	A
4		1,96	646,319	647,35	A
5		2	646,319	647,35	A

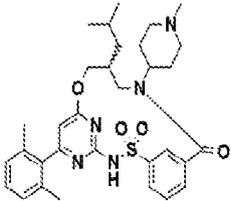
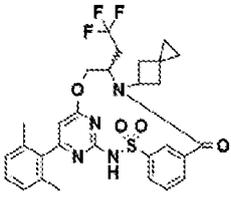
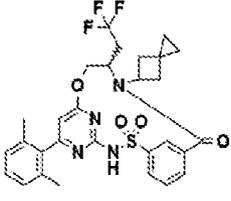
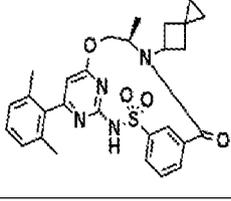
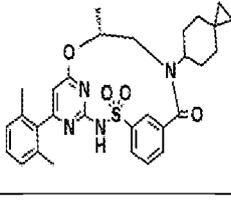
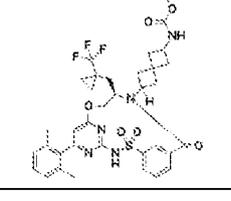
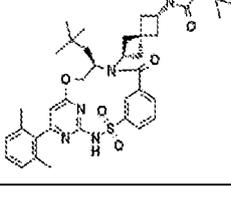
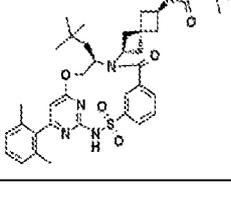
404		2,02	660,335	661,4	A
405		2,11	660,335	661,34	A
408		2,13	674,35	675,33	A
409		2,22	674,35	675,39	A
410		1,66	607,283	608,25	A
411		1,78	607,283	608,25	A
412		1,89	632,303	633,3	A

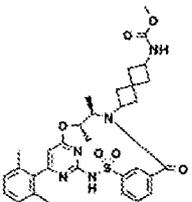
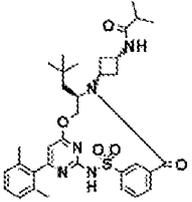
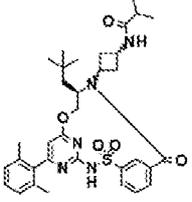
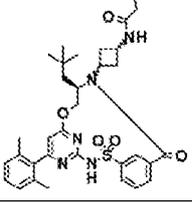
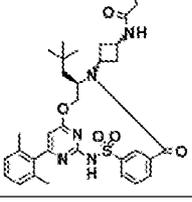
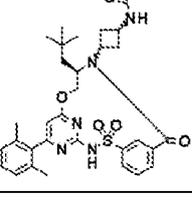
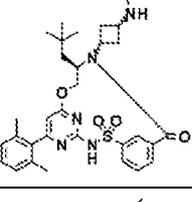
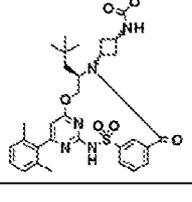
413		1,93	632,303	633,3	A
414		1,72	660,309	661,35	A
415		1,66	660,309	661,35	A
416		1,89	741,317	742,8	A
417		1,8	727,302	728,65	A
418		1,65	675,234	676,66	A
419		1,69	675,234	676,62	A
420		1,71	713,286	714,57	A

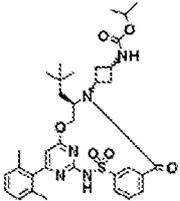
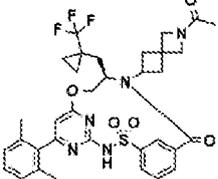
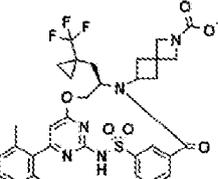
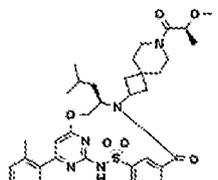
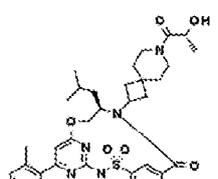
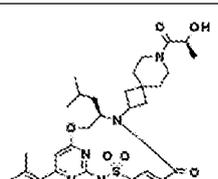
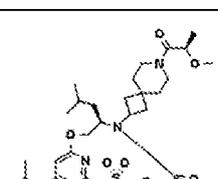
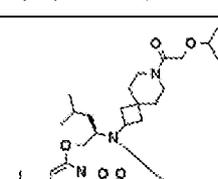
190		1,36	729,317	730,72	A
421		2,09	757,312	758,82	A
189		1,49	757,348	758,97	A
422		1,3	661,33	662,87	A
423		2,16	703,34	704,34	A
424		2,15	578,236	579,2	A
425		1,89	626,217	627,53	A
426		1,37	617,242	618,3	A

427		1,86	674,289	675,3	A
428		1,5	603,226	604,3	A
429		1,83	660,273	661,3	A
430		1,99	694,319	695,3	A
431		2,08	694,319	695,3	A
432		1,34	673,33	674,3	A
433		1,36	673,33	674,6	A
434		1,39	661,33	662,2	A

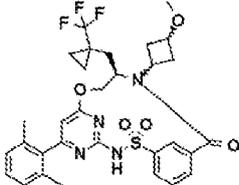
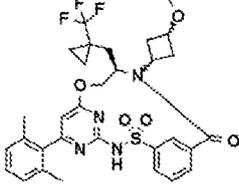
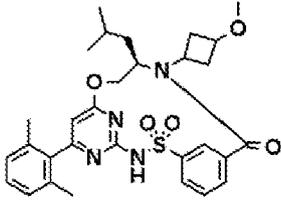
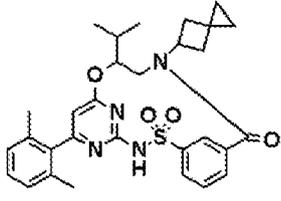
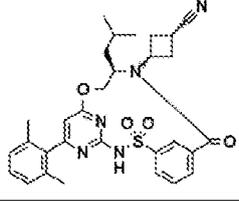
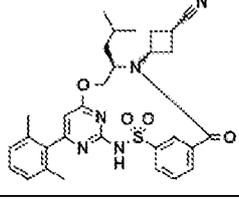
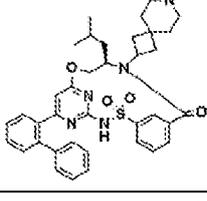
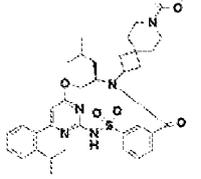
8		2,99	660,335	661,3	I
9		2,93	660,335	661,3	I
435		2,64	650,325	651,4	A
436		2,57	650,325	651,5	I
437		2,27	717,356	718,5	A
438		0,87	521,21	522,3	A
439		1,27	508,178	509,3	A
440		1,22	591,288	592,1	A

441		1,22	591,288	592,1	A
109		1,82	586,186	587,3	A
125		1,82	586,186	587,3	A
126		1,77	518,199	519,3	A
442		1,94	546,23	547,3	A
77		2,89	755,296	756,2	I
89		2,96	703,34	704,4	I
90		2,99	703,34	704,3	I

443		1,6	619,246	620,5	A
444		1,7	633,298	634,3	A
445		1,68	633,298	634,2	A
446		1,62	619,283	620,7	A
447		1,59	619,283	620,5	A
448		1,53	605,267	606,2	A
449		1,5	605,267	606,3	A
450		1,89	649,293	650,6	A

451		1,84	649,293	650,6	A
452		1,51	683,239	684,5	A
453		1,68	699,234	700,6	A
454		1,73	689,325	690,5	A
455		1,69	675,309	676,3	A
456		1,66	675,309	676,5	A
457		1,74	689,325	690,3	A
458		1,95	703,34	704,3	A

459		1,76	675,309	676,3	A
460		2,01	717,356	718,3	A
461		1,32	631,319	632,7	A
462		1,34	631,319	632,7	1A
463		1,3	603,288	604,55	A
118		1,32	603,288	604,5	A
47		1,98	592,272	593,2	A
464		1,99	755,296	756,5	A

465		1,68	630,212	631,4	A
466		1,67	630,212	631,5	A
467		1,72	564,241	565,3	A
468		1,94	546,23	547,3	A
469		1,65	559,225	560,3	A
470		1,68	559,225	560,2	A
471		1,43	665,304	666,6	A
12		0,84	717,356	718,4	D

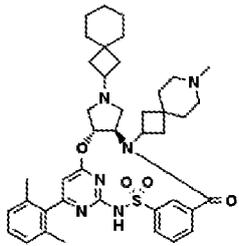
473		1,16	724,377	725,7	A
-----	---	------	---------	-------	---

Таблица 6: Данные ЯМР новых соединений

№ соединения	ЯМР
199	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,58 (d, J=6,2 Гц, 1H), 8,04 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,71 (p, J=7,5 Гц, 2H), 7,29 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,30 (ddd, J=11,3, 7,3, 4,3 Гц, 1H), 4,27 (q, J=10,9 Гц, 1H), 4,12 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,98 (p, J=8,7 Гц, 2H), 3,84 (p, J=5,4 Гц, 1H), 3,19 (dd, J=25,7, 9,9 Гц, 1H), 3,10 (q, J=8,6 Гц, 1H), 2,54 (dq, J=13,3, 7,2 Гц, 1H), 2,48-2,37 (m, 2H), 2,26 (s, 1H), 2,03 (s, 4H), 2,01 (s, 2H), 1,71 (dt, J=15,1, 7,5 Гц, 1H), 1,54 (d, J=15,0 Гц, 1H), 1,45 (s, 8H), 1,26 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,60 (d, J=3,9 Гц, 9H).
209	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,02 (ушир.s, 1H), 8,39 (ушир.s, 1H), 7,90 (ушир.s, 1H), 7,65 (ушир.s, 2H), 7,33 (d, J=3,0 Гц, 2H), 7,25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,44 (ушир.s, 1H), 5,07-5,01 (m, 1H), 4,70 (p, J=6,3 Гц, 1H), 4,36-4,19 (m, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,95-3,79 (m, 2H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,04 (t, J=9,5 Гц, 1H), 2,95 (t, J=9,9 Гц, 1H), 2,42-2,29 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,19-2,05 (m, 2H), 2,01-1,82 (m, 4H), 1,65-1,52 (m, 1H), 1,34 (d, J=15,0 Гц, 1H), 1,13 (d, J=6,3 Гц, 6H), 0,48 (s, 9H).
210	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,47 (s, 1H), 7,93 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,78-7,60 (m, 2H), 7,27 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,20 (dd, J=10,8, 4,2 Гц, 1H), 4,72 (p, J=7,2 Гц, 1H), 4,25 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,72 (q, J=8,0 Гц, 2H), 3,35 (dq, J=13,7, 5,3, 3,8 Гц, 2H), 2,67 (ddt, J=16,0, 12,6, 7,8 Гц, 2H), 1,98 (s, 6H), 1,62 (ddd, J=14,1, 10,8, 2,8 Гц, 1H), 1,28 (dtd, J=15,6, 8,5, 7,5, 4,4 Гц, 1H), 1,16 (ddd, J=13,7, 10,5, 2,8 Гц, 1H), 0,75 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,22 (d, J=6,3 Гц, 3H).
211	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,46 (s, 1H), 7,93 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,80-7,63 (m, 2H), 7,27 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,47 (tt, J=8,2, 4,3 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=10,7, 4,4 Гц, 1H), 4,40 (tt, J=10,6, 5,8 Гц, 1H), 4,30 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,83-3,72 (m, 1H, перекрывался с пиком воды), 3,20 (dp, J=36,7, 6,5 Гц, 2H), 2,74-2,56 (m, 2H), 2,03 (d,

	J=61,7 Гц, 6H), 1,54 (dd, J=14,2, 10,7 Гц, 1H), 1,32-1,20 (m, 1H), 1,18-1,08 (m, 1H), 0,71 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,18 (d, J=6,3 Гц, 3H).
212	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,07 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,21 (tt, J=7,5, 3,5 Гц, 1H), 5,06 (dd, J=10,9, 4,6 Гц, 1H), 4,31 (qd, J=9,7, 6,6 Гц, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,25 (dq, J=14,5, 7,4 Гц, 2H), 2,61 (ddd, J=22,7, 13,0, 9,6 Гц, 2H), 2,34-1,72 (m, 7H), 1,52 (dd, J=16,6, 8,9 Гц, 1H), 0,82 (dt, J=10,6, 5,3 Гц, 1H), 0,74 (dt, J=10,2, 5,0 Гц, 1H), 0,66-0,48 (m, 2H).
213	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,47 (s, 1H), 7,91 (dd, J=15,0, 7,7 Гц, 1H), 7,78-7,61 (m, 2H), 7,27 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,19 (dd, J=10,8, 4,2 Гц, 1H), 4,57 (p, J=7,2 Гц, 1H), 4,25 (t, J=11,3 Гц, 1H), 3,71 (p, J=9,3, 8,7 Гц, 2H), 3,37-3,26 (m, 2H), 2,65 (dddd, J=20,5, 12,6, 8,0, 5,4 Гц, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,62 (ddd, J=14,0, 10,8, 2,8 Гц, 1H), 1,28 (dtq, J=13,9, 7,4, 3,5 Гц, 1H), 1,16 (ddd, J=13,7, 10,4, 2,8 Гц, 1H), 0,75 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,27-0,15 (m, 3H).
214	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,45 (s, 1H), 7,93 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,70 (d, J=17,6 Гц, 2H), 7,27 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,28 (tt, J=7,9, 4,0 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=10,7, 4,4 Гц, 1H), 4,43-4,25 (m, 2H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,20 (ddt, J=32,2, 13,8, 7,0 Гц, 2H), 2,62 (dt, J=30,8, 12,7 Гц, 2H), 2,00 (d, J=43,8 Гц, 6H), 1,55 (t, J=11,4 Гц, 1H), 1,26 (dtd, J=15,7, 8,7, 7,6, 4,5 Гц, 1H), 1,14 (t, J=13,4 Гц, 1H), 0,71 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,19 (d, J=6,2 Гц, 3H).
216	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,65 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,94 (dt, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,85 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,62 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,33 (dd, J=9,9, 3,4 Гц, 1H), 4,15-4,00 (m, 3H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,29 (dd, J=10,5, 8,7 Гц, 1H), 2,22 (t, J=10,0 Гц, 1H), 2,14 (t, J=9,6 Гц, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,94-1,84 (m, 2H), 0,90 (s, 3H), 0,67 (s, 3H), 0,61-0,49 (m, 4H).
217	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,90 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,93 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,85 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,62 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,40-5,29 (m, 1H), 4,15-3,98 (m, 3H), 3,39 (t, J=9,5 Гц, 1H), 3,29 (t, J=9,5 Гц, 1H), 2,23 (d, J=9,5 Гц, 1H), 2,14 (t, J=9,7 Гц, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,93-1,81 (m, 2H), 0,90 (s, 3H), 0,67 (s, 3H), 0,55 (d, J=4,3 Гц, 4H).
259	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,04 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,88 (s, 1H),

	7,65 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,05 (dd, J=11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,80 (p, J=8,9 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,98 (dt, J=27,6, 9,7 Гц, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,32 (s, 2H), 2,29-1,70 (m, 11H), 1,49 (dd, J=16,6, 9,4 Гц, 1H), 0,87-0,70 (m, 2H), 0,59 (d, J=29,5 Гц, 2H).
260	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,04 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,03 (dd, J=10,7, 4,3 Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,79 (q, J=8,9 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,06 (t, J=9,5 Гц, 1H), 2,97 (t, J=10,0 Гц, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,29 (s, 2H), 2,25-1,78 (m, 11H), 1,50 (dd, J=16,5, 9,4 Гц, 1H), 0,79 (d, J=11,3 Гц, 2H), 0,62 (d, J=28,5 Гц, 2H).
266	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,04 (s, 1H), 9,02-8,66 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,89 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,26 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,05 (dd, J=10,8, 4,4 Гц, 1H), 4,32 (t, J=11,2 Гц, 1H), 4,06 (d, J=11,7 Гц, 1H), 3,83 (p, J=8,7 Гц, 1H), 3,74-3,61 (m, 1H), 3,18 (dt, J=12,7, 6,3 Гц, 1H), 3,06 (t, J=9,5 Гц, 1H), 2,97 (t, J=10,0 Гц, 1H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,30 (qt, J=11,2, 8,6, 4,0 Гц, 4H), 2,19 (dd, J=20,1, 13,2 Гц, 3H), 1,92 (s, 4H), 1,51 (dd, J=16,5, 9,5 Гц, 1H), 1,19 (d, J=6,5 Гц, 6H), 0,81 (ddt, J=19,4, 10,6, 5,6 Гц, 2H), 0,66 (dd, J=10,3, 5,2 Гц, 1H), 0,52 (s, 1H).
267	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,04 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,26 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,4 Гц, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,05 (dd, J=10,8, 4,5 Гц, 1H), 4,33 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,06 (d, J=10,3 Гц, 1H), 3,83 (p, J=8,6 Гц, 1H), 3,54 (t, J=7,4 Гц, 1H), 3,00 (dt, J=36,5, 9,7 Гц, 2H), 2,43 (t, J=4,1 Гц, 3H), 2,32 (d, J=18,0 Гц, 2H), 2,25-2,11 (m, 5H), 2,07-1,83 (m, 4H), 1,49 (dd, J=16,5, 9,4 Гц, 1H), 1,27-1,22 (m, 1H), 0,84-0,72 (m, 2H), 0,68-0,48 (m, 2H).
268	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,05 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,26 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,05 (dd, J=10,8, 4,4 Гц, 1H), 4,31 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,83 (p, J=8,6 Гц, 1H), 3,54 (q, J=7,4 Гц, 1H), 3,05 (t, J=9,6 Гц, 1H), 2,97 (t, J=10,0 Гц, 1H), 2,43 (t, J=5,5 Гц, 3H), 2,29 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,25-2,12 (m, 4H), 1,91 (s, 5H), 1,51 (dd, J=16,5, 9,3 Гц, 1H), 1,29-1,21 (m, 1H), 0,84-0,72 (m, 2H), 0,70-0,45 (m, 2H).
269	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,02 (s, 1H), 8,82 (d, J=52,9 Гц, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,89 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,26 (t, J=7,6 Гц, 1H),

	7,12 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,05 (dd, J=10,9, 4,5 Гц, 1H), 4,33 (t, J=11,4 Гц, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,82 (q, J=8,5 Гц, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,54 (t, J=5,0 Гц, 3H), 3,04 (t, J=9,9 Гц, 1H), 3,02-2,90 (m, 3H), 2,45 (dd, J=11,8, 7,0 Гц, 1H), 2,35-1,83 (m, 12H), 1,49 (dd, J=16,5, 9,3 Гц, 1H), 1,28-1,23 (m, 1H), 0,83-0,72 (m, 2H), 0,58 (d, J=28,5 Гц, 2H).
273	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,01 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,36 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,04 (d, J=10,7 Гц, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,93-3,72 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,95 (dt, J=27,6, 9,7 Гц, 2H), 2,49-2,36 (m, 2H), 2,36-1,63 (m, 11H), 1,48 (dd, J=16,6, 9,5 Гц, 1H), 0,77 (d, J=12,5 Гц, 2H), 0,59 (d, J=18,8 Гц, 2H).
274	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,03 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,36 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,25 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,03 (dd, J=10,8, 4,5 Гц, 1H), 4,32 (t, J=11,4 Гц, 1H), 4,11-3,98 (m, 1H), 3,94-3,68 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,03 (t, J=9,5 Гц, 1H), 2,94 (t, J=9,9 Гц, 1H), 2,40 (dt, J=11,6, 6,6 Гц, 1H), 2,30-2,04 (m, 6H), 2,00-1,85 (m, 5H), 1,49 (dd, J=16,5, 9,4 Гц, 1H), 1,17 (t, J=7,1 Гц, 1H), 0,78 (ddt, J=19,4, 9,8, 4,7 Гц, 2H), 0,62 (d, J=26,0 Гц, 2H).
336	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,01 (dd, J=12,8, 7,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,63 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,22 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,27 (dd, J=10,5, 4,1 Гц, 1H), 4,04 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,94 (td, J=11,0, 9,1, 5,2 Гц, 1H), 3,89-3,78 (m, 1H), 3,73 (d, J=10,8 Гц, 2H), 3,64 (d, J=17,7 Гц, 2H), 2,77 (d, J=12,1 Гц, 2H), 2,64 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,44 (s, 1H), 2,09 (d, J=4,0 Гц, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,86 (s, 1H), 1,60 (d, J=26,6 Гц, 1H), 1,44 (s, 1H), 1,25 (t, J=12,6 Гц, 1H), 0,82 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,25 (d, J=6,1 Гц, 3H).
338	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,06 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,08 (dd, J=10,7, 4,2 Гц, 1H), 4,38 (t, J=11,0 Гц, 1H), 3,96 (p, J=8,9 Гц, 1H), 3,70 (t, J=8,4 Гц, 1H), 2,72 (q, J=10,0 Гц, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,92 (dt, J=29,0, 8,5 Гц, 5H), 1,69-1,50 (m, 5H), 1,43 (s, 2H), 1,34 (s, 5H), 1,13 (ddd, J=13,6, 10,6, 2,7 Гц, 1H), 0,73 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,20 (d, J=6,1 Гц, 3H).
339	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,06 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,25 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,10 (dd, J=10,5, 4,1 Гц, 1H), 4,38 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,95 (p, J=8,7 Гц, 1H),

	3,70 (s, 1H), 3,02-2,80 (m, 2H), 2,26-1,86 (m, 8H), 1,77-1,45 (m, 9H), 1,31 (d, J=11,6 Гц, 1H), 1,23-1,07 (m, 1H), 0,73 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,20 (d, J=6,4 Гц, 3H).
340	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,07 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,25 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,13 (s, 02), 6,39 (s, 1H), 5,10 (d, J=9,8 Гц, 0H), 4,36 (s, 1H), 4,21-3,94 (m, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,51-3,37 (m, 2H), 3,03 (s, 2), 2,77 (d, J=9,5 Гц, 4H), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,26-1,73 (m, 11H), 1,73-1,54 (m, 3H), 1,29 (s, 1H), 1,13 (s, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,75 (dd, J=12,1, 6,4 Гц, 3H), 0,20 (s, 3H), .
341	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,69-9,14 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,26 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,10 (dd, J=10,6, 4,2 Гц, 1H), 4,36 (td, J=10,8, 7,1 Гц, 1H), 4,07 (td, J=8,8, 4,5 Гц, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,57-3,40 (m, 5H), 3,30 (ddd, J=11,0, 6,4, 2,7 Гц, 1H), 3,19 (dt, J=12,7, 5,9 Гц, 1H), 3,13-2,83 (m, 4H), 2,79 (t, J=9,6 Гц, 1H), 2,24-1,73 (m, 13H), 1,63 (q, J=11,6 Гц, 1H), 1,28 (dq, J=15,6, 7,4 Гц, 1H), 1,13 (dd, J=13,6, 10,5 Гц, 1H), 0,75 (dd, J=10,5, 6,5 Гц, 3H), 0,20 (dd, J=6,3, 3,8 Гц, 3H).
51	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ , 80°C) δ 8,44 (s, 1H), 7,95-7,82 (m, 1H), 7,73-7,56 (m, 2H), 7,29-7,17 (m, 1H), 7,10 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,13 (dd, J=10,6, 4,5 Гц, 1H), 4,34-4,15 (m, 2H), 3,95-3,82 (m, 1H), 3,75 (ушир.s, 1H), 3,27 (t, J=9,3 Гц, 1H), 3,21-3,13 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,83 (dd, J=14,9, 8,3 Гц, 1H), 1,58 (d, J=13,9 Гц, 1H), 0,77 (s, 3H), 0,68 (s, 3H), 0,56-0,44 (m, 4H).
52	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,01 (ушир.s, 1H), 8,38 (ушир.s, 1H), 7,88 (ушир.s, 1H), 7,67 (ушир.s, 2H), 7,34-7,19 (m, 1H), 7,19-7,06 (m, 2H), 6,37 (ушир.s, 1H), 5,11 (dd, J=11,1, 3,8 Гц, 1H), 4,38 (t, J=11,1 Гц, 1H), 4,22 (квинт., J=8,4 Гц, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,31-3,17 (m, 2H), 2,25-1,86 (m, 8H), 1,75-1,49 (m, 2H), 1,33-1,17 (m, 1H), 0,90 (s, 6H), 0,84-0,73 (m, 1H), 0,56-0,40 (m, 4H).
136	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,80 (t, J=4,9 Гц, 1H), 7,54 (d, J=4,8 Гц, 2H), 7,18 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,03 (s, 1H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,12 (t, J=15,2 Гц, 2H), 3,91 (t, J=8,8 Гц, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,37-2,28 (m, 3H), 2,11 (d, J=16,1 Гц, 1H), 1,97 (s, 8H), 1,72 (s, 4H), 1,52 (dd, J=16,9, 8,6 Гц, 2H), 0,88-0,82 (m, 1H), 0,79 (dt, J=10,8, 5,1 Гц, 1H), 0,70 (dt, J=9,4, 4,7 Гц, 1H), 0,65 (d,

	J=8,8 Гц, 1H), 0,41 (s, 1H).
137	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,79 (t, J=4,7 Гц, 1H), 7,53 (d, J=4,8 Гц, 2H), 7,17 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,06-4,97 (m, 1H), 4,12 (t, J=12,3 Гц, 2H), 3,97-3,83 (m, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,76-2,65 (m, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,31 (d, J=9,5 Гц, 3H), 2,11 (d, J=16,2 Гц, 1H), 1,96 (dt, J=24,4, 11,0 Гц, 8H), 1,72 (s, 4H), 1,51 (t, J=8,8 Гц, 2H), 0,85 (t, J=6,6 Гц, 1H), 0,78 (q, J=5,2 Гц, 1H), 0,69 (dt, J=9,2, 4,7 Гц, 1H), 0,63 (d, J=6,0 Гц, 1H), 0,41 (s, 1H).
351	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,05 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,06 (dd, J=10,5, 4,4 Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,20-4,03 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 1H), 2,17 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,11-2,03 (m, 3H), 1,54 (dd, J=16,5, 9,4 Гц, 1H), 0,80 (s, 1H), 0,76 (s, 1H), 0,66 (s, 1H), 0,53-0,44 (m, 4H).
352	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,04 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,25 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,17-7,01 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,10 (dd, J=10,6, 4,4 Гц, 1H), 4,31 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,07 (p, J=8,7 Гц, 1H), 3,77-3,64 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,21-1,80 (m, 6H), 1,62 (dd, J=15,1, 8,4 Гц, 1H), 1,39 (d, J=14,9 Гц, 1H), 0,50 (s, 9H).
353	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,0 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,00-7,84 (m, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,14-4,97 (m, 1H), 4,38-4,18 (m, 1H), 4,09 (p, J=8,2 Гц, 1H), 3,96-3,83 (m, 1H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,08 (t, J=9,6 Гц, 1H), 2,99 (t, J=9,9 Гц, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,12 (d, J=9,9 Гц, 3H), 2,03 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,00-1,82 (m, 6H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,37 (d, J=14,8 Гц, 1H), 0,97 (t, J=7,6 Гц, 3H), 0,49 (s, 9H).
354	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,03 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,24 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,06 (dd, J=10,7, 4,3 Гц, 1H), 4,42 (td, J=5,4, 3,4 Гц, 2H), 4,28 (t, J=11,0 Гц, 1H), 3,94-3,80 (m, 1H), 3,72-3,57 (m, 2H), 3,00 (t, J=9,6 Гц, 1H), 2,94 (t, J=9,7 Гц, 1H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,19-2,00 (m, 3H), 2,00-1,83 (m, 6H), 1,80 (s, 2H), 1,58 (dd, J=15,1, 8,3 Гц, 1H), 1,36 (d, J=14,9 Гц, 1H), 0,49 (s, 9H).
355	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,39 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 1H), 7,52-7,38 (m, 2H), 7,34 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 5,73

	(s, 1H), 5,04-4,95 (m, 1H), 4,82-4,73 (m, 1H), 3,92-3,76 (m, 3H), 3,10-3,07 (m, 2H), 2,98 (t, J=10,3 Гц, 2H), 2,24-2,17 (m, 4H), 2,11-2,08 (m, 1H), 1,97-1,92 (m, 6H), 1,52-1,48 (m, 4H), 1,39-1,35 (m, 2H), 0,89-0,83 (m, 2H), 0,46 (s, 9H). (сигнал N-H сульфонида не виден)
356	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,37 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,28-7,00 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 5,13-4,96 (m, 1H), 4,36-3,99 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,78-3,59 (m, 1H), 3,05 (t, J=9,6 Гц, 1H), 2,98 (t, J=9,9 Гц, 1H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 2H), 2,03-1,87 (m, 6H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 1H), 1,27-1,21 (m, 1H), 1,15 (d, J=6,6 Гц, 2H), 0,66-0,52 (m, 4H), 0,48 (s, 9H). (сигнал N-H сульфонида отсутствует)
357	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,32 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,09 (s, 3H), 6,42 (s, 1H), 5,10-4,93 (m, 1H), 3,95 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,91-3,82 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,07 (t, J=9,5 Гц, 1H), 2,97 (t, J=9,8 Гц, 1H), 2,42-2,38 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 2H), 2,03-1,83 (m, 7H), 1,62-1,46 (m, 2H), 1,39-1,33 (m, 1H), 1,15 (t, J=6,8 Гц, 3H), 0,48 (s, 9H). (при интегрировании не отражен пик N-H сульфонида примерно при 13 ppm)
358	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,99 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,93 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,75-7,60 (m, 2H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,19 (dd, J=10,7, 4,2 Гц, 1H), 4,72 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,29 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,86 (q, J=8,4 Гц, 1H), 3,77-3,64 (m, 1H), 3,50 (d, J=4,9 Гц, 2H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,08-2,95 (m, 2H), 2,68-2,54 (m, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,87 (s, 6H), 1,70-1,55 (m, 1H), 1,33-1,22 (m, 1H), 1,22-1,13 (m, 1H), 0,75 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,24 (d, J=6,2 Гц, 3H).
61	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,0 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95-7,84 (m, 1H), 7,76-7,59 (m, 2H), 7,24 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,08 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,32-4,13 (m, 2H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,21-2,06 (m, 4H), 2,05-1,77 (m, 6H), 1,48 (dd, J=16,3, 8,7 Гц, 2H), 0,87-0,80 (m, 2H), 0,78-0,72 (m, 1H), 0,67-0,57 (m, 1H), 0,57-0,45 (m, 1H).
360	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,03 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,32-7,21 (m, 3H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,98 (tt, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,16 (dd, J=10,7, 4,2 Гц, 1H), 4,76 (p, J=7,4 Гц, 1H), 4,32 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,83-

	3,63 (m, 2H), 3,29-3,19 (m, 2H), 2,65-2,52 (m, 2H), 2,22-1,80 (m, 6H), 1,67 (t, J=12,5 Гц, 1H), 1,35-1,23 (m, 1H), 1,21-1,10 (m, 1H), 0,75 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,22 (d, J=6,3 Гц, 3H).
361	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,06 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,25 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,18-7,01 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 5,23-5,05 (m, 1H), 4,62 (p, J=7,3 Гц, 1H), 4,30 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,80-3,59 (m, 2H), 3,17-3,03 (m, 2H), 2,60-2,51 (m, 5H) (N-Me и CH ₂), 2,21-1,85 (m, 6H), 1,65 (t, J=12,5 Гц, 1H), 1,28 (s, 1H), 1,14 (t, J=11,8 Гц, 1H), 0,74 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,21 (d, J=6,5 Гц, 3H).
59	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,02 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78-7,56 (m, 2H), 7,42 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,07 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,76 (гептет, J=6,2 Гц, 1H), 4,25-4,05 (m, 4H), 3,78-3,65 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,23-3,05 (m, 2H), 2,21-2,05 (m, 5H), 2,02-1,87 (m, 3H), 1,46 (dd, J=16,5, 9,1 Гц, 1H), 1,18 (d, J=6,2 Гц, 4H), 0,87-0,70 (m, 2H), 0,69-0,57 (m, 1H), 0,56-0,43 (m, 1H).
362	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,83 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (t, J=6,2 Гц, 1H), 7,54-7,38 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 4H), 6,91 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,07-4,82 (m, 1H), 4,44 (p, J=7,4 Гц, 1H), 4,10 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,97 (d, J=6,3 Гц, 2H), 3,56-3,40 (m, 2H), 2,93 (q (вероятно, два дуплета), J=9,3 Гц, 2H), 2,39-2,30 (m, 2H), 1,75 (s, 6H), 1,45 (t, J=12,5 Гц, 1H), 1,13-1,00 (m, 1H), 0,98-0,87 (m, 1H), 0,53 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,01 (d, J=6,4 Гц, 3H).
363	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,82 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,08-6,94 (m, 2H), 6,90 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,92 (dd, J=10,8, 4,2 Гц, 1H), 4,39 (p, J=7,4 Гц, 1H), 4,08 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,56-3,36 (m, 2H), 2,89 (q (вероятно, два дуплета), J=9,1 Гц, 2H), 2,59 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,38-2,28 (m, 2H), 2,00-1,57 (m, 6H), 1,48-1,35 (m, 6H), 1,22-1,02 (m, 2H), 1,00-0,84 (m, 4H), 0,73-0,56 (m, 2H), 0,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), -0,01 (d, J=6,4 Гц, 3H).
364	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,05 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,20-7,04 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 5,22-5,02 (m, 2H), 4,36-4,20 (m, 2H), 3,77-3,65 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,23-3,19 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 4H), 2,46-2,22 (m, 2H), 2,15-1,83 (m, 6H), 1,70-1,50 (m, 1H), 1,33-1,22 (m, 1H), 1,19-1,12 (m, 1H), 0,84 (dd, J=10,5, 6,6 Гц, 1H), 0,73 (два d, J=13,4, 6,6 Гц, 3H), 0,20 (два d, J=8,3 Гц, 3H).

365	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,05 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,24 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,18 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,14 (dd, J=10,7, 4,2 Гц, 1H), 4,62 (p, J=7,4 Гц, 1H), 4,30 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,81-3,60 (m, 2H), 3,11 (q, J=9,1 Гц, 2H), 3,03-2,89 (m, 2H), 2,15-1,84 (m, 6H), 1,65 (t, J=12,6 Гц, 1H), 1,36-1,23 (m, 1H), 1,19-1,08 (m, 1H), 1,01 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,74 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,22 (d, J=6,3 Гц, 3H).
366	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,0 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,23 (d, J=6,7 Гц, 1H), 7,97-7,86 (m, 1H), 7,78-7,58 (m, 2H), 7,31-7,20 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,4 Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,19-5,07 (m, 1H), 4,27-4,17 (m, 2H), 3,79-3,66 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 3H), 2,07-1,87 (m, 6H), 1,83 (s, 3H), 1,55 (t, J=12,4 Гц, 1H), 1,31-1,23 (m, 1H), 1,16 (t, J=12,3 Гц, 1H), 0,73 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,20 (d, J=6,2 Гц, 3H).
367	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,07 (s, 1H), 9,27-9,07 (m, 2H), 8,44 (d, J=11,3 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,25 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,3 Гц, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,15 (dd, J=10,8, 4,3 Гц, 1H), 4,58 (p, J=8,5 Гц, 1H), 4,22 (t, J=11,2 Гц, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,81-3,69 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,21 (td, J=12,2, 6,3 Гц, 2H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,12-1,85 (m, 6H), 1,56 (t, J=12,4 Гц, 1H), 1,25 (два наложенных d, J=6,5, Гц, 6H), 1,24-1,12 (m, 2H), 0,72 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,20 (d, J=6,2 Гц, 3H).
389	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,19 (s, 1H), 7,84 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,64 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,23 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,93 (dd, J=12,0, 3,4 Гц, 1H), 4,45 (t, J=11,8 Гц, 1H), 4,17 (p, J=8,5 Гц, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,31-3,24 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,37-1,26 (m, 1H), 1,24-1,14 (m, 1H), 0,73 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,55-0,50 (m, 2H), 0,47 (ddt, J=11,1, 7,7, 4,1 Гц, 2H), 0,13 (d, J=6,3 Гц, 3H).
401	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,21 (t, J=7,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,79 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,26 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,70-5,62 (m, 1H), 4,30 (t, J=8,4 Гц, 1H), 4,12 (t, J=10,7 Гц, 1H), 3,69-3,57 (m, 1H), 3,35 (dt, J=18,6, 9,2 Гц, 2H), 2,17 (dd, J=15,1, 8,2 Гц, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,65 (dd, J=15,1, 8,5 Гц, 1H), 1,48 (d, J=14,9 Гц, 1H), 0,54 (s, 9H), 0,53-0,44 (m, 4H).
402	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,72 (ушир.s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (d, J=5,5 Гц, 2H), 7,34 (d, J=4,4 Гц, 2H), 7,26 (d, J=8,0 Гц, 1H),

	7,21-7,10 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,05 (d, J=10,8, 4,4 Гц, 1H), 4,72 (p, J=6,3 Гц, 1H), 4,41-4,01 (m, 3H), 3,98-3,78 (m, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,06 (t, J=9,7 Гц, 1H), 2,96 (t, J=9,9 Гц, 1H), 2,44-2,19 (m, 3H), 2,18-1,83 (m, 6H), 1,59 (dd, J=15,0, 8,3 Гц, 1H), 1,36 (d, J=15,0 Гц, 1H), 1,21-1,06 (m, 6H), 0,50 (s, 9H).
403	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,53-11,61 (ушир.м, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,34 (d, J=4,0 Гц, 2H), 7,26 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,06 (dd, J=11,3, 4,4 Гц, 1H), 4,72 (p, J=6,3 Гц, 1H), 4,46-3,99 (m, 3H), 3,99-3,78 (m, 2H), 3,67 (ушир.с, 1H), 3,09-2,87 (m, 2H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,34-1,80 (m, 8H), 1,57 (dd, J=15,0, 8,3 Гц, 1H), 1,36 (d, J=14,9 Гц, 1H), 1,15 (d, J=6,2 Гц, 6H), 0,49 (s, 9H).
4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,19-11,69 (ушир.м, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,5 Гц, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,10 (dd, J=11,0, 3,9 Гц, 1H), 4,34 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,82 (p, J=8,6 Гц, 1H), 3,69-3,55 (m, 1H), 2,90 (t, J=9,6 Гц, 1H), 2,82 (t, J=9,8 Гц, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,19-1,88 (m, 11H), 1,80 (t, J=9,5 Гц, 1H), 1,68-1,53 (m, 1H), 1,53-1,37 (m, 1H), 1,18-0,88 (m, 8H), 0,83-0,71 (m, 1H), 0,68 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,60 (d, J=6,4 Гц, 3H).
5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,45-11,43 (ушир.м, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,32-7,19 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,09 (dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 4,32 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,82 (p, J=8,6 Гц, 1H), 3,59 (d, J=12,0 Гц, 1H), 2,92 (t, J=9,5 Гц, 1H), 2,80 (t, J=9,8 Гц, 1H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,20-1,88 (m, 11H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,70-1,53 (m, 1H), 1,53-1,39 (m, 1H), 1,14-0,90 (m, 8H), 0,86-0,73 (m, 1H), 0,68 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,61 (d, J=6,3 Гц, 3H).
408	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,47-11,67 (ушир.м, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,32-7,21 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,07 (dd, J=10,9, 4,3 Гц, 1H), 4,31 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,86 (p, J=8,6 Гц, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,02-2,82 (m, 2H), 2,35-1,79 (m, 12H), 1,79-1,66 (m, 1H), 1,59 (dd, J=15,0, 8,3 Гц, 1H), 1,43-1,09 (m, 5H), 0,80-0,68 (m, 6H), 0,49 (s, 9H).
409	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,47-11,55 (ушир.м, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,32-7,20 (m, 1H), 7,20-7,01 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,06 (dd, J=10,8, 4,3 Гц, 1H), 4,28 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,87 (p, J=8,7 Гц, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,02 (t, J=9,5 Гц, 1H), 2,85 (t, J=9,9

	Гц, 1H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,29-1,81 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,62 (dd, J=15,2, 8,3 Гц, 1H), 1,42-1,11 (m, 5H), 0,82-0,67 (m, 6H), 0,49 (s, 9H).
410	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,38-11,49 (ушир.м, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,27 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,68-5,51 (m, 1H), 4,27 (ушир.s, 1H), 4,04-3,85 (m, 2H), 3,62-3,49 (m, 1H), 3,05-2,82 (m, 2H), 2,41-1,71 (m, 9H), 1,50 (dd, J=15,0, 7,9 Гц, 1H), 1,38 (d, J=14,9 Гц, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,50 (s, 9H).
411	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,48-11,78 (ушир.м, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13-7,97 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,27 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,74-5,52 (m, 1H), 4,41-3,85 (m, 3H), 3,61-3,48 (m, 1H), 2,90-2,64 (m, 2H), 2,31-1,74 (m, 9H), 1,68 (dd, J=15,1, 8,2 Гц, 1H), 1,42 (d, J=15,2 Гц, 1H), 1,06 (s, 6H), 0,51 (s, 9H).
412	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,41-11,66 (ушир.м, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,33-7,19 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,11 (dd, J=10,9, 4,2 Гц, 1H), 4,34 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,83 (p, J=8,6 Гц, 1H), 3,68 (t, J=10,6 Гц, 1H), 2,94 (t, J=9,6 Гц, 1H), 2,83 (t, J=9,8 Гц, 1H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,21-1,84 (m, 11H), 1,80 (t, J=9,5 Гц, 1H), 1,62 (t, J=12,4 Гц, 1H), 1,28 (s, 1H), 1,14 (t, J=12,2 Гц, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,73 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,20 (d, J=6,3 Гц, 3H).
413	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,31-11,63 (ушир.м, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (ушир.s, 2H), 7,25 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,10 (dd, J=10,9, 4,1 Гц, 1H), 4,33 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,83 (p, J=8,6 Гц, 1H), 3,68 (t, J=12,9 Гц, 1H), 2,94 (t, J=9,5 Гц, 1H), 2,84 (t, J=9,8 Гц, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,17-1,87 (m, 11H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,64 (t, J=12,3 Гц, 1H), 1,29 (ушир.s, 1H), 1,14 (t, J=12,1 Гц, 1H), 0,96 (s, 6H), 0,74 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,21 (d, J=6,2 Гц, 3H).
414	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,41-11,77 (ушир.м, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,27 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,65-5,49 (m, 1H), 4,10 (t, J=10,6 Гц, 1H), 3,94 (p, J=8,8 Гц, 1H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,22 (p, J=8,6 Гц, 1H), 3,13 (t, J=9,6 Гц, 1H), 3,01 (t, J=9,8 Гц, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,35-1,79 (m, 11H), 1,58 (dd, J=15,2, 8,2 Гц, 1H), 1,39 (d, J=14,9 Гц, 1H), 0,50 (s, 9H).
415	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,36-11,88 (ушир.м, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,27 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,66-5,49 (m, 1H), 4,12 (t, J=10,5 Гц, 1H), 3,94 (p, J=8,7 Гц, 1H), 3,58-3,46

	(m, 1H), 3,24 (p, J=8,6 Гц, 1H), 3,13 (t, J=9,6 Гц, 1H), 3,02 (t, J=9,8 Гц, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,40-1,79 (m, 12H), 1,55 (dd, J=15,1, 8,2 Гц, 1H), 1,39 (d, J=14,9 Гц, 1H), 0,49 (s, 9H).
418	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,65-12,24 (ушир.м, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (ушир.s, 2H), 7,54 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,25 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,41 (ушир.s, 1H), 5,20-5,06 (m, 1H), 4,26 (p, J=11,4, 10,0 Гц, 2H), 4,18-4,06 (m, 1H), 3,83 (ушир.s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,26-3,09 (m, 2H), 2,28-1,65 (m, 10H), 0,83 (s, 3H), 0,60 (s, 3H).
419	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,48-11,43 (ушир.м, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,46 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,34-7,22 (m, 1H), 7,22-7,01 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,16 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,34 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,92-3,66 (m, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,84 (dq, J=18,5, 9,3 Гц, 2H), 2,50 (m, 2H, перекрывался с ДМСО), 2,27-1,80 (m, 7H), 1,75 (d, J=15,8 Гц, 1H), 0,87 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).
424	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,49-13,00 (очень уширенный дуплет, 1H) 8,41 (s, 1H), 7,92 (ушир.s, 1H), 7,71 (ушир.s, 2H), 7,16 (ушир.d, J=7,6 Гц, 2H), 6,45 (ушир.s, 1H), 5,12 (dd, J=10,7, 4,2 Гц, 1H), 4,39 (t, J=11,1 Гц, 1H), 4,23 (p, J=8,4 Гц, 1H), 3,71 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,27 (td, J=9,5, 8,6, 3,4 Гц, 2H), 2,25-1,74 (m, 8H), 1,67 (t, J=12,6 Гц, 1H), 1,30 (ушир.s, 1H), 1,15 (dd, J=13,6, 10,3 Гц, 1H), 0,72 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,56-0,39 (m, 4H), 0,20 (d, J=6,3 Гц, 3H).
429	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,09 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,25 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,5 Гц, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,52-5,39 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,98 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,88 (t, J=11,1 Гц, 1H), 1,99 (t, J=32,8 Гц, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,38-1,31 (m, 1H), 1,27 (d, J=24,5 Гц, 1H), 1,03 (t, J=12,3 Гц, 1H), 0,74 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,23 (d, J=6,3 Гц, 3H).
442	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,92 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (d, J=28,2 Гц, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,13-2,98 (m, 1H), 2,61 (d, J=24,3 Гц, 2H), 2,46-2,16 (m, 1H), 2,04 (d, J=30,8 Гц, 7H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,72 (dd, J=32,8, 12,0 Гц, 2H), 1,54 (s, 3H), 0,92 (t, J=11,8 Гц, 2H), 0,28 (dd, J=18,5, 6,5 Гц, 4H).
77	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,03 (s, 1H), 8,33 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,88 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,74-7,55 (m, 2H), 7,26 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=23,0, 7,8 Гц, 3H), 6,37 (s, 1H), 5,04 (dt, J=10,5, 4,9 Гц, 1H), 4,33 (td,

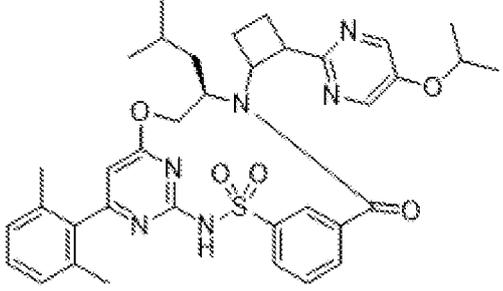
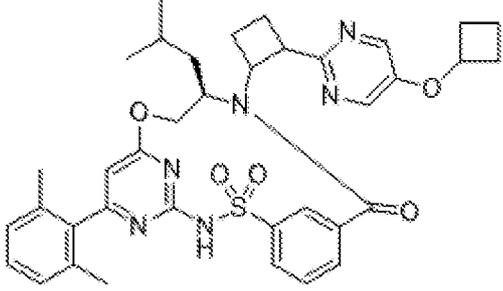
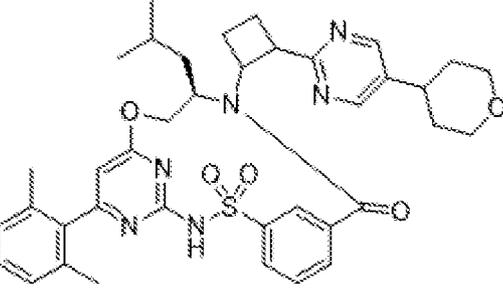
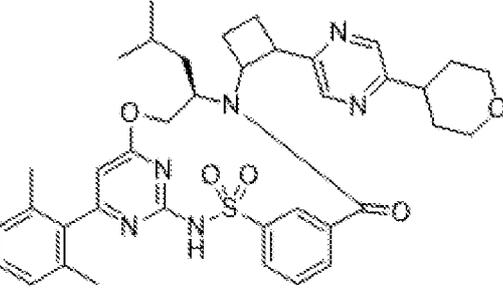
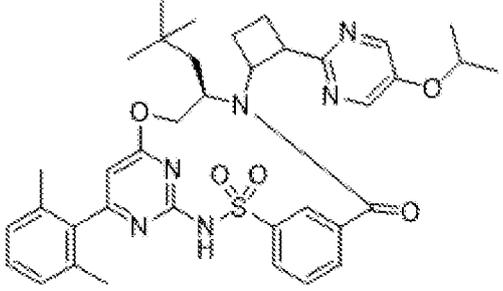
	J=11,5, 5,5 Гц, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,79 (tt, J=17,3, 8,4 Гц, 2H), 3,05-2,86 (m, 2H), 2,37 (dt, J=12,3, 6,2 Гц, 1H), 2,29-2,02 (m, 7H), 1,93 (q, J=8,1, 6,7 Гц, 5H), 1,48 (ddd, J=15,7, 9,3, 6,0 Гц, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,78 (ddq, J=19,2, 9,5, 4,7, 4,3 Гц, 2H), 0,70-0,50 (m, 2H).
89	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,25 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=21,2, 7,8 Гц, 3H), 6,38 (s, 1H), 5,05 (dd, J=10,7, 4,3 Гц, 1H), 4,27 (t, J=11,3 Гц, 1H), 3,87 (tt, J=16,4, 8,4 Гц, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,44 (qd, J=7,0, 5,1 Гц, 1H), 3,17 (d, J=5,2 Гц, 2H), 3,00 (dt, J=36,7, 9,6 Гц, 2H), 2,44-2,16 (m, 4H), 2,11 (s, 2H), 1,96 (t, J=9,9 Гц, 4H), 1,59 (dd, J=15,1, 8,3 Гц, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,49 (s, 9H).
90	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,05 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,24 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,19-6,98 (m, 3H), 6,39 (s, 1H), 5,07 (dd, J=10,7, 4,4 Гц, 1H), 4,33-4,23 (m, 1H), 3,85 (ddd, J=32,0, 17,2, 8,9 Гц, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,44 (qd, J=7,0, 5,2 Гц, 1H), 3,17 (d, J=5,3 Гц, 2H), 2,99 (dt, J=18,8, 9,7 Гц, 2H), 2,39 (d, J=10,9 Гц, 1H), 2,31-2,19 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,96-1,86 (m, 4H), 1,57 (dd, J=15,1, 8,3 Гц, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,48 (s, 9H).
453	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,04 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,04 (dd, J=10,7, 4,5 Гц, 1H), 4,29 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 4H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,12 (t, J=9,7 Гц, 1H), 3,04 (t, J=9,9 Гц, 1H), 2,48-2,37 (m, 2H), 2,21-1,82 (m, 7H), 1,48 (dd, J=16,6, 9,3 Гц, 1H), 0,88-0,70 (m, 2H), 0,69-0,58 (m, 1H), 0,58-0,46 (m, 1H).
118	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,09-8,00 (m, 1H), 7,78-7,67 (m, 2H), 7,30 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,29 (dd, J=10,8, 4,3 Гц, 1H), 4,25 (t, J=11,2 Гц, 1H), 4,06 (h, J=8,5 Гц, 1H), 3,85 (ddd, J=12,0, 8,0, 4,3 Гц, 1H), 3,79-3,66 (m, 2H), 3,28 (t, J=9,7 Гц, 2H), 3,15 (dd, J=11,4, 8,7 Гц, 1H), 2,69-2,49 (m, 3H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,29 (ddd, J=11,6, 8,6, 2,8 Гц, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,69 (dd, J=15,3, 8,2 Гц, 1H), 1,54 (d, J=15,1 Гц, 1H), 1,40-1,29 (m, 2H), 0,96-0,85 (m, 2H), 0,61 (s, 9H).

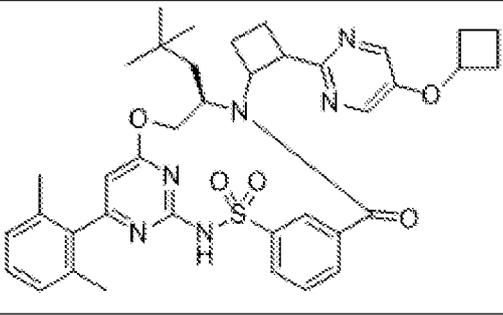
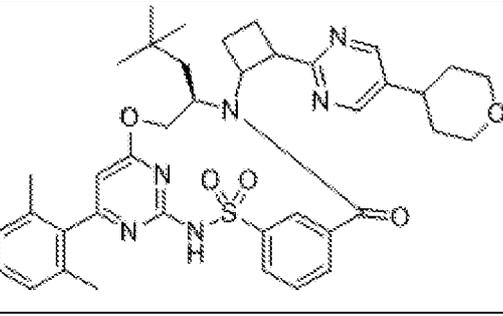
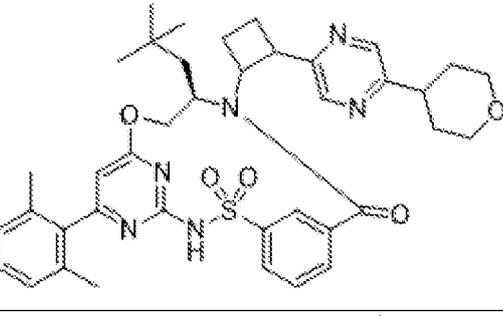
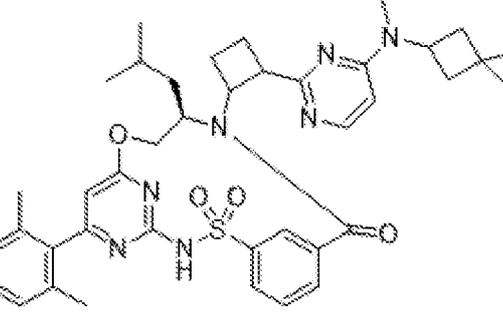
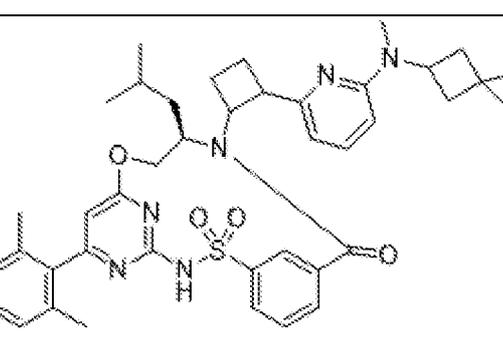
Пример 157: Соединения 475-506

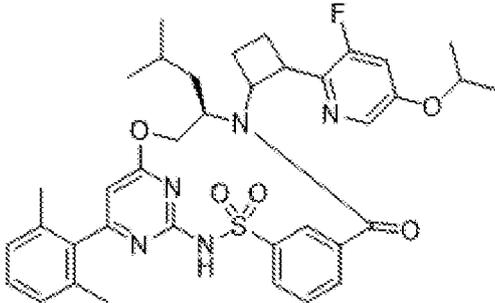
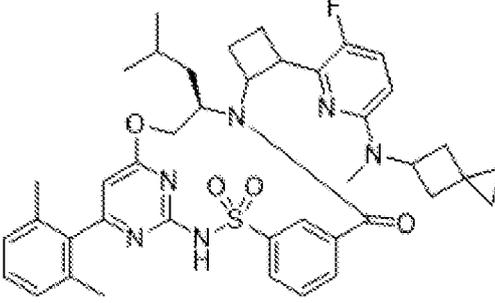
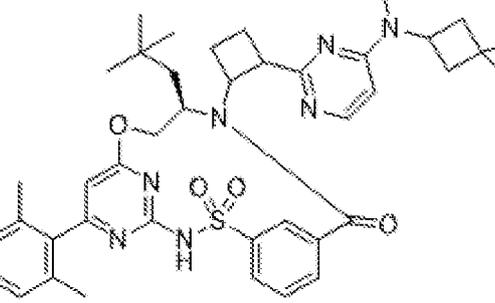
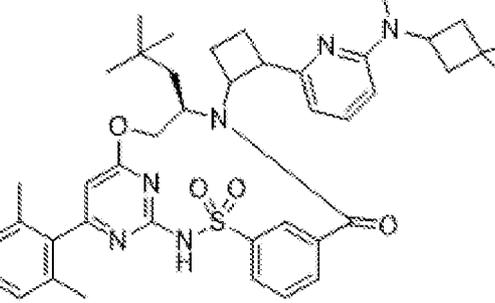
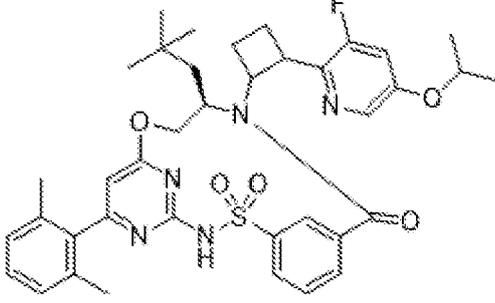
[00619] Соединения **475-506**, изображенные в таблице 7, могут быть получены согласно способам, описанным выше для соединений **1-474**, и активность модуляции CFTR может быть оценена при помощи одного или более исследований, отмеченных

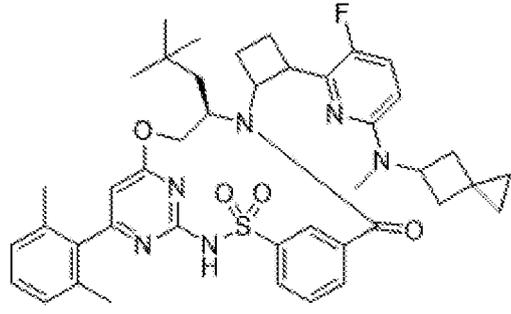
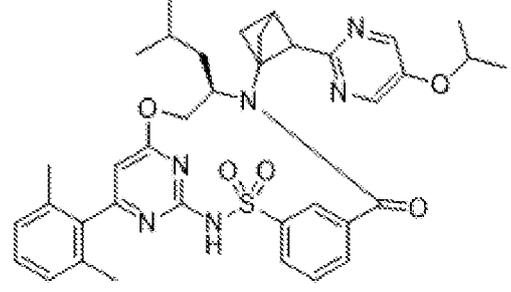
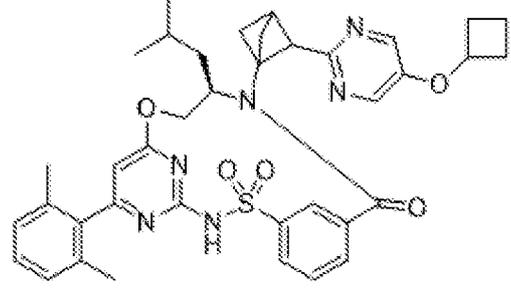
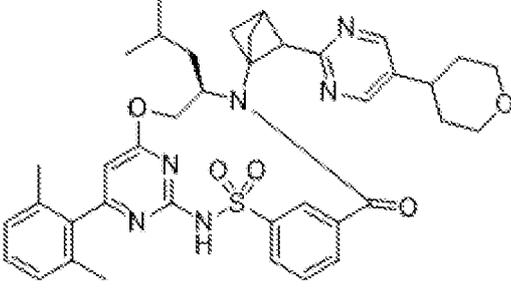
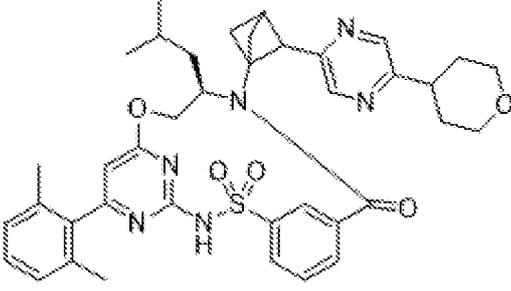
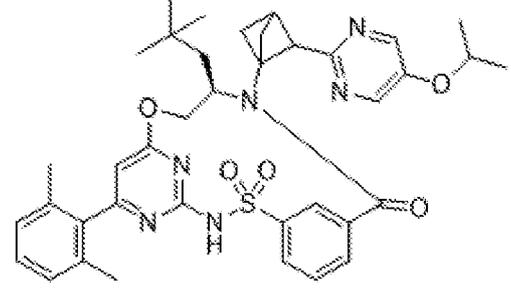
далее.

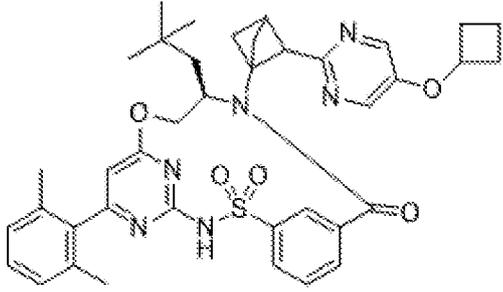
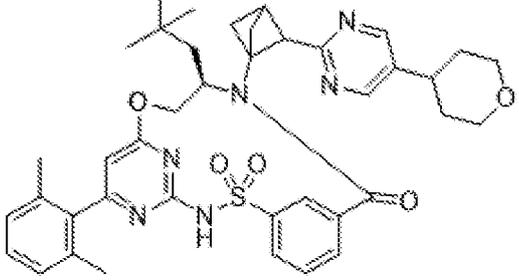
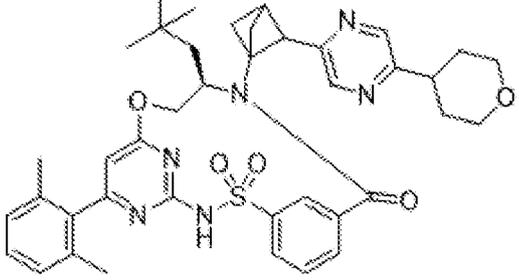
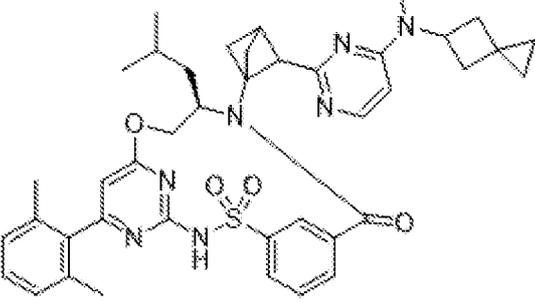
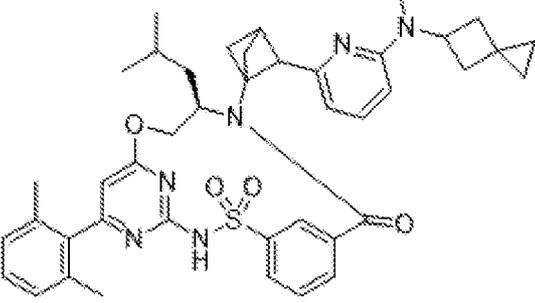
Таблица 7: Соединения 475-506

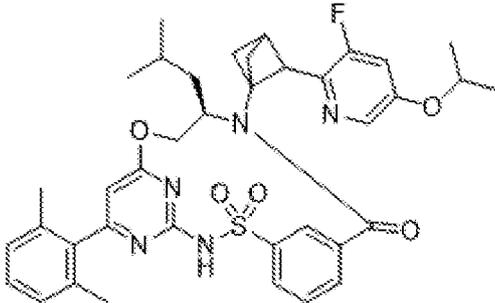
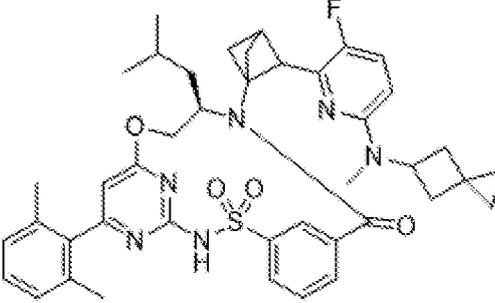
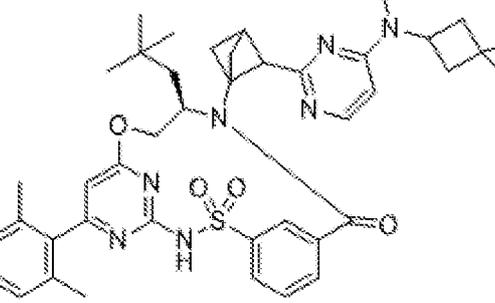
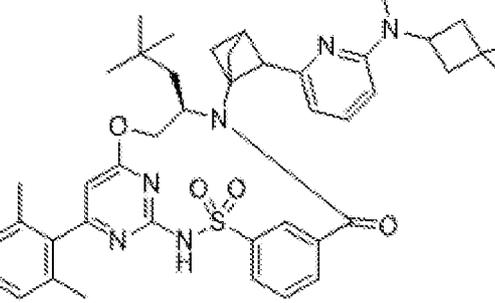
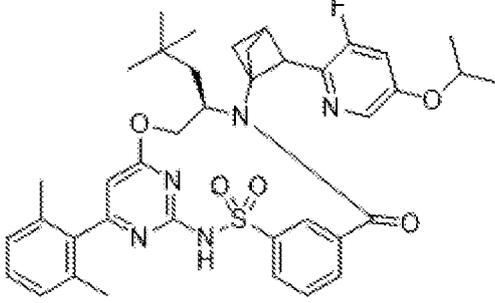
№ соединения	Структура
475	 <p>Chemical structure of compound 475: A complex molecule featuring a central sulfonamide group (-SO₂NH-) connecting two pyridine rings. One pyridine ring is substituted with a 3,4-dimethylphenyl group. The other pyridine ring is substituted with a 2-(2-methylpropoxy)ethyl group and a 2-(2-methylpropoxy)ethyl group. The sulfonamide nitrogen is further substituted with a 2-(2-methylpropoxy)ethyl group and a 2-(2-methylpropoxy)ethyl group.</p>
476	 <p>Chemical structure of compound 476: Similar to 475, but the 2-(2-methylpropoxy)ethyl group on the second pyridine ring is replaced by a 2-(2-methylpropoxy)ethyl group.</p>
477	 <p>Chemical structure of compound 477: Similar to 475, but the 2-(2-methylpropoxy)ethyl group on the second pyridine ring is replaced by a 2-(2-methylpropoxy)ethyl group.</p>
478	 <p>Chemical structure of compound 478: Similar to 475, but the 2-(2-methylpropoxy)ethyl group on the second pyridine ring is replaced by a 2-(2-methylpropoxy)ethyl group.</p>
479	 <p>Chemical structure of compound 479: Similar to 475, but the 2-(2-methylpropoxy)ethyl group on the second pyridine ring is replaced by a 2-(2-methylpropoxy)ethyl group.</p>

480	
481	
482	
483	
484	

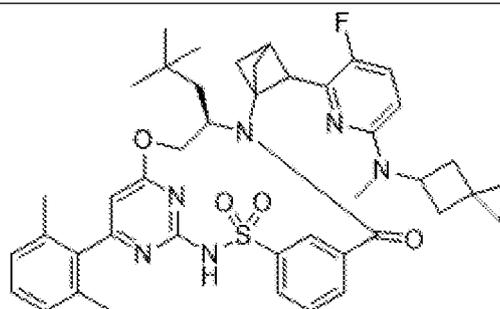
485	
486	
487	
488	
489	

490	
491	
492	
493	
494	
495	

496	
497	
498	
499	
500	

501	 <p>Chemical structure 501: A complex molecule featuring a central bicyclic core (8-azabicyclo[3.2.1]octane) substituted with a tert-butyl group and a morpholine ring. This core is linked via a sulfonamide group (-NH-SO₂-) to a benzamide moiety. The benzamide is further substituted with a 2,4-dimethylphenyl group and a 4-fluoro-2-isopropoxyphenyl group.</p>
502	 <p>Chemical structure 502: Similar to 501, but the morpholine ring is replaced by a bicyclo[1.1.0]butane ring.</p>
503	 <p>Chemical structure 503: Similar to 501, but the morpholine ring is replaced by a 2,2,6,6-tetramethylpiperidine ring.</p>
504	 <p>Chemical structure 504: Similar to 501, but the morpholine ring is replaced by a 2,2,6,6-tetramethylpiperidine ring, and the benzamide moiety is substituted with a 2,4-dimethylphenyl group and a 4-(bicyclo[1.1.0]butylamino)phenyl group.</p>
505	 <p>Chemical structure 505: Similar to 501, but the morpholine ring is replaced by a 2,2,6,6-tetramethylpiperidine ring.</p>

506



Данные биологической активности

Исследование энтероидов

1. Растворы

[00620] Базовая среда (АДФ⁺⁺⁺) состояла из Advanced DMEM/среды Хэма F12, 2 mM Glutamax, 10 mM HEPES, 1 мкг/мл пенициллина/стрептомицина.

[00621] Поддерживающая среда для энтероидов кишечника (IEMM) состояла из АДФ⁺⁺⁺, 1x добавки B27, 1x добавки N2, 1,25 mM N-ацетилцистеина, 10 mM никотинамида, 50 нг/мл hEGF, 10 нМ гастрин, 1 мкг/мл hR-спондина-1, 100 нг/мл h-ноггина, ингибитора TGF- β 1 типа A-83-01, 100 мкг/мл примоцина, 10 мкМ ингибитора P38 MAPK SB202190.

[00622] Буфер для промывания 1 состоял из 1 mM MgCl₂, 160 mM NaCl, 4,5 mM KCl, 10 mM HEPES, 10 mM глюкозы, 2 mM CaCl₂.

[00623] Буфер, не содержащий хлориды, состоял из 1 mM глюконата магния, 2 mM глюконата кальция, 4,5 mM глюконата калия, 160 mM глюконата натрия, 10 mM HEPES, 10 mM глюкозы.

[00624] Раствор красителя в буфере для промывания 1 состоял из буфера для промывания 1, 0,04% Плуороника F127, 20 мкМ метилового оксоноголового, 30 мкМ CaCCinh-A01, 30 мкМ Чикаго небесно-голубого.

[00625] Раствор красителя, не содержащий хлориды, состоял из буфера, не содержащего хлориды, 0,04% Плуороника F127, 20 мкМ метилового оксоноголового, 30 мкМ CaCCinh-A01, 30 мкМ Чикаго небесно-голубого.

[00626] Стимулирующий раствор красителя, не содержащий хлориды, состоял из раствора красителя, не содержащего хлориды, 10 мкМ форсколина, 100 мкМ IBMX и 300 нМ соединения III.

2. Клеточная культура

[00627] Клетки эпителиальных энтероидов кишечника человека получали из Института биологии развития и исследований стволовых клеток им. Хубрехта, Утрехт, Нидерланды, и размножали в T-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. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. Nat Med. июль 2013 года;19(7):939-45.

3. Сбор и высевание клеток энтероидов

[00628] Выделяли клетки в растворе для выделения клеток, собирали путем центрифугирования при 650 об./мин в течение 5 минут при 4°C, повторно суспендировали в TрупLE и инкубировали в течение 5 минут при 37°C. Затем собирали клетки путем центрифугирования при 650 об./мин в течение 5 минут при 4°C и повторно суспендировали в IЕММ, содержащей 10 мкМ ингибитор ROCK (RI). Пропускали клеточную суспензию через 40 мкм клеточное сито и повторно суспендировали в количестве 1×10⁶ клеток/мл в IЕММ, содержащей 10 мкМ RI. Высеивали клетки в количестве 5000 клеток/лунка в многолуночные планшеты и инкубировали в течение ночи при 37°C, 95% влажности и 5% CO₂, перед исследованием.

4. Исследование энтероидов А, краситель для определения мембранного потенциала

[00629] Инкубировали клетки энтероидов совместно с исследуемым соединением в IЕММ в течение 18-24 часов при 37°C, 95% влажности и 5% CO₂. После инкубации с соединениями проводили исследование мембранного потенциала с красителем при помощи FLIPR Tetra для прямого измерения активности и эффективности исследуемого соединения в отношении транспорта хлоридов, опосредованного CFTR, после быстрого добавления 10 мкМ форсколина и 300 нМ N-[2,4-*бис*(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамидом. Вкратце, 5 раз промывали клетки буфером для промывания 1. Добавляли раствор красителя в буфере для промывания 1 и инкубировали клетки в течение 25 минут при комнатной температуре. После инкубации с красителем 3 раза промывали клетки раствором красителя, не содержащим хлориды. Инициировали транспорт хлоридов, добавляя стимулирующий раствор красителя, не содержащий хлориды, и измеряли сигнал флуоресценции в течение 15 минут. Определяли транспорт хлоридов, опосредованный CFTR, для каждого условия по значению ППК ответа флуоресценции на быструю стимуляцию форсколином и 300 нМ N-[2,4-*бис*(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамидом. Затем выражали транспорт хлоридов в процентах относительно транспорта хлоридов после контрольной обработки тройной комбинацией 3 мкМ N-[(6-амино-2-пиридил)сульфонил]-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамидом, 3 мкМ (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)циклопропанкарбоксамидом и 300 нМ быстро добавляемого N-[2,4-*бис*(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамидом (активность, %).

5. Исследование энтероидов В, краситель для определения мембранного потенциала

[00630] Инкубировали клетки энтероидов совместно с исследуемым соединением в IЕММ в течение 18-24 часов при 37°C, 95% влажности и 5% CO₂. После инкубации с соединениями проводили исследование мембранного потенциала с красителем при помощи FLIPR Tetra для прямого измерения активности и эффективности исследуемого

соединения в отношении транспорта хлоридов, опосредованного CFTR, после быстрого добавления 10 мкМ форсколина и 300 нМ N-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамидом. Вкратце, 5 раз промывали клетки буфером для промывания 1. Добавляли раствор красителя в буфере для промывания 1 и инкубировали клетки в течение 25 минут при комнатной температуре. После инкубации с красителем 3 раза промывали клетки раствором красителя, не содержащим хлориды. Инициировали транспорт хлоридов, добавляя стимулирующий раствор красителя, не содержащий хлориды, и измеряли сигнал флуоресценции в течение 15 минут. Определяли транспорт хлоридов, опосредованный CFTR, для каждого условия по значению ППК ответа флуоресценции на быструю стимуляцию форсколином и 300 нМ N-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамидом. Затем выражали транспорт хлоридов в процентах относительно транспорта хлоридов после контрольной обработки тройной комбинацией 1 мкМ (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пирозол-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-трионом, 3 мкМ (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)циклопропанкарбоксамидом и 300 нМ быстро добавляемого N-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамидом (активность, %).

Исследование НВЕ

1. Исследование токов короткого замыкания, опосредованных CFTR, в камере Уссинга

[00631] Эксперименты в камере Уссинга проводили с использованием клеток бронхиального эпителия человека (НВЕ), выделенных у субъектов с CF, гетерозиготных в отношении F508del и мутации с минимальной функцией CFTR (F508del/MF-НВЕ), и культивированных как описано ранее (Neuberger T, Burton B, Clark H, Van Goor F Methods Mol Biol 2011;741:39-54). Через четыре дня удаляли среду из верхней части культуры и выращивали клетки на границе раздела водной и воздушной сред в течение >14 дней перед применением. Это приводило к образованию монослоя из полностью дифференцированных цилиндрических клеток, на которых присутствовали реснички, что является характерным признаком бронхиального эпителия дыхательных путей человека.

[00632] Для выделения тока короткого замыкания, опосредованного CFTR (I_{SC}), помещали клетки F508del/MF-НВЕ, выращенные на вкладышах для культивирования клеток Costar® Snapwell™, в камеру Уссинга и измеряли трансэпителиальный I_{SC} в условиях регистрации с фиксацией потенциала ($V_{удерж.}=0$ мВ) при 37°C. Базолатеральный раствор содержал (в мМ) 145 NaCl, 0,83 K₂HPO₄, 3,3 KH₂PO₄, 1,2 MgCl₂, 1,2 CaCl₂, 10 глюкозу, 10 HEPES (pH доводили до 7,4 при помощи NaOH), а апикальный раствор содержал (в мМ) 145 глюконат Na, 1,2 MgCl₂, 1,2 CaCl₂, 10 глюкозу, 10 HEPES (pH доводили до 7,4 при помощи NaOH) и 30 мкМ амилорида для блокирования

эпителиальных натриевых каналов. На апикальную поверхность добавляли форсколин (20 мкМ) для активации CFTR, затем в верхнюю часть добавляли коктейль ингибиторов CFTR, состоящий из ВРО, GlyH-101 и ингибитора CFTR 172 (каждый в конечной концентрации в исследуемой смеси 20 мкМ) для специфического выделения токов CFTR. Определяли опосредованный CFTR I_{SC} (мкА/см²) для каждого условия на основании максимального ответа форсколина на стационарный ток после ингибирования.

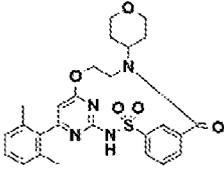
2. Идентификация соединений-корректоров

[00633] Определяли активность соединений-корректоров CFTR в отношении I_{SC} , опосредованного CFTR, в исследованиях в камере Уссинга, как описано выше. Клеточные культуры F508del/MF-НВЕ либо инкубировали с соединениями-корректорами в заданном диапазоне концентраций в комбинации с 1 мкМ ивакафтором, либо инкубировали с соединениями-корректорами в одной фиксированной концентрации 10 мкМ в комбинации с 1 мкМ ивакафтором в течение 18-24 часов при 37°C и в присутствии 20% человеческой сыворотки. Концентрацию соединений-корректоров, используемых в комбинации с 1 мкМ ивакафтором во время 18-24-часовой инкубации, поддерживали на постоянном уровне на протяжении измерения I_{SC} , опосредованного CFTR, в камере Уссинга для подтверждения наличия соединений на протяжении всего эксперимента. Эффективность и активность предполагаемых корректоров F508del сравнивали со значениями известного корректора Вертекс, (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-триона, в комбинации с 18 мкМ тезакафтором и 1 мкМ ивакафтором.

Таблицы с данными биологической активности

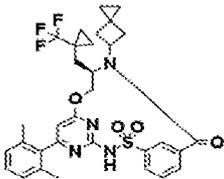
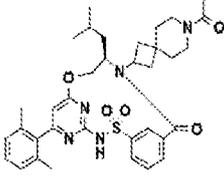
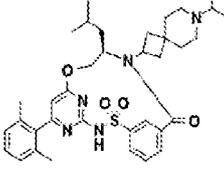
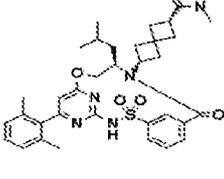
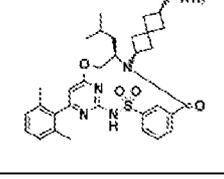
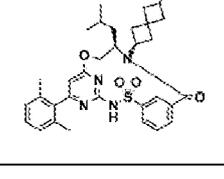
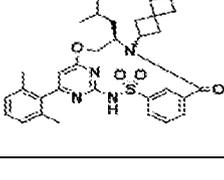
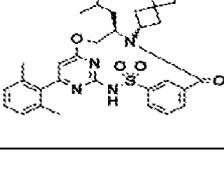
[00634] В таблице 8 представлены значения активности модуляции CFTR для типовых соединений согласно изобретению, полученные в одном или более исследованиях, описанных в данном примере (EC_{50} : +++ соответствует <1 мкМ; ++ соответствует 1-<3 мкМ; + соответствует 3-<30 мкМ; и НО обозначает «не обнаружено в исследовании»). Активность, %: +++ соответствует >60%; ++ соответствует 30-60%; + соответствует <30%).

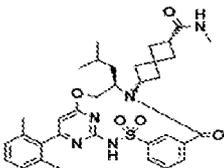
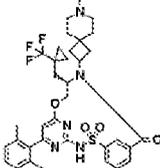
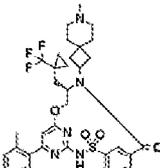
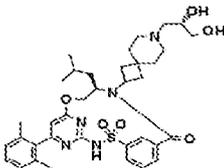
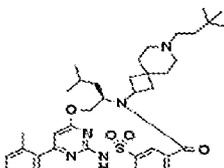
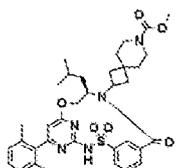
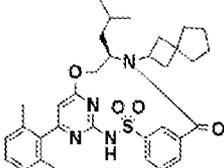
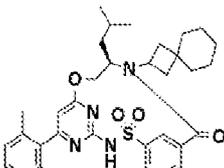
Таблица 8: Данные биологической активности

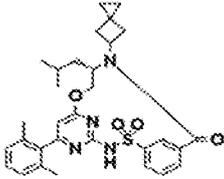
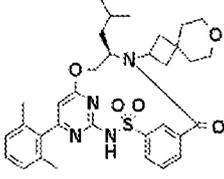
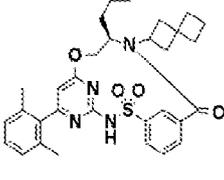
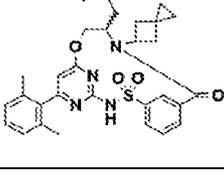
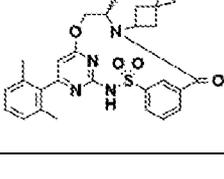
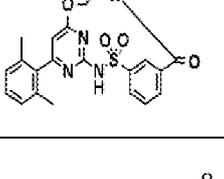
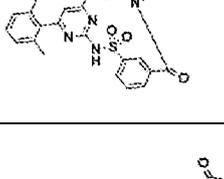
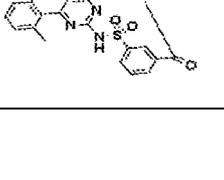
№ соед.	Структура	Энт. А, EC_{50} (мкМ)	Энт. А, max активность (%)	Энт. В, EC_{50} (мкМ)	Энт. В, max активность (%)
439		+	+++		

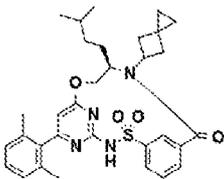
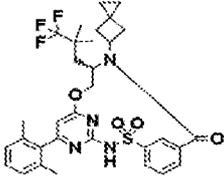
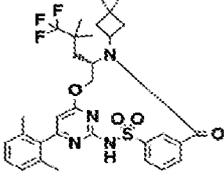
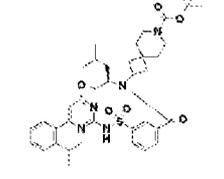
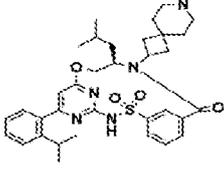
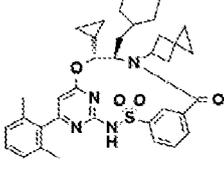
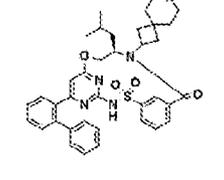
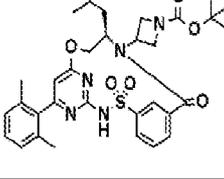
438		HO	+		
27		+++	++		
28		+++	+++		
29		+++	+++		
30		+++	+++		
42		+++	++		
348		+++	+++		
43		++	+++		

44		+++	+++		
126		++	++		
40		++	+++		
13		+++	+++	+++	+++
14		+	+++	+++	+++
15		+++	+++	+++	+++
349		+++	+++	+++	+++
351		+++	+		

198		+++	+++	+++	+++
16		+++	+++	+++	+++
17		+++	+++		
346		+++	+++	+++	+++
345		+++	+++	+++	+++
344		+++	+++	+++	+++
343		+++	+++	+++	+++
342		+++	+++	+++	+++

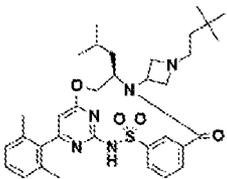
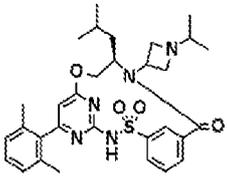
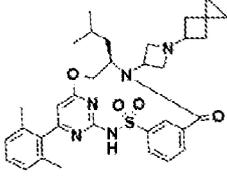
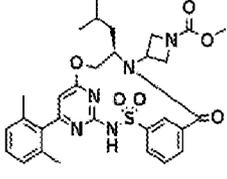
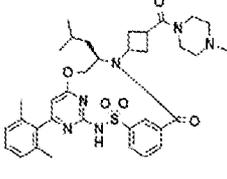
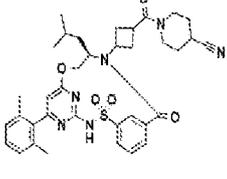
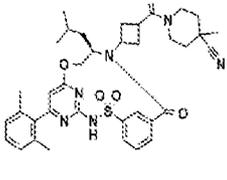
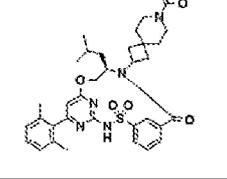
347		+++	+++	+++	+++
136		+++	+++		
137		++	+++		
341		+++	+++		
340		+++	+++		
19		+++	+++	+++	+++
339		+++	+++		
338		+++	++		

474		+++	++	+++	+
31		+++	+++		
32		+++	++		
109		++	++		
125		+++	++		
337		+++	+++	+++	+++
336		+++	++		
335		+++	++		

3		+++	++		
216		+++	+++		
217				+++	+++
12		+++	++		
11		+++	+++		
1		+++	+++		
471		+++	+++		
334		+++	+++	+++	++

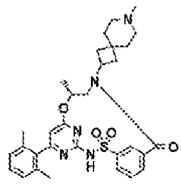
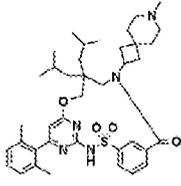
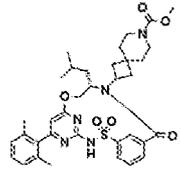
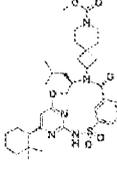
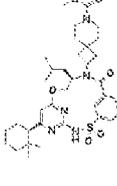
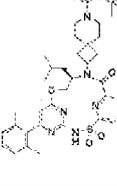
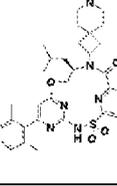
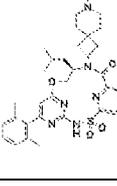
333		+++	+++		
330		+++	+++		
332		+++	+++		
329					
331		+++	+++		
18		+++	+++	+++	+++
326		+++	+++	+++	+++
325		+++	+++		

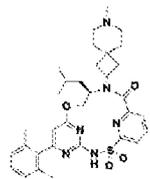
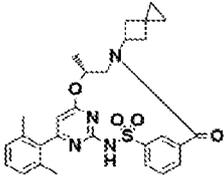
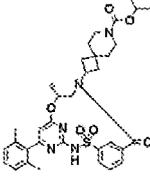
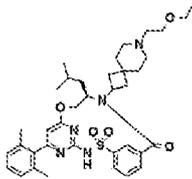
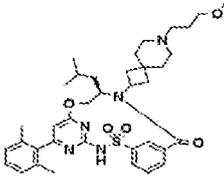
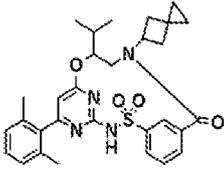
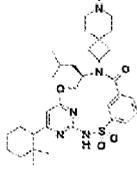
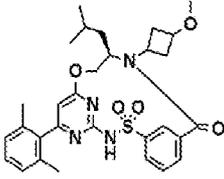
327		+++	+++		
324		+++	+++		
323		+++	+++	+++	+++
328		+++	+++		
100		+++	+++	+++	+++
322				+++	+++
321		+++	+++	+++	+++
20		+++	+++	+++	+++

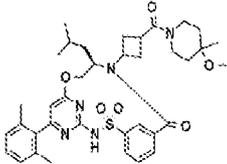
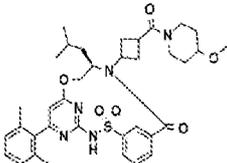
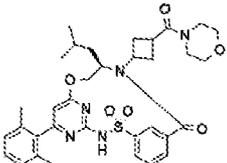
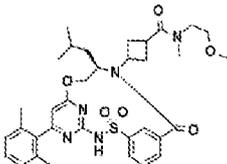
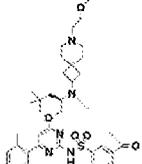
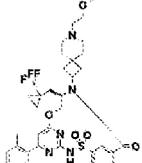
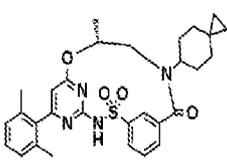
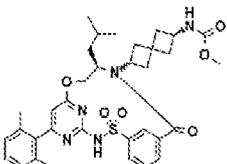
320					
319		+++	+++	+++	+++
101		+++	+++	+++	+++
318					
36		+++	+++		
317		+++	+++		
316		+++	+++		
21		+++	+++	+++	+++

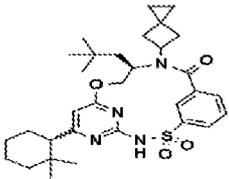
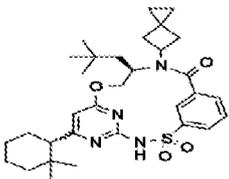
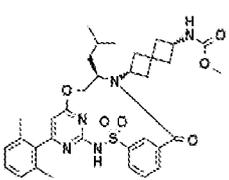
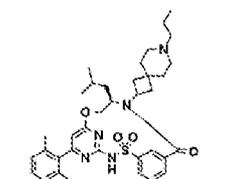
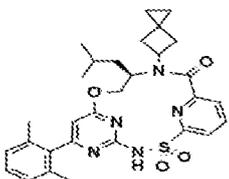
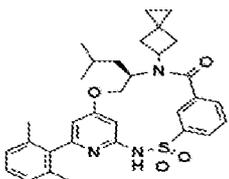
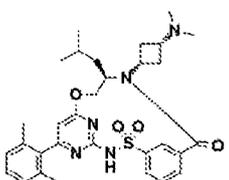
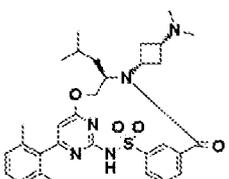
315		+++	+++	+++	+++
401		+++	+++	+++	+++
182		+++	+++	+++	+++
163		+++	+++		
33		+++	+++		
34		+++	+++		
313		+++	+++	+++	+++
314		+++	+++	+++	+++

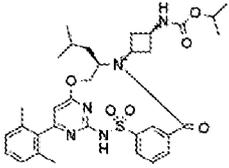
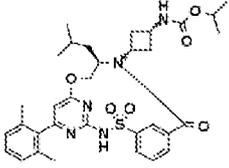
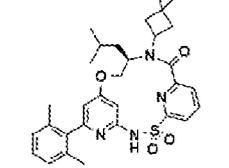
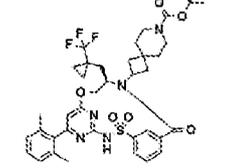
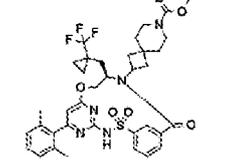
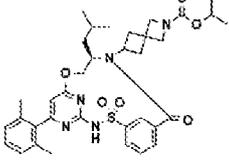
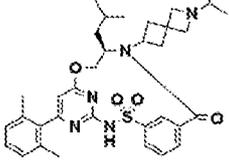
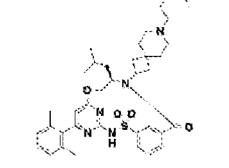
22		+++	+++	+++	+++
35		+	+++		
469		+++	+++	+++	+++
470		+++	+++	+++	+++
196		+++	+++		
400		+++	++		
399		+++	+++		
312		+++	+++		

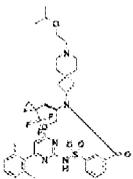
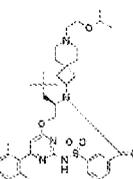
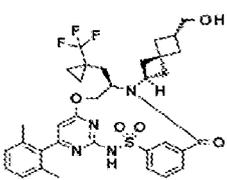
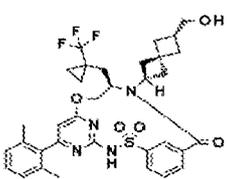
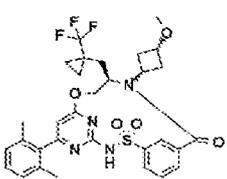
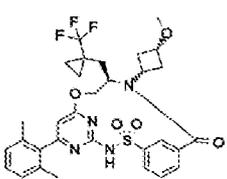
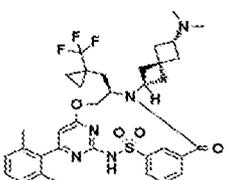
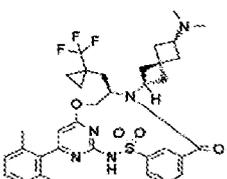
179		++	+++		
311		+++	+++	+++	+++
113		+++	++		
395		+++	++		
396		+++	++		
393				+++	+++
392				++	+++
391				+++	+++

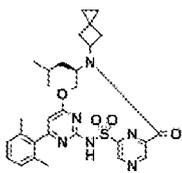
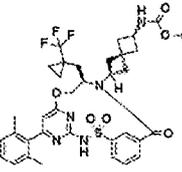
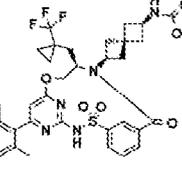
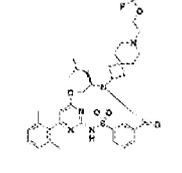
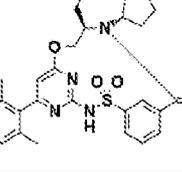
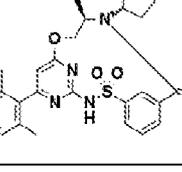
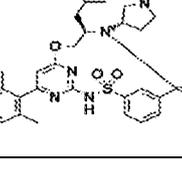
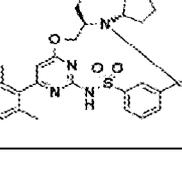
390				+++	+++
180				+++	+++
181				+++	+++
310				+++	+++
23				+++	+++
468				+++	++
394				++	+++
467				+++	+++

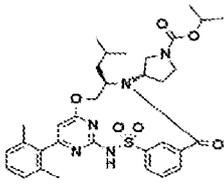
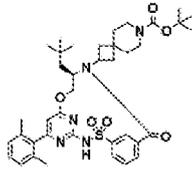
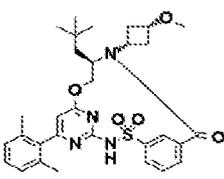
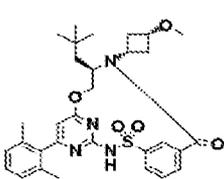
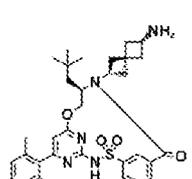
309				+++	+++
308				+++	+++
307				+++	+++
306				+++	+++
138				+++	+++
128				+++	+++
442				+++	++
305				+++	+++

397				+++	++
398				+++	++
304				+++	+++
303				+++	+++
164				+++	+++
389				+++	+++
302				+++	+++
301				+++	+++

63				+++	+++
64				+++	+++
197				+++	+++
127				+++	+++
464				+++	+++
102				+++	+++
103				+++	+++
300				+++	+++

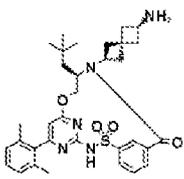
129				+++	+++
215				+++	+++
134				+++	+++
135				+++	+++
465				+++	+++
466				+++	+++
298				+++	+++
297				+++	+++

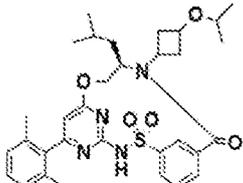
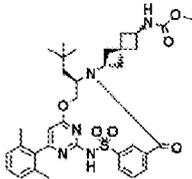
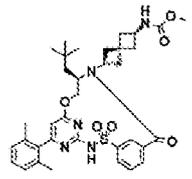
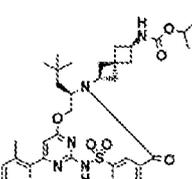
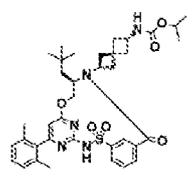
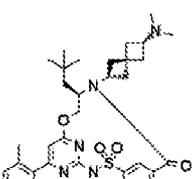
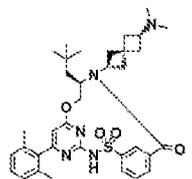
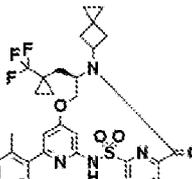
62				+++	+++
78				+++	+++
79				+++	+++
299				+++	+++
296				+	+++
295				+++	+++
294				+++	+++
38				+++	++

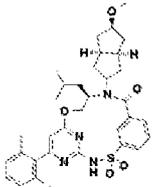
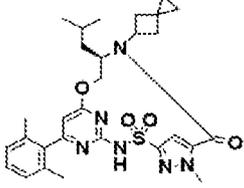
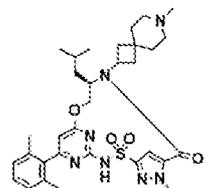
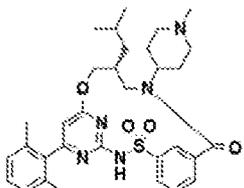
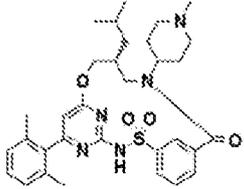
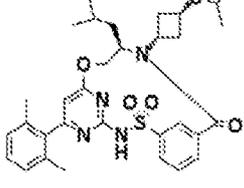
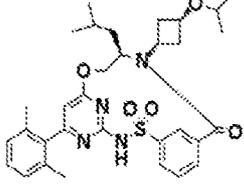
39				+++	+++
437				+++	++
150				+++	+++
151				+++	+++
118				+++	+++

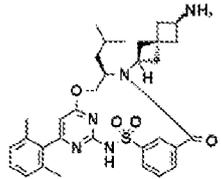
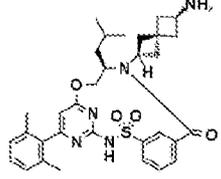
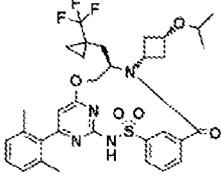
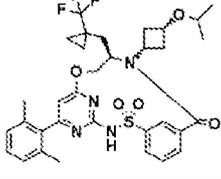
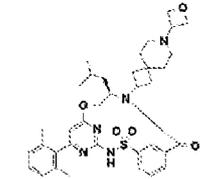
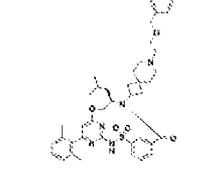
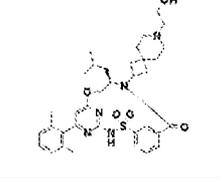
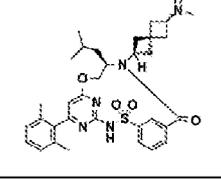
[00635] В таблице 9 представлены значения активности модуляции CFTR для типовых соединений согласно изобретению, полученные в одном или более исследованиях, описанных в настоящем документе (EC_{50} : +++ соответствует <1 мкМ; ++ соответствует $1- <3$ мкМ; + соответствует $3- <30$ мкМ; и НО обозначает «не обнаружено в исследовании». Активность, %: +++ соответствует $>60\%$; ++ соответствует $30-60\%$; + соответствует $<30\%$).

Таблица 9: Данные биологической активности

№ соед.	Структура	Энт. А, EC_{50} (мкМ)	Энт. А, max активность (%)	Энт. В, EC_{50} (мкМ)	Энт. В, max активность (%)
463				+++	+++

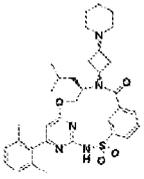
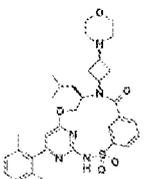
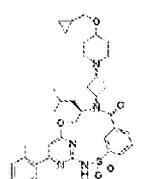
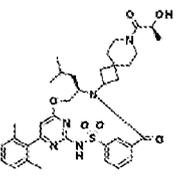
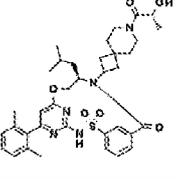
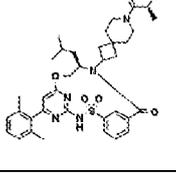
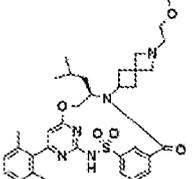
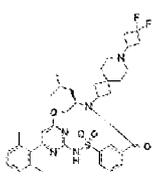
47				+++	+++
88				+++	+++
91				+++	+++
92				+++	+++
93				+++	+++
462				+++	+++
461				+++	+++
425				+++	+++

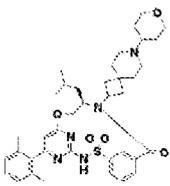
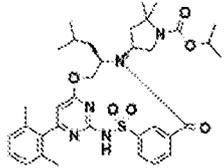
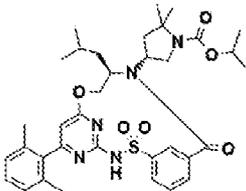
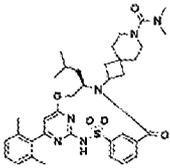
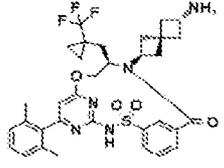
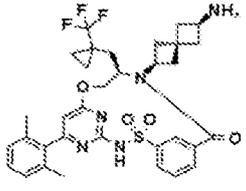
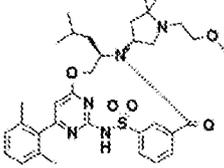
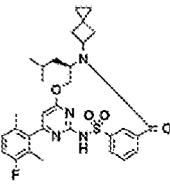
37				+++	+++
74				+++	+++
293				++	+++
440				++	++
441				+++	+++
45				+++	+++
46				+++	+++

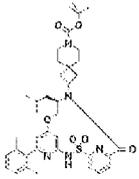
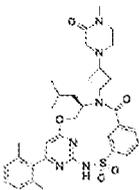
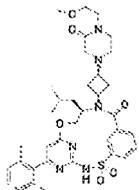
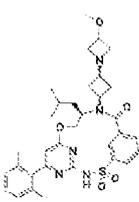
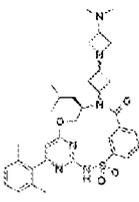
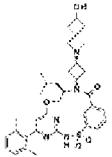
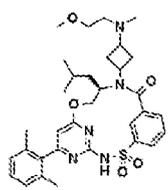
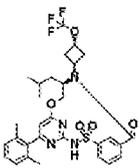
292				+++	+++
291				+++	+++
130				+++	+++
131				+++	+++
24				+++	+++
290				+++	+++
289				+++	++
282				+++	+++

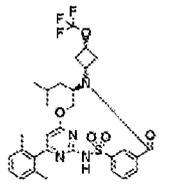
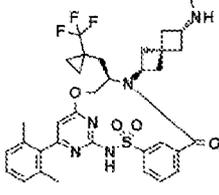
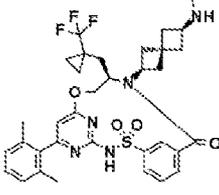
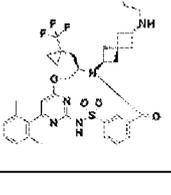
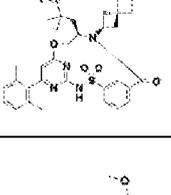
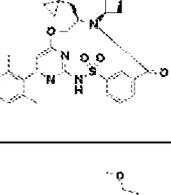
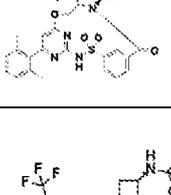
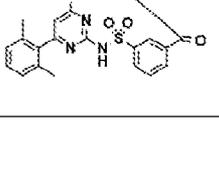
281				+++	+++
288				+++	+++
287				+++	+++
286				+++	+++
285				+++	+++
284				+++	++
283				+++	++
460				+++	+++

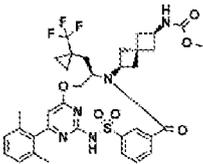
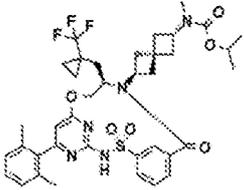
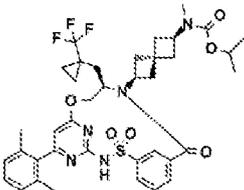
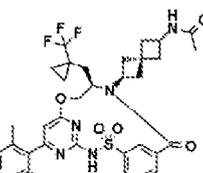
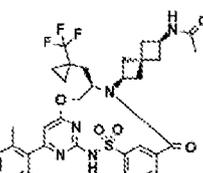
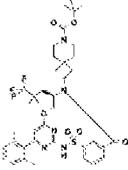
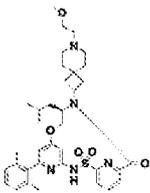
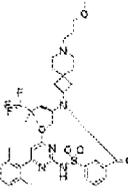
459				+++	+++
458				+++	+++
457				+++	+++
25				+++	+++
10				+++	+++
278				+++	+++
279				+++	+++
280				+++	+++

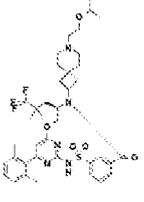
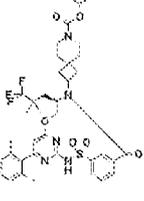
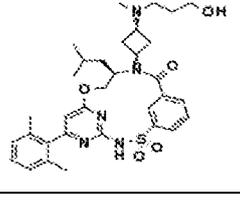
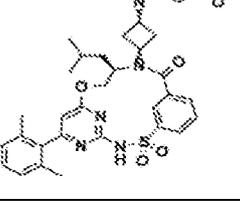
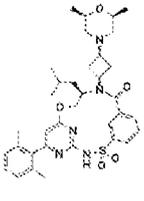
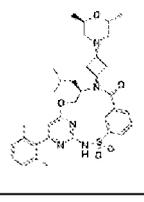
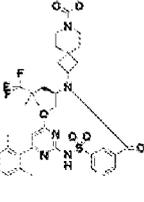
388				+++	+++
387				+++	+++
386				+++	+++
456				+++	+++
455				+++	+++
454				+++	+++
104				+++	+++
276				+++	+++

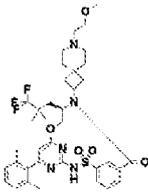
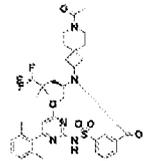
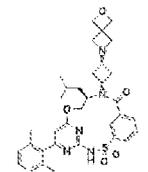
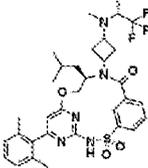
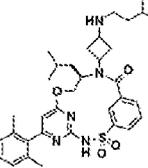
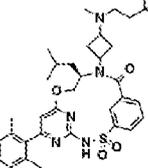
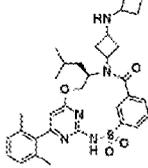
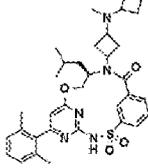
275				+++	+++
110				+++	+++
111					
26				+++	+++
80				+++	+++
81				+++	+++
277				++	+++
424				+++	+++

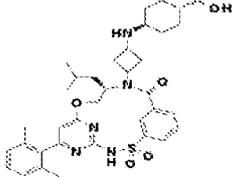
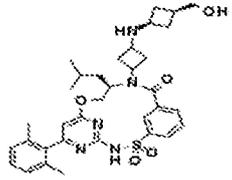
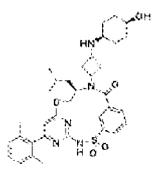
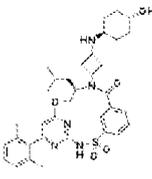
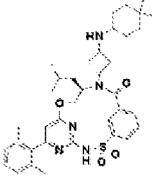
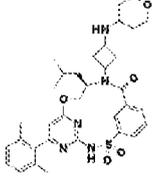
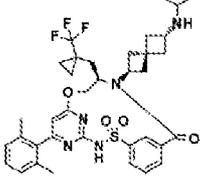
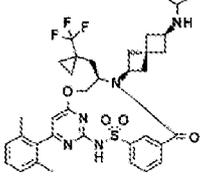
423				+++	+++
384				+++	+++
385				+++	+++
65				+++	+++
66				+++	+++
383				+++	+++
382				+++	+++
213				+++	+++

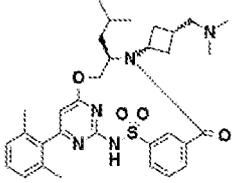
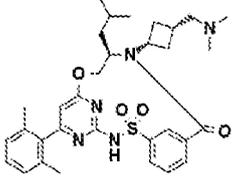
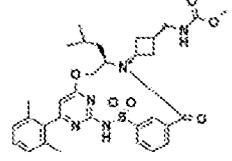
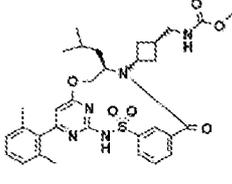
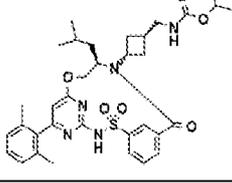
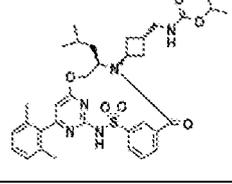
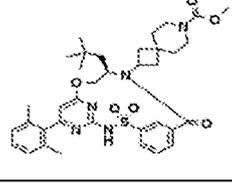
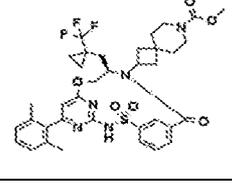
214				+++	+++
268				+++	+++
267				+++	+++
270				+++	+++
269				+++	+++
82				+++	+++
83				+++	+++
274				+++	+++

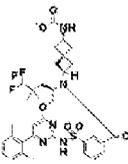
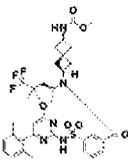
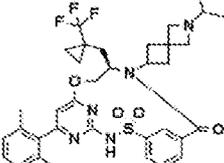
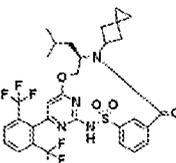
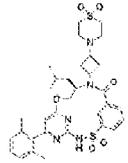
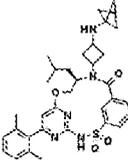
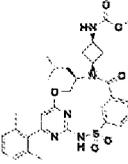
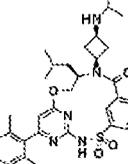
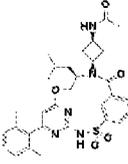
273				+++	+++
272				+++	+++
271				+++	+++
84				+++	+++
85				+++	+++
187				+++	+++
422				+++	+++
188				+++	+++

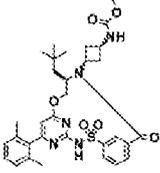
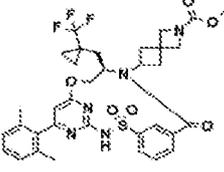
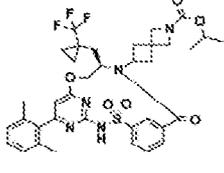
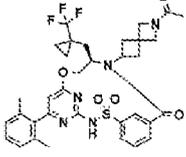
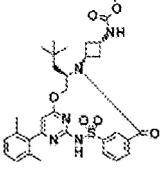
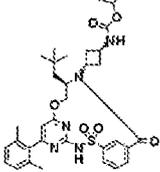
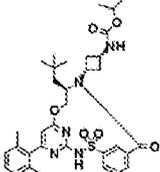
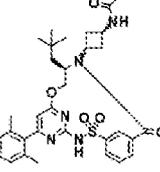
189				+++	+++
421				+++	+++
67				+++	+++
379				+++	+++
380				+++	+++
381				+++	+++
191				+++	+++

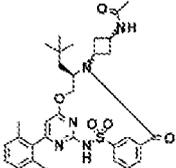
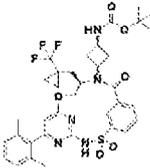
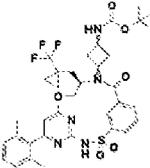
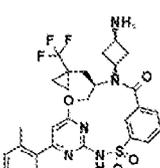
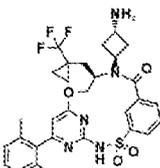
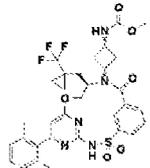
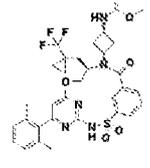
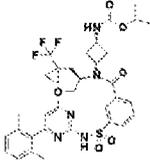
190				+++	+++
420				+++	+++
378				++	+++
68				+++	++
377				+++	+++
69				+++	+++
375				+++	+++
376				+++	+++

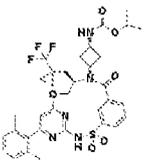
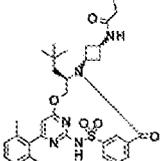
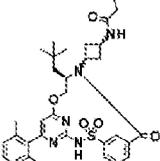
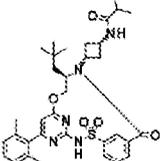
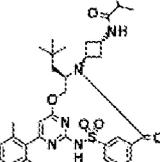
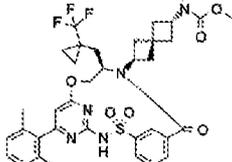
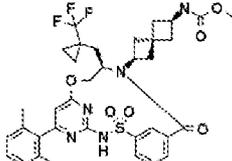
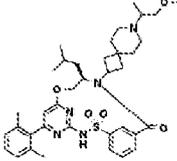
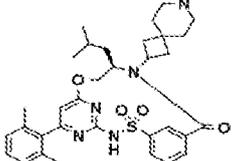
373				+++	+++
374				+++	+++
371				++	+++
372				+++	+++
70				+++	+++
71				+++	+++
266				+++	+++
265				+++	+++

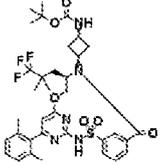
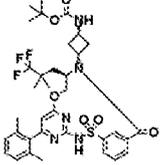
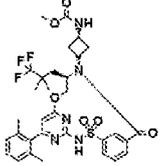
105				+++	+++
106				+++	+++
264				+++	+++
263				+++	+++
107				+++	+++
108				+++	+++
262				+++	+++
261				+++	+++

75				+++	+++
76				+++	+++
132				+++	+++
186				+++	++
72				+++	+++
73				+++	+++
368				+++	+++
367				+++	+++
366				+++	+++

168				+++	+++
453				+++	+++
133				+++	+++
452				+++	+++
472				+++	+++
451				+++	+++
450				+++	+++
449				+++	+++

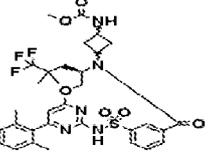
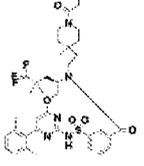
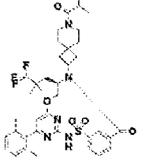
448				+++	+++
54				+++	+++
55				+++	+++
56				+++	+++
57				+++	+++
53				+++	+++
58				+++	+++
59				+++	+++

60				+++	+++
447				+++	+++
446				+++	+++
445				+++	+++
444				+++	+++
260				+++	+++
259				+++	+++
257				+++	+++
258				+++	+++

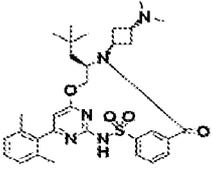
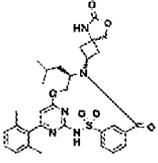
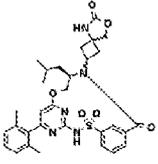
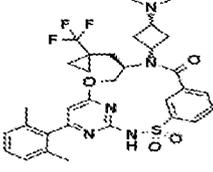
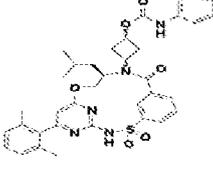
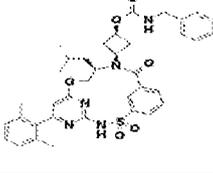
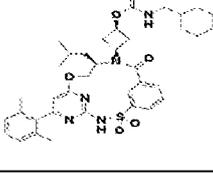
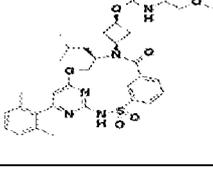
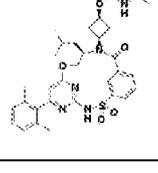
193				+++	+++
194				+++	+++
418				+++	+++

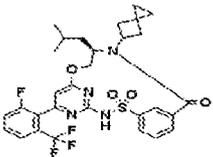
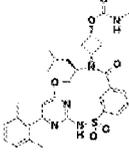
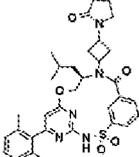
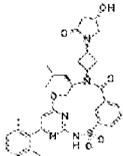
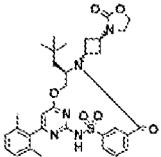
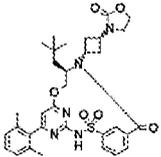
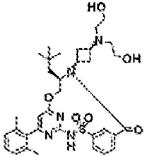
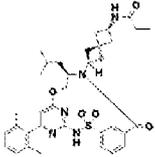
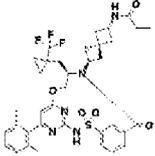
[00636] В таблице 10 представлены значения активности модуляции CFTR для типовых соединений согласно изобретению, полученные в одном или более исследованиях, описанных в данном примере (EC₅₀: +++ соответствует <1 мкМ; ++ соответствует 1-<3 мкМ; + соответствует 3-<30 мкМ; и НО обозначает «не обнаружено в исследовании». Активность, %: +++ соответствует >60%; ++ соответствует 30-60%; + соответствует <30%).

Таблица 10: Данные биологической активности

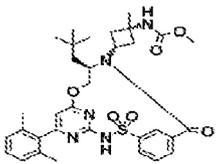
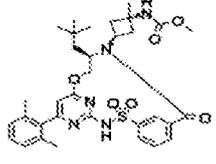
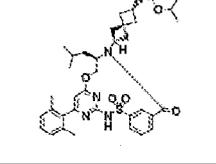
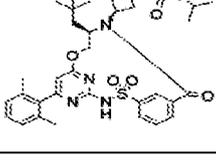
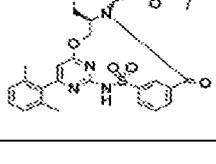
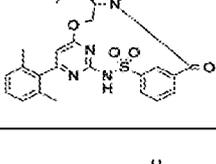
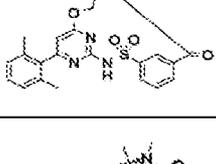
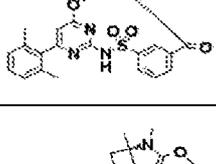
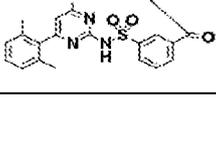
№ соед.	Структура	Энт. А, EC ₅₀ (мкМ)	Энт. А, max активность (%)	Энт. В, EC ₅₀ (мкМ)	Энт. В, max активность (%)
419				+++	+++
417				+++	+++
416				+++	+++

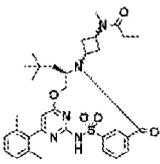
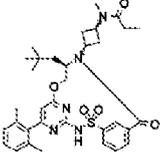
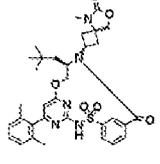
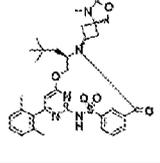
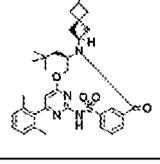
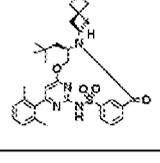
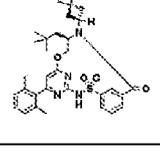
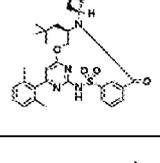
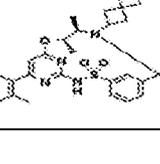
165				+++	++
166				+++	++
192				+++	+++
195				+++	++
200				+++	++
201				+++	++
169				+++	+++
170				+++	++
254				+++	++

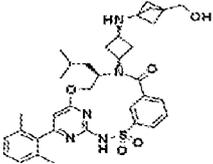
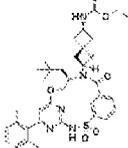
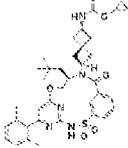
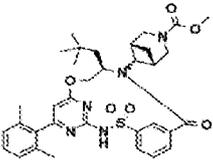
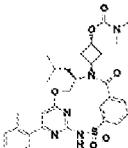
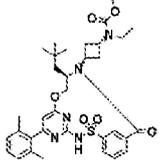
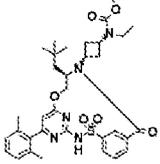
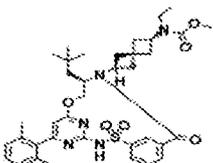
253				+++	++
255				+++	++
256				+++	++
61				+++	+++
360				+++	+++
362				+++	++
363				+++	++
364				+++	+++
365				+++	++

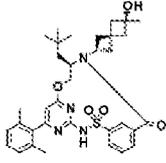
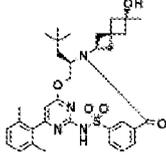
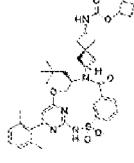
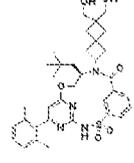
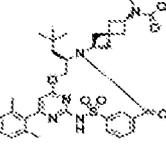
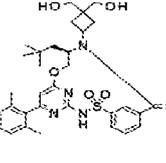
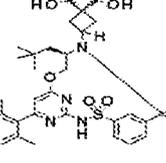
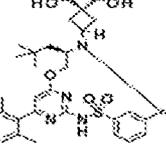
202				+++	++
361				+++	++
369				+++	++
370				+++	++
251				+++	+++
167				+++	++
252				+++	+
250				+++	+++
249				+++	+++

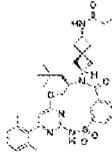
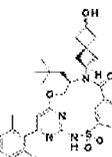
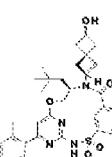
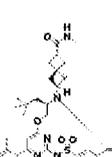
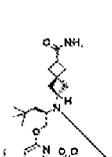
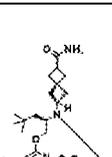
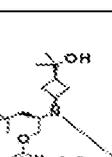
248				+++	+++
359				+++	++
212				+++	++
199				+++	+++
175				+++	++
176				+++	++
123				+++	+++
247				+++	+++
246				+++	+++

171				+++	+++
172				+++	+++
124				+++	+++
245				+++	+++
244				+++	++
243				+++	+++
242				+++	++
173				+++	++
241				+++	++

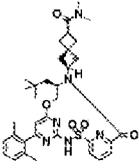
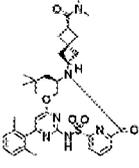
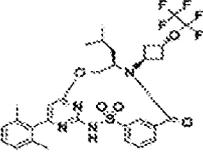
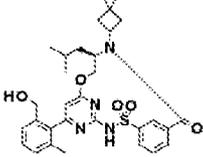
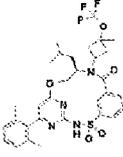
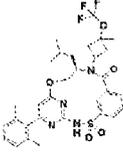
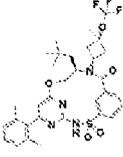
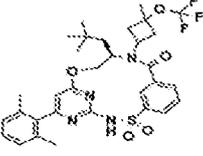
240				+++	++
239				+++	++
174				+++	++
177				+++	++
114				+++	+++
115				+++	+++
116				+++	+++
117				+++	+++
443				+++	++

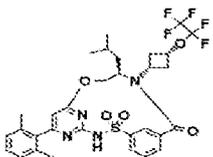
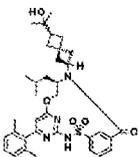
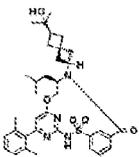
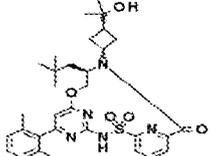
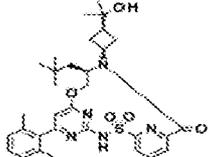
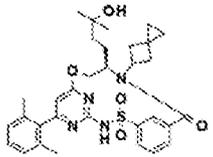
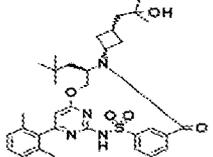
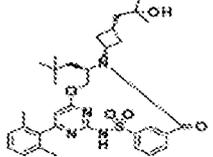
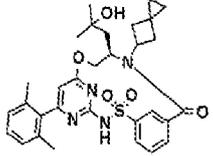
358				+++	+++
357				+++	+++
356				+++	+++
143				+++	++
48				+++	++
238				+++	++
237				+++	++
236				+++	++

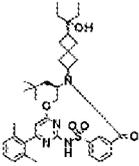
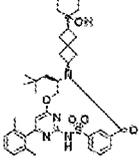
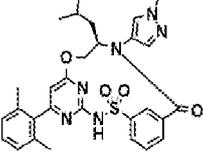
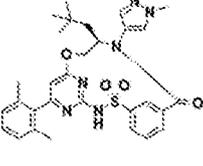
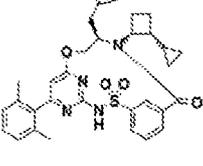
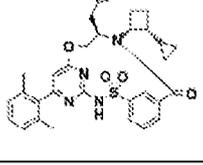
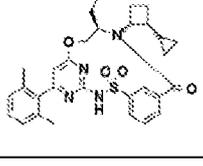
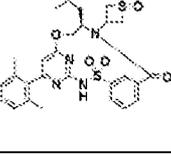
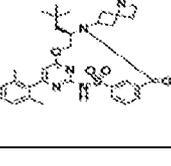
119				+++	+++
120				+++	++
355				+++	+++
354				+++	+++
94				+++	++
158				++	+++
159				+++	+++
160				+++	+++

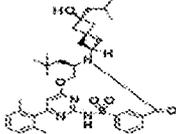
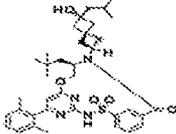
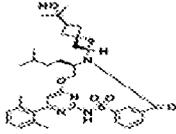
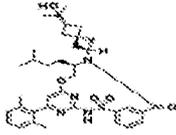
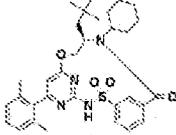
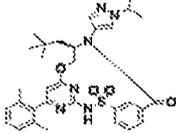
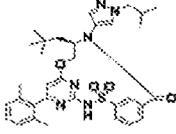
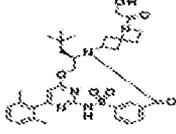
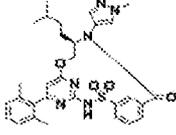
353				+++	+++
121				+++	+++
122				+++	+++
235				+++	+++
234				+++	+++
233				+++	+++
232				+++	+++
141				+++	+++

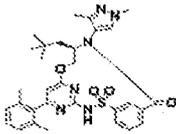
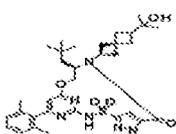
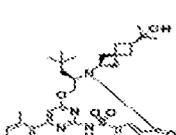
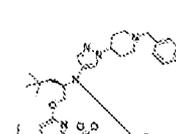
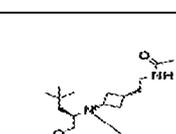
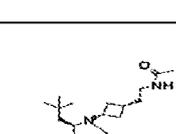
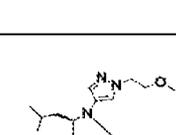
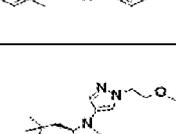
142				+++	+++
95				+++	+++
96				+++	++
231				+++	++
161				+++	+++
162				+++	+++
77					
352				+++	+++

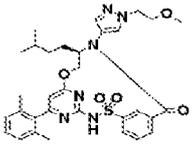
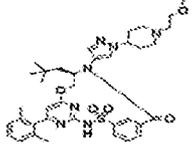
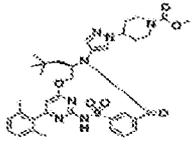
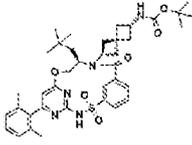
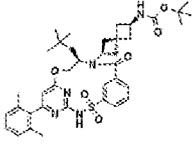
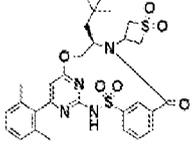
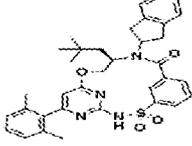
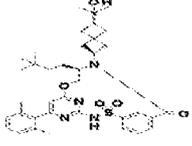
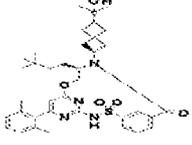
415				+++	+++
414				+++	+++
211				HO	+
2				+++	++
49				+++	++
50				+++	++
156				+++	++
157				+++	++

210				+++	++
412				+++	+++
413				+++	+++
410				+++	+++
411				+++	+++
52				+++	++
152				+++	+++
153				+++	+++
51				++	+++

408				+++	+++
409				+++	+++
97				+++	+++
230				+++	+++
147				+++	++
148				+++	+++
149				+++	+++
41				+++	+++
207				+++	+++

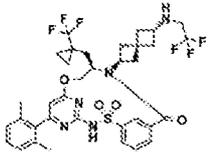
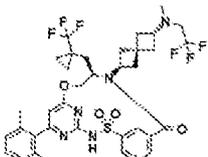
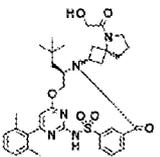
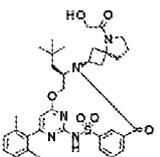
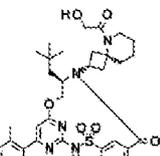
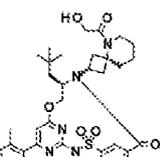
404				+++	+++
405				+++	+++
4				+++	+++
5				+++	+++
208				HO	+
228				+++	+++
229				+++	+++
146				+++	+++
7				+++	+++

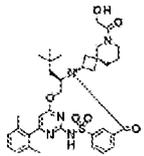
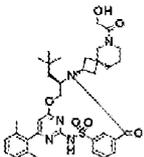
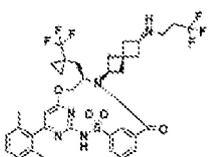
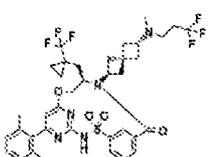
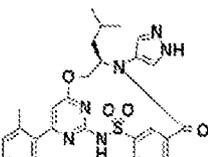
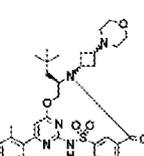
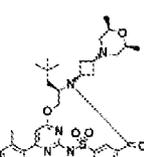
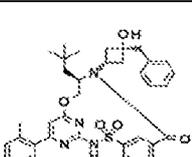
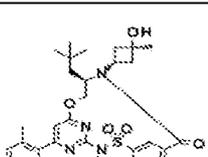
227				+++	+++
435					
436				+++	+++
226				+++	+
184				+++	+++
154				+++	+++
155				+++	+++
98				+++	+++
225				+++	+++

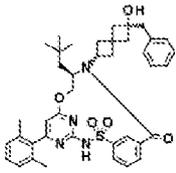
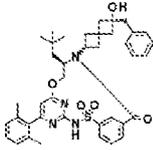
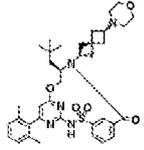
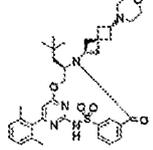
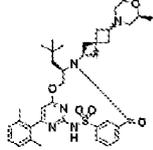
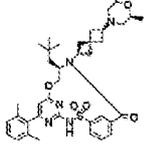
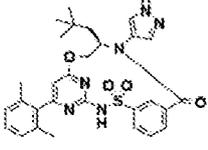
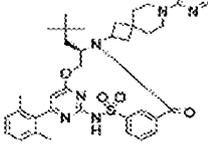
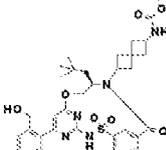
6				+++	+++
224				HO	+
223				+++	+
89					
90					
222				+++	+++
183				+++	+++
8				+++	+++
9				+++	+++

[00637] В таблице 11 представлены значения активности модуляции CFTR для типовых соединений согласно изобретению, полученные в одном или более исследованиях, описанных в данном примере (EC₅₀: +++ соответствует <1 мкМ; ++ соответствует 1-<3 мкМ; + соответствует 3-<30 мкМ; и НО обозначает «не обнаружено в исследовании». Активность, %: +++ соответствует >60%; ++ соответствует 30-60%; + соответствует <30%).

Таблица 11: Данные биологической активности

№ соед.	Структура	НВЕ, EC ₅₀ (мкМ)	НВЕ, max активность (%)	НВЕ, активность при 10 мкМ (%)
220		+++	+++	
221		+++	+++	
206		+++	+++	
205		+++	+++	
204				+++
203				+++

144		+++	+++	
145		+++	+++	
218		+++	+++	
219				+++
99		+	+++	
178		+++	+++	
434				+++
140		+++	+++	
139		+++	+++	

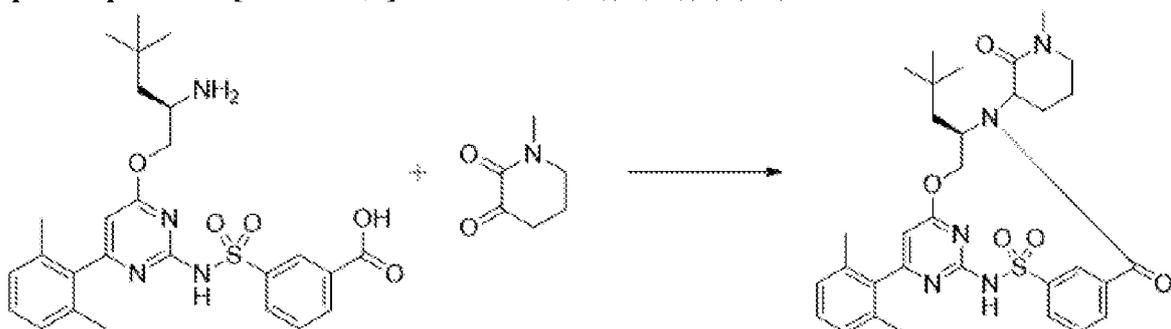
430		+++	+++	
431		+++	+++	
432		+++	+++	
433		+++	+++	
87		+++	+++	
86		+++	+++	
185		+++	+++	
350		+++	+++	
209				++

402				++
403				++
429		+++	+++	
427		+++	+++	
426		++	+++	
428				+
473				+++

Синтез соединений 507 и 508

Пример 158: Получение соединения 507

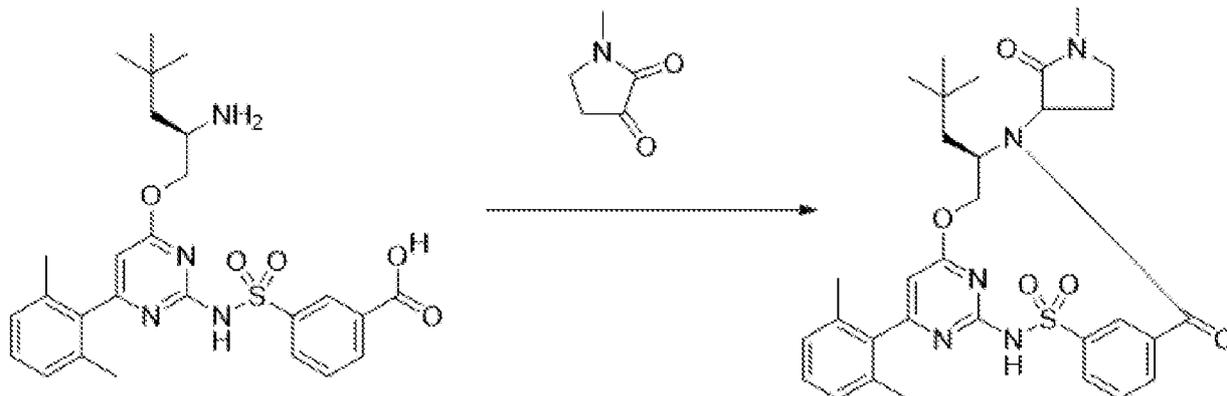
Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(1-метил-2-оксо-3-пиперидил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тра-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00638] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (300 мг, 0,5464 ммоль) с 1-метилпиперидин-2,3-дионом (69,47 мг, 0,5464 ммоль) в ДХМ (5,4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (115,8 мг, 0,5464 ммоль), а через 15 минут дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (347,4 мг, 1,639 ммоль). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре еще на 60 минут, затем гасили реакцию небольшим количеством HCl (120 мкл, 1 М, 0,1200 ммоль), после этого частично концентрировали. После разбавления смесью 1:1 ДМСО/метанол и фильтрования очищали реакционную смесь путем препаративной ВЭЖХ (10-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением белого твердого вещества. Растворяли неочищенное твердое вещество в ДМФА (5,4 мл) и смешивали с 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазином (95,93 мг, 0,5464 ммоль). Охлаждали реакционную смесь на ледяной бане в течение 10 минут, а затем добавляли 4-метилморфолин (210,2 мкл, 1,912 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи. Разбавляли неочищенную смесь смесью 1:1 ДМСО/метанол и фильтровали, затем очищали реакционную смесь путем препаративной ВЭЖХ (10-99% ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением белого твердого вещества. Дополнительно очищали вещество путем хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% смесей MeOH в ДХМ с получением, в виде белого твердого вещества, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(1-метил-2-оксо-3-пиперидил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (5,4 мг, 5%) ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,58 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 8,03 (dt, J= 6,6, 2,0 Гц, 1H), 7,78-7,47 (m, 2H), 7,25 (t, J= 7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J= 7,6 Гц, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,31 (dd, J= 10,5, 4,3 Гц, 1H), 4,40-4,08 (m, 1H), 4,14-3,76 (m, 2H), 3,65-3,36 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,39 (dt, J= 19,3, 11,0 Гц, 1H), 2,30 (dd, J= 14,6, 5,2 Гц, 1H), 2,26-1,55 (m, 10H), 1,49 (dd, J= 14,6, 2,0 Гц, 1H), 0,58 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 605,2672, эксперимент 606,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,3 минуты (способ ЖХ А).

Пример 159: Получение соединения 508

Стадия 1: (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(1-метил-2-оксопиперолидин-3-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-он



[00639] Смешивали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4,4-диметилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (450 мг, 0,8195 ммоль) с 1-метилпирролидин-2,3-дионом (139 мг, 1,229 ммоль) в ДХМ (2,4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (173,7 мг, 0,8196 ммоль), а через 15 минут дополнительную порцию триацетоксиборгидрида натрия (521,2 мг, 2,459 ммоль). Оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре еще на 60 минут, затем гасили реакцию небольшим количеством HCl (120 мкл, 1 М, 0,1200 ммоль), после этого частично концентрировали. После разбавления смесью 1:1 ДМСО/метанол и фильтрования очищали реакционную смесь путем препаративной ВЭЖХ (10-99 ACN в воде, модификатор HCl, цикл 15 минут) с получением, в виде белого твердого вещества, 3-[[4-[(2R)-4,4-диметил-2-[(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино]пентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (356 мг, 71%); ИЭР-МС m/z расчет 609,2621, эксперимент 610,6 (M+1)⁺; время удерживания: 0,45 минуты (способ ЖХ D).

[00640] Растворяли 3-[[4-[(2R)-4,4-диметил-2-[(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)амино]пентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (356 мг, 71%) и 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (102,1 мг, 0,5815 ммоль) в ДМФА (22,5 мл) и охлаждали до 0°C, и перемешивали при указанной температуре в течение 15 минут. В реакционную смесь добавляли 4-метилморфолин (225,2 мкл, 2,048 ммоль) и удаляли охлаждающую баню, и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли неочищенное вещество 1 мл MeOH, фильтровали и вводили в систему препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-99% ACN с 5 mM модификатором HCl) с получением белого твердого вещества. Дополнительно очищали полученное белое твердое вещество путем хроматографии на силикагеле (100% ДХМ-5% MeOH в ДХМ, цикл 30 минут) с получением, в виде белого твердого вещества, (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2,2-диметилпропил)-12-(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4(19),5,7,14,16-гексаен-13-она (12,5 мг, 8%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,62 (d, J= 1,9 Гц, 1H), 8,04 (dt, J= 6,7, 1,9 Гц, 1H), 7,77-7,49 (m, 2H), 7,25 (t, J= 7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J= 7,7 Гц, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,32 (dd, J= 10,6, 4,4 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,35 (t, J= 9,0 Гц, 1H), 4,20 (t, J= 11,2 Гц, 1H), 4,04-3,88 (m, 1H), 3,61-3,39 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,60-2,28 (m, 2H), 2,30-1,81 (m, 7H), 1,55 (dd, J= 14,7, 1,7 Гц, 1H), 0,59 (s, 9H). ИЭР-МС m/z расчет 591,2515, эксперимент 592,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,28 минуты способ ЖХ A).

Биологическая активность

Исследование НВЕ2

1. Исследование токов короткого замыкания, опосредованных CFTR, в камере Уссинга

[00641] Эксперименты в камере Уссинга проводили с использованием клеток бронхиального эпителия человека (НВЕ), выделенных у субъектов с CF, гетерозиготных в

отношении F508del и мутации с минимальной функцией CFTR (F508del/MF-NBE), и культивированных как описано ранее (Neuberger T, Burton B, Clark H, Van Goor F *Methods Mol Biol* 2011;741:39-54). Через четыре дня удаляли среду из верхней части культуры и выращивали клетки на границе раздела водной и воздушной сред в течение >14 дней перед применением. Это приводило к образованию монослоя из полностью дифференцированных цилиндрических клеток, на которых присутствовали реснички, что является характерным признаком бронхиального эпителия дыхательных путей человека.

[00642] Для выделения тока короткого замыкания, опосредованного CFTR (I_{SC}), помещали клетки F508del/MF-NBE, выращенные на вкладышах для культивирования клеток Costar® Snapwell™, в камеру Уссинга и измеряли трансэпителиальный I_{SC} в условиях регистрации с фиксацией потенциала ($V_{удерж.}=0$ мВ) при 37°C. Базолатеральный раствор содержал (в мМ) 145 NaCl, 0,83 K₂HPO₄, 3,3 KH₂PO₄, 1,2 MgCl₂, 1,2 CaCl₂, 10 глюкозу, 10 HEPES (pH доводили до 7,4 при помощи NaOH), а апикальный раствор содержал (в мМ) 145 глюконат Na, 1,2 MgCl₂, 1,2 CaCl₂, 10 глюкозу, 10 HEPES (pH доводили до 7,4 при помощи NaOH) и 30 мкМ амилорида для блокирования эпителиальных натриевых каналов. На апикальную поверхность добавляли форсколин (20 мкМ) для активации CFTR, затем в верхнюю часть добавляли коктейль ингибиторов CFTR, состоящий из ВРО, GlyH-101 и ингибитора CFTR 172 (каждый в конечной концентрации в исследуемой смеси 20 мкМ) для специфического выделения токов CFTR. Определяли опосредованный CFTR I_{SC} (мкА/см²) для каждого условия на основании максимального ответа форсколина на стационарный ток после ингибирования.

2. Идентификация соединений-корректоров

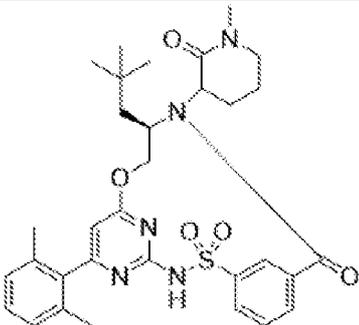
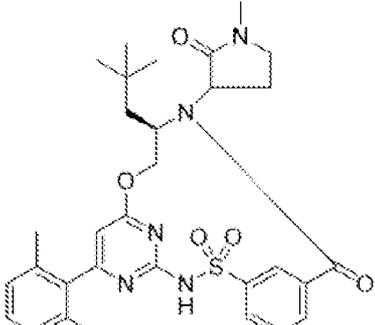
[00643] Определяли активность соединений-корректоров CFTR в отношении I_{SC} , опосредованного CFTR, в исследованиях в камере Уссинга, как описано выше. Клеточные культуры F508del/MF-NBE либо инкубировали с соединениями-корректорами в заданном диапазоне концентраций в комбинации с 44 нМ (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-олом, либо инкубировали с соединениями-корректорами в одной фиксированной концентрации 1 и 3 мкМ в комбинации с 44 нМ (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-олом в течение 18-24 часов при 37°C и в присутствии 20% человеческой сыворотки. Концентрацию соединений-корректоров, используемых в комбинации с 44 нМ (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-олом во время 18-24-часовой инкубации, поддерживали на постоянном уровне на протяжении измерения I_{SC} , опосредованного CFTR, в камере Уссинга для подтверждения наличия соединений на протяжении всего эксперимента. Эффективность и активность предполагаемых корректоров F508del сравнивали со значениями известного корректора Вертекс, (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-триона, в комбинации с 18 мкМ тезакафтором и 1 мкМ ивакафтором.

Таблица с данными биологической активности

[00644] В **таблице 12** представлены значения активности модуляции CFTR для соединений 507 и 508, полученные в исследовании, описанном в данном примере (EC₅₀: +++ соответствует <1 мкМ; ++ соответствует 1-<3 мкМ; + соответствует 3-<30 мкМ; и НО обозначает «не обнаружено в исследовании». Активность, %: +++ соответствует >60%; ++ соответствует 30-60%; + соответствует <30%).

Таблица 12: Данные биологической активности

№ соединения	Структура	НВЕ2, активность при 3 мкМ
507		+++
508		+++

Синтез (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола

А. Общие способы

[00645] Если не утверждается иное, реагенты и исходные вещества получали из коммерческих источников и использовали без очистки.

[00646] Спектры протонного и углеродного ЯМР получали либо на спектрометре Bruker Biospin DRX 400 МГц FTNMR, эксплуатируемом при резонансной частоте для ¹H и ¹³C, составляющей 400 и 100 МГц, соответственно, либо на 300 МГц ЯМР-спектрометре. Одномерные протонные и углеродные спектры получали с использованием широкополосного зонда для наблюдения (BBFO) с вращением образца с частотой 20 Гц при цифровом разрешении 0,1834 и 0,9083 Гц/точка соответственно. Все протонные и углеродные спектры получали при контролируемой температуре 30°C с использованием стандартных, ранее опубликованных последовательностей импульсов и традиционных параметров обработки.

[00647] ЯМР-спектры (1D и 2D) также получали на спектрометре Bruker AVNEO 400 МГц, эксплуатируемом при 400 МГц и 100 МГц, соответственно, оборудованном 5 мм мультиядерным зондом Iprobe.

[00648] ЯМР-спектры также получали на приборе ЯМР Varian Mercury при 300 МГц для ^1H с применением угла импульса 45 градусов, ширины спектра 4800 Гц и 28860 точек значений. FID заполняли нулями до 32 тыс. точек, а перед преобразованием Фурье применяли уширение линии в 0,3 Гц. ^{19}F ЯМР-спектр получали при 282 МГц с применением угла импульса 30 градусов, ширины спектра 100 кГц и 59202 точек значений. FID заполняли нулями до 64 тыс. точек, а перед преобразованием Фурье применяли уширение линии в 0,5 Гц.

[00649] ЯМР-спектры также записывали на приборе для ЯМР Bruker Avance III HD при 400 МГц для ^1H с применением угла импульса в 30 градусов, широты спектра в 8000 Гц и полученного значения 128 тыс. FID заполняли нулями до 256 тыс. точек, а перед преобразованием Фурье применяли уширение линии в 0,3 Гц. ^{19}F ЯМР-спектры записывали при 377 МГц с применением угла импульса 30 градусов, широты спектра 89286 Гц и полученного значения 128 тыс. FID заполняли нулями до 256 тыс. точек, а перед преобразованием Фурье применяли уширение линии в 0,3 Гц.

[00650] Спектры ЯМР также получали на приборе Bruker AC 250MHz, оборудованном: 5 мм зондом QNP(H1/C13/F19/P31) (тип: 250-SB, сер.№: 23055/0020) или на приборе Varian 500MHz, оборудованном ID PFG, 5 мм зондом 50-202/500 МГц (модель/№ партии 99337300).

[00651] Если в последующих примерах не утверждается обратное, то конечную чистоту соединений определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В в течение 3,0 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл, и температура колонки=60°C. Конечную чистоту вычисляли путем определения средней площади под кривой (ППК) для двух кривых, построенных в УФ-области (220 нм, 254 нм). На масс-спектрах низкого разрешения указывали [M+1]⁺ частиц, полученных с использованием одноквадрупольного масс-спектрометра, оборудованного источником ионизации электронным распылением (ИЭР), для которого может быть достигнута точность определения массы 0,1 Да при минимальном показателе разрешения 1000 (единицы разрешения не указаны) для всего диапазона обнаружения.

[00652] Спектры твердотельного ЯМР (тТЯМР) получали на 400 МГц широкополосном спектрометре Bruker-Biospin, оборудованном 4 мм зондом Bruker-Biospin HFX. Упаковывали образцы в 4 мм роторы ZrO₂ и вращали под магическим углом (MAS) со скоростью вращения, как правило, установленной на 12,5 кГц. Время релаксации протонов измеряли в эксперименте с регистрацией релаксации ^1H MAS T₁ с использованием последовательности насыщения-восстановления для задания

надлежащего времени ожидания восстановления в эксперименте с перекрестной поляризацией ^{13}C (CP) MAS. Измеряли время релаксации фтора в эксперименте по определению времени релаксации с использованием импульсов ^{19}F MAS T_1 насыщения-восстановления для установления надлежащего времени ожидания восстановления для экспериментов ^{19}F MAS. Устанавливали контактное время CP в эксперименте CP MAS на атомах углерода 2 мс. Использовали импульс протонов CP с линейным изменением амплитуды (от 50% до 100%). Выполнение условия Хартманна-Хана для атомов углерода оптимизировали при помощи внешнего стандартного образца (глицин). Спектры на атомах углерода и фтора записывали с развязкой от протонов при помощи последовательности развязки TRPM15 при напряженности поля примерно 100 кГц.

В. Способы синтеза промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1: Получение метил-3-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата

Стадия 1: метил-3-(бензгидрилиденамино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат

[00653] Дегазировали смесь метил-3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (47,3 г, 197,43 ммоль), дифенилметанимина (47 г, 259,33 ммоль), Xantphos (9,07 г, 15,675 ммоль) и карбоната цезия (131 г, 402,06 ммоль) в диоксане (800 мл), барботируя азот в течение 30 минут. Добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,52 г, 15,679 ммоль) и систему три раза продували азотом. Грели реакционную смесь при 100°C в течение 18 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и фильтровали через подложку с Целитом. Промывали осадок на фильтре EtOAc и выпаривали растворители при пониженном давлении с получением метил-3-(бензгидрилиденамино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (90 г, 84%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расчет 384,10855, эксперимент 385,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,24 минуты. Способ ЖХМС: Kinetex C_{18} 4,6 X 50 мм, 2,6 мкм, 2,0 мл/мин, градиент от 95% H_2O (0,1% муравьиной кислоты) + 5% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) до 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) (2,0 минуты), затем выдерживали при 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в течение 1,0 минуты.

Стадия 2: метил-3-амино-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат

[00654] В суспензию метил-3-(бензгидрилиденамино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (65 г, 124,30 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли HCl (3 M в метаноле) (146 мл, 3 M, 438,00 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа, затем удаляли растворитель при пониженном давлении. Помещали остаток в этилацетат (2 л) и дихлорметан (500 мл). Промывали органическую фазу 5% водным раствором бикарбоната натрия (3 X 500 мл) и солевым раствором (2 X 500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Растирали остаток с гептанами (2 X 50 мл) и отбрасывали надосадочную жидкость. Растирали полученное твердое вещество со смесью дихлорметана и гептанов (1:1, 40 мл) и фильтровали с получением метил-3-амино-5-(трифторметил)пиридин-2-

карбоксилата (25,25 г, 91%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,98 (ушир.s, 2H), 4,00 (s, 3H) ppm. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -63,23 (s, 3F) ppm. ИЭР-МС m/z расчет 220,046, эксперимент 221,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,62 минуты. Способ ЖХМС: Kinetex Polar C_{18} 3,0 X 50 мм, 2,6 мкм, 3 мин, 5-95% ацетонитрила в H_2O (0,1% муравьиной кислоты) 1,2 мл/мин.

Стадия 3: метил-3-амино-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат

[00655] В раствор метил-3-амино-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (18,75 г, 80,91 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) при 0°C по частям добавляли N-бромсукцинимид (18,7 г, 105,3 ммоль). Перемешивали смесь в течение ночи при 25°C. Добавляли этилацетат (1000 мл). Промывали органический слой 10% раствором тиосульфата натрия (3 X 200 мл), после чего повторно экстрагировали этилацетатом (2 X 200 мл). Промывали объединенные органические экстракты насыщенным раствором бикарбоната натрия (3 X 200 мл), соевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением метил-3-амино-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (25,46 г, 98%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3,93-4,03 (m, 3H), 6,01 (ушир.s, 2H), 7,37 (s, 1H) ppm. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) ppm -64,2 (s, 3F). ИЭР-МС m/z расчет 297,9565, эксперимент 299,0 (M+1)⁺; время удерживания: 2,55 минуты. Способ ЖХМС: Kinetex C_{18} 4,6 X 50 мм, 2,6 мкм. темп.: 45°C, расход: 2,0 мл/мин, цикл: 6 минут. Подвижная фаза: Сначала 95% H_2O (0,1% муравьиной кислоты) и 5% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты), линейный градиент до 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в течение 4,0 минуты, затем выдерживали при 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в течение 2,0 минуты.

Стадия 4: метил-3-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат

[00656] Перемешивали смесь метил-3-амино-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (5 г, 15,549 ммоль), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (11 г, 11,579 мл, 50,402 ммоль), DMAP (310 мг, 2,5375 ммоль) и CH_2Cl_2 (150 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении, и очистка путем хроматографии на силикагеле (0-15% этилацетата в гептане) приводила к получению метил-3-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (6,73 г, 87%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,42 (s, 18H), 3,96 (s, 3H), 7,85 (s, 1H) ppm. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -63,9 (s, 3F) ppm. ИЭР-МС m/z расчет 498,06134, время удерживания: 2,34 минуты. Способ ЖХМС: Kinetex C_{18} 4,6 X 50 мм, 2,6 мкм. темп.: 45°C, расход: 2,0 мл/мин, цикл: 3 минуты. Подвижная фаза: Сначала 95% H_2O (0,1% муравьиной кислоты) и 5% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты), линейный градиент до 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в течение 2,0 минуты, затем выдерживали при 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в течение 1,0 минуты.

Промежуточное соединение 2: Получение 6-бром-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты

Стадия 1: 6-бром-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота

[00657] В смесь метил-3-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-6-бром-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (247 г, 494,7 ммоль) в ТГФ (1,0 л) добавляли раствор LiOH (47,2 г, 1,971 моль) в воде (500 мл). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 18 часов с получением желтой взвеси. Охлаждали смесь на ледяной бане и медленно подкисляли HCl (1000 мл, 2 М, 2,000 моль), поддерживая температуру реакционной смеси < 15°C. Разбавляли смесь гептаном (1,5 л), перемешивали и отделяли органическую фазу. Экстрагировали водную фазу гептаном (500 мл). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Растворяли неочищенное маслянистое вещество в гептане (600 мл), вносили затравочные кристаллы и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов с получением густой взвеси. Разбавляли взвесь холодным гептаном (500 мл) и собирали осадок на фритте со средним размером пор. Промывали осадок на фильтре холодным гептаном и сушили на воздухе в течение 1 часа, затем в вакууме при 45°C в течение 48 часов с получением 6-бром-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (158,3 г, 83%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,38 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 1,50 (s, 9H) ppm. ИЭР-МС m/z расчет 383,99326, эксперимент 384,9 (M+1)⁺; время удерживания: 2,55 минуты. Описание способа ЖХМС: Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC VEN C₁₈ (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

Промежуточное соединение 3: Получение 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновой кислоты

Стадия 1: этил-2-гидрокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноат

[00658] В раствор этил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноата (25,15 г, 147,87 ммоль) в Et₂O (270 мл) при -78°C по каплям добавляли бром(бут-3-енил)магний в ТГФ (190 мл, 0,817 М, 155,23 ммоль) в течение 1,5 часа (внутренняя температура от -72°C до -76°C). Перемешивали смесь при -78°C в течение 20 минут. Удаляли баню сухой лед-ацетон. Медленно нагревали смесь до 5°C в течение 1 часа, добавляли в смесь 1 н. водной HCl (170 мл) и колотого льда (150 г) (pH=4). Разделяли два слоя. Концентрировали органический слой и объединяли остаток с водной фазой и экстрагировали EtOAc (2×150 мл). Промывали объединенные органические фазы 5% водным NaHCO₃ (50 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили Na₂SO₄. Фильтровали смесь и концентрировали, и упаривали совместно с ТГФ (2 X 40 мл) с получением этил-2-гидрокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноата (37,44 г, 96%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5,77 (ddt, J=17,0, 10,4, 6,4 Гц, 1H), 5,15-4,93 (m, 2H), 4,49-4,28 (m, 2H), 3,88 (s,

1H), 2,35-2,19 (m, 1H), 2,17-1,89 (m, 3H), 1,34 (t, J=7,0 Гц, 3H) ppm. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -78,74 (s, 3F) ppm.

Стадия 2: этил-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноат

[00659] В раствор этил-2-гидрокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноата (24,29 г, чистота 87,6%, 94,070 ммоль) в ДМФА (120 мл) при 0°C по частям добавляли NaN (60% в минеральном масле, 5,64 г, 141,01 ммоль). Перемешивали смесь при 0°C в течение 10 минут. Добавляли бензилбромид (24,13 г, 141,08 ммоль) и TBAI (8,68 г, 23,500 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли NH₄Cl (3 г, 0,6 экв.). Перемешивали смесь в течение 10 минут. Добавляли 30 мл EtOAc, затем добавляли смесь лед-вода (400 г). Экстрагировали смесь CH₂Cl₂ и концентрировали объединенные органические слои. Очистка путем хроматографии на силикагеле (0-20% CH₂Cl₂ в гептанах) приводила к получению этил-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноата (26,05 г, 88%) в виде розового маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,34 (t, J =7,2 Гц, 3H), 2,00-2,19 (m, 3H), 2,22-2,38 (m, 1H), 4,33 (q, J =7,2 Гц, 2H), 4,64 (d, J =10,6 Гц, 1H), 4,84 (d, J =10,9 Гц, 1H), 4,91-5,11 (m, 2H), 5,62-5,90 (m, 1H), 7,36 (s, 5H) ppm. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -70,5 (s, 3F) ppm. ИЭР-МС m/z расчет 316,12863, эксперимент 317,1 (M+1)⁺; время удерживания: 2,47 минуты. Способ ЖХМС: Kinetex C₁₈ 4,6 X 50 мм, 2,6 мкм. Темп.: 45°C, расход: 2,0 мл/мин, цикл: 3 минуты. Подвижная фаза: Сначала 95% H₂O (0,1% муравьиной кислоты) и 5% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты), линейный градиент до 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в течение 2,0 минуты, затем выдерживали при 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в течение 1,0 минуты.

Стадия 3: 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновая кислота

[00660] Добавляли раствор гидроксида натрия (7,86 г, 196,51 ммоль) в воде (60 мл) в раствор этил-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноата (24,86 г, 78,593 ммоль) в метаноле (210 мл). Грели реакционную смесь при 50°C в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь для удаления метанола, разбавляли водой (150 мл) и промывали карбоксилатную натриевую соль гептаном (1 X 100 мл). Подкисляли водный раствор до pH=2 при помощи 3N. раствора HCl. Экстрагировали карбоновую кислоту дихлорметаном (3 X 100 мл) и сушили над сульфатом натрия. Фильтровали раствор и концентрировали с получением 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновой кислоты (22,57 г, 97%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 14,31 (ушир.s, 1H), 7,55-7,20 (m, 5H), 5,93-5,70 (m, 1H), 5,17-4,91 (m, 2H), 4,85-4,68 (m, 1H), 4,67-4,55 (m, 1H), 2,32-1,94 (m, 4H) ppm. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -70,29 (s, 3F) ppm. ИЭР-МС m/z расчет 288,09732, эксперимент 287,1 (M-1); время удерживания: 3,1 минуты. Способ ЖХМС: Kinetex Polar C₁₈ 3,0 X 50 мм, 2,6 мкм, 6 мин, 5-95% ацетонитрила в H₂O (0,1% муравьиной кислоты) 1,2 мл/мин.

Промежуточное соединение 4: Получение (2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновой кислоты

Стадия-1. (2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновая кислота; (R)-4-

хинолил-[(2S,4S)-5-винилхиноклидин-2-ил]метанол

[00661] В продутый N₂ реактор с рубашкой с установленной температурой 20°C добавляли изопропилацетат (IPAC, 100 л, 0,173 М, 20 об.), затем предварительно расплавленную 2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновую кислоту (5,00 кг, 17,345 моль) и цинхонидин (2,553 кг, 8,67 моль), переведенные во взвесь с использованием небольшого количества растворителя реакционной смеси. В реакторе задавали программу повышения внутренней температуры до 80°C за 1 час, твердые вещества переходили в раствор при нагревании до заданной температуры, затем выдерживали раствор при данной температуре в течение по меньшей мере 10 минут, после чего охлаждали до 70°C, выдерживали и вносили затравку хиральной соли (50 г, 1,0% по массе). Перемешивали смесь в течение 10 минут, затем охлаждали до внутренней температуры 20°C в течение 4 часов, после этого выдерживали в течение ночи при 20°C. Фильтровали смесь, промывали осадок изопропилацетатом (10,0 л, 2,0 об.) и сушили в вакууме. Затем сушили осадок в вакууме (50°C, вакуум) с получением 4,7 кг соли. Возвращали полученную твердую соль в реактор, получая взвесь с порцией изопропилацетата (94 л, 20 об. на основе текущей массы соли), закачивали в реактор и перемешивали. Затем нагревали смесь до внутренней температуры 80°C, перемешивали горячую взвесь в течение по меньшей мере 10 минут, затем охлаждали до 20°C в течение 4-6 часов, после этого перемешивали в течение ночи при 20°C. Затем фильтровали вещество и промывали осадок изопропилацетатом (9,4 л, 2,0 об.), сушили, соскабливали осадок и сушили в вакууме (50°C, вакуум) с получением 3,1 кг твердого вещества. Получали взвесь твердого вещества (3,1 кг) и изопропилацетата (62 л, 20 об. относительно массы твердой соли) и добавляли в реактор, перемешивали, продувая N₂, и нагревали до 80°C и выдерживали при указанной температуре в течение по меньшей мере 10 минут, затем охлаждали до 20°C в течение 4-6 часов, после этого перемешивали в течение ночи. Фильтровали смесь, промывали осадок изопропилацетатом (6,2 л, 2 об.), сушили, соскабливали и сушили в вакууме (50°C, вакуум) с получением 2,25 кг твердой соли. Получали взвесь твердого вещества (2,25 кг) и изопропилацетата (45 л, 20 об. относительно массы твердой соли) и добавляли в реактор, перемешивали, продувая N₂, и нагревали до 80°C, выдерживали при указанной температуре в течение по меньшей мере 10 минут, затем охлаждали до 20°C в течение 4-6 часов, после этого перемешивали в течение ночи. Фильтровали смесь, промывали осадок изопропилацетатом (4,5 л, 2 об.), сушили, соскабливали и сушили в вакууме (50°C) с получением (2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновой кислоты; (R)-4-хинолил-[(2S,4S)-5-винилхиноклидин-2-ил]метанола (1,886 кг, > 98,0% э.и.) в виде беловато-бежевого твердого вещества. Определяли хиральную чистоту на приборе ВЭЖХ Agilent 1200 на колонке Phenomenex Lux i-Amylose-3 (3 мкм, 150 X 4,6 мм) с двойным изократическим градиентом от 30% до 70% подвижной фазы В в течение 20,0 минуты. Подвижная фаза А=Н₂О (0,1% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=MeOH (0,1% CF₃CO₂H). Расход=1,0 мл/мин, объем пробы=2 мкл, и температура колонки=30°C, концентрация образца: 1 мг/мл в смеси 60% ацетонитрила/40% воды.

Стадия 2: (2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновая кислота

[00662] Обработывали суспензию (2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновой кислоты; (R)-4-хинолил-[(2S,4S)-5-винилхиноклидин-2-ил]метанола (50 г, 87,931 ммоль) в этилацетате (500,00 мл) водным раствором хлороводородной кислоты (200 мл, 1 М, 200,00 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут при комнатной температуре разделяли две фазы. Дважды экстрагировали водную фазу этилацетатом (200 мл). Промывали объединенные органические слои 1 н. HCl (100 мл). Сушили органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сушили вещество в глубоком вакууме в течение ночи с получением (2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновой кислоты (26,18 г, 96%) в виде бледно-коричневого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,46-7,31 (m, 5H), 5,88-5,73 (m, 1H), 5,15-4,99 (m, 2H), 4,88 (d, $J=10,3$ Гц, 1H), 4,70 (d, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,37-2,12 (m, 4H) ppm. ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -71,63 (ушир. s, 3F) ppm. ИЭР-МС m/z расчет 288,0973, эксперимент 287,0 ($M-1$)⁻; время удерживания: 2,15 минуты. Способ ЖХМС: Kinetex Polar C_{18} 3,0 X 50 мм, 2,6 мкм, 3 мин, 5-95% ацетонитрила в H_2O (0,1% муравьиной кислоты) 1,2 мл/мин.

Промежуточное соединение 5: Получение (2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразида

Стадия 1. трет-бутил-N-[[2-(2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамат

[00663] В раствор (2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еновой кислоты (365 г, 1,266 моль) в ДМФА (2 л) добавляли NATU (612 г, 1,610 моль) и DIEA (450 мл, 2,584 моль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 10 минут. В смесь добавляли трет-бутил-N-аминокарбамат (200 г, 1,513 моль) (при добавлении небольшое выделение тепла) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в ледяную воду (5 л). Собирали полученный осадок фильтрованием и промывали водой. Растворяли твердое вещество в EtOAc (2 л) и промывали солевым раствором. Сушили органическую фазу над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Разбавляли маслянистое вещество EtOAc (500 мл), затем гептаном (3 л) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение нескольких часов с получением густой взвеси. Разбавляли взвесь дополнительным количеством гептана и фильтровали с получением рыхлого белого твердого вещества (343 г). Концентрировали фильтрат, и очистка путем хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc/гексаны) приводила к получению трет-бутил-N-[[2-(2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамата (464 г, 91%, совместно с продуктом кристаллизации). ИЭР-МС m/z расчет 402,17664, эксперимент 303,0 ($M+1-\text{Вос}$)⁺; время удерживания: 2,68 минуты. Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC ВЕН C_{18} (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза А= H_2O (0,05% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$).

Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

Стадия 2: (2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразид

[00664] В раствор *трет*-бутил-N-[[[(2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамата (464 г, 1,153 моль) в ДХМ (1,25 л) добавляли HCl (925 мл, 4 M, 3,700 моль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 20 часов. Концентрировали смесь в вакууме для удаления основной части ДХМ. Разбавляли смесь изопропилацетатом (1 л) и подщелачивали до pH=6 при помощи NaOH (140 г, 50% (масс./масс.), 1,750 моль) в 1 л ледяной воды. Отделяли органическую фазу и промывали 1 л солевого раствора и экстрагировали объединенные водные фазы изопропилацетатом (1 л). Сушили объединенные органические фазы над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением, в виде темно-желтого маслянистого вещества, (2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразида (358 г, колич.). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,44-7,29 (m, 5H), 5,81 (ddt, J= 16,8, 10,1, 6,4 Гц, 1H), 5,13-4,93 (m, 2H), 4,75 (dd, J= 10,5, 1,5 Гц, 1H), 4,61 (d, J= 10,5 Гц, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,43 (ddd, J= 14,3, 11,0, 5,9 Гц, 1H), 2,26-1,95 (m, 3H) ppm. ИЭР-МС m/z расчет 302,1242, эксперимент 303,0 (M+1)⁺; время удерживания: 2,0 минуты. Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

Промежуточное соединение 6: Получение *трет*-бутил-N-[2-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата

Стадия 1: трет-бутил-N-[2-[[[(2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат

[00665] В смесь 6-бром-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(трифторметилпиридин-2-карбоновой кислоты (304 г, 789,3 ммоль) и (2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-енгидразида (270 г, 893,2 ммоль) в EtOAc (2,25 л) при температуре окружающей среды добавляли DIEA (425 мл, 2,440 моль). В смесь медленно добавляли T₃P (622 г, 50% (масс./масс.), 977,4 ммоль) на бане лед-вода, поддерживая температуру < 35°C (температура повышалась до 34°C) и перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Добавляли дополнительное количество DIEA (100 мл, 574,1 ммоль) и T₃P (95 г, 298,6 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 дней. По-прежнему наблюдали исходное вещество, добавляли дополнительную порцию T₃P (252 г, 792 ммоль) и перемешивали в течение 5 дней. Гасили реакцию, медленно добавляя воду (2,5 л), и перемешивали смесь в течение 30 минут. Отделяли органическую фазу и экстрагировали водную фазу EtOAc (2 л). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором, сушили над MgSO₄,

фильтровали и концентрировали в вакууме. Растворяли неочищенный продукт в МТБЭ (300 мл) и разбавляли гептаном (3 л), перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 12 часов с получением светло-желтой взвеси. Фильтровали взвесь и сушили полученное твердое вещество на воздухе в течение 2 часов, затем в вакууме при 40°C в течение 48 часов. Концентрировали фильтрат в вакууме и очищали путем хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc/гексаны) и объединяли с веществом, полученным после кристаллизации, с получением *трет*-бутил-N-[2-[[[(2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (433 г, 82%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,07 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,45-7,28 (m, 3H), 5,87 (ddt, J= 17,0, 10,2, 5,1 Гц, 1H), 5,09 (dq, J= 17,1, 1,3 Гц, 1H), 5,02 (dd, J= 10,3, 1,9 Гц, 1H), 4,84 (q, J= 11,3 Гц, 2H), 2,37-2,13 (m, 4H), 1,49 (s, 9H) ppm. ИЭР-МС m/z расчет 668,1069, эксперимент 669,0 (M+1)⁺; время удерживания: 3,55 минуты. Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ на колонке Acquity UPLC VEN C₁₈ (50 × 2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм) производства Waters (№ партии: 186002350) с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

Стадия 2: *трет*-бутил-N-[2-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамат

[00666] В раствор *трет*-бутил-N-[2-[[[(2R)-2-бензилокси-2-(трифторметил)гекс-5-еноил]амино]карбамоил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (240 г, 358,5 ммоль) в безводном ацетонитриле (1,5 л) в атмосфере азота добавляли DIEA (230 мл, 1,320 моль) и нагревали оранжевый раствор до 70°C. В смесь 3 равными порциями добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (80,5 г, 422,2 ммоль) за 1 час. Перемешивали смесь при 70°C в течение 9 часов, затем добавляли дополнительную порцию *n*-толуолсульфонилхлорида (6,5 г, 34,09 ммоль). Перемешивали смесь всего в течение 24 часов, затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды. Удаляли ацетонитрил в вакууме с получением темно-оранжевого маслянистого вещества, которое разбавляли EtOAc (1,5 л) и водой (1,5 л). Отделяли органическую фазу и промывали 500 мл 1M HCl, 500 мл солевого раствора, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc/гексаны) приводила к получению *трет*-бутил-N-[2-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (200 г, 86%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,11 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,47-7,28 (m, 3H), 5,87 (ddt, J= 16,7, 10,2, 6,4 Гц, 1H), 5,11 (dt, J= 17,2, 1,7 Гц, 1H), 5,01 (dt, J= 10,2, 1,5 Гц, 1H), 4,74 (d, J= 10,6 Гц, 1H), 4,65 (d, J= 10,6 Гц, 1H), 2,55-2,42 (m, 2H), 2,30 (qd, J= 11,3, 10,3, 6,9 Гц, 2H), 1,52 (s, 9H) ppm. ИЭР-МС m/z расчет 650,0963, эксперимент 650,0 (M+1)⁺; время удерживания: 3,78 минуты. Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC

ВЕН C₁₈ (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза А=Н₂О (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=СН₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°С.

Промежуточное соединение 7: Получение *трет*-бутил-N-[2-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-N-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата

Стадия 1: *трет*-бутил-N-[2-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-N-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат

[00667] В раствор *трет*-бутил-N-[2-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]карбамата (222 г, 340,8 ммоль) в МТБЭ (1,333 л) добавляли DIPEA (65,3 мл, 374,9 ммоль), затем DMAP (2,09 г, 17,11 ммоль). Добавляли раствор ди-*трет*-бутилдикарбоната (111,6 г, 511,3 ммоль) в МТБЭ (250 мл) в течение примерно 8 минут и перемешивали полученную смесь еще 30 минут. Добавляли 1 л воды и разделяли слои. Промывали органический слой КНСО₄ (886 мл, 0,5 М, 443,0 ммоль), 300 мл солевого раствора, сушили MgSO₄ и выпаривали основную часть (>95%) МТБЭ на роторном испарителе при 45°С с получением густого маслянистого вещества. Добавляли 1,125 л гептана, перемешивали на бане роторного испарителя при 45°С до растворения, затем выпаривали 325 мл растворителя на роторном испарителе. Оставляли охлаждаться баню роторного испарителя до комнатной температуры, и во время выпаривания продукт начинал кристаллизоваться. Затем помещали колбу в морозильную камеру при -20°С на ночь. Отфильтровывали полученное твердое вещество и промывали холодным гептаном и сушили при комнатной температуре в течение 3 дней с получением *трет*-бутил-N-[2-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-N-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (240,8 г, 94%). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,95 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 1H), 5,83-5,67 (m, 1H), 5,08-5,00 (m, 1H), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,79 (d, J= 10,4 Гц, 1H), 4,64 (d, J= 10,4 Гц, 1H), 2,57-2,26 (m, 3H), 2,26-2,12 (m, 1H), 1,41 (s, 18H) ppm. ИЭР-МС m/z расчет 750,14874, эксперимент 751,1 (M+1)⁺; время удерживания: 3,76 минуты. Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC ВЕН C₁₈ (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза А=Н₂О (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=СН₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°С.

Промежуточное соединение 8: Получение трет-бутил-N-[2-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-гидрокси-5-(трифторметил)-3-пиридил]-N-трет-бутоксикарбонилкарбамата

Стадия 1: *трет*-бутил-N-[2-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-

енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-гидрокси-5-(трифторметил)-3-пиридил]-N-трет-бутоксикарбонилкарбамат

[00668] Растворяли *трет*-бутил-N-[2-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бром-5-(трифторметил)-3-пиридил]-N-трет-бутоксикарбонилкарбамат (280 г, 372,6 ммоль) в ДМСО (1,82 л) (желтый раствор) и обрабатывали ацетатом цезия (215 г, 1,120 моль) при перемешивании при комнатной температуре. Грели желтую суспензию при 80°C в течение 5 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и добавляли в перемешиваемую холодную эмульсию воды (5,5 л) с 1 кг растворенного хлорида аммония и смеси 1:1 МТБЭ и гептана (2 л) (в 20 л). Разделяли фазы и промывали органическую фазу водой (3 X 3 л) и солевым раствором (1 X 2,5 л). Сушили органическую фазу MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Разбавляли полученный желтый раствор гептаном (~1 л) и вносили затравку *трет*-бутил-N-[2-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-гидрокси-5-(трифторметил)-3-пиридил]-N-трет-бутоксикарбонилкарбамата и перемешивали на роторном испарителе при давлении 100 мбар (10 кПа) при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Механически перемешивали твердую массу в течение 2 часов при комнатной температуре, фильтровали полученную густую мелкодисперсную суспензию, промывали охлажденным в сухом льду гептаном и сушили в вакууме при 45°C в токе азота в течение 16 часов с получением *трет*-бутил-N-[2-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-гидрокси-5-(трифторметил)-3-пиридил]-N-трет-бутоксикарбонилкарбамата (220 г, 85%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,28 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,58-7,26 (m, 5H), 5,85 (ddt, J= 16,8, 10,3, 6,5 Гц, 1H), 5,10 (dq, J= 17,2, 1,6 Гц, 1H), 5,01 (dq, J= 10,2, 1,3 Гц, 1H), 4,76 (d, J= 11,0 Гц, 1H), 4,65 (d, J= 11,0 Гц, 1H), 2,55 (dd, J= 9,6, 5,2 Гц, 2H), 2,23 (td, J= 13,2, 10,0, 5,7 Гц, 2H), 1,27 (d, J= 3,8 Гц, 18H) ppm. ИЭР-МС m/z расчет 688,23315, эксперимент 689,0 (M+1)⁺; время удерживания: 3,32 минуты. Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

С. Получение (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ола

Стадия 1: трет-бутил-N-[2-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[(1R)-1-метилбут-3-енокси]-5-(трифторметил)-3-пиридил]-N-трет-бутоксикарбонилкарбамат

[00669] Растворяли *трет*-бутил-N-[2-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-гидрокси-5-(трифторметил)-3-пиридил]-N-трет-бутоксикарбонилкарбамат (159,3 г, 231,3 ммоль) и трифенилфосфин (72,9 г, 277,9 ммоль)

в толуоле (1 л), затем добавляли (2S)-пент-4-ен-2-ол (28,7 мл, 278,9 ммоль). Нагревали полученную смесь до 45°C, затем медленно добавляли DIAD (58,3 мл, 296,1 ммоль) (выделение тепла) в течение 40 минут. Затем примерно в течение 2 часов охлаждали смесь до комнатной температуры. Во время периода охлаждения, по прошествии первых 10 минут, добавляли трифенилфосфин (6,07 г, 23,14 ммоль). Еще через 1 час добавляли дополнительную порцию трифенилфосфина (3,04 г, 11,59 ммоль). Еще через 23 минуты добавляли DIAD (2,24 мл, 11,57 ммоль). По прошествии ~2-часового периода охлаждения до комнатной температуры охлаждали смесь до 15°C и вносили затравочные кристаллы DIAD-трифенилфосфиноксида, в результате чего начиналось осаждение, затем добавляли 1000 мл гептана. Хранили смесь при -20°C в течение 3 дней. Отфильтровывали и отбрасывали осадок и концентрировали фильтрат с получением красного остатка/маслянистого вещества. Растворяли остаток в 613 мл гептана при 45°C, затем охлаждали до 0°C, вносили затравку комплекса DIAD-трифенилфосфиноксид, перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем фильтровали раствор. Концентрировали фильтрат до меньшего объема, затем наносили в 1,5 кг колонку с силикагелем (объем колонки=2400 мл, расход=600 мл/мин). Проводили цикл с градиентом от 1% до 6% смесей EtOAc в гексанах в течение 32 минут (8 объемов колонки), затем выдерживали при 6% EtOAc в гексанах до завершения элюирования продукта, с получением *трет*-бутил-N-[2-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[(1R)-1-метилбут-3-енокси]-5-(трифторметил)-3-пиридил]-N-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (163,5 г, 93%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,82 (s, 1H), 7,43-7,27 (m, 5H), 5,88-5,69 (m, 2H), 5,35 (h, J=6,2 Гц, 1H), 5,16-4,94 (m, 4H), 4,81 (d, J=10,7 Гц, 1H), 4,63 (d, J=10,7 Гц, 1H), 2,58-2,15 (m, 6H), 1,42 (s, 18H), 1,36 (d, J=6,2 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС m/z расчет 756,2958, эксперимент 757,3 (M+1)⁺; время удерживания: 4,0 минуты. Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC VEN C₁₈ (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза А=вода (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

Стадия 2: *трет*-бутил-N-[(6R,12R)-6-бензилокси-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-17-ил]-N-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат (E/Z-смесь)

[00670] Проводили последующее взаимодействие одновременно в двух одинаковых 12 л реакционных колбах. Использовали механическое перемешивание продували реакционные смеси в постоянном токе азота с использованием крупнопористых газодисперсионных трубок. В каждую колбу добавляли *трет*-бутил-N-[2-[5-[(1R)-1-бензилокси-1-(трифторметил)пент-4-енил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-[(1R)-1-метилбут-3-енокси]-5-(трифторметил)-3-пиридил]-N-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат (54 г, 71,36 ммоль в каждой колбе), растворенный в ДХЭ (8 л в каждой колбе) и интенсивно

продували обе колбы азотом при комнатной температуре. Нагревали обе колбы до 62°C и в каждую реакцию смесь добавляли катализатор Граббса 1^{го} поколения (9 г, 10,94 ммоль в каждой колбе) и перемешивали при 400 об./мин, устанавливая средство контроля внутренней температуры на 75°C, интенсивно продувая азотом (в обеих реакционных смесях температура достигала ~75 °С примерно через 20 минут). Через 5 часов 15 минут устанавливали средство контроля внутренней температуры на 45°C. Примерно через 2 часа в каждую колбу добавляли 2-сульфанилпиридин-3-карбоновую кислоту (11 г, 70,89 ммоль в каждой колбе), затем триэтиламин (10 мл, 71,75 ммоль в каждой колбе). После завершения добавления останавливали продувание азота и перемешивали обе реакционные колбы при 45°C на открытом воздухе в течение ночи. Затем удаляли реакционные смеси с источника нагрева и в каждую реакцию смесь добавляли 130 г силикагеля, и перемешивали каждую смесь при комнатной температуре. Примерно через 2 часа смешивали зеленые смеси и фильтровали через Целит, затем концентрировали на роторном испарителе при 43°C. Растворяли полученный остаток в смеси дихлорметан/гептан 1:1 (400 мл) и удаляли полученное оранжевое твердое вещество фильтрованием. Выпаривали зеленоватый надосадочный раствор с получением 115,5 г зеленой пены. Растворяли полученное вещество в 500 мл смеси 1:1 дихлорметан/гексаны, затем наносили в 3 кг колонку с силикагелем (объем колонки=4800 мл, расход=900 мл/мин). Проводили цикл с градиентом от 2% до 9% смесей EtOAc в гексанах в течение 43 минут (8 объемов колонки), затем при 9% EtOAc до завершения элюирования продукта, с получением 77,8 г продукта, содержащего примеси. Упаривали полученное вещество совместно с метанолом (~500 мл), затем разбавляли метанолом (200 мл) с получением 234,5 г раствора в метаноле, который разделяли на две половины и очищали каждую половину путем обращенно-фазовой хроматографии (3,8 кг колонка C₁₈, объем колонки=3300 мл, расход=375 мл/мин, наносили в виде раствора в метаноле). Элюировали колонку 55% ацетонитрила в течение ~5 минут (0,5 объема колонки), затем с градиентом от 55% до 100% ацетонитрила в воде в течение ~170 минут (19-20 объемов колонки), затем выдерживали при 100% ацетонитрила до завершения элюирования продукта и примесей. Объединяли чистые фракции, содержащие продукт, из обеих колонок и концентрировали на роторном испарителе, затем переносили в этаноле в 5 л колбу, упаривали и осторожно сушили (продукт превращался в пену) с получением смеси олефиновых изомеров *трет*-бутил-N-[(6R,12R)-6-бензилокси-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-17-ил]-N-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (E/Z-смесь) (55,5 г, 53%). ИЭР-МС m/z расчет 728,26447, эксперимент 729,0 (M+1)⁺; время удерживания: 3,82 минуты. Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза А=вода (0,05% CF₃CO₂H).

Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,035% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

Стадия 3: *трет*-бутил-N-[(6R,12R)-6-бензилокси-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]-N-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат

[00671] Растворяли *трет*-бутил-N-[(6R,12R)-6-бензилокси-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,9,14,16-гексаен-17-ил]-N-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат (E/Z-смесь) (11,7 г, 16,06 ммоль) в перемешиваемом этаноле (230 мл) и проводили 3 цикла вакуумирования/продувания колбы азотом и обрабатывали 10% Pd/C (50% влажный, 2,2 г, 5% (масс./масс.), 1,034 ммоль). Проводили 3 цикла вакуумирования/продувания смеси азотом и 3 цикла вакуумирования/продувания водородом. Затем интенсивно перемешивали смесь в атмосфере водорода (баллон) в течение 7,5 часа. Удаляли катализатор фильтрованием, заменяли свежим 10% Pd/C (50% влажный, 2,2 г, 5% (масс./масс.), 1,034 ммоль) и интенсивно перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение ночи. Затем снова удаляли катализатор фильтрованием, упаривали фильтрат и растворяли остаток (11,3 г, оставляли 1 г) в этаноле (230 мл), добавляли свежий 10% Pd/C (50% влажный, 2,2 г, 5% (масс./масс.), 1,034 ммоль) и интенсивно перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение 6 часов, снова добавляли свежий 10% Pd/C (50% влажный, 2,2 г, 5% (масс./масс.), 1,034 ммоль) и интенсивно перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение ночи. Удаляли катализатор фильтрованием и упаривали фильтрат (получали 10 г остатка). Очищали полученное неочищенное вещество (10 г+1 г вещества, оставленного выше) путем хроматографии на силикагеле (330 г колонка, наносили в жидком виде в дихлорметане) с линейным градиентом от 0% до 15% этилацетата в гексане до элюирования продукта, затем от 15% до 100% этилацетата в гексане с получением, в виде бесцветной пены, *трет*-бутил-N-[(6R,12R)-6-бензилокси-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]-N-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (9,1 г, 78%). ИЭР-МС m/z расчет 730,2801, эксперимент 731,0 (M+1)⁺; время удерживания: 3,89 минуты. Конечную чистоту определяли путем обращенно-фазовой СВЭЖХ с использованием колонки Acquity UPLC VEN C₁₈ (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм размер частиц), произведенной в Waters (№ партии: 186002350) и цикла с двойным градиентом 1-99% подвижной фазы В в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза А=вода (0,05% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,035% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). Расход=1,2 мл/мин, объем пробы=1,5 мкл, и температура колонки=60°C.

Стадия 4: (6R,12R)-17-амино-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-6-ол

[00672] Растворяли *трет*-бутил-N-[(6R,12R)-6-бензилокси-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]-N-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат (8,6 г, 11,77 ммоль) в

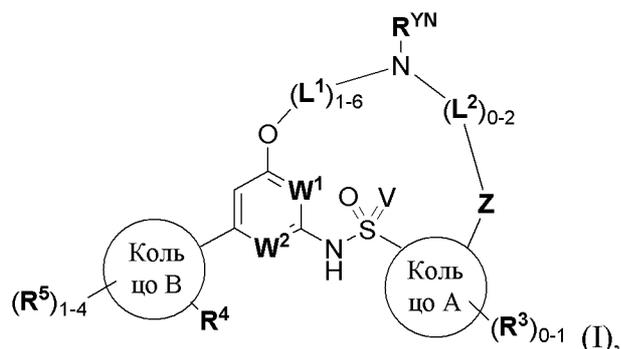
этаноле (172 мл), затем проводили 3 цикла вакуумирования/продувания колбы азотом. Обработывали смесь 10% Pd/C (50% влажный, 1,8 г, 5% (масс./масс.), 0,8457 ммоль), затем проводили 3 цикла вакуумирования/продувания азотом и 3 цикла вакуумирования/продувания водородом, после чего интенсивно перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при комнатной температуре в течение 18 часов. Проводили 3 цикла вакуумирования/продувания смеси азотом, фильтровали через Целит, промывали этанолом, а затем упаривали фильтрат с получением 7,3 г *трет*-бутил-N-*трет*-бутоксикарбонил-N-[(6R,12R)-6-гидрокси-12-метил-6,15-бис(трифторметил)-13,19-диокса-3,4,18-триазатрицикло[12.3.1.12,5]нонадека-1(18),2,4,14,16-пентаен-17-ил]карбамата в виде беловатого твердого вещества. Анализы ¹H ЯМР и МС подтверждали наличие ожидаемого продукта. Подтверждали модулирующую активность в отношении CFTR при помощи стандартного исследования активности усилителя CFTR в камере Уссинга.

Другие варианты реализации.

[00673] В вышеизложенном обсуждении раскрыты и описаны только примеры вариантов реализации настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники из представленного обсуждения и из прилагаемых графических материалов и формулы изобретения будет понятно, что в них могут быть внесены разные изменения, модификации и вариации, не выходящие за рамки сущности и объема настоящего изобретения, определенного в последующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где:

кольцо А выбрано из:

C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила;

кольцо В выбрано из:

C_6-C_{10} арила,

C_3-C_{10} циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила;

V выбран из O и NH;

W¹ выбран из N и CH;

W² выбран из N и CH, при условии, что по меньшей мере один из **W¹** и **W²** представляет собой N;

Z выбран из O, NR^{ZN} и $C(R^{ZC})_2$, при условии, что если **L²** отсутствует, то **Z** представляет собой $C(R^{ZC})_2$;



каждый **L¹** независимо выбран из $C(R^{L1})_2$ и

каждый **L²** независимо выбран из $C(R^{L2})_2$;

кольцо С выбрано из C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

C_1-C_6 алкила, и

$N(R^N)_2$;

каждый **R³** независимо выбран из:

галогена,
 C_1-C_6 алкила,
 C_1-C_6 алкокси,
 C_3-C_{10} циклоалкила,
 C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, и
3-10-членного гетероциклила;
 R^4 выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;
каждый R^5 независимо выбран из:
водорода,
галогена,
гидроксила,
 $N(R^N)_2$,
 $-SO-Me$,
 $-CH=C(R^{LC})_2$, где оба R^{LC} объединены с образованием C_3-C_{10} циклоалкила,
 C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:
гидроксила,
 C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила,
 C_3-C_{10} циклоалкила,
 $-(O)_{0-1}-(C_6-C_{10}$ арила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси,
3-10-членного гетероциклила, и
 $N(R^N)_2$,
 C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из
галогена,
 C_6-C_{10} арила, и
 C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила,
 C_1-C_6 фторалкила,
 C_3-C_{10} циклоалкила,
 C_6-C_{10} арила, и
3-10-членного гетероциклила;
 R^{YN} выбран из:
 C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:
гидроксила,
оксо,

галогена,

циано,

$N(\mathbf{R}^N)_2$,

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

из:

гидроксила,

оксо,

$N(\mathbf{R}^N)_2$,

C_1 - C_6 алкокси, и

C_6 - C_{10} арила,

C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными

из галогена, оксо, C_6 - C_{10} арила и $N(\mathbf{R}^N)_2$,

галогена,

C_3 - C_{10} циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила,

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

гидроксила,

циано,

оксо,

галогена,

$N(\mathbf{R}^N)_2$,

C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1 - C_6 алкокси и $N(\mathbf{R}^N)_2$,

C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, C_1 - C_6 алкокси, $N(\mathbf{R}^N)_2$ и C_3 - C_{10} циклоалкила,

C_1 - C_6 фторалкила,

$-(O)_{0-1}$ -(C_3 - C_{10} циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила,

C_6 - C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила,

C_6 - C_{10} арила,

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

оксо,

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

из:

оксо,

гидроксила,
 $N(\mathbf{R}^N)_2$,
 C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_6-C_{10} арила, и
 $-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила),
 C_1-C_6 фторалкила,
 C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и
 3-10-членного гетероциклила, и
 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,
 C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(\mathbf{R}^N)_2$, и
 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и C_6-C_{10} арила);

\mathbf{R}^{ZN} выбран из:

водорода,
 C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,
 оксо,
 циано,
 C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1-C_6 алкокси,

$N(\mathbf{R}^N)_2$,
 SO_2Me ,
 C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,
 C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} арила и $N(\mathbf{R}^N)_2$,
 C_1-C_6 фторалкила,
 C_1-C_6 алкокси,
 $COOH$,
 $N(\mathbf{R}^N)_2$,
 C_6-C_{10} арила, и
 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкила,

C₆-C₁₀ арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,
 гидроксила,
 циано,
 SiMe₃,
 SO₂Me,
 SF₅,
 N(R^N)₂,
 P(O)Me₂,

-(O)₀₋₁-(C₃-C₁₀ циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C₁-C₆ фторалкила,

C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C₁-C₆ алкокси, 5-10-членного гетероарила, SO₂Me и N(R^N)₂,

C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, N(R^N)₂ и C₆-C₁₀ арила,

C₁-C₆ фторалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила,

-(O)₀₋₁-(C₆-C₁₀ арила), и

-(O)₀₋₁-(5-10-гетероарила), необязательно замещенного гидроксилом, оксо, N(R^N)₂, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ фторалкилом и C₃-C₁₀ циклоалкилом,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,
 оксо,
 N(R^N)₂,

C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C₁-C₆ алкокси,

C₁-C₆ алкокси,

C₁-C₆ фторалкила,

C₆-C₁₀ арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и

5-10-членного гетероарила, и

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

гидроксила,
 циано,
 оксо,
 галогена,

$B(OH)_2$,

$N(R^N)_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 $-SiMe_3$) и $N(R^N)_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси, $N(R^N)_2$ и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_1-C_6 фторалкила,

$-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

$-(O)_{0-1}-(C_6-C_{10}$ арила),

$-(O)_{0-1}-(3-10$ -членного гетероциклила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, галогена, циано, $N(R^N)_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, $N(R^N)_2$ и C_1-C_6 алкокси), C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 фторалкила и 3-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 фторалкила), и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

оксо,

галогена,

циано,

$N(R^N)_2$,

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

гидроксила,

оксо,

$N(R^N)_2$,

C_1-C_6 алкокси, и

C_6-C_{10} арила,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, оксо, C_6-C_{10} арила и $N(R^N)_2$,

галогена,

C_3-C_{10} циклоалкила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

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

выбранными из:

гидроксила,

циано,

оксо,

галогена,

$N(\mathbf{R}^N)_2$,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(\mathbf{R}^N)_2$,

C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, C_1-C_6 алкокси, $N(\mathbf{R}^N)_2$ и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_1-C_6 фторалкила,

$-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила,

C_6-C_{10} арила,

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

оксо,

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

оксо,

гидроксила,

$N(\mathbf{R}^N)_2$,

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

$-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10}$ циклоалкила),

C_1-C_6 фторалкила,

C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, и

3-10-членного гетероциклила,

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

галогена,

C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкокси и $N(\mathbf{R}^N)_2$, и

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

R^F ;

каждый R^{ZC} независимо выбран из:

водорода,

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

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

R^F ;

или два R^{ZC} объединены с образованием оксо-группы;

каждый R^{L1} независимо выбран из:

водорода,

$N(R^N)_2$, при условии, что два $N(R^N)_2$ не связаны с одним атомом углерода,

C_1 - C_9 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

галогена,

гидроксила,

оксо,

$N(R^N)_2$,

C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6 - C_{10} арила,

C_3 - C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_1 - C_6 фторалкила,

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

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила и оксо),

C_3 - C_{10} циклоалкила,

C_6 - C_{10} арила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными

из:

галогена,

циано,

$SiMe_3$,

$POMe_2$,

C_1 - C_7 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными

из:

гидроксила,

оксо,

циано,

SiMe_3 ,

$\text{N}(\mathbf{R}^{\text{N}})_2$, и

$\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкила,

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из

$\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкила, и

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси,

$\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкила,

$\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкила,

$\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, и

5-10-членного гетероарила,

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

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо, и

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси,

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

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

$\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкила, и

$\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, и

\mathbf{R}^{F} ;

или два \mathbf{R}^{L1} при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы;

каждый \mathbf{R}^{L2} независимо выбран из водорода и \mathbf{R}^{F} ;

или два \mathbf{R}^{L2} при одном атоме углерода объединены с образованием оксо-группы;

каждый \mathbf{R}^{N} независимо выбран из:

водорода,

$\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

NH_2 ,

NHMe ,

NMe_2 ,

NHCOMe ,

C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6 - C_{10} арила,

$-(\text{O})_{0-1}$ -(C_3 - C_{10} циклоалкила),

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

3-14-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из оксо и C_1 - C_6 алкила, и

5-14-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из оксо и C_1 - C_6 алкила,

C_3 - C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

гидроксила,

NH_2 ,

NHMe , и

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

C_6 - C_{10} арила, и

3-10-членного гетероциклила;

или два \mathbf{R}^N при одном атоме азота объединены совместно с атомом азота, с которым они связаны, с образованием 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из:

гидроксила,

оксо,

циано,

C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила, C_1 - C_6 алкокси и $\text{N}(\mathbf{R}^{N2})_2$, при этом каждый \mathbf{R}^{N2} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила,

C_1 - C_6 алкокси, и

C_1 - C_6 фторалкила;

или один \mathbf{R}^4 и один \mathbf{R}^{L1} объединены с образованием C_6 - C_8 алкилена;

если \mathbf{R}^F присутствует, то два \mathbf{R}^F объединены с атомами, с которыми они связаны, с образованием группы, выбранной из:

C_3 - C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила,

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

из:

галогена,

C_1-C_6 алкила,

$N(R^N)_2$, и

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

3-11-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из:

оксо,

$N(R^N)_2$,

C_1-C_9 алкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными

из:

оксо,

галогена,

гидроксила,

$N(R^N)_2$,

$-SO_2-(C_1-C_6)$ алкила),

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

C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена, циано, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_1-C_6 алкокси), C_1-C_6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила), $-(O)_{0-1}-(C_1-C_6)$ фторалкила) и C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси),

$-(O)_{0-1}-(C_3-C_{10})$ циклоалкила), необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из гидроксила, галогена, $N(R^N)_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксила и C_1-C_6 алкокси), C_1-C_6 фторалкила и C_6-C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из атомов галогенов)), C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкила и R^N ,

$-O-(5-12)$ -членного гетероарила), необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из галогена) и C_1-C_6 алкила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из гидроксила, оксо, $N(R^N)_2$, C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из циано), C_1-C_6 алкокси, $-(O)_{0-1}-(C_1-C_6)$ фторалкила), $-O-(C_6-C_{10})$ арила) и C_3-C_{10} циклоалкила,

C_3 - C_{12} циклоалкила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 фторалкила,

C_6 - C_{10} арила,

3-10-членного гетероциклила, и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкокси и C_1 - C_6 фторалкила, и

5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 фторалкила;

при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

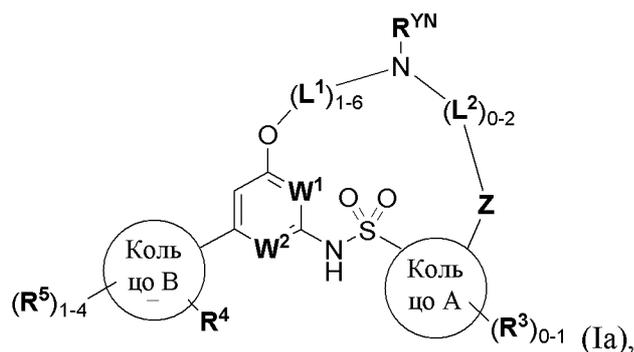
(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

2. Соединение формулы Ia:



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **кольцо А**, **кольцо В**, W^1 , W^2 , Z , L^1 , L^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^{YN} определены согласно п. 1, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-

гексаен-2,2,13-триона,

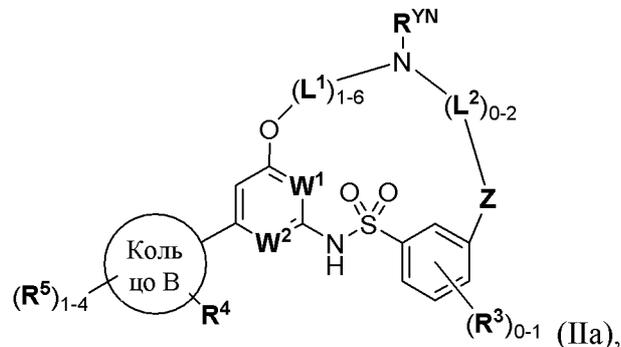
(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

3. Соединение формулы IIIa:



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **КОЛЬЦО В**, W¹, W², Z, L¹, L², R³, R⁴, R⁵ и R^{YN} определены согласно п. 1, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

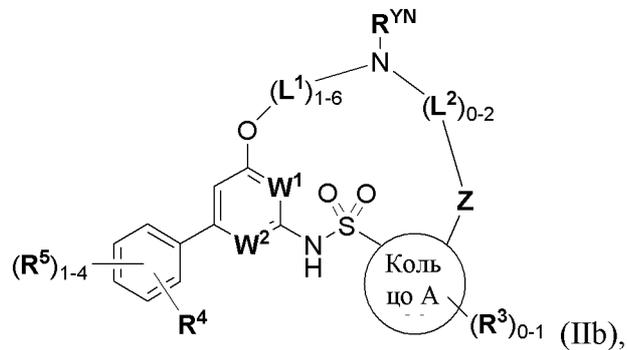
(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2λ⁶-тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-

{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

4. Соединение формулы IIb:



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **КОЛЬЦО А**, **W¹**, **W²**, **Z**, **L¹**, **L²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵** и **R^{YN}** определены согласно п. 1, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

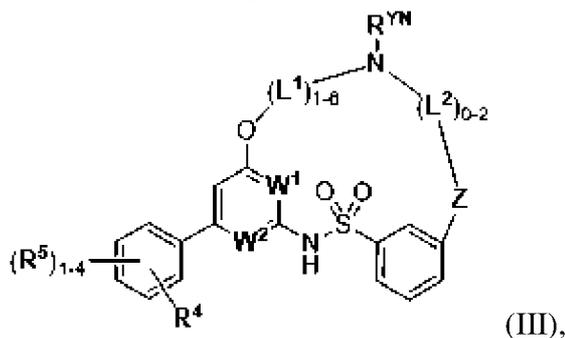
(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

5. Соединение формулы III:



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или

фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где W^1 , W^2 , Z , L^1 , L^2 , R^4 , R^5 и R^{YN} определены согласно п. 1, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

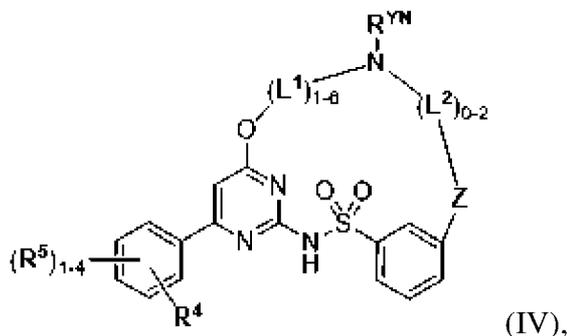
(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

6. Соединение формулы IV:



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где Z , L^1 , L^2 , R^4 , R^5 и R^{YN} определены согласно п. 1, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

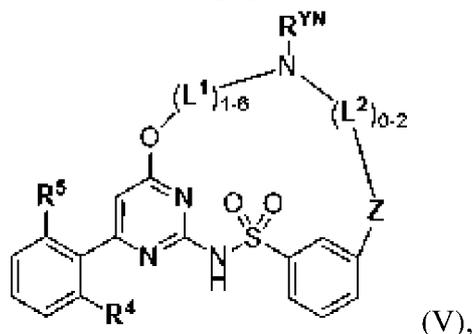
(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-

диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

7. Соединение формулы V:



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **Z**, **L¹**, **L²**, **R⁴**, **R⁵** и **R^{YN}** определены согласно п. 1, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

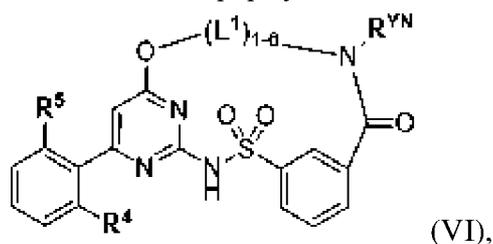
(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

8. Соединение формулы VI:



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **L¹**, **R⁴**,

R^5 и R^{YN} определены согласно п. 1, при условии, что соединение не выбрано из:

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона,

(11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она,

(11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она, и

(11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 λ^6 -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-триона.

9. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-8, выбранное из соединений формулы I, Ia, IIa, IIb, III, IV, V и VI, их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

10. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-8, выбранное из соединений 1-474 (таблицы 8, 9, 10, 11), соединений 475-506 (таблица 7), соединений 507 и 508 (таблица 12), их дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-10 и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11, дополнительно содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов.

13. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-10 или фармацевтической композиции по пп. 11 или 12.

14. Способ по п. 13, дополнительно включающий введение пациенту одного или более дополнительных терапевтических агентов до, одновременно с или после соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-10 или фармацевтической композиции по пп. 11 или 12.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что указанные один или более

дополнительных терапевтических агентов представляют собой соединение, выбранное из тезакафтора, ивакафтора, дейтивакафтора, лумакафтора и их фармацевтически приемлемых солей.

16. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-10 или фармацевтическая композиция по пп. 11 или 12 для применения для лечения муковисцидоза.

17. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-10 или фармацевтическая композиция по пп. 11 или 12 для применения для получения лекарственного средства для лечения муковисцидоза.

По доверенности