

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046014**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.01.31**

(21) Номер заявки  
**202192704**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.04.02**

(51) Int. Cl. *A61P 11/00* (2006.01)  
*C07D 239/69* (2006.01)  
*C07D 515/08* (2006.01)

---



---

(54) **СРЕДСТВА, МОДУЛИРУЮЩИЕ РЕГУЛЯТОР ТРАНСМЕМБРАННОЙ  
ПРОВОДИМОСТИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ**

---

(31) **62/828,699**

(32) **2019.04.03**

(33) **US**

(43) **2021.12.23**

(86) **PCT/US2020/026331**

(87) **WO 2020/206080 2020.10.08**

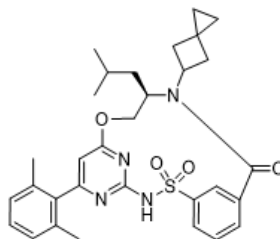
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

(56) WO-A1-2019018395  
WO-A1-2018107100  
WO-A1-2018064632  
WO-A1-2017173274  
WO-A1-2016057572

(72) Изобретатель:  
**Абела Александр Расселл, Абрахам  
Санни, Андерсон Кори Дон, Арумугам  
Виджаялакми, Чау Жаклин, Клеменс  
Джереми, Кливленд Томас, Дуайт  
Тимоти А., Фриман Брайан А. (US),  
Груотенхейс Питер (умер), Адида Руа  
Сара Сабина, Исихара Йосихиро,  
Кренитски Пол, Маккартни Джейсон,  
Мелилло Вито, Миллер Марк Томас,  
Силина Алина, Ю Джонни, Чжоу  
Цзинлань (US)**

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

(57) В изобретении раскрыты соединение I, дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеперечисленных. Также раскрыты способы лечения муковисцидоза с помощью этих соединений.



(I)

**B1****046014****046014****B1**

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США №62/828699, поданной 3 апреля 2019 г., содержание которой включено посредством ссылки в ее полном объеме.

В настоящем изобретении предусмотрены модуляторы регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), фармацевтические композиции, содержащие эти модуляторы, способы лечения муковисцидоза (CF) и нарушений, опосредованных CFTR, включающие введение модуляторов, а также способы получения модуляторов.

CF представляет собой рецессивное генетическое заболевание, которым страдают примерно 70000 детей и взрослых во всем мире. Несмотря на прогресс в лечении CF, способа излечения не существует.

У пациентов с CF мутации CFTR, эндогенно экспрессируемого в эпителии респираторного тракта, приводят к снижению апикальной секреции анионов, вызывая дисбаланс в транспорте ионов и жидкостей. Возникающее в результате снижение транспорта анионов способствует усиленному накоплению слизи в легких и сопутствующим микробным инфекциям, которые в конечном итоге вызывают смерть пациентов с CF. В дополнение к респираторным заболеваниям пациенты с CF обычно страдают от желудочно-кишечных проблем и недостаточности поджелудочной железы, которые, если их оставить без лечения, приводят к смерти. Кроме того, большинство мужчин с CF являются бесплодными, а у женщин с CF фертильность снижена.

Анализ последовательности гена CFTR выявил 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 сегодняшний день идентифицировано более чем 2000 мутаций в гене CF. Мутации CF перечислены в "Базе данных мутаций при муковисцидозе", находящейся по адресу <http://www.genet.sickkids.on.ca/app>, которая включена в данный документ посредством ссылки в ее полном объеме. Наиболее распространенной мутацией, вызывающей заболевание, является делеция фенилаланина в положении 508 аминокислотной последовательности CFTR, которую обычно называют мутацией F508del. Эта мутация встречается в примерно 90% случаев муковисцидоза и ассоциирована с тяжелым заболеванием.

Делеция остатка 508 в CFTR препятствует укладке синтезируемого белка надлежащим образом. Это приводит в результате к неспособности мутантного белка выходить из эндоплазматического ретикулума (ER) и перемещаться к плазматической мембране. В результате число каналов CFTR для транспорта анионов, присутствующих в мембране, намного меньше, чем наблюдается в клетках, экспрессирующих CFTR дикого типа, т. е. CFTR, не имеющий мутаций. Помимо нарушения миграции веществ, мутация приводит в результате к дефектам воротного механизма ионных каналов. Уменьшенное число каналов в мембране и дефекты воротного механизма ионных каналов в совокупности приводят к снижению транспорта анионов и жидкости через эпителий. (Quinton P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Каналы, которые являются дефектными из-за мутации F508del, все еще функциональны, хотя и менее функциональны, чем каналы CFTR дикого типа. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). В дополнение к F508del, другие мутации в CFTR, вызывающие заболевание, которые приводят в результате к дефектам миграции веществ, синтеза и/или воротного механизма ионных каналов, могут подвергаться активации или деактивации с изменением секреции анионов и модификацией прогрессирования и/или тяжести заболевания.

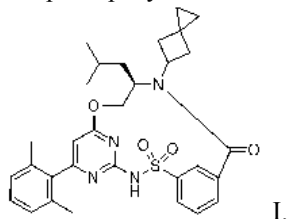
CFTR представляет собой cAMP/АТФ-опосредованный анионный канал, который экспрессируется в различных типах клеток, включая абсорбирующие и секреторные клетки эпителия, где он регулирует поток анионов через мембрану, а также активность других ионных каналов и белков. В эпителиальных клетках нормальное функционирование CFTR имеет решающее значение для поддержания транспорта электролитов по всему телу, включая ткани респираторного и пищеварительного тракта. CFTR состоит из примерно 1480 аминокислот, которые кодируют белок, состоящий из tandemного повтора трансмембранных доменов, каждый из которых содержит шесть трансмембранных спиралей и нуклеотидсвязывающий домен. Два трансмембранных домена связаны большим полярным регуляторным (R)-доменом с многими сайтами фосфорилирования, которые регулируют активность каналов и миграцию веществ в клетках.

Транспорт хлоридов происходит за счет скоординированной активности ENaC и CFTR, присутствующих на апикальной мембране, а также  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  АТФазного насоса и каналов  $\text{Cl}^-$ , экспрессируемых на базолатеральной поверхности клетки. Вторичный активный транспорт хлорида с люминальной стороны приводит в результате к накоплению внутриклеточного хлорида, который затем может пассивно покинуть клетку через каналы  $\text{Cl}^-$ , что приводит к векторному транспорту. Расположение котранспортера  $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  АТФазного насоса и каналов  $\text{K}^+$  базолатеральной мембраны на базолатеральной поверхности и CFTR на люминальной стороне координирует секрецию хлорида через CFTR на люминальной стороне. Поскольку вода, вероятно, никогда сама не переносится активно, ее поток через эпителий зависит от незначительных трансэпителиальных осмотических градиентов, создаваемых основным потоком натрия и хлорида.

Недавно был идентифицирован ряд соединений, модулирующих CFTR. Однако все еще необходимы соединения, которые способны лечить или уменьшать тяжесть CF и других заболеваний, опосредованных CFTR, и особенно более тяжелых форм этих заболеваний.

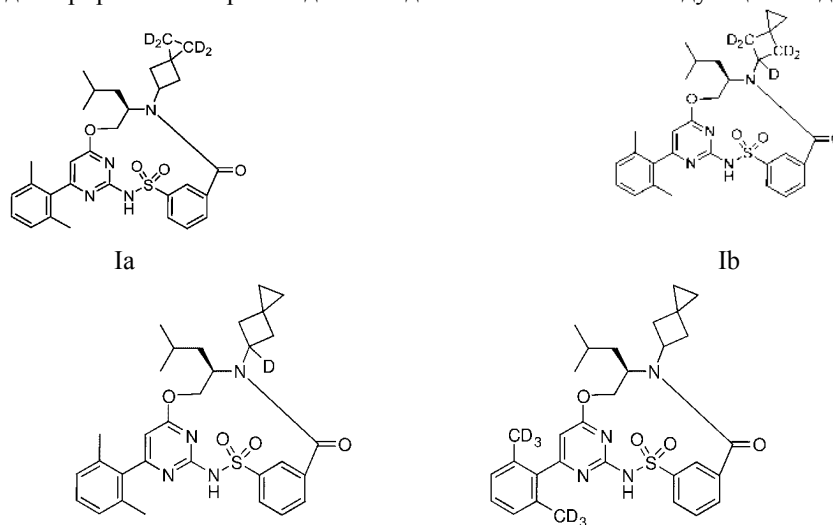
Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено модулирующее CFTR соединение (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нанодека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (соединение I) и его фармацевтически приемлемые соли и дейтерированные производные. Другим названием для соединения I является (R)-1<sup>6</sup>-(2,6-диметилфенил)-7-изобутил-6-(спиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-3-тиа-2,6-диаза-1(2,4)пиримидин-4(1,3)бензолациклононафан-5-он-3,3-диоксид.

Соединение I можно изобразить как характеризующееся следующей структурой:



I.

Типичные дейтерированные производные соединения I включают следующие соединения:



Ia

Ib

Ic

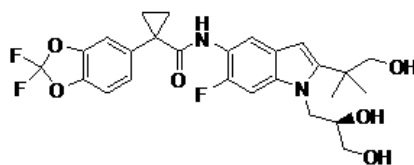
и

Id.

Типичные соли соединения I и дейтерированные производные соединения I включают калиевые соли, натриевые соли и кальциевые соли.

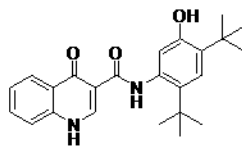
В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно из соединения I, дейтерированных производных соединения I и фармацевтически приемлемых солей соединения I или его дейтерированных производных. В некоторых вариантах осуществления композиции могут дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент и/или по меньшей мере один носитель. Также раскрыты способы лечения заболевания CF, опосредованного CFTR, включающие введение по меньшей мере одного из соединения I, дейтерированных производных соединения I и фармацевтически приемлемых солей соединения I или его дейтерированных производных. В некоторых вариантах осуществления способ может необязательно включать введение одного или более дополнительных(дополнительных) активного(активных) фармацевтического(фармацевтических) ингредиента(ингредиентов). В некоторых вариантах осуществления дополнительный(дополнительные) активный(активные) фармацевтический(фармацевтические) ингредиент(ингредиенты) представляет(представляют) собой модулятор CFTR. В некоторых вариантах осуществления модулятор CFTR выбран из стимуляторов CFTR и корректоров CFTR.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы лечения заболевания CF, опосредованного CFTR, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного из соединения I, дейтерированных производных соединения I и фармацевтически приемлемых солей соединения I или его дейтерированных производных в комбинации с одним или более соединениями, выбранными из (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидрокси-пропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксиамида (соединения II):



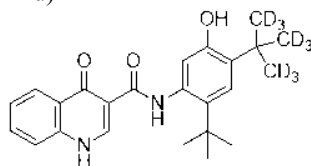
II

N-[2,4-бис(1,1-Диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамид (соединения III):



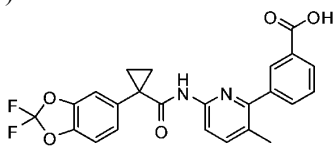
III

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 (соединения III-d)



III-d

и 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойной кислоты (соединения IV)



IV

а также фармацевтически приемлемых солей соединений II, III, III-d и IV.

#### Определения

Как используется в данном документе, "дейтерированное производное" соединения I относится к соединению с той же химической структурой, что и у соединения I, но с одним или более атомами водорода, замененными атомом дейтерия.

Используемый в данном документе термин "мутации" может относиться к мутациям в гене CFTR или белке CFTR. "Мутация гена CFTR" относится к мутации в гене CFTR, а "мутация белка CFTR" относится к мутации в белке CFTR. В общем, генетические дефект, или мутация, или замена нуклеотидов в гене приводят в результате к мутации в белке CFTR, образуемому в результате трансляции из этого гена, или к сдвигу(сдвигам) рамки считывания.

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

Как используется в данном документе, пациент, который является "гомозиготным" по конкретной генной мутации, имеет одну и ту же мутацию в обоих аллелях.

Как используется в данном документе, пациент, который является "гетерозиготным" по конкретной генной мутации, имеет эту мутацию в одном аллеле и другую мутацию в другом аллеле.

Используемый в данном документе термин "модулятор" относится к соединению, которое повышает активность биологического соединения, такого как белок. Например, модулятор CFTR представляет собой соединение, которое повышает активность CFTR. Повышение активности под действием модулятора CFTR охватывает без ограничения соединения, которые корректируют, стимулируют, стабилизируют и/или усиливают функцию CFTR.

Используемый в данном документе термин "корректор CFTR" относится к соединению, которое облегчает процессинг и миграцию CFTR для увеличения количества CFTR на клеточной поверхности. Соединения I, II и IV и их фармацевтически приемлемые соли и дейтерированные производные представляют собой корректоры CFTR.

Используемый в данном документе термин "стимулятор CFTR" относится к соединению, которое увеличивает активность канала белка CFTR, расположенного на клеточной поверхности, что приводит в результате к усилению транспорта ионов. Соединения III и III-d являются стимуляторами CFTR.

Используемые в данном документе термины "активный фармацевтический ингредиент" или "API" относятся к биологически активному соединению.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солевой форме соединения по настоящему изобретению, где соль является нетоксичной.

Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны из уровня техники. Например, S. M. Berge, et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Подходящими фармацевтически приемлемыми солями являются раскрытые, например, в S. M. Berge, et al. J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Например, в табл. 1 указанной статьи представлены приведенные ниже фармацевтически приемлемые соли.

Таблица 1. Фармацевтически приемлемые соли

|                    |                  |                  |
|--------------------|------------------|------------------|
| Ацетат             | Йодид            | Бензатиновая     |
| Бензолсульфонат    | Изетионат        | Хлорпрокаиновая  |
| Бензоат            | Лактат           | Холиновая        |
| Бикарбонат         | Лактобионат      | Диэтаноламиновая |
| Битартрат          | Малат            | Этилендиаминовая |
| Бромид             | Малеат           | Меглюминовая     |
| Эдетат кальция     | Манделат         | Прокаиновая      |
| Камзилат           | Мезилат          | Алюминиевая      |
| Карбонат           | Метилбромид      | Кальциевая       |
| Хлорид             | Метилнитрат      | Литиевая         |
| Цитрат             | Метилсульфат     | Магниева         |
| Дигидрохлорид      | Муцинат          | Калиевая         |
| Эдетат             | Напсилат         | Натриевая        |
| Эдизилат           | Нитрат           | Цинковая         |
| Эстолат            | Памоат (эмбонат) |                  |
| Эзилат             | Пантотенат       |                  |
| Фумарат            | Фосфат/дифосфат  |                  |
| Глюцептат          | Полигалактуронат |                  |
| Глюконат           | Салицилат        |                  |
| Глутамат           | Стеарат          |                  |
| Гликолилларсанилат | Основной ацетат  |                  |
| Гексилрезорцинат   | Сукцинат         |                  |
| Гидрааминовая      | Сульфат          |                  |
| Гидробромид        | Таннат           |                  |
| Гидрохлорид        | Тартрат          |                  |
| Гидроксинафтоат    | Теоклат          |                  |
|                    | Триэтиодид       |                  |

Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей, полученных из подходящих кислот, включают: соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота или перхлорная кислота; соли, образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота; и соли, образованные с использованием других способов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли, представляющие собой адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 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. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей, полученных из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочно-земельных металлов, аммония и  $N^+(C_1\text{-далкил})_4$ . В настоящем изобретении также рассматривается кватернизация любых групп, содержащих основной азот, в соединениях, раскрытых в данном 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, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Другие подходящие неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают безилатные и глюкозаминовые соли.

Используемый в данном документе термин "аморфный" относится к твердому материалу,

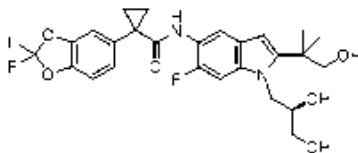
характеризующемуся отсутствием дальнего порядка в положении его молекул. В целом, аморфные твердые вещества представляют собой переохлажденные жидкости, в которых молекулы расположены случайным образом так, что отсутствует четко определенная организация, например молекулярная упаковка, и отсутствует дальний порядок. Аморфные твердые вещества обычно изотропны, т.е. проявляют одинаковые свойства во всех направлениях и не имеют определенных точек плавления. Например, аморфный материал представляет собой твердый материал, характеризующийся отсутствием четкого(четких) характеристического(характеристических) пика(пиков) кристаллических веществ на его диаграмме рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) (т.е. не является кристаллическим, как определено с помощью XRPD). Вместо этого на его диаграмме XRPD появляются один или несколько широких пиков (например, гало). Широкие пики являются характерными для аморфного твердого вещества. См. US 2004/0006237 для сравнения XRPD аморфного материала и кристаллического материала.

Термины "пациент" и "субъект" используются взаимозаменяемо и относятся к животному, в том числе людям.

Термины "эффективная доза" и "эффективное количество" используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к такому количеству соединения, которое обеспечивает требуемый эффект, для которого его вводят (например, облегчение CF или симптома CF или уменьшение тяжести CF или симптома CF). Точное количество эффективной дозы будет зависеть от цели лечения и будет устанавливаться специалистом в данной области с использованием известных методик (см., например, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

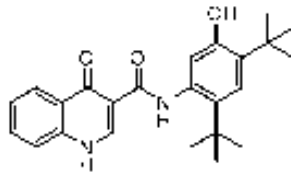
Используемые в данном документе термины "лечение", "осуществление лечения" и т.п. обычно означают облегчение CF или его симптомов, или уменьшение тяжести CF или его симптомов, или задержку начала проявления CF или его симптомов у субъекта. Используемый в данном документе термин "лечение" включает без ограничения следующее: увеличение роста субъекта, увеличение набора веса, уменьшение содержания слизи в легких, улучшение функции поджелудочной железы и/или печени, уменьшение выраженности инфекций дыхательных путей и/или уменьшение выраженности кашля или одышки. Облегчение или уменьшение тяжести любого из таких симптомов можно легко оценить в соответствии со стандартными способами и методиками, известными из уровня техники.

Используемый в данном документе термин "в комбинации с", в случае если он относится к двум или более соединениям, средствам или дополнительным активным фармацевтическим ингредиентам, означает введение пациенту двух или более соединений, средств или активных фармацевтических ингредиентов друг перед другом, одновременно или друг после друга. В некоторых вариантах осуществления в способах по настоящему изобретению используется введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединения I, дейтерированных производных соединения I и фармацевтически приемлемых солей соединения I или его дейтерированных производных, и при этом можно необязательно использовать введение по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединения I:



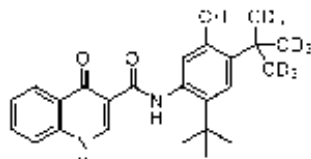
II

соединения III



III

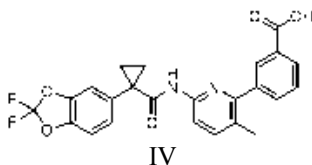
соединения III-d



III-d

и

соединения IV



и фармацевтически приемлемых солей соединений II, III, III-d и IV.

Соединение I, дейтерированные производные соединения I и фармацевтически приемлемые соли соединения I или его дейтерированных производных можно независимо вводить один раз в день, два раза в день или три раза в день, необязательно в комбинации с одним или более из соединений II, III, III-d и IV и их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I, дейтерированных производных соединения I и фармацевтически приемлемых солей соединения I или его дейтерированных производных, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I, дейтерированных производных соединения I и фармацевтически приемлемых солей соединения I или его дейтерированных производных, вводят два раза в день, необязательно в комбинации с одним или более из соединений II, III, III-d, IV и их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных.

Специалист средней квалификации в данной области поймет, что если раскрыто количество "соединения или его фармацевтически приемлемой соли", то количество соединения в форме фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, эквивалентное концентрации соединения в форме свободного основания. Следует отметить, что раскрытые количества соединений или их фармацевтически приемлемых солей в данном документе приведены из расчета по их форме свободного основания. Например, "10 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединения I и его фармацевтически приемлемых солей" включает 10 мг соединения I и концентрацию фармацевтически приемлемой соли соединения I, эквивалентную 10 мг соединения I.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I, дейтерированных производных соединения I и фармацевтически приемлемых солей соединения I или его дейтерированных производных, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения II, дейтерированных производных соединения II или фармацевтически приемлемых солей соединения II или его дейтерированных производных.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I, дейтерированных производных соединения I и фармацевтически приемлемых солей соединения I или его дейтерированных производных, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения III, дейтерированных производных соединения III и фармацевтически приемлемых солей соединения III или его дейтерированных производных. В некоторых вариантах осуществления дейтерированное производное соединения III представляет собой соединение III-d.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I, дейтерированных производных соединения I и фармацевтически приемлемых солей соединения I или его дейтерированных производных, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения IV, дейтерированных производных соединения IV и фармацевтически приемлемых солей соединения IV или его дейтерированных производных.

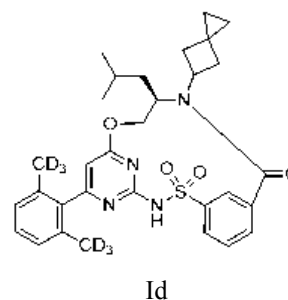
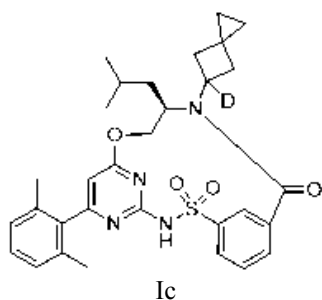
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I, дейтерированных производных соединения I и фармацевтически приемлемых солей соединения I или его дейтерированных производных, вводят в комбинации с соединением II или его фармацевтически приемлемой солью или дейтерированным производным и по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения III, дейтерированных производных соединения III или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления дейтерированное производное соединения III представляет собой соединение III-d.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I и фармацевтически приемлемых солей соединения I или его дейтерированных производных, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения III, дейтерированных производных соединения III и их фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения IV, дейтерированных производных соединения IV и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления дейтерированное производное соединения III представляет собой соединение III-d.

Любое из соединения I, дейтерированных производных соединения I и фармацевтически приемлемых солей соединения I или его дейтерированных производных вместе с одним или более из соединений II, III, III-d и IV и их дейтерированных производных и их фармацевтически приемлемых солей можно объединять в одной фармацевтической композиции или отдельных фармацевтических композициях. Такие фармацевтические композиции можно вводить один раз в день или несколько раз в







В некоторых вариантах осуществления дейтерированное производное соединения I представляет собой соединение Ia или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления дейтерированное производное соединения I представляет собой соединение Ib или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления дейтерированное производное соединения I представляет собой соединение Ic или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления дейтерированное производное соединения I представляет собой соединение Id или его фармацевтически приемлемую соль.

Любой из описанных выше вариантов осуществления может содержать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой модулятор CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой корректор CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой стимулятор CFTR.

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

Как описано выше, фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, могут содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из вспомогательных средств и сред-носителей. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, используемый в данном документе, включает все возможные растворители, разбавители, другие жидкие среды-носители, добавки для образования дисперсии, добавки для образования суспензии, поверхностно-активные средства, изотонические средства, загустители, эмульгирующие средства, консерванты, твердые связующие и смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, разрыхлители и наполнители, которые подходят для конкретной требуемой лекарственной формы. В Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia и Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, раскрыты различные носители, используемые при составлении фармацевтических композиций, а также известные методики для их получения. За исключением случаев, когда любой традиционный носитель является несовместимым с соединениями по настоящему изобретению, как, например, ввиду обеспечения любого нежелательного биологического эффекта или иного взаимодействия пагубным образом с любым(любыми) другим(другими) компонентом(компонентами) фармацевтической композиции, его применение предусмотрено в пределах объема настоящего изобретения. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей включают без ограничения 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 жирных кислот растительного происхождения, воду, соли и электролиты (такие как сульфат протамина, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия и соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, ланолин, сахара (такие как лактоза, глюкоза и сахароза), виды крахмала (такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал), целлюлозу и ее производные (такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза), порошкообразный 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 средства (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 стеарат магния), поверхностно-активные вещества (такие как лаурилсульфат натрия), красящие средства, антиадгезивы, средства для нанесения покрытия, подсластители,

вкусоароматические средства, ароматизирующие средства, консерванты и антиоксиданты.

Также будет принято во внимание, что фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, включая фармацевтическую композицию, содержащую любую из описанных ранее комбинаций, можно использовать в комбинированной терапии; а именно композиции можно вводить одновременно по меньшей мере с одним активным фармацевтическим ингредиентом или медицинской процедурой, перед ними или после них. Для лечения CF можно применять фармацевтические композиции, содержащие соединение I, дейтерированные производные соединения I и фармацевтически приемлемые соли соединения I или его дейтерированных производных, необязательно включая любую из описанных выше комбинаций.

Любые подходящие фармацевтические композиции, известные из уровня техники, можно использовать для соединения I, дейтерированных производных соединения I и фармацевтически приемлемых солей соединения I или его дейтерированных производных, соединения II, соединения III, соединения III-d, соединения IV и их фармацевтически приемлемых солей. Некоторые типичные фармацевтические композиции для соединения II и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2011/119984, WO 2014/014841 и WO 2015/160787, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Некоторые типичные фармацевтические композиции для соединения III и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731 и WO 2013/130669, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Некоторые типичные фармацевтические композиции для соединения III-d и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2017/053455 и WO 2018/080591. Некоторые типичные фармацевтические композиции для соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2010/037066, WO 2011/127241, WO 2013/112804 и WO 2014/071122, все из которых включены в данный документ посредством ссылки.

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

Эти комбинации пригодны для лечения CF, вызванного мутацией в гене CFTR.

Мутация CFTR может повлиять на количество CFTR, т.е. число каналов CFTR на поверхности клетки, или она может повлиять на функцию CFTR, т.е. функциональную способность каждого канала открываться и транспортировать ионы. Мутации, влияющие на количество CFTR, включают мутации, вызывающие дефекты синтеза (дефект класса I), мутации, вызывающие дефекты процессинга и миграции веществ (дефект класса II), мутации, вызывающие 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 дефектные дефекты воротного механизма ионных каналов (дефект класса III), и мутации, вызывающие дефекты проводимости (дефект класса IV). Некоторые мутации CFTR обладают характеристиками нескольких классов.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения CF у пациента, включающие введение эффективного количества соединения, его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного аналога любого из вышеперечисленных или фармацевтической композиции по настоящему изобретению пациенту, такому как человек, где у пациента имеется CF. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генотип F508del/минимальная функция (MF), генотип F508del/F508del (гомозиготный по мутации F508del), генотип F508del/воротный механизм ионных каналов или генотип F508del/остаточная функция (RF). В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по мутации F508del.

Используемый в данном документе термин «мутации с минимальной функцией (MF)» относится к мутациям гена CFTR, ассоциированным с минимальной функцией CFTR (практически не функционирующим белком CFTR), и включает, например, мутации, ассоциированные с тяжелыми дефектами способности канала CFTR к открыванию и закрыванию (известные как дефекты воротного механизма ионных каналов или «мутации воротного механизма ионных каналов»); мутации, ассоциированные с тяжелыми дефектами процессинга CFTR в клетке и его доставки к поверхности клетки; мутации, ассоциированные с отсутствием (или минимальным уровнем) синтеза CFTR; и мутации, ассоциированные с тяжелыми дефектами проводимости канала.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет мутацию F508del в одном аллеле и мутацию в другом аллеле, выбранную из табл. 2.

Таблица 2. Мутации CFTR

| Мутация |       |       |       |        |
|---------|-------|-------|-------|--------|
| Q2X     | L218X | Q525X | R792X | E1104X |
| S4X     | Q220X | G542X | E822X | W1145X |
| W19X    | Y275X | G550X | W882X | R1158X |
| G27X    | C276X | Q552X | W846X | R1162X |
| Q39X    | Q290X | R553X | Y849X | S1196X |
| W57X    | G330X | E585X | R851X | W1204X |

|                     |            |                 |                        |            |
|---------------------|------------|-----------------|------------------------|------------|
| E60X                | W401X      | G673X           | Q890X                  | L1254X     |
| R75X                | Q414X      | Q685X           | S912X                  | S1255X     |
| L88X                | S434X      | R709X           | Y913X                  | W1282X     |
| E92X                | S466X      | K710X           | Q1042X                 | Q1313X     |
| Q98X                | S489X      | Q715X           | W1089X                 | Q1330X     |
| Y122X               | Q493X      | L732X           | Y1092X                 | E1371X     |
| E193X               | W496X      | R764X           | W1098X                 | Q1382X     |
| W216X               | C524X      | R785X           | R1102X                 | Q1411X     |
| 185+1G→T            | 711+5G→A   | 1717-8G→A       | 2622+1G→A              | 3121-1G→A  |
| 296+1G→A            | 712-1G→T   | 1717-1G→A       | 2790-1G→C              | 3500-2A→G  |
| 296+1G→T            | 1248+1G→A  | 1811+1G→C       | 3040G→C                | 3600+2insT |
| 405+1G→A            | 1249-1G→A  | 1811+1,6т.о.А→G | (G970R)                | 3850-1G→A  |
| 405+3A→C            | 1341+1G→A  | 1811+1643G→T    | 3120G→A                | 4005+1G→A  |
| 406-1G→A            | 1525-2A→G  | 1812-1G→A       | 3120+1G→A              | 4374+1G→T  |
| 621+1G→T            | 1525-1G→A  | 1898+1G→A       | 3121-2A→G              |            |
| 711+1G→T            |            | 1898+1G→C       |                        |            |
| 182delT             | 1078delT   | 1677delTA       | 2711delT               | 3737delA   |
| 306insA             | 1119delA   | 1782delA        | 2732insA               | 3791delC   |
| 306delTAGA          | 1138insG   | 1824delA        | 2869insG               | 3821delT   |
| 365-366insT         | 1154insTC  | 1833delT        | 2896insAG              | 3876delA   |
| 394delTT            | 1161delC   | 2043delG        | 2942insT               | 3878delG   |
| 442delA             | 1213delT   | 2143delT        | 2957delT               | 3905insT   |
| 444delA             | 1259insA   | 2183AA→G        | 3007delG               | 4016insT   |
| 457TAT→G            | 1288insTA  | 2184delA        | 3028delA               | 4021dupT   |
| 541delC             | 1343delG   | 2184insA        | 3171delC               | 4022insT   |
| 574delA             | 1471delA   | 2307insA        | 3171insC               | 4040delA   |
| 663delT             | 1497delGG  | 2347delG        | 3271delGG              | 4279insA   |
| 849delG             | 1548delG   | 2585delT        | 3349insT               | 4326delTC  |
| 935delA             | 1609del CA | 2594delGT       | 3659delC               |            |
| CFTRdele1           |            | CFTRdele16-17b  | 1461ins4               |            |
| CFTRdele2           |            | CFTRdele17a,17b | 1924del7               |            |
| CFTRdele2,3         |            | CFTRdele17a-18  | 2055del9→A             |            |
| CFTRdele2-4         |            | CFTRdele19      | 2105-2117del13insAGAAA |            |
| CFTRdele3-10,14b-16 |            | CFTRdele19-21   | 2372del8               |            |
| CFTRdele4-7         |            | CFTRdele21      | 2721del11              |            |
| CFTRdele4-11        |            | CFTRdele22-24   | 2991del32              |            |
| CFTR50kbdel         |            | CFTRdele22,23   | 3667ins4               |            |
| CFTRdup6b-10        |            | 124del23bp      | 4010del4               |            |
| CFTRdele11          |            | 602del14        | 4209TGTT→AA            |            |
| CFTRdele13,14a      |            | 852del22        |                        |            |
| CFTRdele14b-17b     |            | 991del5         |                        |            |
| A46D                | V520F      | Y569D           | N1303K                 |            |
| G85E                | A559T      | L1065P          |                        |            |
| R347P               | R560T      | R1066C          |                        |            |
| L467P               | R560S      | L1077P          |                        |            |
| I507del             | A561E      | M1101K          |                        |            |

В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в данном документе, пригодны для лечения или снижения тяжести CF у пациентов с определенными генотипами, характеризующимися остаточной активностью CFTR.

В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в данном документе, пригодны для лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения CF у пациентов в пределах определенных клинических фенотипов, например, клинического фенотипа с проявлениями от легких до умеренных, который обычно коррелирует с величиной остаточной активности CFTR на апикальной мембране эпителия. Такие фенотипы включают пациентов, у которых наблюдается недостаточность поджелудочной железы.

В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в данном документе, пригодны для лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения пациентов, у которых диагностированы недостаточность поджелудочной железы, идиопатический панкреатит и врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока или легкое заболевание легких, где у пациента наблюдается остаточная активность CFTR.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу усиления или индуцирования активности анионного канала *in vitro* или *in vivo*, включающему приведение канала в контакт с композицией, раскрытой в данном документе. В некоторых вариантах осуществления анионный канал представляет собой хлорный канал или бикарбонатный канал. В некоторых вариантах осуществления анионный канал представляет собой хлорный канал.

Точное количество необходимой фармацевтической композиции будет варьироваться между субъектами в зависимости от вида, возраста и общего состояния здоровья субъекта, тяжести заболевания, конкретного средства, его режима введения и т.п. Соединения по настоящему изобретению можно составлять в стандартной лекарственной форме для простоты введения и равномерности дозирования. Выражение "стандартная лекарственная форма", используемое в данном документе, относится к физически дискретной единице средства, подходящего для пациента, подлежащего лечению. Однако будет понятно, что общая суточная частота использования соединений и композиций по настоящему изобретению будет определяться лечащим врачом в пределах объема обоснованного врачебного решения. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента или организма будет зависеть от различных факторов, включая нарушение, подлежащее лечению, и тяжесть нарушения; активность конкретного используемого соединения; конкретную используемую композицию; возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; время введения, путь введения и скорость выведения конкретного используемого соединения; длительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или совместно с конкретным используемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в областях медицины.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение также направлено на способы лечения с использованием изотопно меченных производных вышеуказанных соединений, которые имеют такие же структуры, что и раскрытые в данном документе, за исключением того, что один или более атомов в них были заменены атомом или атомами, имеющими атомную массу или массовое число, которые отличаются от атомной массы или массового числа атома, который обычно встречается в природе (изотопно меченными). Примеры изотопов, которые являются коммерчески доступными и подходящими для настоящего изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$  соответственно.

Изотопно меченные соединения и соли можно использовать во многих пригодных способах. Они могут подходить для лекарственных препаратов и/или различных типов анализов, таких как анализы распределения субстрата в тканях. Например, соединения, меченные тритием ( $^3\text{H}$ ) и/или углеродом-14 ( $^{14}\text{C}$ ), особенно пригодны для различных типов анализов, таких как анализы распределения субстрата в тканях, благодаря относительно простому получению и превосходной возможности выявления. Например, соединения, меченные дейтерием ( $^2\text{H}$ ), являются терапевтически пригодными с потенциальными терапевтическими преимуществами по сравнению с соединениями, не меченными  $^2\text{H}$ . В целом, соединения и соли, меченные дейтерием ( $^2\text{H}$ ), могут иметь более высокую метаболическую стабильность по сравнению с соединениями, не меченными изотопами, благодаря описанному ниже кинетическому изотопному эффекту. Более высокая метаболическая стабильность выражается непосредственно в увеличении периода полувыведения *in vivo* или в более низких дозировках, что может быть желательно. Изотопно меченные соединения и соли обычно можно получить с помощью осуществления процедур, раскрытых в схемах синтеза и соответствующем описании, в части примеров и в части получения в настоящем тексте, с заменой реагента, не меченного изотопами, на легкодоступный изотопно меченный реагент.

В некоторых вариантах осуществления изотопно меченные соединения и соли представляют собой соединения, меченные дейтерием (меченные ( $^2\text{H}$ )). В некоторых конкретных вариантах осуществления изотопно меченные соединения и соли являются меченными дейтерием, где один или более атомов водорода в них были заменены дейтерием. В химических структурах дейтерий обозначен как " $^2\text{H}$ " или «D».

Соединения и соли, меченные дейтерием, могут влиять на окислительный метаболизм соединения посредством первичного кинетического изотопного эффекта. Первичный кинетический изотопный эффект представляет собой изменение скорости химической реакции, которое возникает в результате обмена ядрами изотопов, что в свою очередь вызвано изменением энергии основного состояния, необходимой для образования ковалентной связи после этого изотопного обмена. Обмен более тяжелого изотопа обычно приводит в результате к снижению энергии основного состояния химической связи и, таким образом, вызывает уменьшение лимитирующей скорости разрыва связи. Если разрыв связи происходит в седлообразной точке вдоль координаты реакции со множеством продуктов или вблизи нее, то коэффициенты распределения продуктов могут существенно изменяться. Для объяснения: если дейтерий связан с атомом углерода в незаменимом положении, то различия в скорости  $k_{\text{M}}/k_{\text{D}}=2-7$  являются типичными. Для дальнейшего обсуждения см. S. L. Harbeson and R. D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, *Ann. Rep. Med. Chem.* 2011, 46, 403-417 и T.G. Gant "Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug" *J. Med. Chem.* 2014, 57, 3595-3611, соответствующие части которых независимо включены в данный документ посредством ссылки.

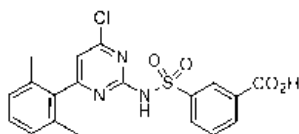
В соединениях по настоящему изобретению подразумевается, что любой атом, конкретно не обозначенный как конкретный изотоп, представляет любой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, то в случае, если положение обозначено конкретно как "H" или "водород", положение понимается как содержащее водород в его распространенном в природе изотопном составе.

Концентрацию изотопа(изотопов) (например, дейтерия), включенного в изотопно меченные соединения и соли по настоящему изобретению, можно определить с помощью коэффициента изотопного обогащения. Термин "коэффициент изотопного обогащения", используемый в данном документе, означает соотношение между изотопным избытком и природной распространенностью указанного изотопа. В некоторых вариантах осуществления, если заместителем в соединении по настоящему изобретению указан дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (включение атомов дейтерия составляет 52,5% в каждом положении обозначенного атома дейтерия), по меньшей мере 4000 (включение атомов дейтерия составляет 60%), по меньшей мере 4500 (включение атомов дейтерия составляет 67,5%), по меньшей мере 5000 (включение атомов дейтерия составляет 75%), по меньшей мере 5500 (включение атомов дейтерия составляет 82,5%), по меньшей мере 6000 (включение атомов дейтерия составляет 90%), по меньшей мере 6333,3 (включение атомов дейтерия составляет 95%), по меньшей мере 6466,7 (включение атомов дейтерия составляет 97%), по меньшей мере 6600 (включение атомов дейтерия составляет 99%) или по меньшей мере 6633,3 (включение атомов дейтерия составляет 99,5%).

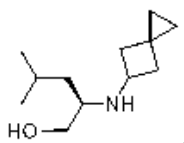
При изыскании и разработке терапевтических средств специалист в данной области пытается оптимизировать фармакокинетические параметры при сохранении требуемых свойств *in vitro*. Разумно предположить, что многие соединения с плохими фармакокинетическими профилями восприимчивы к окислительному метаболизму.

Специалист средней квалификации в данной области поймет, что дейтерирование одного или более метаболически нестабильных положений в соединении или активном метаболите может приводить к улучшению одного или более превосходящих DMPK-свойств с сохранением в то же время биологической активности по сравнению с соответствующими аналогами с водородом. Превосходящее DMPK-свойство или свойства могут оказывать влияние на воздействие, период полувыведения, выведение, метаболизм и/или даже потребности в пище для оптимального поглощения лекарственного препарата. Дейтерирование может также изменять метаболизм в других недейтерированных положениях дейтерированного соединения.

В настоящем изобретении предусмотрен способ получения соединения I, включающий осуществление реакции соединения 8



с соединением 3:



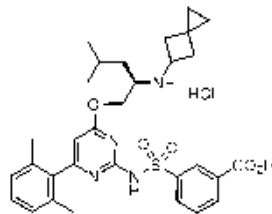
а также основанием и средством для сочетания с получением соединения I.

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой трет-бутоксид натрия.

В некоторых вариантах осуществления средство для сочетания представляет собой НАТУ.

В настоящем изобретении предусмотрен альтернативный способ получения соединения I, включающий:

а) осуществление реакции соединения 8 и соединения 3 с основанием и последующую обработку с помощью HCl с получением соединения 9



и

б) осуществление реакции соединения 9 с основанием и средством для сочетания с получением соединения I.

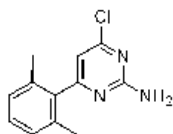
В некоторых вариантах осуществления основание из стадии а) представляет собой трет-бутоксид натрия.

В некоторых вариантах осуществления основание из стадии b) представляет собой триэтиламин.

В некоторых вариантах осуществления средство для сочетания представляет собой НАТУ.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 8, включающий:

a) осуществление реакции соединения 7



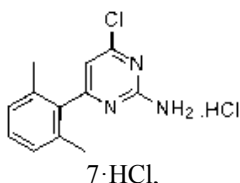
с метил-3-хлорсульфонилбензоатом и первым основанием, последующую обработку вторым основанием с последующей обработкой реакционной смеси кислотой с получением соединения 8.

В некоторых вариантах осуществления первое основание представляет собой трет-амилоксид лития.

В некоторых вариантах осуществления второе основание представляет собой гидроксид натрия.

В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой HCl.

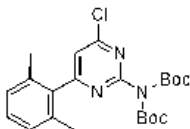
В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 7, включающий обработку соединения 7·HCl



основанием с получением соединения 7.

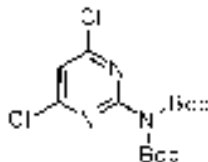
В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидроксид натрия.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 7·HCl, включающий осуществление реакции соединения 6



с HCl с получением соединения 7·HCl.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ получения соединения 6, включающий осуществление реакции соединения 5

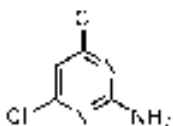


с 2,6-диметилфенилбороновой кислотой, катализатором на основе переходного металла и основанием с получением соединения 6.

В некоторых вариантах осуществления катализатор на основе переходного металла представляет собой Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат цезия.

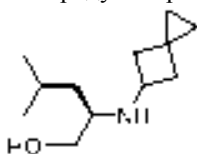
В настоящем изобретении также предусмотрен способ получения соединения 5, включающий осуществление реакции соединения 4



с WO<sub>2</sub>O и основанием с получением соединения 5.

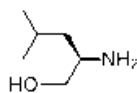
В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой DMAP.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 3:

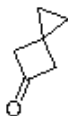


включающий:

a) осуществление реакции соединения 1



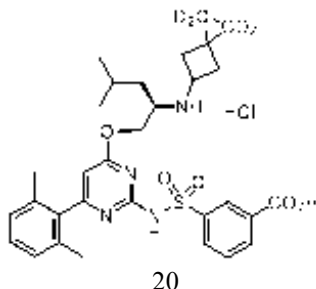
с соединением 2



и восстановителем с получением соединения 3.

В некоторых вариантах осуществления восстановитель представляет собой  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ .

В настоящем изобретении предусмотрен способ получения соединения Ia, включающий осуществление реакции соединения 20



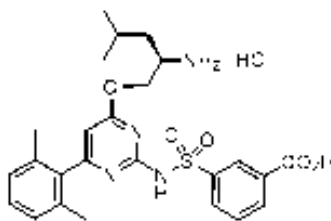
20

с основанием и средством для сочетания с получением соединения Ia.

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой DIEA.

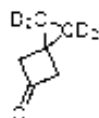
В некоторых вариантах осуществления средство для сочетания представляет собой HATU.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 20, включающий осуществление реакции соединения 19



19

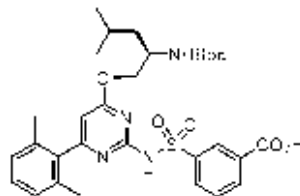
и соединения 17



с восстановителем с получением соединения 20.

В некоторых вариантах осуществления восстановитель представляет собой  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ .

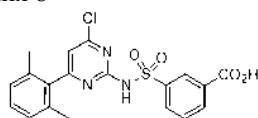
В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 19, включающий осуществление реакции соединения 18



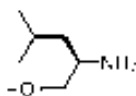
с HCl с получением соединения 19.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 18, включающий:

а) осуществление реакции соединения 8



с соединением 1

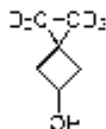


и основанием и

b) осуществление реакции продукта стадии а) с  $\text{Vos}_2\text{O}$  с получением соединения 18.

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой трет-бутоксид натрия.

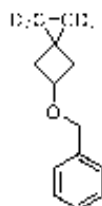
В настоящем изобретении предусмотрен способ получения соединения 17, включающий осуществление реакции соединения 16



с окислителем с получением соединения 17.

В некоторых вариантах осуществления окислитель представляет собой комплекс  $\text{CrO}_3$ /пиридин.

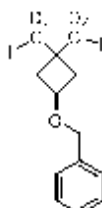
В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 16, включающий осуществление реакции соединения 15



с  $\text{H}_2$  и катализатором на основе переходного металла с получением соединения 16.

В некоторых вариантах осуществления катализатор на основе переходного металла представляет собой палладий на угле.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 15, включающий осуществление реакции соединения 14

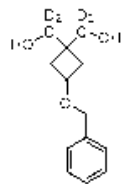


с восстановителем с получением соединения 15.

В некоторых вариантах осуществления восстановитель представляет собой  $\text{Zn}$ .

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 14, включающий:

a) осуществление реакции соединения 13



13,

с сульфонилхлоридом и основанием и

b) осуществление реакции продукта стадии а) с источником йодида с получением соединения 14.

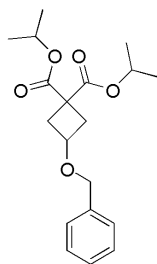
В некоторых вариантах осуществления сульфонилхлорид представляет собой метансульфонилхлорид.

В некоторых вариантах осуществления источник йодида представляет собой йодид натрия.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 13, включающий осуществление реакции соединения 12:



046014

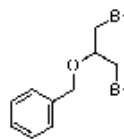


12,

с восстановителем с получением соединения 13.

В некоторых вариантах осуществления восстановитель представляет собой  $\text{LiAlD}_4$ .

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 12, включающий осуществление реакции соединения 11



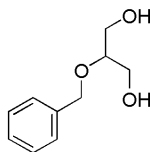
11,

с диалкилмалонатом и основанием с получением соединения 12.

В некоторых вариантах осуществления диалкилмалонат представляет собой диизопропилпропандиоат.

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидрид натрия.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 11, включающий превращение соединения 10

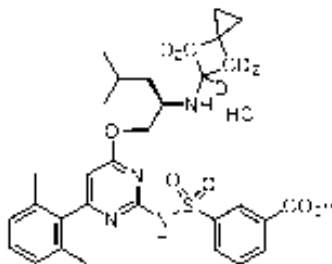


10,

в соединение 11.

В некоторых вариантах осуществления превращение соединения 10 в соединение 11 осуществляют с помощью  $\text{CBr}_4$  и  $\text{PPh}_3$ .

В настоящем изобретении предусмотрен способ получения соединения 1b, включающий осуществление реакции соединения 22



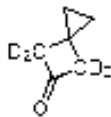
22,

с основанием и средством для сочетания с получением соединения 1b.

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой DIEA.

В некоторых вариантах осуществления средство для сочетания представляет собой HATU.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 22, включающий осуществление реакции соединения 19 с соединением 21



21,

и восстановителем с получением соединения 22.

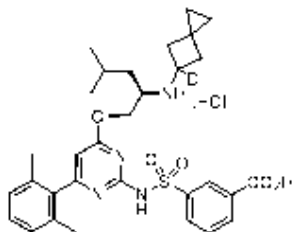
В некоторых вариантах осуществления восстановитель представляет собой  $\text{NaBD}_3\text{CN}$ .

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 21, включающий осуществление реакции соединения 2 с основанием и источником дейтерия с получением соединения 21.

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат калия.

В некоторых вариантах осуществления источник дейтерия представляет собой  $D_2O$ .

В настоящем изобретении предусмотрен способ получения соединения 1с, включающий осуществление реакции соединения 23



23,

с основанием и средством для сочетания с получением соединения 1с.

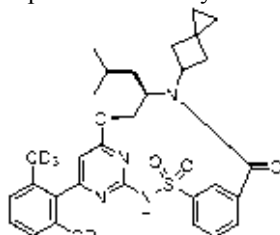
В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой DIEA.

В некоторых вариантах осуществления средство для сочетания представляет собой HATU.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 23, включающий осуществление реакции соединения 19 с соединением 2 и восстановителем с получением соединения 23.

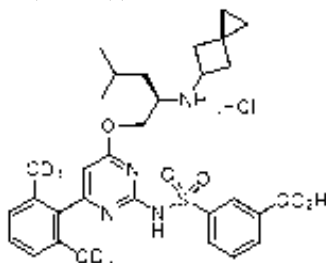
В некоторых вариантах осуществления восстановитель представляет собой  $NaBD_3CN$ .

В настоящем изобретении предусмотрен способ получения соединения 1d



1d,

включающий осуществление реакции соединения 35



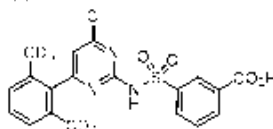
35,

с основанием и средством для сочетания с получением соединения 1d.

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой DIEA.

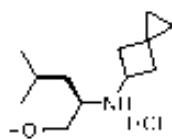
В некоторых вариантах осуществления средство для сочетания представляет собой COMU.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 35, включающий осуществление реакции соединения 34



34,

с соединением 3·HCl:

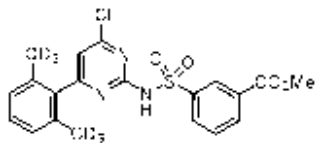


3·HCl,

и основанием с получением соединения 35.

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой трет-бутоксид натрия.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 34, включающий осуществление реакции соединения 33

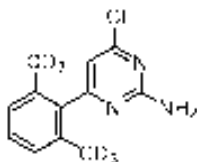


33,

с основанием с получением соединения 34.

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидроксид натрия.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 33, включающий осуществление реакции соединения 32

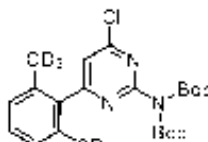


32,

с метил-3-хлорсульфонилбензоатом и основанием с получением соединения 33.

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой трет-амилоксид лития.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 32, включающий осуществление реакции соединения 31

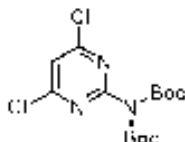


31,

с кислотой с получением соединения 32.

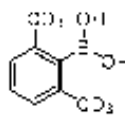
В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой HCl.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 31, включающий осуществление реакции соединения 5



5,

с соединением 30



30,

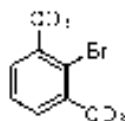
и катализатором на основе переходного металла и основанием с получением соединения 31.

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат цезия.

В некоторых вариантах осуществления катализатор на основе переходного металла представляет собой Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения 30, включающий:

а) превращение соединения 29



29,

в производное йодида арилмагния,

б) осуществление реакции продукта стадии а) с триалкилборатом и

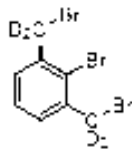
с) осуществление реакции продукта стадии б) с кислотой с получением соединения 30.

В некоторых вариантах осуществления стадию а) осуществляют с помощью Mg и I<sub>2</sub>.

В некоторых вариантах осуществления триалкилборат представляет собой триметилборат.

В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой HCl.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 29, включающий осуществление реакции соединения 28

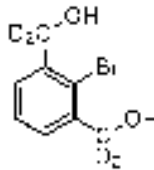


28

с восстановителем с получением соединения 29.

В некоторых вариантах осуществления восстановитель представляет собой LiAlD<sub>4</sub>.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 28, включающий превращение соединения 27

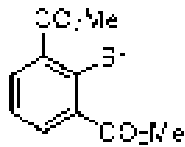


27

в соединение 28.

В некоторых вариантах осуществления превращение соединения 27 в соединение 28 осуществляют с помощью CBr<sub>4</sub> и PPh<sub>3</sub>.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 27, включающий осуществление реакции соединения 26

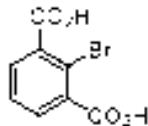


26

с восстановителем с получением соединения 27.

В некоторых вариантах осуществления восстановитель представляет собой LiAlD<sub>4</sub>.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 26, включающий осуществление реакции соединения 25



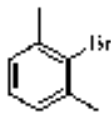
25

с основанием и алкилирующим средством с получением соединения 26.

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат калия.

В некоторых вариантах осуществления алкилирующее средство представляет собой йодметан.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 25, включающий осуществление реакции соединения 24



24

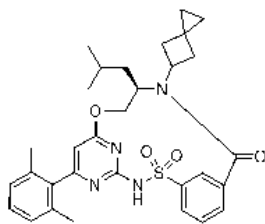
с окислителем с получением соединения 25.

В некоторых вариантах осуществления окислитель представляет собой перманганат калия.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 3·HCl, включающий обработку соединения 3 с помощью HCl с получением соединения 3·HCl.

Типичные варианты осуществления настоящего изобретения включают:

1. Соединение, выбранное из соединения I

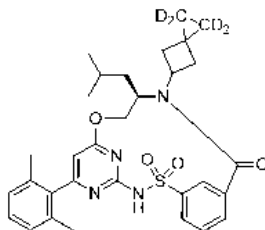


I

дейтерированных производных соединения I и их фармацевтически приемлемых солей.

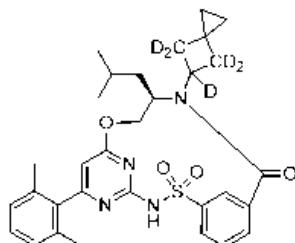
2. Соединение согласно варианту осуществления 1, где соединение представляет собой соединение I.

3. Соединение согласно варианту осуществления 1, где дейтерированное производное соединения I выбрано из соединения Ia



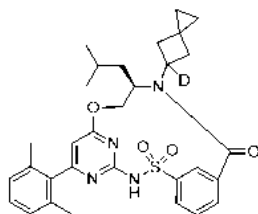
Ia,

соединения Ib



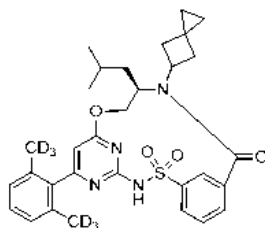
Ib,

соединения Ic



Ic,

соединения Id



Id,

и их фармацевтически приемлемых солей.

4. Соединение согласно вариантам осуществления 1 или 2, где соединение представляет собой калиевую соль.

5. Соединение согласно вариантам осуществления 1 или 2, где соединение представляет собой натриевую соль.

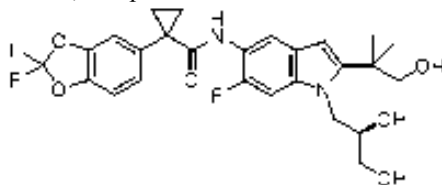
6. Соединение согласно вариантам осуществления 1 или 2, где соединение представляет собой кальциевую соль.

7. Способ лечения нарушения, опосредованного CFTR, включающий введение эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-6 пациенту, нуждающемуся в этом.

8. Способ согласно варианту осуществления 7, где нарушение, опосредованное CFTR, представляет собой CF.

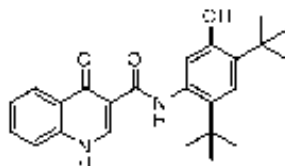
9. Способ согласно варианту осуществления 7, где соединение представляет собой соединение I или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Способ согласно любому из вариантов осуществления 7-9, дополнительно включающий введение одного или более соединений, выбранных из соединения II



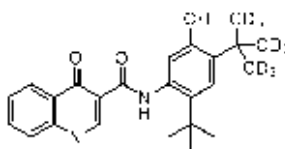
II,

соединения III



III,

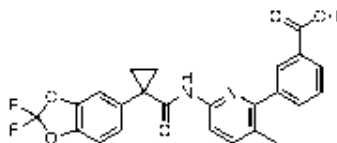
соединения III-d



III-d,

и

соединения IV



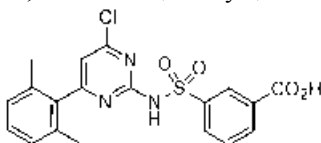
IV,

и фармацевтически приемлемых солей соединений II, III, III-d и IV.

11. Способ согласно варианту осуществления 10, включающий введение соединения I и соединения III или соединения III-d.

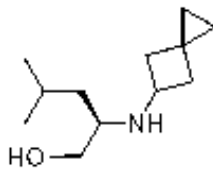
12. Способ согласно варианту осуществления 10, включающий введение соединения I, соединения II и соединения III или соединения III-d.

13. Способ получения соединения I, включающий осуществление реакции соединения 8



8,

с соединением 3

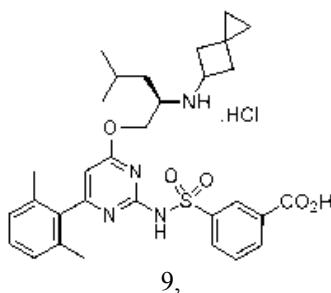


3,

с получением соединения I.

14. Способ получения соединения I, включающий:

а) осуществление реакции соединения 8 с соединением 3 и последующую обработку с помощью HCl с получением соединения 9

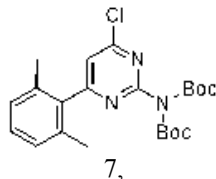


и

b) превращение соединения 9 в соединение I.

15. Способ согласно вариантам осуществления 13 или 14, где соединение 8 получают путем:

a) осуществления реакции соединения 7

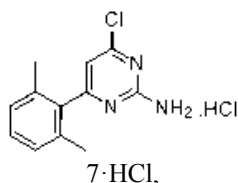


с метил-3-хлорсульфонилбензоатом и первым основанием,

b) обработки вторым основанием и

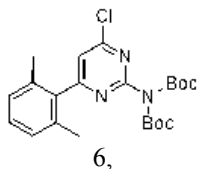
c) обработки реакционной смеси с помощью HCl с получением соединения 8.

16. Способ согласно варианту осуществления 15, где соединение 7 получают путем превращения соединения 7·HCl



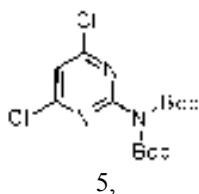
в соединение 7.

17. Способ согласно варианту осуществления 16, где соединение 7·HCl получают путем превращения соединения 6



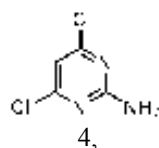
в соединение 7·HCl.

18. Способ согласно варианту осуществления 17, где соединение 6 получают путем осуществления реакции соединения 5



с 2,6-диметилфенилбороновой кислотой с получением соединения 6.

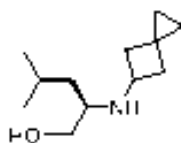
19. Способ согласно варианту осуществления 18, где соединение 5 получают путем превращения соединения 4



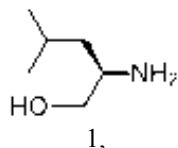
в соединение 5.

20. Способ согласно вариантам осуществления 13 или 14, где соединение 3

046014



получают путем осуществления реакции соединения 1

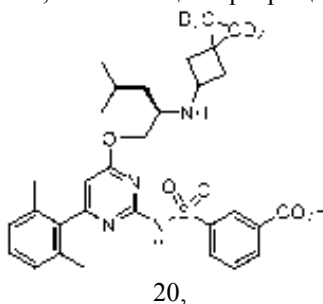


с соединением 2



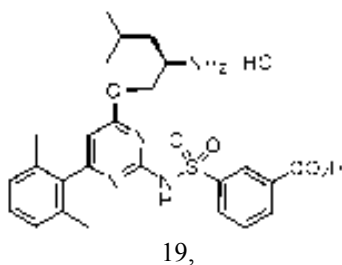
с получением соединения 3.

21. Способ получения соединения Ia, включающий превращение соединения 20

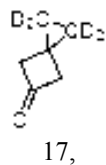


в соединение Ia.

22. Способ согласно варианту осуществления 21, где соединение 20 получают путем осуществления реакции соединения 19

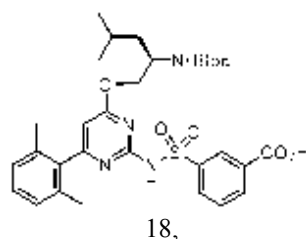


и соединения 17



с получением соединения 20.

23. Способ согласно варианту осуществления 22, где соединение 19 получают путем превращения соединения 18



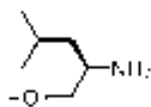
в соединение 19.

24. Способ согласно варианту осуществления 23, где соединение 18 получают путем:

а) осуществления реакции соединения 8 с соединением 1



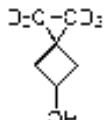
046014



1,

b) превращения продукта стадии а) в соединение 18.

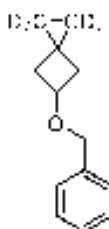
25. Способ согласно варианту осуществления 22, где соединение 17 получают путем превращения соединения 16



16,

в соединение 17.

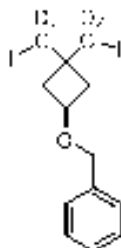
26. Способ согласно варианту осуществления 25, где соединение 16 получают путем превращения соединения 15



15,

в соединение 16.

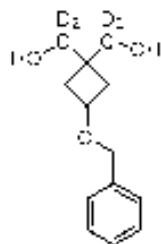
27. Способ согласно варианту осуществления 26, где соединение 15 получают путем превращения соединения 14



14,

в соединение 15.

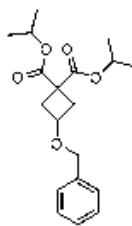
28. Способ согласно варианту осуществления 27, где соединение 14 получают путем превращения соединения 13



13,

в соединение 14.

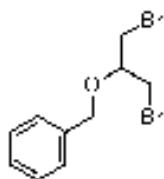
29. Способ согласно варианту осуществления 28, где соединение 13 получают путем превращения соединения 12



12,

в соединение 13.

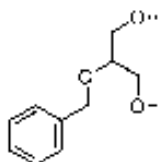
30. Способ согласно варианту осуществления 29, где соединение 12 получают путем осуществления реакции соединения 11



11,

с диизопропилпропандиоатом с образованием соединения 12.

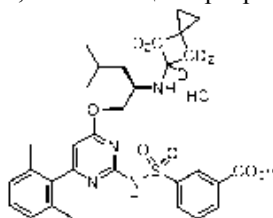
31. Способ согласно варианту осуществления 30, где соединение 11 получают путем превращения соединения 10



10,

в соединение 11.

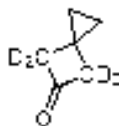
32. Способ получения соединения Ib, включающий превращение соединения 22



22,

в соединение Ib.

33. Способ согласно варианту осуществления 32, где соединение 22 получают путем осуществления реакции соединения 19 с соединением 21

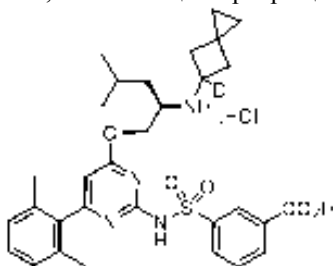


21,

с получением соединения 22.

34. Способ согласно варианту осуществления 33, где соединение 21 получают путем превращения соединения 2 в соединении 21.

35. Способ получения соединения Ic, включающий превращение соединения 23

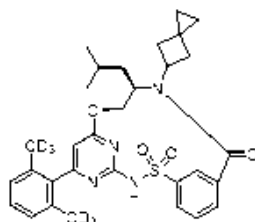


23,

в соединении Ic.

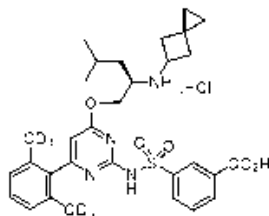
36. Способ согласно варианту осуществления 35, где соединение 23 получают путем осуществления реакции соединения 19 с соединением 2 с получением соединения 23.

37. Способ получения соединения Id



1d,

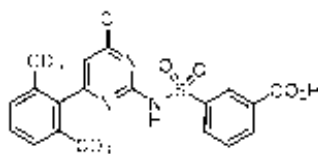
включающий превращение соединения 35



35,

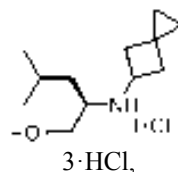
в соединение 1d.

38. Способ согласно варианту осуществления 37, где соединение 35 получают путем осуществления реакции соединения 34



34,

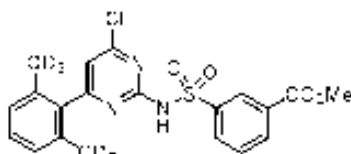
с соединением 3·HCl



3·HCl,

с получением соединения 35.

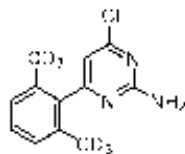
39. Способ согласно варианту осуществления 38, где соединение 34 получают путем превращения соединения 33



33,

в соединение 34.

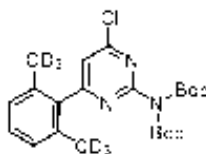
40. Способ согласно варианту осуществления 39, где соединение 33 получают путем осуществления реакции соединения 32



32,

с метил-3-хлорсульфонилбензоатом с получением соединения 33.

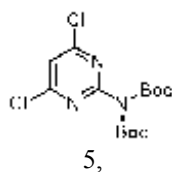
41. Способ согласно варианту осуществления 40, где соединение 32 получают путем превращения соединения 31



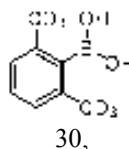
31,

в соединение 32.

42. Способ согласно варианту осуществления 41, где соединение 31 получают путем осуществления реакции соединения 5

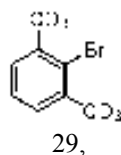


с соединением 30



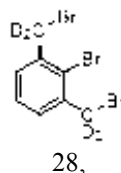
с получением соединения 31.

43. Способ согласно варианту осуществления 42, где соединение 30 получают путем превращения соединения 29



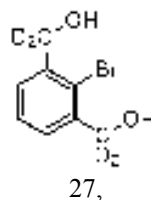
в соединении 30.

44. Способ согласно варианту осуществления 43, где соединение 29 получают путем превращения соединения 28



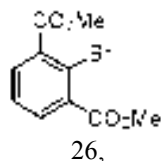
в соединении 29.

45. Способ согласно варианту осуществления 44, где соединение 28 получают путем превращения соединения 27



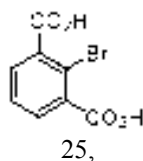
в соединении 28.

46. Способ согласно варианту осуществления 45, где соединение 27 получают путем превращения соединения 26



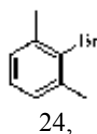
в соединении 27.

47. Способ согласно варианту осуществления 46, где соединение 26 получают путем превращения соединения 25



в соединении 26.

48. Способ согласно варианту осуществления 47, где соединение 25 получают путем превращения соединения 24



в соединение 25.

49. Способ согласно варианту осуществления 38, где соединение 3·HCl получают путем обработки соединения 3 с помощью HCl с получением соединения 3·HCl.

### Примеры Сокращения

Вос-ангидрид ((Вос)<sub>2</sub>O): ди-трет-бутилдикарбонат  
 DCM: дихлорметан  
 DIEA (DIPEA): N,N-диизопропилэтиламин  
 DMAP: 4-диметиламинопиридин  
 DMF: N,N-диметилформамид  
 DMSO: диметилсульфоксид  
 НАТУ: гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида  
 СОМУ: гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбония  
 MeOH: метанол  
 THF: тетрагидрофуран  
 EtOAc: этилацетат  
 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)  
 MeTHF: 2-метилтетрагидрофуран

### Общие

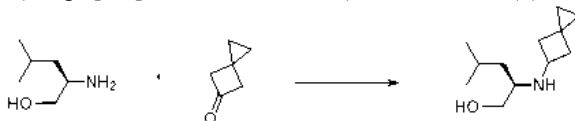
Способ А LC. Аналитическая обращенно-фазовая UPLC с использованием колонки Acquity UPB LCEN C<sub>18</sub> (50×2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002350), и двухградиентный прогон от 1% до 99% подвижной фазы В в течение 3,0 мин. Подвижная фаза А=H<sub>2</sub>O (0,05% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H). Подвижная фаза В=CH<sub>3</sub>CN (0,035% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H). Скорость потока=1,2 мл/мин, объем вводимого образца=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

Способ В LC. Колонка Merck Millipore Chromolith SpeedROD C<sub>18</sub> (50×4,6 мм) и двухградиентный прогон от 5% до 100% подвижной фазы В в течение 6 мин. Подвижная фаза А=вода (0,1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H).

Способ С LC. Колонка Merck Millipore Chromolith SpeedROD C<sub>18</sub> (50×4,6 мм) и двухградиентный прогон от 5% до 100% подвижной фазы В в течение 12 мин. Подвижная фаза А=вода (0,1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H).

Пример 1. Синтез (1R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-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 (соединения I)

Синтез (2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ола (3)



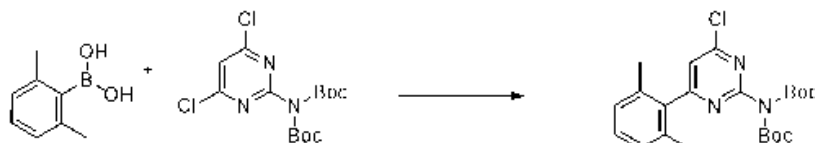
Смесь спиро[2.3]гексан-5-она (100 г, 1,040 моль) и (2R)-2-амино-4-метилпентан-1-ола (123,5 г, 1,054 моль) в дихлорэтане (DCE) (1,5 л) перемешивали при окружающей температуре в течение 1 ч. В смесь порциями добавляли триацетоксиборогидрид натрия (228 г, 1,076 моль). Смесь перемешивали при окружающей температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью HCl (1,1 л 2 М, 2,200 моль) до pH ~ 1. Водную фазу отделяли, и органическую фазу экстрагировали с помощью HCl (600 мл, 2 М, 1,200 моль). Органическую фазу отделяли, и основность водного слоя повышали с помощью NaOH (550 г 50% вес./вес., 6,875 моль), получая раствор при ~ pH 12. Смесь экстрагировали 2X с помощью EtOAc (1 л) и объединенные органические фазы промывали рассолом (150 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением (2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ола (160,7 г, 78%) в виде прозрачного масла. Использовали без дополнительной очистки. Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 197,17796, установленное значение 198,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,54 мин (способ А LC).

Синтез трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)карбамата (5)



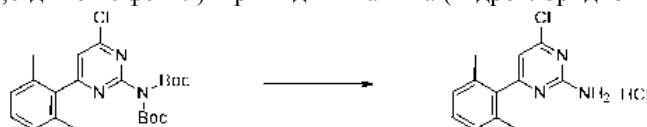
В раствор 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (300 г, 1,829 моль) в DCM (2,1 л) добавляли  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (838 г, 3,840 моль), а затем DMAP (5,6 г, 45,84 ммоль). Смесь перемешивали при окружающей температуре в течение 6 ч. Добавляли дополнительное количество DMAP (5,6 г, 45,84 ммоль), и реакционную смесь продолжали перемешивать при окружающей температуре в течение 24 ч. Смесь разбавляли водой (2,1 л), и органическую фазу отделяли. Органическую фазу промывали водой (2,1 л), 2,1 л рассола, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo*, получая светло-оранжевое масло, которое имело осадок во взвеси. Смесь разбавляли с помощью ~ 500 мл гептана и фильтровали с помощью фильтра М. Осадок (исходный материал) промывали с помощью 250 мл гептана. Фильтрат концентрировали *in vacuo*, получая густое оранжевое масло, в которое вносили твердое вещество из предыдущего эксперимента в качестве затравки и кристаллизовали при отстаивании с получением трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)карбамата (645 г, 97%) в виде светло-оранжевого плотного твердого вещества.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,07 (s, 1H), 1,44 (s, 18H). Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 363,07526, установленное значение 364,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,12 мин (способ А LC).

Синтез трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]карбамата (6)



Все растворители дегазировали перед использованием. Во взвесь трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)карбамата (88 г, 241,6 ммоль) добавляли (2,6-диметилфенил)бороновую кислоту (примерно 36,24 г, 241,6 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (примерно 196,8 г, 604,0 ммоль) в DME (704 мл) и воде (176 мл). Добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (примерно 8,839 г, 12,08 ммоль), и смесь энергично перемешивали в атмосфере  $\text{N}_2$  при 80°C (с обратным холодильником) в течение 1 ч (исходного материала не оставалось). Реакционную смесь охлаждали до окружающей температуры и разбавляли водой (704 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (704 мл). Органическую фазу промывали с помощью 700 мл рассола, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт хроматографировали на колонке с 1500 г силикагеля, элюируя с помощью 0-30% смеси EtOAc/гексаны. Фракции продукта (элюированные при 15% EtOAc) объединяли и концентрировали *in vacuo*, получая трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]карбамат (81,3 г, 78%) в виде прозрачного масла, которое кристаллизовалось при отстаивании.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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). Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 433,17682, установленное значение 434,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,32 мин (способ А LC).

Синтез 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амина (гидрохлоридной соли) (7·HCl)



Трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]карбамат (514,8 г, 915,9 ммоль) растворяли в дихлорметане (4 л). Добавляли хлороводород в *p*-диоксане (1 л, 4 моль), и смесь перемешивали в течение ночи при окружающей температуре. Полученный в результате осадок собирали путем вакуумной фильтрации и высушивали *in vacuo* с получением гидрохлорида 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амина (213,5 г, 64%) в виде белого твердого вещества (213,5 г, 82%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (250 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,45-6,91 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 2,08 (s, 6H). Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 233,072, установленное значение 234,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,1 мин (способ С LC).

Синтез 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амина (7)

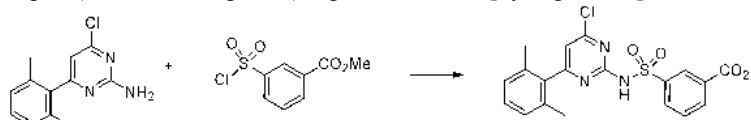


4-Хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амин (гидрохлоридную соль) (166 г, 614,5 ммоль) и 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амин (гидрохлоридную соль) (30 г, 111,0 ммоль) суспендировали в DCM (2,5 л), обрабатывали с помощью NaOH (725 мл, 1 М, 725,0 ммоль) и перемешивали при окружающей температуре в течение 1 ч. Смесь переносили в делительную воронку и оставляли отстаиваться в течение ночи. DCM-фазу отделяли, и водную фазу с нерастворимым материалом экстрагировали еще дважды с помощью DCM (2×500 мл). Объединенные коричневые DCM-фазы перемешивали с сульфатом магния и древесным углем в течение 1 ч, фильтровали и желтый

раствор концентрировали до объема ~ 500 мл. Раствор разбавляли гептаном (750 мл) и DCM удаляли при пониженном давлении при 60°C с получением кремовой суспензии. Ее перемешивали при окружающей температуре в течение 1 ч, фильтровали, промывали холодным гептаном и высушивали с получением 4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амин (157 г, 91%) в виде кремового твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,28-7,14 (m, 3H), 7,10 (d, J=7,5 Гц, 2H), 6,63 (s, 1H), 2,06 (s, 6H). Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 233,07198, установленное значение 234,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,45 мин (способ А LC).

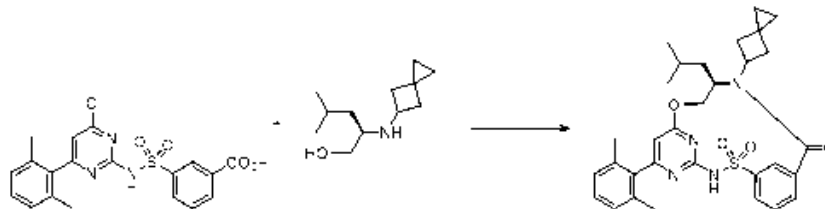
Синтез 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (8)



4-Хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-амин (235 г, 985,5 ммоль) растворяли в MeTHF (2,3 л) и охлаждали на ледяной бане при перемешивании и в атмосфере азота. В холодный раствор одной порцией добавляли метил-3-хлорсульфонилбензоата (347 г, 1,479 моль) (реакция выглядит слабо эндотермической) и в холодный бледно-желтый раствор по каплям добавляли раствор 2-метилбутан-2-ола (литиевую соль) (875 мл, 3,1 М, 2,712 моль) (в гептане) в течение 1,25 ч (экзотермическая реакция, внутренняя температура от 0 до 10°C). Ледяную баню удаляли и зеленоватый раствор перемешивали в течение 4 ч при окружающей температуре. В зеленоватый раствор добавляли холодную HCl (2 л, 1,5 М, 3,000 моль), фазы разделяли и органическую фазу промывали один раз водой (1 л) и один раз рассолом (500 мл). Водные фазы снова экстрагировали один раз с помощью MeTHF (350 мл), и органические фазы объединяли. Этот желтый раствор метил-3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензоата в MeTHF (масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 431,07065, установленное значение 432,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,81 мин) обрабатывали с помощью NaOH (2,3 л, 2 М, 4,600 моль) и перемешивали при окружающей температуре в течение 1 ч. Фазы разделяли и NaOH-фазу промывали дважды с помощью MeTHF (2×500 мл), и объединенные органические фазы экстрагировали один раз с помощью 2 М NaOH (1×250 мл).

Объединенные NaOH-фазы объединяли, перемешивали на ледяной бане и медленно подкисляли путем добавления HCl (416 мл, 36% вес./вес., 4,929 моль), в то же время поддерживая внутреннюю температуру на уровне 10-20°C. В конце добавления (pH ~ 5-6) конечное значение pH доводили до 2-3 путем добавления твердой лимонной кислоты. Образовавшуюся желтую клейкую суспензию перемешивали при окружающей температуре в течение ночи с получением кремовой рассыпчатой суспензии. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали большим количеством воды и высушивали путем отсасывания в течение 3 ч. Твердое вещество высушивали при пониженном давлении с утечкой азота при 45-50°C в течение 120 ч. 3-[[4-Хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (395 г, 96%) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 417,055, установленное значение 418,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,56 мин (способ А LC).

Синтез (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-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 (соединения I)



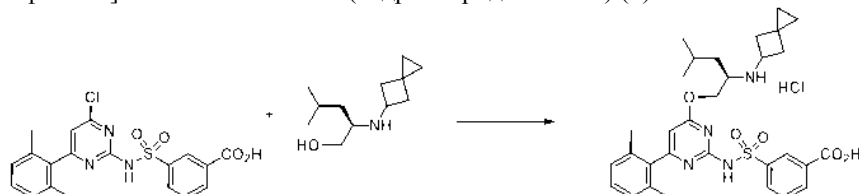
(2R)-4-Метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ол (1,42 г, 7,197 ммоль), 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (3,077 г, 7,209 ммоль) и трет-бутоксид натрия (2,731 г, 28,42 ммоль) объединяли в THF (25 мл) и перемешивали при окружающей температуре в течение 1 ч (слабо экзотермическая реакция). Через 1 ч реакционную смесь по каплям добавляли в перемешанный раствор NATU (5,436 г, 14,30 ммоль) в DMF (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 16 ч при окружающей температуре. Реакционную смесь выпаривали с получением масла. Полученное в результате масло разделяли между этилацетатом (100 мл) и 1 М раствором HCl (100 мл). Органические вещества разделяли, промывали дополнительным количеством 1 М HCl (100 мл), затем рассолом (100 мл). Органические вещества высушивали над сульфатом натрия и выпаривали.

Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-80% этилацетата в гексанах с получением аморфного (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-

12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-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 (1,73 г, 42%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,07 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,96-7,85 (m, 1H), 7,77-7,60 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,12 (dd, J=10,6, 4,2 Гц, 1H), 4,40 (t, J=11,1 Гц, 1H), 4,23 (p, J=8,5 Гц, 1H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,23-1,83 (m, 8H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,30 (s, 1H), 1,20-1,10 (m, 1H), 0,73 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,56-0,41 (m, 4H), 0,21 (d, J=6,3 Гц, 3H). Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 560,2457, установленное значение 561,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,01 мин (способ А LC).

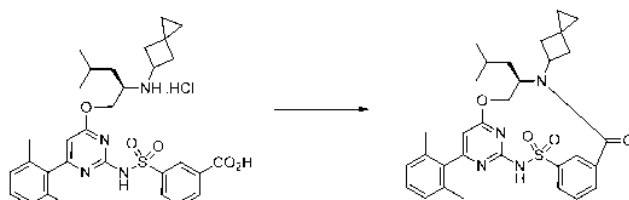
Альтернативный синтез соединения I.

Синтез 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридной соли) (9)



В раствор (2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ола (52,26 г, 264,9 ммоль) и 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (103 г, 242,8 ммоль) в MeTHF (700 мл) порциями добавляли трет-бутоксид натрия (93,4 г, 971,9 ммоль), поддерживая температуру реакции на уровне < 40°C. Добавление является экзотермическим, и температуру реакции контролировали с использованием бани с ледяной водой и скорости добавления основания. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при окружающей температуре. Реакционную смесь гасили путем медленного добавления HCl (1,2 л, 1 М, 1,200 моль) и перемешивали в течение 5 мин. Смесь переносили в делительную воронку с помощью MeTHF. Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью 250 мл MeTHF. Объединенные органические фазы промывали 500 мл рассола, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Светло-желтое твердое вещество суспендировали с помощью EtOAc (200 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество собирали с помощью фритты М и промывали 3X с помощью 10 мл EtOAc. Грязно-белое твердое вещество высушивали на воздухе и высушивали in vacuo в течение 20 ч с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридной соли) (120 г, 76%). Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 578,2563, установленное значение 579,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,02 мин (способ А LC).

Синтез (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-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 (соединения I)

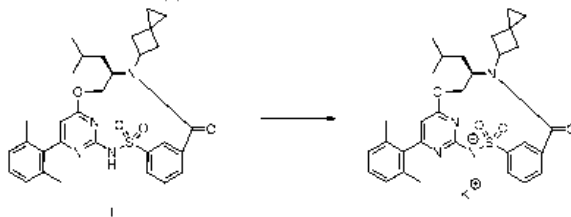


3-[[4-(2,6-Диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридную соль) (4,41 г, 7,169 ммоль) и NATU (2,80 г, 7,364 ммоль) объединяли в DMF (100 мл), и добавляли триэтиламин (3,0 мл, 21,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при окружающей температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в перемешанный раствор воды (150 мл) и HCl (35 мл, 1 М, 35,00 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 мин., и полученное в результате белое твердое вещество собирали путем фильтрации. Твердое вещество растворяли в этилацетате (100 мл) и промывали с помощью 1 М HCl (100 мл), рассола (100 мл), затем высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-70% этилацетата в гексанах с получением аморфного (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-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 (2,94 г, 73%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,07 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,91 (уширенный синглет, 1H), 7,68 (уширенный синглет, 2H), 7,25 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,4 Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,12 (dd, J=10,7, 4,2 Гц, 1H), 4,40 (t, J=11,1 Гц, 1H), 4,23 (p, J=8,5 Гц, 1H), 3,79-3,65 (m, 1H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,21-1,84 (m, 8H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,36-1,23 (m, 1H), 1,21-1,10 (m, 1H), 0,73 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,55-0,41 (m, 4H), 0,21 (d, J=6,2 Гц, 3H). Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 560,2457, установленное значение 561,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,02 мин (способ А LC).

Соли соединения I получали согласно следующим примерам.

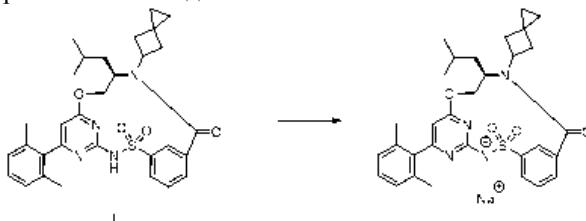


## Пример 2. Синтез калиевой соли соединения I



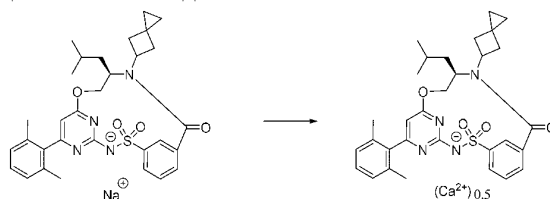
(11R)-6-(2,6-Диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 $\lambda^6$ -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (2 г, 3,448 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и медленно обрабатывали с помощью КОН (6,896 мл, 0,5 М, 3,448 ммоль) (в метаноле) при перемешивании. Прозрачный раствор перемешивали при окружающей температуре в течение 1 ч., выпаривали с получением стекла и высушивали под бытовым вакуумом с утечкой азота при 50-55°C в течение 16 ч. с получением аморфного (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 $\lambda^6$ -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 (с ионом калия) (2,033 г, 98%) в виде грязно-белого твердого вещества.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,40 (s, 1H), 7,82-7,74 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,12 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,03 (d, J=7,6 Гц, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,09 (dd, J=10,5, 4,3 Гц, 1H), 4,17 (p, J=8,6 Гц, 1H), 4,06 (t, J=11,0 Гц, 1H), 3,88 (dq, J=11,1, 7,3, 5,5 Гц, 1H), 3,28 (dt, J=14,5, 9,3 Гц, 2H), 2,07 (dt, J=24,5, 9,2 Гц, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,58 (ddd, J=14,0, 10,9, 2,8 Гц, 1H), 1,29 (ddt, J=13,3, 6,9, 2,8 Гц, 1H), 1,17 (ddd, J=13,7, 10,6, 2,9 Гц, 1H), 0,71 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,52 (dd, J=8,3, 5,6 Гц, 2H), 0,50-0,40 (m, 2H), 0,21 (d, J=6,4 Гц, 3H).

## Пример 3. Синтез натриевой соли соединения I



(11R)-6-(2,6-Диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 $\lambda^6$ -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 (2 г, 3,448 ммоль) суспендировали в воде (25 мл) и медленно обрабатывали с помощью NaOH (3,448 мл, 1 М, 3,448 ммоль) при перемешивании. Суспензию перемешивали при окружающей температуре в течение 1,25 ч. с получением мутного раствора. Мутный раствор фильтровали до прозрачного через шприцевой фильтр (0,2 мкм) и прозрачный бесцветный фильтрат лиофилизировали в течение двух дней с получением аморфного (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 $\lambda^6$ -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 (натриевой соли) (2 г, 99%) в виде бесцветного рыхлого твердого вещества.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,40 (s, 1H), 7,78 (ddd, J=5,6, 3,5, 1,6 Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,12 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,6 Гц, 2H), 5,77 (s, 1H), 5,09 (dd, J=10,5, 4,3 Гц, 1H), 4,16 (p, J=8,5 Гц, 1H), 4,06 (t, J=10,9 Гц, 1H), 3,89 (dq, J=11,3, 7,5, 5,6 Гц, 1H), 3,28 (dt, J=14,5, 9,3 Гц, 2H), 2,07 (dt, J=24,7, 9,3 Гц, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,58 (td, J=11,3, 10,8, 5,7 Гц, 1H), 1,28 (ddd, J=9,6, 6,5, 3,0 Гц, 1H), 1,17 (ddd, J=13,6, 10,5, 2,8 Гц, 1H), 0,71 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,52 (dd, J=8,3, 5,6 Гц, 2H), 0,50-0,41 (m, 2H), 0,21 (d, J=6,4 Гц, 3H).

## Пример 4. Синтез кальциевой соли соединения I



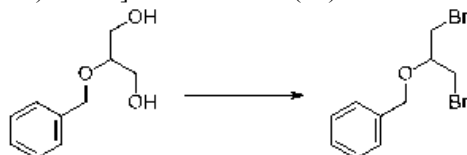
(11R)-6-(2,6-Диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 $\lambda^6$ -тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(17),4(19),5,7,14(18),15-гексаен-2,2,13-трион (натриевую соль) (500 мг, 0,8566 ммоль) перемешивали в воде (5 мл) в течение 10 мин с получением прозрачного раствора. Добавляли раствор CaCl<sub>2</sub> (46,8 мг, 0,4217 ммоль) в воде (0,5 мл), в результате чего происходило осаждение гелеобразного твердого вещества с получением полутвердой массы. Добавляли еще одну порцию воды (5 мл), и суспензию перемешивали при окружающей температуре в течение 23 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали большим количеством воды (~ 3×5-10 мл) и высушивали под вакуумом с утечкой азота при 55-60°C в течение 14 ч с получением аморфного (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2 $\lambda^6$ -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 (кальциевой соли (0,5))

(423 мг, 85%) в виде грязно-белого твердого вещества.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,40 (s, 1H), 7,78 (td,  $J=4,4, 1,6$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J=4,7$  Гц, 2H), 7,13 (t,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,03 (d,  $J=7,5$  Гц, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,09 (dd,  $J=10,5, 4,3$  Гц, 1H), 4,17 (p,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,08 (t,  $J=11,0$  Гц, 1H), 3,87 (dq,  $J=11,1, 7,3, 5,4$  Гц, 1H), 3,28 (dt,  $J=14,2, 9,3$  Гц, 2H), 2,07 (dt,  $J=24,3, 9,1$  Гц, 2H), 1,99-1,95 (m, 6H), 1,59 (ddd,  $J=14,0, 10,8, 2,8$  Гц, 1H), 1,28 (tt,  $J=6,4, 3,0$  Гц, 1H), 1,17 (ddd,  $J=13,6, 10,4, 2,8$  Гц, 1H), 0,71 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H), 0,55-0,40 (m, 4H), 0,21 (d,  $J=6,4$  Гц, 3H).

Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 560,2457, установленное значение 561,0 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,1 мин (способ A LC).

Пример 5. Синтез (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2 $\lambda^6$ -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 (соединения Ia)

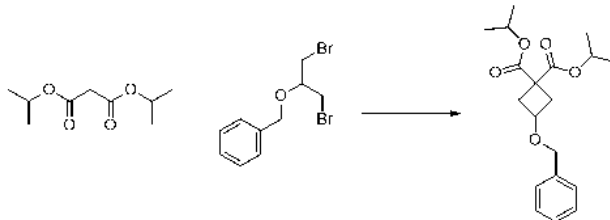
Синтез [2-бром-1-(бромметил)этокси]метилбензола (11)



В раствор 2-бензилоксипропан-1,3-диола (24,3 г, 129,36 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (350 мл) в атмосфере аргона при 0°C добавляли  $\text{Ph}_3\text{P}$  (72,177 г, 272,43 ммоль), а затем  $\text{CBr}_4$  (91,258 г, 272,43 ммоль) (добавление одной порцией вызывало сильное газообразование). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2,5 ч. В реакционную смесь добавляли воду (150 мл) и дихлорметан (600 мл). Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем добавляли 10% эфир в гексане (500 мл), обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Твердый осадок промывали 10% эфиром в гексане (300 мл). Твердое вещество отбрасывали, и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (с загрузкой в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (330 г  $\text{SiO}_2$ , элюируя с помощью 0-4% эфира в гексане) с получением [2-бром-1-(бромметил)этокси]метилбензола (23,39 г, 59%) в виде бесцветной жидкости.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,49-7,30 (m, 5H), 4,70 (s, 2H), 3,83 (p,  $J=5,2$  Гц, 1H), 3,60 (d,  $J=5,2$  Гц, 4H). Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 305,92548, MS не наблюдали. Время удерживания: 5,47 мин (способ C LC).

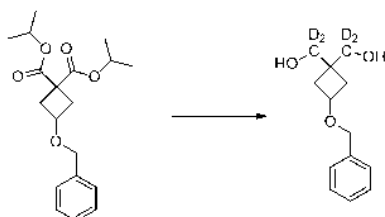
Синтез диизопропил-3-бензилоксициклобутан-1,1-дикарбоксилата (12)



$\text{NaN}$  (6,42 г, 160,52 ммоль, 60% масляная суспензия) суспендировали в сухом DMF (280 мл) в атмосфере аргона. По каплям добавляли диизопропилпропандиоат (26,49 г, 26,731 мл, 139,33 ммоль) в безводном DMF (20 мл), в то же время поддерживая температуру на уровне около 20°C. После прекращения выделения газа добавляли [2-бром-1-(бромметил)этокси]метилбензол (21,334 г, 69,264 ммоль) в безводном DMF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 26 ч перед охлаждением до окружающей температуры и выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 мл) для предотвращения образования эмульсии. Раствор экстрагировали с помощью гексана (3×500 мл), промывали водой (300 мл), рассолом (300 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для удаления гексана. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (с загрузкой в гексан) (330 г  $\text{SiO}_2$ , элюируя с помощью 0-15% эфира в гексане) с получением диизопропил-3-бензилоксициклобутан-1,1-дикарбоксилата (26,84 г, 90%) в виде бесцветной жидкости. Примечание: продукт содержал 22% диизопропилпропандиоата.

$^1\text{H}$ -ЯМР (250 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58-7,14 (m, 5H), 5,22-4,90 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,15 (p,  $J=7,2$  Гц, 1H), 2,89-2,68 (m, 2H), 2,63-2,40 (m, 2H), 1,43-0,99 (m, 12H). Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 334,178, установленное значение 335,3 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 5,94 мин (способ C LC).

Синтез [3-бензилокси-1-[дидейтеро(гидрокси)метил]циклобутил]дидейтерометанола (13)

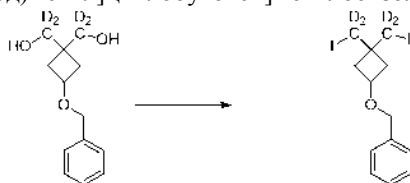


В раствор диизопропил-3-бензилоксициклобутан-1,1-дикарбоксилата (26,84 г, 62,604 ммоль) в безводном THF (250 мл) при 0°C по порциям добавляли тетрадейтероалюминид лития (6,11 г, 145,55 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при окружающей температуре в течение 2 дней перед повторным охлаждением до 0°C. По каплям добавляли воду (6,2 мл), а затем 15% водный гидроксид натрия (6,2 мл) и воду (18,6 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при окружающей температуре в течение 30 мин перед фильтрацией через целит и промывкой с помощью THF. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

Полученный остаток растворяли в этилацетате (450 мл), промывали водой (100 мл x 3) и рассолом (100 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью эфира (3x150 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (с загрузкой в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (330 г SiO<sub>2</sub>, элюируя с помощью 0-50% ацетона в гексане) с получением [3-бензилокси-1-[дидейтеро(гидрокси)метил]циклобутил]дидейтерометанола (9,95 г, 68%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,40-7,32 (m, 4H), 7,32-7,28 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,17-3,99 (m, 1H), 2,48-2,05 (m, 4H), 1,87-1,79 (m, 2H). Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 226,1507, установленное значение 227,4 (M+1)<sup>+</sup>, время удерживания 2,94 мин (способ С LC).

Синтез [3,3-бис[дидейтеро(йод)метил]циклобутоксид]метилбензола (14)



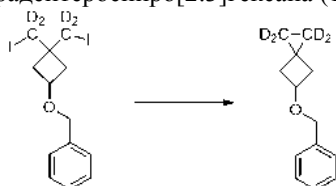
В раствор [3-бензилокси-1-[дидейтеро(гидрокси)метил]циклобутил]дидейтерометанола (9,95 г, 43,967 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (420 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (17,860 г, 24,6 мл, 176,50 ммоль), затем охлаждали до 0°C. По каплям добавляли метансульфонилхлорид (14,652 г, 9,9 мл, 127,91 ммоль), и полученный в результате раствор перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. перед гашением с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (200 мл). Добавляли дихлорметан (400 мл); органический слой отделяли, промывали рассолом (150 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток помещали под высокий вакуум с получением бис-мезилатного промежуточного соединения в виде бледно-желтой жидкости. Бис-мезилат растворяли в безводном ацетоне (300 мл) и добавляли NaI (49,08 г, 327,43 ммоль). Реакционный раствор нагревали при 50°C в течение 5 дней. Реакционный раствор фильтровали и промывали ацетоном.

Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В полученный остаток добавляли эфир (800 мл) и 10% раствор сульфита натрия (250 мл x 2). Органический раствор разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (с загрузкой в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (330 г SiO<sub>2</sub>, элюируя с помощью 0-5% эфира в гексане) с получением [3,3-бис[дидейтеро(йод)метил]циклобутоксид]метилбензола (15,813 г, 81%) в виде бледно-желтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,42-7,28 (m, 5H), 4,42 (s, 2H), 3,93 (tt, J=7,2, 6,1 Гц, 1H), 2,40-2,23 (m, 2H), 2,07-1,92 (m, 2H).

Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 445,9542, установленное значение 464,3 (M+18)<sup>+</sup>; время удерживания: 6,53 минуты (способ С LC).

Синтез 5-бензилокси-1,1,2,2-тетрадейтероспиро[2.3]гексана (15)

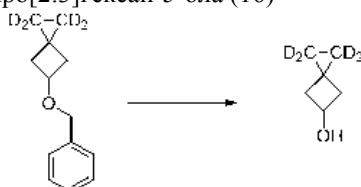


В раствор [3,3-бис[дидейтеро(йод)метил]циклобутоксид]метилбензола (15,81 г, 35,441 ммоль) в

смеси этанола (70 мл) и воды (30 мл) добавляли Zn (9,96 г, 152,32 ммоль). Полученный в результате раствор нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до окружающей температуры, а затем разбавляли дихлорметаном (400 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (с загрузкой в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (220 г  $\text{SiO}_2$ , элюируя с помощью 0-4% эфира в гексане) с получением 5-бензилокси-1,1,2,2-тетрадейтероспиро[2.3]гексана (6,77 г, 94%) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР (250 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60-7,09 (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 4,30 (p,  $J=6,9$  Гц, 1H), 2,41-2,22 (m, 2H), 2,22-1,99 (m, 2H). Масс/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 192,14522, MS не наблюдали. Время удерживания: 5,62 мин (способ С LC).

Синтез 1,1,2,2-тетрадейтероспиро[2.3]гексан-5-ола (16)



В раствор 5-бензилокси-1,1,2,2-тетрадейтеро-спиро[2.3]гексана (6,58 г, 34,219 ммоль) в метилацетате (35 мл) добавляли 5% Pd/C (1,01 г, 9,4907 ммоль), и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 20 ч. В реакционную смесь добавляли дополнительное количество 5% Pd/C (0,51 г, 4,7923 ммоль), и ее перемешивали в атмосфере водорода в течение еще 20 ч. Катализатор отфильтровывали и ополаскивали диэтиловым эфиром (30 мл). Растворитель отгоняли медленно под атмосферным давлением. Остаток отгоняли под вакуумом ( $V_{p_{20}}=72^\circ\text{C}$ ) с получением 1,1,2,2-тетрадейтероспиро[2.3]гексан-5-ола (3,18 г, 91%) в виде прозрачной жидкости.

$^1\text{H}$ -ЯМР (250 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,53 (q,  $J=6,5$  Гц, 1H), 2,28-2,19 (m, 4H), 1,72 (d,  $J=5,7$  Гц, 1H).

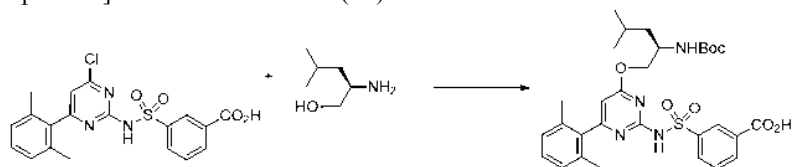
Синтез 1,1,2,2-тетрадейтероспиро[2.3]гексан-5-она (17)



Комплекс  $\text{CrO}_3$ /пиридин получали путем добавления  $\text{CrO}_3$  (9,95 г, 99,506 ммоль) в пиридине (95 мл). В этот раствор по каплям добавляли раствор 1,1,2,2-тетрадейтероспиро[2.3]гексан-5-ола (3,16 г, 30,929 ммоль) в пиридине (35 мл). Реакционную смесь перемешивали при окружающей температуре в течение 21 ч. После охлаждения добавляли воду (50 мл), а затем экстрагировали с помощью диэтилового эфира (200 мл  $\times$  3). Органическую фазу промывали 2 н. водной HCl до достижения водной фазой pH=4, затем промывали насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл) и водой (200 мл). После высушивания над сульфатом натрия растворитель медленно удаляли путем отгонки под атмосферным давлением. Остаток отгоняли ( $V_{p_{14}}=40-43^\circ\text{C}$ ) с получением 1,1,2,2-тетрадейтероспиро[2.3]гексан-5-она (2,36 г, 71%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  3,16 (s, 4H).

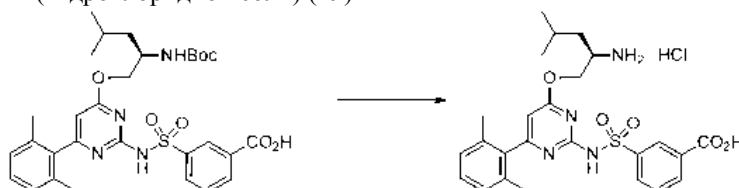
Синтез 3-[[4-(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (18)



В перемешиваемый раствор (2R)-2-амино-4-метилпентан-1-ола (12,419 г, 105,97 ммоль) в безводном THF (200 мл) при окружающей температуре в атмосфере азота добавляли трет-бутоксид натрия (15,276 г, 158,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли 3-[[4-хлор-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (22,14 г, 52,983 ммоль). Реакционную смесь помещали на водяную баню, предварительно нагретую до  $60^\circ\text{C}$ , и перемешивали в течение 20 мин. После охлаждения до окружающей температуры добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (69,381 г, 317,90 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным хлоридом аммония (150 мл). Летучие вещества удаляли под вакуумом, и водный слой подкисляли до pH  $\sim$  3 с помощью 10% водной лимонной кислоты. Продукт экстрагировали с помощью этилацетата ( $3 \times 200$  мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (80 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали до остаточного объема  $\sim$  250 мл. Продукт осаждали в избытке гексанов (750 мл) и собирали путем вакуумной фильтрации. Полученное белое твердое вещество повторно очищали посредством хроматографии на силикагеле с помощью градиента 0-40% ацетона (в 0,15% уксуснокислом буфере) в гексанах (в 0,15% уксуснокислом буфере) с

получением 3-[[4-[(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (20,73 г, 61%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 598,2461, установленное значение 599,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 5,85 минуты (способ С LC).

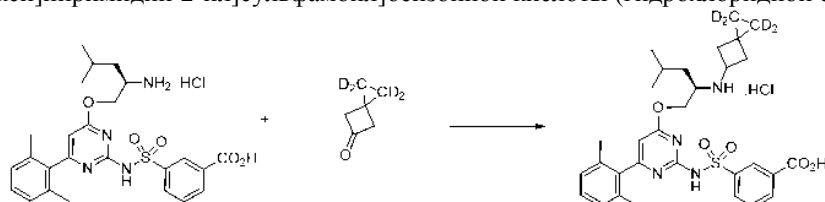
Синтез 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридной соли) (19)



В перемешиваемый раствор 3-[[4-[(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (20,73 г, 34,624 ммоль) в DCM (200 мл) при окружающей температуре добавляли HCl (87 мл 4 M раствора в 1,4-диоксане, 346,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом, и полученное твердое вещество растирали в порошок с диэтиловым эфиром (150 мл). После удаления летучих веществ продукт высушивали под вакуумом с получением 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридной соли) (19,68 г, 100%) в виде белого твердого вещества.

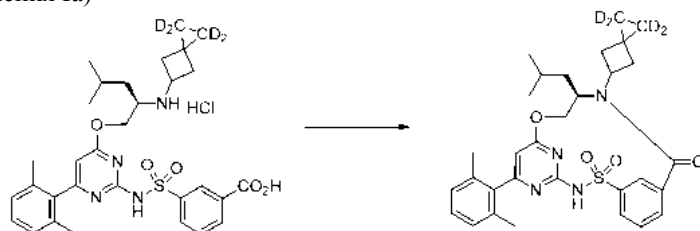
<sup>1</sup>H-ЯМР (250 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,56-8,27 (m, 4H), 8,14 (t, J=6,8 Гц, 2H), 7,70 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,34-7,18 (m, 1H), 7,17-7,02 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,42-4,23 (m, 1H), 4,23-4,06 (m, 1H), 3,5-3,4 (m, 1H, перекрывается с водой), 2,01 (s, 6H), 1,82-1,31 (m, 3H), 1,02-0,78 (m, 6H). Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 498,1937, установленное значение 499,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,63 мин (способ В LC).

Синтез 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-[(1,1,2,2-тетрадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)амино]пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридной соли) (20)



Во флакон объемом 4 мл загружали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридную соль) (100 мг, 0,1869 ммоль), 1,1,2,2-тетрадейтероспиро[2.3]гексан-5-он (53 мг, 0,5292 ммоль), безводный DCM (0,30 мл) и ацетоксиборгидрид натрия (натриевую соль) (133 мг, 0,6275 ммоль). Флакон кратковременно продували азотом, и смесь перемешивали при окружающей температуре в течение 1,5 ч, при этом LCMS показала 87% превращение. Добавляли дополнительное количество борогидрида (90 мг), и смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Добавляли немного метанола, и смесь концентрировали и растворяли в DMSO (общий конечный объем 3 мл). Смесь очищали посредством обращенно-фазовой препаративной HPLC (С18), используя градиент ацетонитрила в воде (1-99% за 15 мин) и HCl в качестве модификатора. Чистые фракции собирали и растворители выпаривали с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-[(1,1,2,2-тетрадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)амино]пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридной соли) (93 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. Продукт (94,5% чистоты, содержит 5,5% M+3=585,51 примеси) использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 582,2814, установленное значение 583,46 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,27 минуты (способ А LC).

Синтез (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2λ<sup>6</sup>-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 (соединения Ia)



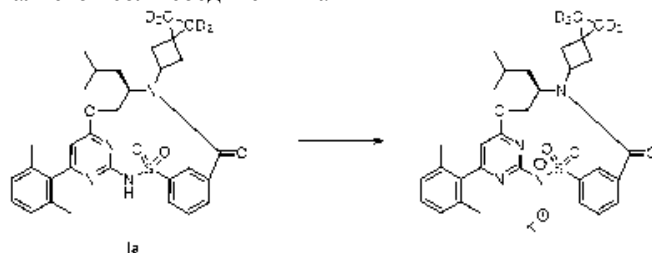
Во флакон объемом 20 мл в атмосфере азота загружали NATU (157 мг, 0,4129 ммоль), безводный DMF (6 мл) и DIEA (0,15 мл, 0,8612 ммоль). Раствор 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-

[(1,1,2,2-тетрадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)амино]пентокси[пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридной соли) (93 мг, 0,1502 ммоль) в безводном DMF (4 мл) добавляли по каплям через шприц в течение периода 4 мин. Смесь перемешивали при окружающей температуре в течение 17 ч. Смесь концентрировали и разбавляли с помощью DMSO (2 мл). Раствор подвергали микрофильтрации через диск шприцевого фильтра Whatman из PTFE с размером пор 0,45 мкм и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной HPLC (C18), используя градиент ацетонитрила в воде (1-99% за 15 мин) и HCl в качестве модификатора. В результате выпаривания получали остаток, который растирали в порошок в смеси DCM/гексаны. В результате выпаривания растворителей получали (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-(2-метилпропил)-12-[(1,1,2,2-тетрадейтеро)спиро[2.3]гексан-5-ил]-9-окса-2λ<sup>6</sup>-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 (48 мг, 54%) в виде грязно-белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,01 (уширенный синглет, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,92 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,78-7,60 (m, 2H), 7,26 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,13 (dd, J=10,7, 4,2 Гц, 1H), 4,39 (t, J=11,1 Гц, 1H), 4,23 (p, J=8,5 Гц, 1H), 3,73 (t, J=11,6 Гц, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,31-1,77 (m, 8H), 1,67 (t, J=13,9 Гц, 1H), 1,32-1,24 (m, 1H), 1,16 (ddd, J=13,7, 10,4, 2,7 Гц, 1H), 0,73 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,22 (d, J=6,3 Гц, 3H). Масс-заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 564,2708, установленное значение 565,46 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,05 минуты (способ А LC).

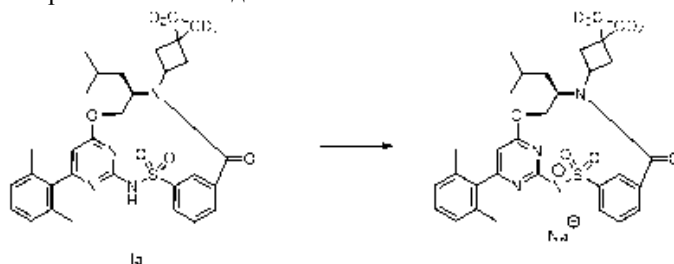
Содержание дейтерия определяли посредством жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, используя трехкврупольный прибор Sciex. Приблизительно 0,1 мг/мл образца растворяли в MeOH. 10 мкл образца разбавляли в 1 мл MeOH. 1 мкл образца вводили в прибор. Колонка: Phenomenex Synergy Fusion RP, 4 мкм, 80А, 50×2 мм. Скорость потока: 0,5 мл/мин. Градиент: от 40% В до 95% В за 3,5 мин. Подвижная фаза А: 0,1% муравьиная кислота в воде. В: ацетонитрил. Использовали выбранный способ мониторинга ионов. Масс-спектрометр работал в режиме положительной ионизации с источником ESI. Процентная доля для каждого иона, подвергнутого мониторингу, была следующей: D<sub>4</sub>: 98,52%, D<sub>3</sub>: 1,45%, D<sub>2</sub>: 0,00%, D<sub>1</sub>: 0,02%; D<sub>0</sub>: 0,02%.

Пример 6. Синтез калиевой соли соединения Ia



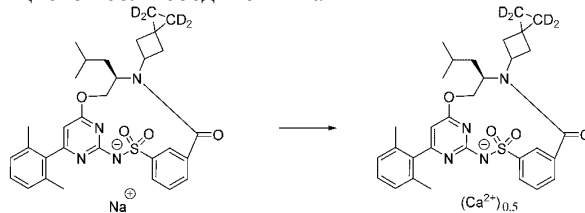
Соединение Ia растворяли в метаноле и медленно обрабатывали с помощью KOH (0,5 М в метаноле) при перемешивании. Раствор перемешивали при окружающей температуре в течение 1 ч., выпаривали и высушивали под бытовым вакуумом с утечкой азота при 50-55°C в течение 16 ч с получением соединения Ia (с ионом калия).

Пример 7. Синтез натриевой соли соединения Ia



Соединение Ia суспендировали в воде и медленно обрабатывали с помощью NaOH (1 М) при перемешивании. Суспензию перемешивали при окружающей температуре в течение 1,25 ч. Раствор фильтровали до прозрачного через шприцевой фильтр (0,2 мкм) и прозрачный фильтрат лиофилизировали в течение двух дней с получением соединения Ia (натриевой соли).

Пример 8. Синтез кальциевой соли соединения Ia

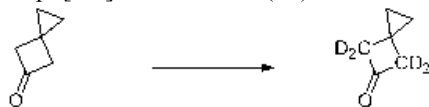


Соединение Ia (натриевую соль) перемешивали в воде в течение 10 мин. Добавляли раствор CaCl<sub>2</sub> в воде. Добавляли еще одну порцию воды и суспензию перемешивали при окружающей температуре в

течение 23 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали большим количеством воды и высушивали под вакуумом с утечкой азота при 55-60°C в течение 14 ч с получением соединения Ia (кальциевой соли (0,5)).

Пример 9. Синтез (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (соединения Ib)

Синтез 4,4,6,6-тетрадейтероспиро[2.3]гексан-5-она (21)



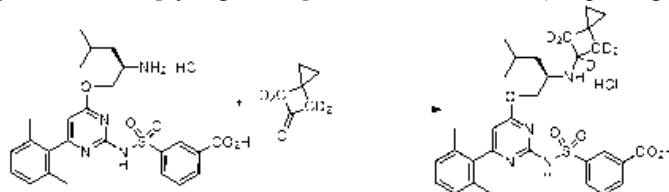
Смесь спиро[2.3]гексан-5-она (2,17 г, 22,574 ммоль) и карбоната калия (8 г, 57,885 ммоль) в триглице (24 мл) и D<sub>2</sub>O (8 мл) перемешивали при 70°C в течение 24 ч. После охлаждения до окружающей температуры реакционную смесь экстрагировали с помощью эфира (5×16 мл). Объединенные эфирные слои высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под атмосферным давлением для удаления диэтилового эфира, а затем его отгоняли при пониженном давлении (50-60 мбар, 50-60°C) с получением 4,4,6,6-тетрадейтероспиро[2.3]гексан-5-она (1,07 г, 13%) в виде прозрачной жидкости.

Проводили вторую реакцию. Смесь спиро[2.3]гексан-5-она (2 г, 20,806 ммоль) и карбоната калия (7,0 г, 50,649 ммоль) в триглице (21 мл) и D<sub>2</sub>O (7 мл) перемешивали при 70°C в течение 24 ч. После охлаждения до окружающей температуры раствор экстрагировали с помощью диэтилового эфира (5×14 мл). Объединенные эфирные слои высушивали над безводным сульфатом натрия. Эфир удаляли под атмосферным давлением. Остаток отгоняли под вакуумом (50-60 мбар, 50-60°C) с получением 4,4,6,6-тетрадейтероспиро[2.3]гексан-5-она (1,222 г, 37%) в виде прозрачной жидкости. Обе партии неочищенного продукта объединяли и подвергали другой реакции дейтерирования.

В раствор неочищенного 4,4,6,6-тетрадейтероспиро[2.3]гексан-5-она (2,29 г, 8,4601 ммоль) в триглице (6 мл) добавляли раствор карбоната калия (2,9231 г, 21,150 ммоль) в D<sub>2</sub>O (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. После охлаждения до окружающей температуры реакционную смесь экстрагировали с помощью диэтилового эфира (3×10 мл). Объединенные эфирные слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под атмосферным давлением. К остатку добавляли насыщенный раствор бисульфита натрия (20 мл) и его перемешивали в течение 1 ч. Водный слой экстрагировали с помощью диэтилового эфира (3×20 мл). Органический слой отбрасывали. Основность водного слоя повышали с помощью 10% NaOH (водн.), а затем его экстрагировали с помощью диэтилового эфира (3×20 мл). Эфир удаляли путем дистилляции под давлением 1 атм с получением 9,01% раствора 4,4,6,6-тетрадейтероспиро[2.3]гексан-5-она (2,55 г, 27%) в триглице и диэтиловом эфире. Этот раствор в триглице использовали для следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 0,77 (d, J=0,3 Гц, 4H).

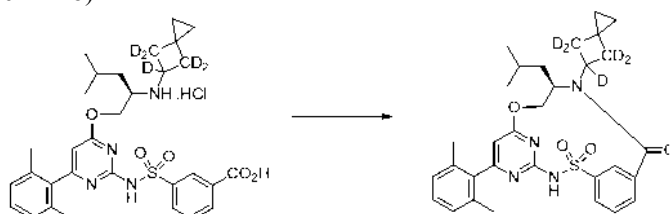
Синтез 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-[(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)амино]пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридной соли) (22)



Во флакон объемом 4 мл в атмосфере азота загружали 3-[[4-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридную соль) (43 мг, 0,08037 ммоль), 4,4,6,6-тетрадейтероспиро[2.3]гексан-5-он (157 мг, 9% вес./вес., 0,1411 ммоль) (9% чистый материал в растворе триглице) и циано(тридейтеро)борид (натриевую соль) (19 мг, 0,2885 ммоль). Флакон продували азотом, закрывали, и полученную в результате суспензию энергично перемешивали при окружающей температуре в течение 1 ч 15 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления дейтерированного метанола-d<sub>4</sub> (1 мл, 24,68 ммоль). Раствор подвергали микрофильтрации через диск шприцевого фильтра Whatman из PTFE с размером пор 0,45 мкм и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной HPLC (C18), используя градиент ацетонитрила в воде (1-99% за 15 мин.) и HCl в качестве модификатора. Чистые фракции собирали, и растворители выпаривали с помощью Genevac с получением 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-[(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)амино]пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридной соли) (24 мг, 48%). Масс/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 583,28766, установленное значение 584,45 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,26 мин. Также видно значительное присутствие d4-продукта (M+H=583) (способ A LC).

Синтез (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспи-

ро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (соединения Ib)

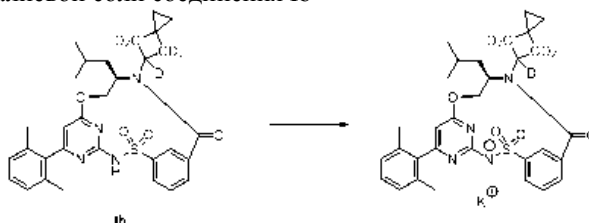


Во флакон объемом 100 мл в атмосфере азота загружали 3-[[4-(2,6-диметилфенил)-6-[(2R)-4-метил-2-[(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)амино]пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридную соль) (24 мг, 0,03870 ммоль), НАТУ (53 мг, 0,1394 ммоль), безводный DMF (2,5 мл) и DIEA (40 мкл, 0,2296 ммоль). Смесь перемешивали при окружающей температуре в течение 2,5 дня. Смесь концентрировали и разбавляли с помощью DMSO (2 мл). Раствор подвергали микрофильтрации через диск шприцевого фильтра Whatman из PTFE с размером пор 0,45 мкм и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной HPLC (C18), используя градиент ацетонитрила в воде (1-99% за 15 мин) и HCl в качестве модификатора. В результате выпаривания с помощью Genevac получали (11R)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-12-(4,4,5,6,6-пентадейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-9-окса-2λ<sup>6</sup>-тиа-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (4,2 мг, 19%) в виде грязно-белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,41-11,69 (уширенный мультиплет, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,77-7,60 (m, 2H), 7,25 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,12 (dd, J=10,8, 4,2 Гц, 1H), 4,39 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,72 (td, J=11,4, 6,0 Гц, 1H), 2,25-1,85 (m, 6H), 1,66 (ddd, J=14,0, 10,6, 2,8 Гц, 1H), 1,39-1,25 (m, 1H), 1,15 (ddd, J=13,8, 10,5, 2,8 Гц, 1H), 0,72 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,54-0,36 (m, 4H), 0,21 (d, J=6,3 Гц, 3H). Масс-заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 565,2771, установленное значение 566,43 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,04 мин (способ А LC).

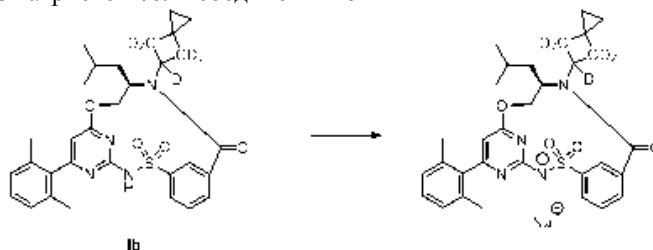
Содержание дейтерия определяли посредством жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, используя трехкврупольный прибор Sciex. Приблизительно 0,1 мг/мл образца растворяли в MeOH. 10 мкл образца разбавляли в 1 мл MeOH. 1 мкл образца вводили в прибор. Колонка: Phenomenex Synergy Fusion RP, 4 мкм, 80А, 50×2 мм. Скорость потока: 0,5 мл/мин. Градиент: от 40% В до 95% В за 3,5 мин. Подвижная фаза А: 0,1% муравьиная кислота в воде. В: ацетонитрил. Использовали выбранный способ мониторинга ионов. Масс-спектрометр работал в режиме положительной ионизации с источником ESI. Процентная доля для каждого иона, подвергнутого мониторингу, была следующей: D<sub>5</sub>: 58,66%, D<sub>4</sub>: 34,01%, D<sub>3</sub>: 6,81%, D<sub>2</sub>: 0,47%, D<sub>1</sub>: 0,03%; D<sub>0</sub>: 0,02%.

Пример 10. Синтез калиевой соли соединения Ib



Соединение Ib растворяли в метаноле и медленно обрабатывали с помощью КОН (0,5 М в метаноле) при перемешивании. Раствор перемешивали при окружающей температуре в течение 1 ч, выпаривали и высушивали под бытовым вакуумом с утечкой азота при 50-55°C в течение 16 ч с получением соединения Ib (с ионом калия).

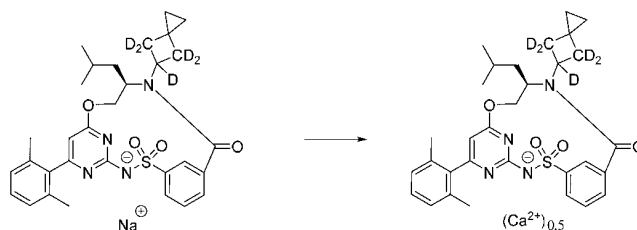
Пример 11. Синтез натриевой соли соединения Ib



Соединение Ib суспендировали в воде и медленно обрабатывали с помощью NaOH (1 М) при перемешивании. Суспензию перемешивали при окружающей температуре в течение 1,25 ч. Раствор фильтровали до прозрачного через шприцевой фильтр (0,2 мкм) и прозрачный фильтрат лиофилизировали в течение двух дней с получением соединения Ib (натриевой соли).



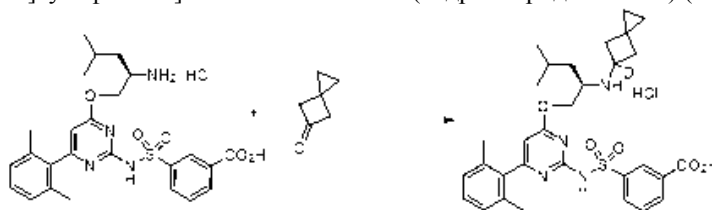
## Пример 12. Синтез кальциевой соли соединения Ib



Соединение Ib (натриевую соль) перемешивали в воде в течение 10 мин. Добавляли раствор  $\text{CaCl}_2$  в воде. Добавляли еще одну порцию воды, и суспензию перемешивали при окружающей температуре в течение 23 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали большим количеством воды и высушивали под вакуумом с утечкой азота при  $55-60^\circ\text{C}$  в течение 14 ч с получением соединения Ib (кальциевой соли (0,5)).

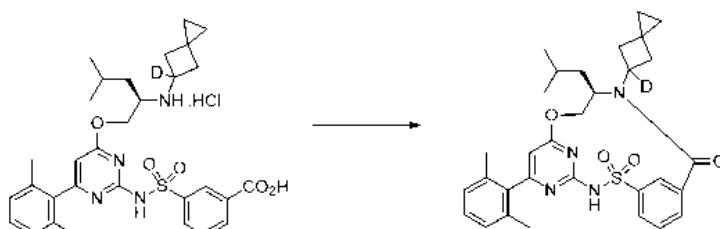
Пример 13. Синтез (11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 $\lambda^6$ -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (соединения Ic)

Синтез 3-[[4-[(2R)-2-[(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридной соли) (23)



Во флакон объемом 4 мл загружали 3-[[4-[(2R)-2-амино-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойную кислоту (гидрохлоридную соль) (99 мг, 0,1850 ммоль), спиро[2.3]гексан-5-он (50 мг, 0,5201 ммоль), безводный DCM (0,30 мл) и цианобордейтерид натрия (36 мг, 0,5466 ммоль). Флакон кратковременно продували азотом и смесь (вначале густую суспензию) энергично перемешивали при окружающей температуре в течение 2 ч, при этом LCMS показала приблизительно 50% превращение. Добавляли дейтерированный метанол- $\text{d}_4$  (1 мл, 24,62 ммоль), и смесь концентрировали и растворяли в DMSO (общий конечный объем 3 мл). Смесь очищали посредством обращенно-фазовой препаративной HPLC (C18), используя градиент ацетонитрила в воде (1-99% за 15 мин) и HCl в качестве модификатора. Чистые фракции собирали и растворители выпаривали с получением 3-[[4-[(2R)-2-[(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридной соли) (28 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 579,2626, установленное значение 580,42 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,42 мин (способ A LC).

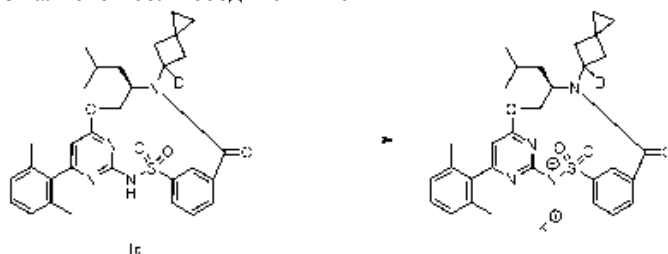
Синтез (11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 $\lambda^6$ -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-она (соединения Ic)



Во флакон объемом 20 мл в атмосфере азота загружали NATU (48 мг, 0,1262 ммоль), безводный DMF (2 мл) и DIEA (45 мкл, 0,2584 ммоль). Раствор 3-[[4-[(2R)-2-[(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)амино]-4-метилпентокси]-6-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2-ил]сульфамоил]бензойной кислоты (гидрохлоридной соли) (28 мг, 0,04544 ммоль) в безводном DMF (1 мл) добавляли по каплям через шприц, и смесь перемешивали при окружающей температуре в течение 14 ч. Смесь концентрировали и разбавляли с помощью DMSO (2 мл). Раствор подвергали микрофильтрации через диск шприцевого фильтра Whatman из PTFE с размером пор 0,45 мкм и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной HPLC (C18), используя градиент ацетонитрила в воде (1-99% за 15 мин) и HCl в качестве модификатора. В результате выпаривания получали остаток, который растирали в порошок в смеси DCM/гексаны. В результате выпаривания растворителей получали (11R)-12-(5-дейтероспиро[2.3]гексан-5-ил)-6-(2,6-диметилфенил)-11-изобутил-2,2-диоксо-9-окса-2 $\lambda^6$ -тия-3,5,12,19-тетраазатрицикло[12.3.1.14,8]нонадека-1(18),4,6,8(19),14,16-гексаен-13-он (11 мг, 42%) в виде белого твердого вещества.

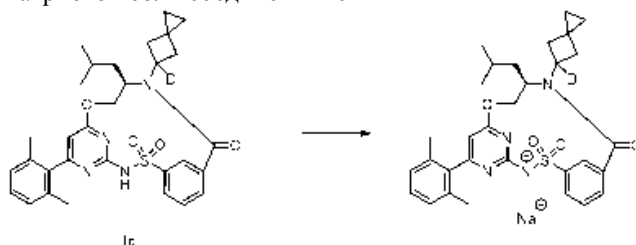
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,52 (уширенный мультиплет, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,67 (br s, 2H), 7,24 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,12 (d,  $J=7,6$  Гц, 2H), 6,37 (br s, 1H), 5,11 (dd,  $J=10,8, 4,2$  Гц, 1H), 4,39 (t,  $J=11,0$  Гц, 1H), 3,74 (d,  $J=11,4$  Гц, 1H), 3,27 (dd,  $J=10,1, 5,0$  Гц, 2H), 2,24-1,81 (m, 8H), 1,66 (t,  $J=11,8$  Гц, 1H), 1,38-1,23 (m, 1H), 1,23-1,00 (m, 1H), 0,72 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H), 0,59-0,37 (m, 4H), 0,21 (d,  $J=6,2$  Гц, 3H).  $^1\text{H}$ -ЯМР демонстрирует приблизительно 95% D<sub>1</sub>-аналога и приблизительно 5% недеитерированного аналога. Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 561,252, установленное значение 562,48 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,07 мин (способ А LC).

Пример 14. Синтез калиевой соли соединения Ic



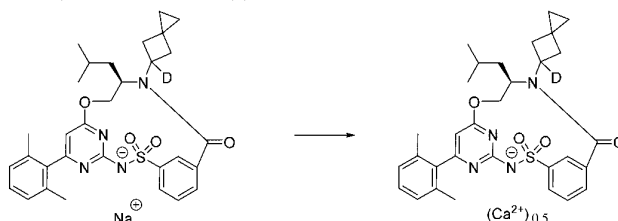
Соединение Ic растворяли в метаноле и медленно обрабатывали с помощью KOH (0,5 М в метаноле) при перемешивании. Раствор перемешивали при окружающей температуре в течение 1 ч, выпаривали и высушивали под бытовым вакуумом с утечкой азота при 50-55°C в течение 16 ч с получением соединения Ic (с ионом калия).

Пример 15. Синтез натриевой соли соединения Ic



Соединение Ic суспендировали в воде и медленно обрабатывали с помощью NaOH (1 М) при перемешивании. Суспензию перемешивали при окружающей температуре в течение 1,25 ч. Раствор фильтровали до прозрачного через шприцевой фильтр (0,2 мкм), и прозрачный фильтрат лиофилизировали в течение двух дней с получением соединения Ic (натриевой соли).

Пример 16. Синтез кальциевой соли соединения Ic



Соединение Ic (натриевую соль) перемешивали в воде в течение 10 мин. Добавляли раствор CaCl<sub>2</sub> в воде. Добавляли еще одну порцию воды, и суспензию перемешивали при окружающей температуре в течение 23 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали большим количеством воды и высушивали под вакуумом с утечкой азота при 55-60°C в течение 14 ч с получением соединения Ic (кальциевой соли (0,5)).

Пример 17. Синтез (11R)-6-[2,6-ди(тридеитеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-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 (соединения Id)

Синтез 2-бромбензол-1,3-дикарбоновой кислоты (25)



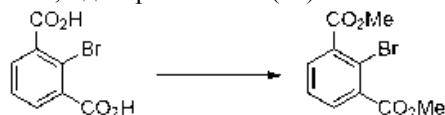
В перемешиваемый раствор 2-бром-1,3-диметилбензола (35,25 г, 190,48 ммоль) в смеси трет-бутанола (150 мл) и воды (150 мл) при окружающей температуре порциями добавляли перманганат калия (61 г, 385,99 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 3 ч. После охлаждения до окружающей температуры добавляли еще одну порцию перманганата калия (62 г, 392,32 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали до 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали в горячем состоянии через прокладку из целита и осадок на фильтре промывали горячей смесью 1:1 трет-бутанола и воды (2×100 мл). Объединенные фильтраты концентрировали под

вакуумом до остаточного объема ~ 200 мл и подкисляли до pH ~ 1 с помощью концентрированной серной кислоты. Смесь охлаждали до 0°C и оставляли отстаиваться в течение 2 ч. Осажденный продукт собирали путем фильтрации, и водный фильтрат дополнительно экстрагировали с помощью этилацетата (2×80 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Все фракции продуктов объединяли, промывали гексанами (2×100 мл) и высушивали под вакуумом с получением 2-бромбензол-1,3-дикарбоновой кислоты (24,86 г, 51%) в виде белого твердого вещества. Продукт переносили на следующую стадию без какой-либо дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (250 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,71 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,53 (t, J=7,6 Гц, 1H).

Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 243,9371, установленное значение 245,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,63 минуты (способ С LC).

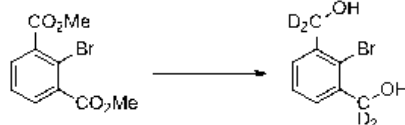
Синтез диметил-2-бромбензол-1,3-дикарбоксилата (26)



В перемешиваемый раствор 2-бромбензол-1,3-дикарбоновой кислоты (25,15 г, 102,64 ммоль) в безводном DMF (250 мл) при окружающей температуре в атмосфере азота добавляли безводный K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (31,5 г, 227,92 ммоль), а затем йодметан (32,376 г, 14,2 мл, 228,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в рассол (750 мл), и продукт экстрагировали с помощью этилацетата (3×250 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (450 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением диметил-2-бромбензол-1,3-дикарбоксилата (28,45 г, 94%) в виде янтарного масла. Продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (250 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,91-7,74 (m, 2H), 7,70-7,52 (m, 1H), 3,88 (s, 6H). Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 271,9684, установленное значение 273,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,23 мин (способ С LC).

Синтез [2-бром-3-[дидейтеро(гидрокси)метил]фенил]дидейтерометанола (27)



В перемешиваемую суспензию алюмодейтерида лития (200 мг, 5,0044 ммоль) в безводном THF (3 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли раствор диметил-2-бромбензол-1,3-дикарбоксилата (585 мг, 2,1422 ммоль) в безводном THF (1 мл). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью THF (10 мл) и гасили с использованием стандартного протокола согласно Fieser. Соли отфильтровывали и промывали с помощью THF (2×10 мл). Объединенные фильтраты концентрировали под вакуумом с получением [2-бром-3-[дидейтеро(гидрокси)метил]фенил]дидейтерометанола (416 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. Продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

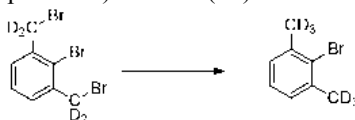
<sup>1</sup>H-ЯМР (250 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,44-7,39 (m, 3H), 5,37 (s, 2H). Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 220,0037, установленное значение 203,3 (M+1-18)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,8 мин (способ С LC).

Синтез 2-бром-1,3-бис[бром(дидейтеро)метил]бензола (28)



В перемешиваемую суспензию [2-бром-3-[дидейтеро(гидрокси)метил]фенил]дидейтерометанола (12,56 г, 56,811 ммоль) в безводном DCM (370 мл) при окружающей температуре в атмосфере азота добавляли тетрабромид углерода (45,3 г, 136,60 ммоль), а затем порциями добавляли трифенилфосфин (35,8 г, 136,49 ммоль) в течение 15-минутного периода. После завершения добавления реакция смесь становилась однородным раствором, и ее перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом до остаточного объема ~ 100 мл и выливали в диэтиловый эфир (600 мл). Белый осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Объединенные фильтраты собирали и концентрировали под вакуумом до остаточного объема ~100 мл и выливали в гексаны (600 мл). Белый осадок отфильтровывали и промывали гексанами (2×100 мл). Объединенные фильтраты собирали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-10% этилацетата в гексанах, с получением 2-бром-1,3-бис[бром(дидейтеро)метил]бензола (15,56 г, 71%) в виде белого твердого вещества.

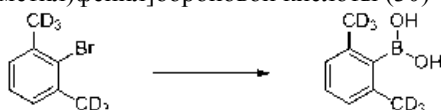
$^1\text{H}$ -ЯМР (250 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,60 (d,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,39 (t,  $J=7,5$  Гц, 1H).  
Синтез 2-бром-1,3-бис(тридейтерометил)бензола (29)



В перемешиваемую суспензию алюмодейтерида лития (3,65 г, 91,330 ммоль) в безводном THF (70 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота по каплям добавляли раствор 2-бром-1,3-бис[бром(дидейтеро)метил]бензола (15,5 г, 40,216 ммоль) в безводном THF (70 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью THF (100 мл) и гасили с использованием стандартного протокола обработки согласно Fieser. Соли отфильтровывали и промывали с помощью THF ( $2 \times 50$  мл). Объединенные фильтраты концентрировали под вакуумом. Остаток повторно растворяли в гексанах (200 мл), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2-бром-1,3-бис(тридейтерометил)бензола (5,58 г, 68%) в виде бледно-желтого масла. Продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (250 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,23-7,11 (m, 3H).

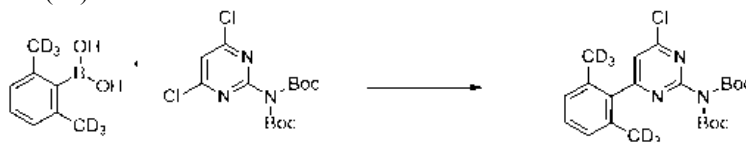
Синтез [2,6-бис(тридейтерометил)фенил]бороновой кислоты (30)



В перемешиваемую суспензию магниевой стружки (1,8 г, 74,059 ммоль) и йода (15 мг, 0,0030 мл, 0,0591 ммоль) в безводном THF (20 мл) при окружающей температуре в атмосфере азота медленно добавляли раствор 2-бром-1,3-бис(тридейтерометил)бензола (9,89 г, 46,578 ммоль) в безводном THF (50 мл). После начала реакции она является экзотермической, и скорость добавления корректировали для поддержания температуры реакции ниже точки кипения THF. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при  $65^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Полученный раствор реактива Гриньяра охлаждали до окружающей температуры и добавляли по каплям в раствор триметилбората (24,232 г, 26 ммоль) в безводном THF (60 мл), охлажденном до  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 3 ч, затем ей позволяли нагреться до окружающей температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и медленно добавляли водную HCl (95 мл, 1 М, 95,000 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до окружающей температуры и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли воду (100 мл) и летучие вещества удаляли под вакуумом. Водный слой экстрагировали с помощью этилацетата ( $3 \times 200$  мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (80 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток растирали в порошок с гексанами (100 мл). Осажденный продукт собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением [2,6-бис(тридейтерометил)фенил]бороновой кислоты (4,667 г, 61%) в виде белого твердого вещества.

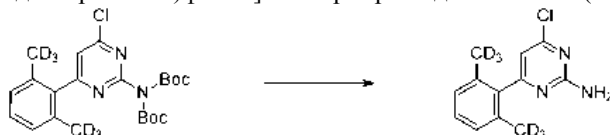
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,11 (уширенный синглет, 2H), 7,06 (dd,  $J=7,9$ , 7,1 Гц, 1H), 6,91 (d,  $J=7,5$  Гц, 2H).

Синтез трет-бутил-N-[4-[2,6-бис(тридейтерометил)фенил]-6-хлорпиримидин-2-ил]-N-трет-бутоксикарбонилкарбамата (31)



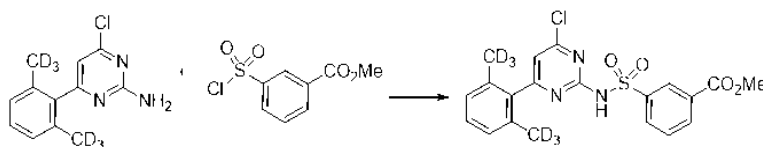
Перемешиваемый раствор [2,6-бис(тридейтерометил)фенил]бороновой кислоты (1,565 г, 10,031 ммоль) и трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)карбамата (5,48 г, 15,046 ммоль) в смеси 1,2-диметоксэтана (30 мл) и воды (10 мл) при окружающей температуре дегазировали с помощью азота в течение 30 мин. В атмосфере азота добавляли карбонат цезия (8,18 г, 25,106 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (735 мг, 1,0045 ммоль). Реакционную смесь нагревали до  $80^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После охлаждения до окружающей температуры реакционную смесь разбавляли водой (120 мл), и продукт экстрагировали с помощью этилацетата ( $3 \times 150$  мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-10% диэтилового эфира в гексанах, с получением трет-бутил-N-[4-[2,6-бис(тридейтерометил)фенил]-6-хлорпиримидин-2-ил]-N-трет-бутоксикарбонилкарбамата (3,6919 г, 79%) в виде бледно-желтого масла. Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 439,2145, установленное значение 440,4 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 7,48 мин (способ С LC).

## Синтез 4-[2,6-бис(тридеутерометил)фенил]-6-хлорпиримидин-2-амин (32)



В перемешиваемый раствор трет-бутил-N-[4-[2,6-бис(тридеутерометил)фенил]-6-хлорпиримидин-2-ил]-N-трет-бутоксикарбонилкарбамата (3,66 г, 8,3188 ммоль) в DCM (30 мл) при окружающей температуре добавляли раствор HCl (12 мл, 4 М, 48,000 ммоль) в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 20 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом, полученное белое твердое вещество ресуспендировали в насыщенном водном NaHCO<sub>3</sub> (150 мл) и перемешивали при окружающей температуре в течение 15 мин. Продукт экстрагировали с помощью этилацетата (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-[2,6-бис(тридеутерометил)фенил]-6-хлорпиримидин-2-амин (1,842 г, 87%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 239,1096, установленное значение 240,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 4,44 мин (способ С LC).

## Синтез метил-3-[[4-[2,6-бис(тридеутерометил)фенил]-6-хлорпиримидин-2-ил]сульфамойл]бензоата (33)



В перемешиваемый раствор 4-[2,6-бис(тридеутерометил)фенил]-6-хлорпиримидин-2-амин (1,8 г, 7,5083 ммоль) и метил-3-хлорсульфонилбензоата (2,64 г, 11,250 ммоль) в безводном THF (50 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли раствор трет-амилоксида лития (3,2120 г, 11 мл, 40% вес./вес., 13,656 ммоль) в гептанах. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили в холодном состоянии с помощью 1 М водной HCl (120 мл), затем нагревали до окружающей температуры и летучие вещества удаляли под вакуумом. Продукт экстрагировали с помощью этилацетата (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-20% этилацетата в гексанах, с получением метил-3-[[4-[2,6-бис(тридеутерометил)фенил]-6-хлорпиримидин-2-ил]сульфамойл]бензоата (2,786 г, 80%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 437,1083, установленное значение 438,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 5,95 мин.

Конечную чистоту определяли посредством обращенно-фазовой HPLC, используя способ С LC.

## Синтез 3-[[4-[2,6-бис(тридеутерометил)фенил]-6-хлорпиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (34)

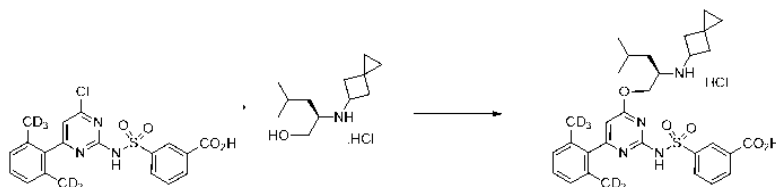


В перемешиваемый раствор метил-3-[[4-[2,6-бис(тридеутерометил)фенил]-6-хлорпиримидин-2-ил]сульфамойл]бензоата (2,751 г, 6,2818 ммоль) в THF (40 мл) при окружающей температуре добавляли водный NaOH (26 мл, 1 М, 26,000 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (100 мл) и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаточный водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (1×100 мл) и органический слой отбрасывали. Водный слой подкисляли с помощью 2 М водной HCl до pH ~ 1 и продукт экстрагировали с помощью этилацетата (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 3-[[4-[2,6-бис(тридеутерометил)фенил]-6-хлорпиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (1,719 г, 62%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,43 (s, 1H), 12,44 (s, 1H), 8,44 (t, J=1,8 Гц, 1H), 8,18 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 8,13 (ddd, J=7,9, 2,0, 1,2 Гц, 1H), 7,68 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (dd, J=8,0, 7,2 Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,6 Гц, 2H).

Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 423,0927, установленное значение 424,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,28 минуты (способ В LC).

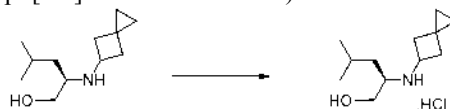
## Синтез 3-[[4-[2,6-бис(тридеутерометил)фенил]-6-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридной соли) (35)



Во флакон объемом 20 мл загружали 3-[[4-[2,6-бис(тридейтерометил)фенил]-6-хлорпиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (157 мг, 0,3704 ммоль) и (2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ол (гидрохлоридную соль) (90 мг, 0,3850 ммоль) в атмосфере азота с использованием безводного THF (2 мл) (суспензии). Добавляли трет-бутоксид натрия (156 мг, 1,623 ммоль) (слабо экзотермическая реакция и растворение твердых веществ). Суспензию перемешивали при окружающей температуре в течение 5,5 ч. Смесь разделяли между этилацетатом (30 мл) и водной 1 М HCl (30 мл), и рассолом (20 мл). После разделения водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные экстракты высушивали над сульфатом натрия, и растворители выпаривали с получением неочищенного материала. Материал растворяли в DMSO (4 мл). Раствор подвергали микрофильтрации через диск шприцевого фильтра Whatman из PTFE с размером пор 0,45 мкм и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной HPLC (C18), используя градиент ацетонитрила в воде (1-99% за 15 мин.) и HCl в качестве модификатора. В результате выпаривания получали 3-[[4-[2,6-бис(тридейтерометил)фенил]-6-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойную кислоту (гидрохлоридную соль) (135 мг, 59%) в виде белого твердого вещества.

Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 584,29395, установленное значение 585,73 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,22 мин (способ А LC).

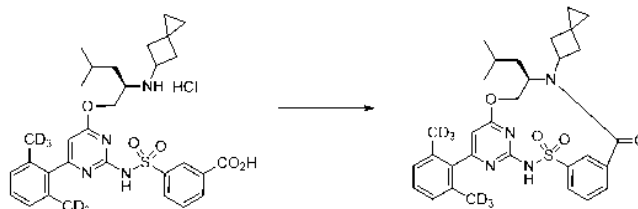
Синтез (2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ола (гидрохлоридной соли) (3·HCl)



HCl (354 мл, 4 М, 1,416 моль) (4 М в диоксане) добавляли 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) на водяной бане со льдом в течение 20 минут, поддерживая внутреннюю температуру на уровне от 10 до 22°C. После завершения добавления раствор перемешивали при окружающей температуре в течение 1,5 ч. Продукт отфильтровывали и ополаскивали с помощью 2000 мл диэтилового эфира. Точно такой же способ повторяли вновь в точно таком же масштабе (использовали в общей сложности 508 г аминок спирта в качестве исходного материала). Продукт высушивали под вакуумом при 35°C в течение ночи и получали 562,3 г (2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентан-1-ола (гидрохлоридной соли) (562,3 г, 93%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

Синтез (11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-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 (соединения Id)



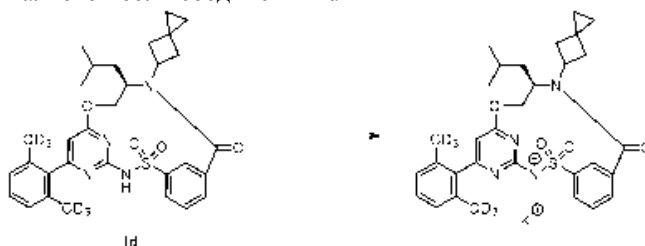
Во флакон объемом 20 мл в атмосфере азота загружали COMU (244 мг, 0,5697 ммоль), безводный DMF (8 мл) и DIEA (0,22 мл, 1,263 ммоль). Раствор 3-[[4-[2,6-бис(тридейтерометил)фенил]-6-[(2R)-4-метил-2-(спиро[2.3]гексан-5-иламино)пентокси]пиримидин-2-ил]сульфамойл]бензойной кислоты (гидрохлоридной соли) (135 мг, 0,2173 ммоль) в безводном DMF (4 мл) добавляли по каплям через шприц в течение периода 3 мин. Смесь перемешивали при окружающей температуре в течение 17 ч. Смесь концентрировали и разбавляли с помощью DMSO (2 мл). Раствор подвергали микрофильтрации через диск шприцевого фильтра Whatman из PTFE с размером пор 0,45 мкм и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной HPLC (C18), используя градиент ацетонитрила в воде (1-99% за 15 мин) и HCl в качестве модификатора. В результате выпаривания получали остаток, который растирали в порошок в смеси DCM/гексаны. В результате выпаривания растворителей получали (11R)-6-[2,6-ди(тридейтеро)метилфенил]-11-(2-метилпропил)-12-{спиро[2.3]гексан-5-ил}-9-окса-2λ<sup>6</sup>-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 (73,4 мг, 60%) в

виде грязно-белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,47-11,72 (уширенный мультиплет, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,99-7,81 (m, 1H), 7,82-7,52 (m, 2H), 7,26 (t,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,12 (d,  $J=7,6$  Гц, 2H), 6,37 (br s, 1H), 5,12 (dd,  $J=10,7, 4,2$  Гц, 1H), 4,39 (t,  $J=11,1$  Гц, 1H), 4,23 (p,  $J=8,5$  Гц, 1H), 3,72 (t,  $J=10,4$  Гц, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H, перекрывается с водой), 2,09 (dt,  $J=19,0, 9,4$  Гц, 2H), 1,66 (t,  $J=12,5$  Гц, 1H), 1,38-1,24 (br m, 1H), 1,15 (dd,  $J=14,0, 10,4$  Гц, 1H), 0,72 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H), 0,61-0,35 (m, 4H), 0,21 (d,  $J=6,2$  Гц, 3H). Масса/заряд согласно ESI-MS: расчетное значение 566,2834, установленное значение 567,69 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,05 мин (способ А LC).

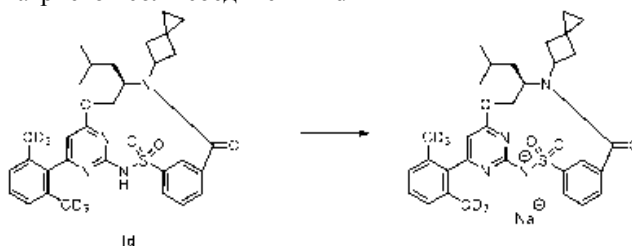
Содержание дейтерия определяли посредством жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, используя одноквадрольный прибор. Приблизительно 0,1 мг/мл образца растворяли в MeOH. 10 мкл образца разбавляли в 1 мл MeOH. 1 мкл образца вводили в прибор. Колонка: Agilent SB C18, 1,8 мкм, 2,1×50 мм. Скорость потока: 0,7 мл/мин. Градиент: от 40% В до 100% В за 2,5 мин. Подвижная фаза А: 0,1% трифторуксусная кислота в воде. В: ацетонитрил. Использовали выбранный способ мониторинга ионов. Масс-спектрометр работал в режиме положительной ионизации с источником ESI. Процентная доля для каждого иона, подвергнутого мониторингу, была следующей:  $\text{D}_6$ : 88,49%,  $\text{D}_5$ : 8,14%,  $\text{D}_4$ : 0,93%,  $\text{D}_3$ : 0,52%,  $\text{D}_2$ : 1,93%,  $\text{D}_1$ : 0,00%;  $\text{D}_0$ : 0,00%.

Пример 18. Синтез калиевой соли соединения Id



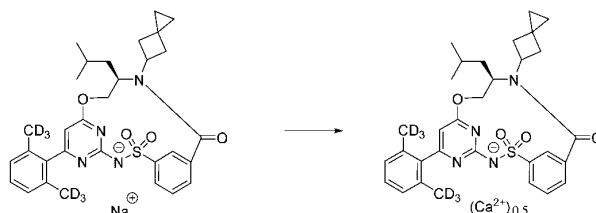
Соединение Id растворяли в метаноле и медленно обрабатывали с помощью KOH (0,5 М в метаноле) при перемешивании. Раствор перемешивали при окружающей температуре в течение 1 ч, выпаривали и высушивали под бытовым вакуумом с утечкой азота при 50-55°C в течение 16 ч с получением соединения Id (с ионом калия).

Пример 19. Синтез натриевой соли соединения Id



Соединение Id суспендировали в воде и медленно обрабатывали с помощью NaOH (1 М) при перемешивании. Суспензию перемешивали при окружающей температуре в течение 1,25 ч. Раствор фильтровали до прозрачного через шприцевой фильтр (0,2 мкм) и прозрачный фильтрат лиофилизировали в течение двух дней с получением соединения Id (натриевой соли).

Пример 20. Синтез кальциевой соли соединения Id



Соединение Id (натриевую соль) перемешивали в воде в течение 10 мин. Добавляли раствор  $\text{CaCl}_2$  в воде. Добавляли еще одну порцию воды, и суспензию перемешивали при окружающей температуре в течение 23 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали большим количеством воды и высушивали под вакуумом с утечкой азота при 55-60°C в течение 14 ч с получением соединения Id (кальциевой соли (0,5)).

### Анализ биологической активности

#### Растворы

Базовая среда (ADF+++), состоящая из усовершенствованной смеси DMEM/среда Хэма F12, 2 mM Glutamax, 10 mM HEPES, 1 мкг/мл смеси пенициллин/стрептомицин.

Поддерживающая среда для энтероидов кишечника (IEMM) состояла из ADF+++; 1× добавки B27, 1× добавки N2, 1,25 mM N-ацетилцистеина, 10 mM никотинамида, 50 нг/мл hEGF, 10 нМ гастрин, 1

мкг/мл hR-спондина 1, 100 нг/мл h-ноггина, ингибитора TGF- $\beta$  1 типа A-83-01, 100 мкг/мл примоцина, 10 мкМ ингибитора MAPK p38 SB202190.

Буфер для бани 1 состоял из 1 мМ MgCl<sub>2</sub>, 160 мМ NaCl, 4,5 мМ KCl, 10 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы, 2 мМ CaCl<sub>2</sub>.

Буфер, не содержащий хлоридов, состоял из 1 мМ глюконата магния, 2 мМ глюконата кальция, 4,5 мМ глюконата калия, 160 мМ глюконата натрия, 10 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы.

Раствор красителя для бани 1 состоял из буфера для бани 1, 0,04% Pluronic F127, 20 мкМ метилового оксоноголового, 30 мкМ CaCCinh-A01, 30 мкМ Чикаго небесно-голубого.

Раствор красителя, не содержащий хлоридов, состоял из буфера, не содержащего хлоридов, 0,04% Pluronic F127, 20 мкМ метилового оксоноголового, 30 мкМ CaCCinh-A01, 30 мкМ Чикаго небесно-голубого.

Стимулирующий раствор красителя, не содержащий хлоридов, состоял из раствора красителя, не содержащего хлоридов, 10 мкМ форсколина, 100 мкМ IBMX и 300 нМ соединения III.

#### Культура клеток

Клетки эпителиальных энтероидов кишечника человека получили 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. 2013 Jul;19(7):939-45.

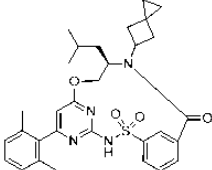
#### Сбор и посев клеток энтероидов

Клетки извлекали с помощью раствора для извлечения клеток, собирали путем центрифугирования при 650 об./мин в течение 5 мин при 4°C, ресуспендировали в TrypLE и инкубировали в течение 5 мин при 37°C. Затем клетки собирали путем центрифугирования при 650 об./мин в течение 5 мин при 4°C и ресуспендировали в IEMM, содержащей 10 мкМ ингибитора ROCK (RI). Суспензию клеток пропускали через клеточное сито с размером пор 40 мкм и ресуспендировали при 1×10<sup>6</sup> клеток/мл в IEMM, содержащей 10 мкМ RI. Клетки высевали при 5000 клеток/лунка в многолуночные планшеты и инкубировали в течение ночи при 37°C, 95% влажности и 5% CO<sub>2</sub> перед анализом.

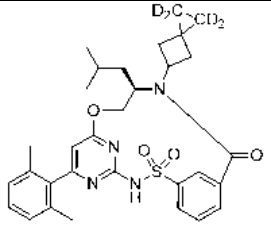
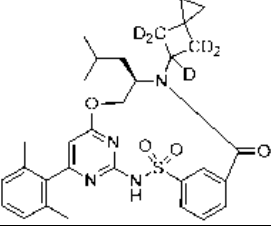
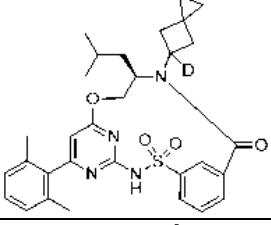
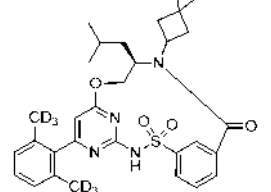
#### Анализ мембранного потенциала с красителем

Клетки энтероидов инкубировали с тестируемым соединением в IEMM в течение 18-24 ч. при 37°C, 95% влажности и 5% CO<sub>2</sub>. После инкубирования соединений использовали анализ мембранного потенциала с красителем с помощью FLIPR Tetra для прямого измерения активности и эффективности тестируемого соединения в отношении транспорта хлоридов, опосредованного CFTR, после резкого добавления 10 мкМ форсколина и 300 нМ N-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид. Вкратце, клетки промывали 5 раз в буфере для бани 1. Добавляли раствор красителя для бани 1, и клетки инкубировали в течение 25 мин при окружающей температуре. После инкубирования с красителем клетки промывали 3 раза раствором красителя, не содержащим хлоридов. Транспорт хлоридов инициировали путем добавления стимулирующего раствора красителя, не содержащего хлоридов, и считывали сигнал флуоресценции в течение 15 мин. Транспорт хлоридов, опосредованный CFTR, для каждого условия определяли по AUC ответа в виде флуоресценции на резкое воздействие форсколина и 300 нМ N-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид. Транспорт хлоридов затем выражали в виде процентной доли транспорта хлоридов после обработки с помощью трехкомпонентной комбинации 1 мкМ (14S)-8-[3-(2-диспири[2.0.2.1]гептан-7-ил)этокси]-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ<sup>6</sup>-гиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, 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)циклопропанкарбоксамид) и 300 нМ резко добавляемого N-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид в качестве положительного контроля (% активности). В табл. 3 представлена активность модулирования CFTR для соединения I и типичных дейтерированных производных соединения I.

Таблица 3. Активность модулирования CFTR для соединения I и типичных дейтерированных производных соединения I

| Соединение   | Химическая структура  | Максимальная активность | EC <sub>50</sub> |
|--------------|---|-------------------------|------------------|
| Соединение I |  | +++                     | +++              |



|               |  |     |     |
|---------------|--|-----|-----|
| Соединение Ia |   | +++ | +++ |
| Соединение Ib |   | +++ | +++ |
| Соединение Ic |   | +++ | +++ |
| Соединение Id |  | +++ | +++ |

Максимальная активность: +++ означает > 60%;

++ означает 30-60%;

+ означает < 30%.

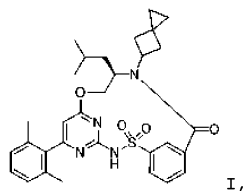
EC<sub>50</sub>: +++ означает < 1 мкМ.

#### Другие варианты осуществления

В вышеизложенном обсуждении раскрыты и описаны только типичные варианты осуществления настоящего изобретения. Специалисту в данной области будет без труда понятно из такого обсуждения и из прилагаемой формулы изобретения, что в них могут быть внесены различные изменения, модификации и вариации без отступления от сущности и объема настоящего изобретения, определенного в нижеследующей формуле изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

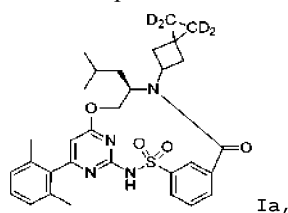
1. Соединение, выбранное из соединения I



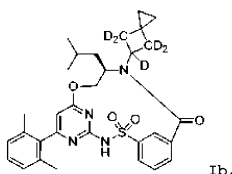
дейтерированных производных соединения I и их фармацевтически приемлемых солей.

2. Соединение по п.1, где соединение представляет собой соединение I.

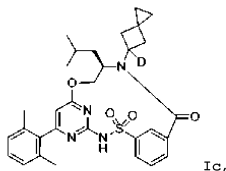
3. Соединение по п.1, где дейтерированное производное соединения I выбрано из соединения Ia



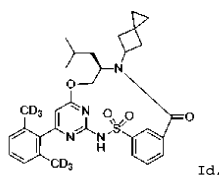
соединения Ib



соединения Ic



соединения Id



и их фармацевтически приемлемых солей.

4. Соединение по п.1 или 2, где соединение представляет собой калиевую соль.

5. Соединение по п.1 или 2, где соединение представляет собой натриевую соль.

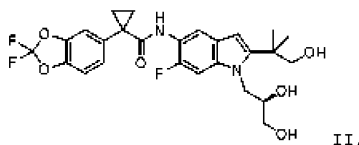
6. Соединение по п.1 или 2, где соединение представляет собой кальциевую соль.

7. Способ лечения нарушения, опосредованного регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-6 пациенту, нуждающемуся в этом.

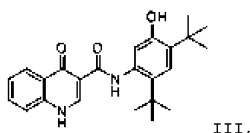
8. Способ по п.7, где нарушение, опосредованное CFTR, представляет собой муковисцидоз.

9. Способ по п.7, где соединение представляет собой соединение I или его фармацевтически приемлемую соль.

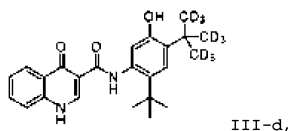
10. Способ по любому из пп.7-9, дополнительно включающий введение одного или более соединений, выбранных из соединения II



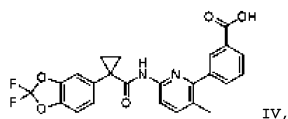
соединения III



соединения III-d



и соединения IV



и фармацевтически приемлемых солей соединений II, III, III-d и IV.

11. Способ по п.10, включающий введение соединения I и соединения III или соединения III-d.

12. Способ по п.10, включающий введение соединения I, соединения II и соединения III или соединения III-d.

