



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120764** (13) **C2**  
(51) МПК (2020.01)

**C07D 471/18** (2006.01)  
**C07D 487/18** (2006.01)  
**C07D 493/18** (2006.01)  
**A61K 31/4188** (2006.01)  
A61P 3/00  
A61P 9/00  
A61P 25/00  
A61P 29/00  
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2017 02002</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>02.10.2015</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.02.2020</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>14290299.8, 15162641.3, 15171036.5</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>03.10.2014, 07.04.2015, 08.06.2015</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>ЕР, ЕР, ЕР</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>25.09.2017, Бюл.№ 18</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.02.2020, Бюл.№ 3</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/ЕР2015/072868, 02.10.2015</b></p> <p>(72) Винахідник(и): <b>де Харо Гарсія Тереза (GB), Делігні Майкл (BE), Хер Джаг Пол (GB), Куїнсі Джоанна Рейчел (GB), Хуан Менжуанг (GB), Джу Жаонінг (GB)</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Брукінгс Деніел Крістофер (GB), Калміано Марк Деніел (GB), Евхард Ів (BE), Хатчінгс Мартін Клайв (GB), Джонсон Джеймс Ендрю (GB), Жадот Софі (BE), Кейертз Жан (BE), Мак Косс Малкольм (US), Селбі Меттью Дункан (GB), Шоу Майкл Алан (GB), Свіннен Домінік Льюїс Леон (BE), Скіо Лоран (FR), Форішер Янн (FR), Філош-Ромм Бруно (FR)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ЮСБ БІОФАРМА СПРЛ, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Belgium (BE), САНОФІ, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, France (FR)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>WO 2014/009295 A1 WO 2014/009296 A1 WO 2013/186229 A1</b></p>
---	--

**(54) КОНДЕНСОВАНІ ПЕНТАЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ ІМІДАЗОЛУ**

**(57) Реферат:**

Ряд конденсованих пентациклічних похідних імідазолу, що є сильними модуляторами активності TNF $\alpha$  людини, є таким чином переважними при лікуванні та/або профілактиці різних захворювань у людей, включаючи запальні та аутоімунні розлади, неврологічні та

UA 120764 C2

нейродегенеративні розлади, біль та ноцицептивні розлади, серцево-судинні розлади; метаболічні розлади; розлади зору та онкологічні захворювання. Зокрема, даний винахід стосується похідних 6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-ону та їх аналогів.

Даний винахід стосується класів конденсованих пентациклічних похідних імідазолу та їх застосування у терапії. Більш конкретно, даний винахід пов'язаний з фармакологічно активними заміщеними конденсованими пентациклічними похідними бензімідазолу та їх аналогами. Зокрема, даний винахід пов'язаний з похідними 6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-  
5 b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-ону та їх аналогами.

Ці сполуки є модуляторами сигналіngu TNF $\alpha$  та є, відповідно, переважними як фармацевтичні засоби, особливо при лікуванні несприятливих запальних та аутоімунних розладів; неврологічних та нейродегенеративних розладів; болю та ноцицептивних розладів; серцево-судинних розладів; метаболічних розладів; розладів зору та онкологічних захворювань.

TNF $\alpha$  являє собою прототипний член надсімейства білків фактору некрозу пухлин (TNF), які мають головну функцію регулювання виживання клітин та некрозу клітин. Однією структурною ознакою, властивою всім відомим членам надсімейства TNF, є утворення тримерних комплексів, які зв'язуються зі специфічними рецепторами надсімейства TNF та активують їх. Наприклад, TNF $\alpha$  існує у розчинній та трансмембранній формах та сигналізує за допомогою двох рецепторів, відомих як TNFR1 та TNFR2, з окремими функціональними кінцевими точками.

Різні продукти, які спроможні модулювати активність TNF $\alpha$ , вже доступні на ринку. Всі вони ухвалені для лікування запальних та аутоімунних розладів, таких як ревматоїдний артрит та захворювання Крона. Всі ухвалені на даний момент продукти є макромолекулярними та діють шляхом інгібування зв'язку TNF $\alpha$  людини з його рецептором. Звичайні макромолекулярні інгібітори TNF $\alpha$  включають антитіла до TNF $\alpha$  та гібридні білки розчинних рецепторів TNF $\alpha$ . Приклади доступних на ринку антитіл до TNF $\alpha$  включають повністю людські антитіла, такі як адалімумаб (Humira<sup>®</sup>) та голімумаб (Simponi<sup>®</sup>), химерні антитіла, такі як інфліксимаб (Remicade<sup>®</sup>), та пегільовані Fab'-фрагменти, такі як цертолізумаб пегол (Cimzia<sup>®</sup>). Прикладом доступного на ринку гібридного білка розчинних рецепторів TNF $\alpha$  є етанерцепт (Enbrel<sup>®</sup>).

Члени надсімейства TNF, включаючи сам TNF $\alpha$ , пов'язані з різними фізіологічними та патологічними функціями, які, як вважається, відіграють роль у ряді станів, що мають значну медичну важливість (дивіться, наприклад, M.G. Tansey & D.E. Szymkowski, Drug Discovery Today, 2009, 14, 1082-1088; та F.S. Carneiro et al, J. Sexual Medicine, 2010, 7, 3823-3834).

Таким чином, сполуки згідно з даним винаходом, які є сильними модуляторами активності TNF $\alpha$  людини, є переважними при лікуванні та/або профілактиці різних захворювань людей. Захворювання включають аутоімунні та запальні розлади; неврологічні та нейродегенеративні розлади; біль та ноцицептивні розлади; серцево-судинні розлади; метаболічні розлади; розлади зору та онкологічні захворювання.

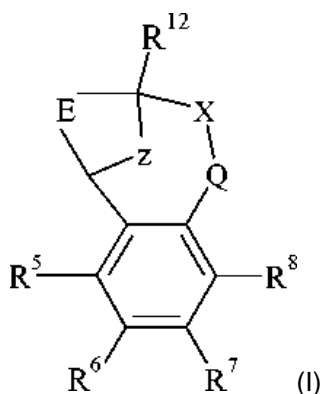
Крім того, сполуки згідно з даним винаходом можуть бути переважними як фармакологічні стандарти для застосування при розробці нових біологічних тестів і при пошуку нових фармакологічних засобів. Таким чином, в одному варіанті здійснення сполуки даного винаходу можуть бути підходящими як радіоліганди в аналізах для виявлення фармакологічно активних сполук. В альтернативному варіанті здійснення деякі сполуки за даним винаходом можуть бути придатними для приєднання до флуорофора для забезпечення флуоресцентних кон'югатів, які можна застосовувати в аналізах (наприклад, аналізі поляризації флуоресценції) для виявлення фармакологічно активних сполук.

Міжнародні патентні заявки WO2013/186229A1, WO2014/009295A1 і WO2014/009296A1 стосуються конденсованих похідних імідазолу, які є модуляторами сигналіngu TNF $\alpha$ .

Міжнародні патентні заявки WO2015/086525 і WO2015/086526, що опубліковані 18 червня 2015 р., стосуються конденсованих трициклічних похідних імідазолу, які є модуляторами сигналіngu TNF $\alpha$ .

Однак жоден з документів рівня техніки, які доступні у теперішній час, не розкриває або не передбачає точний структурний клас конденсованих пентациклічних похідних імідазолу, які забезпечуються даним винаходом.

Даний винахід забезпечує сполуку формули (I) або її N-оксид, або її фармацевтично прийнятну сіль:

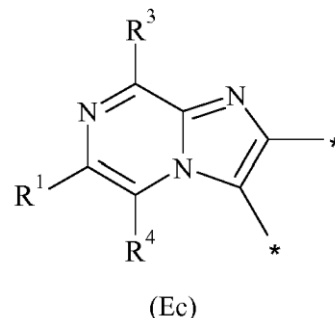
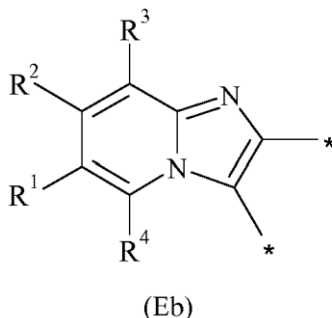
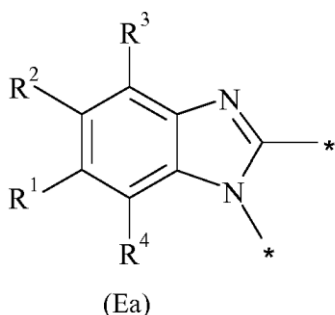


де

-X-Q- являє собою -O-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(CH<sub>3</sub>-CN)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>g</sup>)-, -N(R<sup>f</sup>)-CO-, -CO-N(R<sup>f</sup>)-, -N(R<sup>f</sup>)-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>f</sup>)-, -S(O)(NR<sup>f</sup>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -S-CH<sub>2</sub>-, -SO-CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-SO-, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>g</sup>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>g</sup>)-, -S(O)(NR<sup>f</sup>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S(O)(NR<sup>f</sup>)-, -N(R<sup>f</sup>)-C(S)-, -N=S(O)(CH<sub>3</sub>)-, -O-C(=CH<sub>2</sub>)- або -S(=N-CN)-, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками;

Z являє собою метилен;

E являє собою конденсовану гетероароматичну кільцеву систему, вибрану з груп формули (Ea), (Eb) та (Ec),



де зірочка (\*) являє собою місце приєднання E до залишку молекули;

R<sup>1</sup> являє собою водень, галоген, ціано, трифторметил, трифторметокси, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -SOR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>COR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NHCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -COR<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> або -S(O)(N-R<sup>b</sup>)R<sup>e</sup>; або C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл, C<sub>4-7</sub>циклоалкеніл, арил, арил(C<sub>1-6</sub>)алкіл, C<sub>3-7</sub>гетероциклоалкіл, C<sub>3-7</sub>гетероциклоалкеніл, гетероарил, гетероарил(C<sub>1-6</sub>)алкіл, (C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкіл(C<sub>1-6</sub>)алкіларил-, (C<sub>3-7</sub>)циклоалкілгетероарил-, (C<sub>3-7</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-6</sub>)алкілгетероарил-, (C<sub>4-9</sub>)циклоалкенілгетероарил-, (C<sub>4-9</sub>)біциклоалкілгетероарил-, (C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкілгетероарил-, (C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкіл(C<sub>1-6</sub>)алкілгетероарил-, (C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкенілгетероарил-, (C<sub>4-9</sub>)гетеробіциклоалкілгетероарил- або (C<sub>4-9</sub>)спірогетероциклоалкілгетероарил-, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками; або R<sup>1</sup> являє собою (C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкеніларил-, причому група може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками;

R<sup>2</sup> являє собою водень, галоген, ціано, нітро, гідрокси, трифторметил, трифторметокси або -OR<sup>a</sup>; або C<sub>1-6</sub>алкіл, що необов'язково заміщений одним або декількома замісниками;

R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> незалежно являють собою водень, галоген або трифторметил; або C<sub>1-6</sub>алкіл, що необов'язково заміщений одним або декількома замісниками;

R<sup>5</sup> та R<sup>8</sup> незалежно являють собою водень, галоген, гідрокси, ціано, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, -OR<sup>a</sup> або C<sub>1-6</sub>алкілсульфоніл; або C<sub>1-6</sub>алкіл, що необов'язково заміщений одним або декількома замісниками;

R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> незалежно являють собою водень, галоген, трифторметил, C<sub>1-6</sub>алкіл або C<sub>1-6</sub>алкокси;

R<sup>12</sup> являє собою водень або C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>a</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл, C<sub>3-7</sub>гетероциклоалкіл, арил, арил(C<sub>1-6</sub>)алкіл, гетероарил або гетероарил(C<sub>1-6</sub>)алкіл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками;

$R^b$  та  $R^c$  незалежно являють собою водень або трифторметил; або  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл( $C_{1-6}$ )алкіл, арил, арил( $C_{1-6}$ )алкіл,  $C_{3-7}$ гетероциклоалкіл,  $C_{3-7}$ гетероциклоалкіл( $C_{1-6}$ )алкіл, гетероарил або гетероарил( $C_{1-6}$ )алкіл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками; або

$R^b$  та  $R^c$ , коли взяті разом із атомом азоту, до якого вони обидва приєднані, являють собою гетероциклічний фрагмент, що вибраний з азетидин-1-ілу, піролідін-1-ілу, оксазолідін-3-ілу, ізоксазолідін-2-ілу, тіазолідін-3-ілу, ізотіазолідін-2-ілу, піперидин-1-ілу, морфолін-4-ілу, тіоморфолін-4-ілу, піперазин-1-ілу, гомопіперидин-1-ілу, гомоморфолін-4-ілу, гомопіперазин-1-ілу, (іміно)(оксо)тіазинан-4-ілу, (оксо)тіазинан-4-ілу та (діоксо)тіазинан-4-ілу, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками;

$R^d$  являє собою водень; або  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл, арил,  $C_{3-7}$ гетероциклоалкіл або гетероарил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками;

$R^e$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, арил або гетероарил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками;

$R^f$  являє собою водень; або  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл, або  $C_{3-7}$  гетероциклоалкіл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками; та

$R^g$  являє собою водень; або  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл,  $C_{3-7}$ гетероциклоалкіл,  $-CO-(C_{1-6})$ алкіл, або  $-SO_2-(C_{1-6})$ алкіл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками; або  $R^g$  являє собою  $-CO-(C_{3-7})$ гетероциклоалкіл,  $-SO_2-(C_{3-7})$ циклоалкіл,  $-SO_2-(C_{3-7})$ гетероциклоалкіл,  $-SO_2$ -арил або  $-SO_2$ -гетероарил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками; або  $R^g$  являє собою гетероарил або  $(C_{2-6})$ алкоксикарбоніл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Даний винахід також забезпечує сполуку формули (I), як визначено вище, або її N-оксид, або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в терапії.

В іншому аспекті даний винахід також забезпечує сполуку формули (I), як визначено вище, або її N-оксид, або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні та/або профілактиці розладів, при яких призначається введення модулятора функції TNF $\alpha$ .

В іншому аспекті даний винахід забезпечує сполуку формули (I), як визначено вище, або її N-оксид, або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні та/або профілактиці запального або аутоімунного розладу, нейрологічного або нейродегенеративного розладу, болю або ноцицептивного розладу, серцево-судинного розладу; метаболічного розладу; розладу зору або онкологічного захворювання.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I), як визначено вище, або її N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу, придатного для лікування та/або профілактики розладів, при яких призначається введення модулятора функції TNF $\alpha$ .

В іншому аспекті даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I), як визначено вище, або її N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу, придатного для лікування запального або аутоімунного розладу, нейрологічного або нейродегенеративного розладу, болю або ноцицептивного розладу, серцево-судинного розладу; метаболічного розладу; розладу зору або онкологічного захворювання.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування та/або профілактики розладів, при яких призначається введення модулятора функції TNF $\alpha$ , який включає введення пацієнту, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули (I), як визначено вище, або її N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує спосіб лікування та/або профілактики запального або аутоімунного розладу, нейрологічного або нейродегенеративного розладу, болю або ноцицептивного розладу, серцево-судинного розладу; метаболічного розладу; розладу зору або онкологічного захворювання, який включає введення пацієнту, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули (I), як визначено вище, або її N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі.

Якщо будь-яка з груп у вищезазначених сполуках формули (I) вказана як необов'язково заміщена, ця група може бути незаміщеною або заміщеною одним або декількома замісниками. Зазвичай такі групи будуть незаміщеними або заміщеними одним або двома замісниками. Підходящі замісники для кожних конкретних груп сполуки формули (I) далі додатково описані в даному описі.

В обсяг даного винаходу входять солі вищезазначених сполук формули (I). Для застосування у медицині, солі сполуки формули (I) будуть фармацевтично прийнятними солями. Однак, інші солі можуть бути придатними для приготування сполук, що застосовуються у даному винаході, або їх фармацевтично прийнятних солей. Стандартні принципи, що лежать в основі вибору та одержання фармацевтично прийнятних солей, описані, наприклад, у Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002.

В обсяг даного винаходу входять сольвати вищезазначених сполук формули (I). Такі сольвати можуть бути утворені зі звичайними органічними розчинниками або водою.

В обсяг даного винаходу також входять спільні кристали вищезазначених сполук формули (I). Технічний термін "спільний кристал" використовується для опису ситуації, при якій компоненти нейтральної молекули знаходяться в кристалічній сполуці у точному стехіометричному співвідношенні. Одержання фармацевтичних спільних кристалів забезпечує можливість здійснення модифікацій кристалічної форми активного фармацевтичного інгредієнта, що у свою чергу може змінювати його фізикохімічні властивості без погіршення його передбаченої біологічної активності (дивиться Pharmaceutical Salts and Co-crystals, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012).

В обсяг даного винаходу входять N-оксиди вищезазначених сполук формули (I). Конкретні приклади N-оксидів згідно з даним винаходом включають N-оксид піримідину та N-оксид піридину, як показано в прикладах. Термін "алкіл", як використовується у даному документі, стосується аліфатичних вуглеводневих груп, які можуть бути прямими або розгалуженими і можуть містити 1-20 атомів вуглецю в ланцюгу, переважно 1-15 атомів вуглецю в ланцюгу, більш переважно 1-10 атомів вуглецю в ланцюгу. Підходящі алкільні групи, які можуть знаходитись на сполуках, що застосовуються в даному винаході, включають нерозгалужені та розгалужені C<sub>1-6</sub>алкільні групи, наприклад, C<sub>1-4</sub>алкільні групи. Ілюстративні алкільні групи включають метильні та етильні групи та нерозгалужені або розгалужені пропільні, бутильні та пентильні групи. Підходящі алкільні групи включають метил, етил, н-пропіл та ізопропіл. Похідні вирази, такі як "C<sub>1-6</sub>алкокси", "C<sub>1-6</sub>алкілтіо", "C<sub>1-6</sub>алкілсульфоніл" та "C<sub>1-6</sub> алкіламіно", можна тлумачити відповідним чином.

Термін "C<sub>3-7</sub>циклоалкіл", як використовується у даному документі, стосується одновалентних груп із 3-7 атомами вуглецю, одержаних із насиченого моноциклічного вуглеводню. Підходящі C<sub>3-7</sub>циклоалкільні групи можуть включати їх бензо-конденсовані аналоги. Ілюстративні C<sub>3-7</sub>циклоалкільні групи включають циклопропіл, циклобутил, бензоциклобутеніл, циклопентил, інданіл, циклогексил і циклогептил.

Термін "C<sub>4-9</sub>біциклоалкіл", як використовується у даному документі, стосується одновалентних груп з 4-9 атомами вуглецю, що одержані з насиченого біциклічного вуглеводню. Термін "C<sub>4-7</sub>циклоалкеніл", як використовується у даному документі, стосується одновалентних груп з 4-7 атомами вуглецю, що одержані з частково ненасиченого моноциклічного вуглеводню. Ілюстративні C<sub>4-7</sub>циклоалкенільні групи включають циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл і циклогептеніл.

Термін "арил", як використовується у даному документі, стосується ненасиченої ароматичної карбоциклічної групи з 6-14 атомами вуглецю, яка має одне кільце (наприклад, феніл) або декілька конденсованих кілець (наприклад, нафтил). Ілюстративні арильні групи включають феніл.

Ілюстративні арил(C<sub>1-6</sub>)алкільні групи включають бензил, фенілетил та фенілпропіл.

Термін "C<sub>3-7</sub>гетероциклоалкіл", як використовується у даному документі, стосується насичених моноциклічних кілець, які містять 3-7 атомів вуглецю та щонайменше один гетероатом, що вибраний з кисню, сірки та азоту, і можуть включати їх бензо-конденсовані аналоги. Ілюстративні гетероциклоалкільні групи включають оксетаніл, азетидиніл, тетрагідрофураніл, дигідробензофураніл, дигідробензотієніл, піролідиніл, індолініл, дигідроізоіндолініл, ізоіндолініл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, ізотіазолідиніл, імідазолідиніл, тетрагідропіраніл, хроманіл, тетрагідротіопіраніл, піперидиніл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, піперазиніл, 1,2,3,4-тетрагідрохіноксалініл, гексагідро-[1,2,5]тіадіазоло[2,3-а]піразиніл, гомопіперазиніл, морфолініл, бензоксазиніл, тіоморфолініл, азепаніл, оксазепаніл, діазепаніл, тіадіазепаніл, азоканіл, (іміно)(оксо)тіазинаніл, (оксо)тіазинаніл, (діоксо)тіазинаніл, тетрагідротіофеніл, (оксо)тетрагідротіофеніл, (діоксо)тетрагідротіофеніл та (оксо)тіоморфолініл.

Термін "C<sub>3-7</sub>гетероциклоалкеніл", як використовується у даному документі, стосується мононенасичених або поліненасичених моноциклічних кілець, які містять 3-7 атомів вуглецю та щонайменше один гетероатом, що вибраний з кисню, сірки та азоту, і можуть включати їх бензо-

конденсовані аналоги. Ілюстративні гетероциклоалкенільні групи включають тiazолініл, імідозолініл, дигідропіраніл, дигідротіопіраніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 1,2-дигідропіридиніл та 1,2-дигідропіримідиніл. Термін "C<sub>4-9</sub>гетеробіциклоалкіл", як використовується у даному документі, стосується C<sub>4-9</sub>біциклоалкілу, як визначено в даному документі, у якому один або декілька атомів вуглецю були заміщені одним або декількома гетероатомами, вибраними з кисню, сірки та азоту. Ілюстративні гетеробіциклоалкільні групи включають 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 6-азабіцикло[3.2.0]гептаніл, 3-азабіцикло[3.1.1]гептаніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, 2-оксабіцикло[2.2.2]октаніл, хінуклідиніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.2]октаніл, 3-азабіцикло[3.2.1]октаніл, 8-азабіцикло[3.2.1]октаніл, 3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октаніл, 3,8-діазабіцикло[3.2.1]октаніл, 3,6-діазабіцикло[3.2.2]нонаніл, 3-окса-7-азабіцикло[3.3.1]нонаніл та 3,9-діазабіцикло[4.2.1]нонаніл. Ілюстративні гетеробіциклоалкільні групи додатково включають 3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл.

Термін "C<sub>4-9</sub>спірогетероциклоалкіл", як використовується у даному документі, стосується насичених біциклічних кільцевих систем, які містять 4-9 атомів вуглецю та щонайменше один гетероатом, що вибраний з кисню, сірки та азоту, в яких два кільця поєднані спільним вуглецем. Ілюстративні спірогетероциклоалкільні групи включають 5-азаспіро[2.3]гексаніл, 5-азаспіро-[2.4]гептаніл, 2-азаспіро[3.3]гептаніл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептаніл, 2-окса-6-азаспіро-[3.4]октаніл, 2-окса-6-азаспіро[3.5]нонаніл, 7-окса-2-азаспіро[3.5]нонаніл, 2-окса-7-азаспіро[3.5]нонаніл та 2,4,8-триазаспіро[4.5]деканіл.

Термін "гетероарил", як використовується у даному документі, являє собою ароматичні карбоциклічні групи з 5-14 атомами вуглецю, які мають одне кільце або декілька конденсованих кілець, причому один або декілька зазначених атомів вуглецю були заміщені одним або декількома гетероатомами, вибраними з кисню, сірки та азоту. Ілюстративні гетероарильні групи включають наступні групи: фурил, бензофурил, дибензофурил, тієніл, бензотієніл, тієно[2,3-с]піразоліл, тієно[3,4-б]іл, 4]діоксиніл, дибензотієніл, піроліл, індоліл, 2,3-дигідро-1Н-ізоіндоліл, піроло[2,3-б]піридиніл, піроло[3,2-с]піридиніл, піроло[3,4-б]піридиніл, піразоліл, піразоло[і, 5-а]піридиніл, піразоло[3,4-д]піримідиніл, індазоліл, 4,5,6,7-тетрагідроіндазоліл, оксазоліл, бензоксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, бензотiazоліл, ізотiazоліл, імідазоліл, бензімідазоліл, імідазо[2,1-б]tiazоліл, імідазо[1,2-а]піридиніл, імідазо[4,5-б]піридиніл, пуриніл, імідазо[1,2-а]піридиніл, імідазо[1,2-а]піразиніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тріазоліл, [1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідиніл, бензотріазоліл, тетразоліл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, нафтиридиніл, піридинизиніл, цинолініл, фталазиніл, піримідиніл, хіназолініл, піразиніл, хіноксалініл, птеридиніл, тріазиніл та хроменіл.

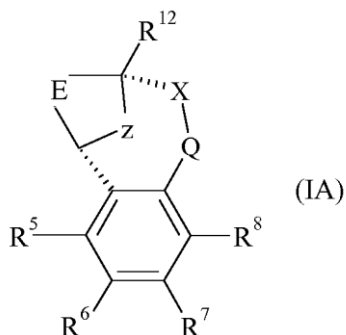
Термін "галоген", як використовується у даному документі, призначений включати атоми фтору, хлору, броду та йоду, зазвичай атоми фтору, хлору або броду.

Якщо сполуки формули (I) мають один або більше центрів асиметрії, вони можуть відповідно існувати у вигляді енантіомерів. Якщо сполуки, які застосовують у даному винаході, мають два або більше центрів асиметрії, вони можуть додатково існувати у вигляді діастереомерів. Слід мати на увазі, що даний винахід розповсюджується на застосування всіх таких енантіомерів та діастереомерів і на їх суміші в будь-яких пропорціях, включаючи рацемати. Формула (I) та формули, що зображені далі у даному документі, призначені для відображення всіх окремих стереоізомерів та всіх їх можливих сумішей, якщо інше не вказано або не показано. Крім того, сполуки формули (I) можуть існувати у вигляді таутомерів, наприклад, таутомерів кето (CH<sub>2</sub>C=O)↔енол (CH=CHOH) або таутомерів амід (NHC=O)↔гідроксими́н (N=COH). Формула (I) та формули, що зображені далі у даному документі, призначені для відображення всіх окремих таутомерів та всіх їх можливих сумішей, якщо інше не вказано або не показано.

Ілюстративним прикладом таутомеру згідно з даним винаходом є 2-оксо-(1Н)-піридиніл, який є таутомером 2-гідроксипіридинілу.

Іншим ілюстративним прикладом таутомеру згідно з даним винаходом є 2-оксо-(1Н)-піримідиніл, який є таутомером 2-гідроксипіримідинілу.

Конкретним підкласом сполук згідно з даним винаходом є підклас сполук формули (IA), або їх N-оксид, або їх фармацевтично прийнятна сіль,



де E, Z, -X-Q-, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> та R<sup>12</sup> є такими, як визначено вище.

Слід розуміти, що кожний окреми атом, який присутній в формулі (I) або у формулах, зображених далі в даному документі, може фактично бути присутній у вигляді будь-якого із існуючих у природі ізотопів, причому найбільш розповсюджений ізотоп(и) є переважним(и). Таким чином, наприклад, кожний окреми атом водню, що присутній в формулі (I) або в формулах, зображених далі в даному документі, може бути присутній у вигляді атому <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (дейтерій) або <sup>3</sup>H (третій), переважно <sup>1</sup>H. Подібним чином, наприклад, кожний окреми атом вуглецю, що присутній в формулі (I) або в формулах, зображених далі в даному документі, може бути присутній у вигляді атому <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C або <sup>14</sup>C, переважно <sup>12</sup>C.

Загалом, -X-Q- являє собою -O-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(CH<sub>3</sub>-CN)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>9</sup>)-, -N(R<sup>f</sup>)-CO-, -CO-N(R<sup>f</sup>)-, -N(R<sup>f</sup>)-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>f</sup>)-, -S(O)(NR<sup>f</sup>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -S-CH<sub>2</sub>-, -SO-CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-SO-, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>9</sup>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>9</sup>)-, -S(O)(NR<sup>f</sup>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S(O)(NR<sup>f</sup>)-, -N(R<sup>f</sup>)-C(S)-, -N=S(O)(CH<sub>3</sub>)-, -O-C(=CH<sub>2</sub>)- або -S(=N-CN)-, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

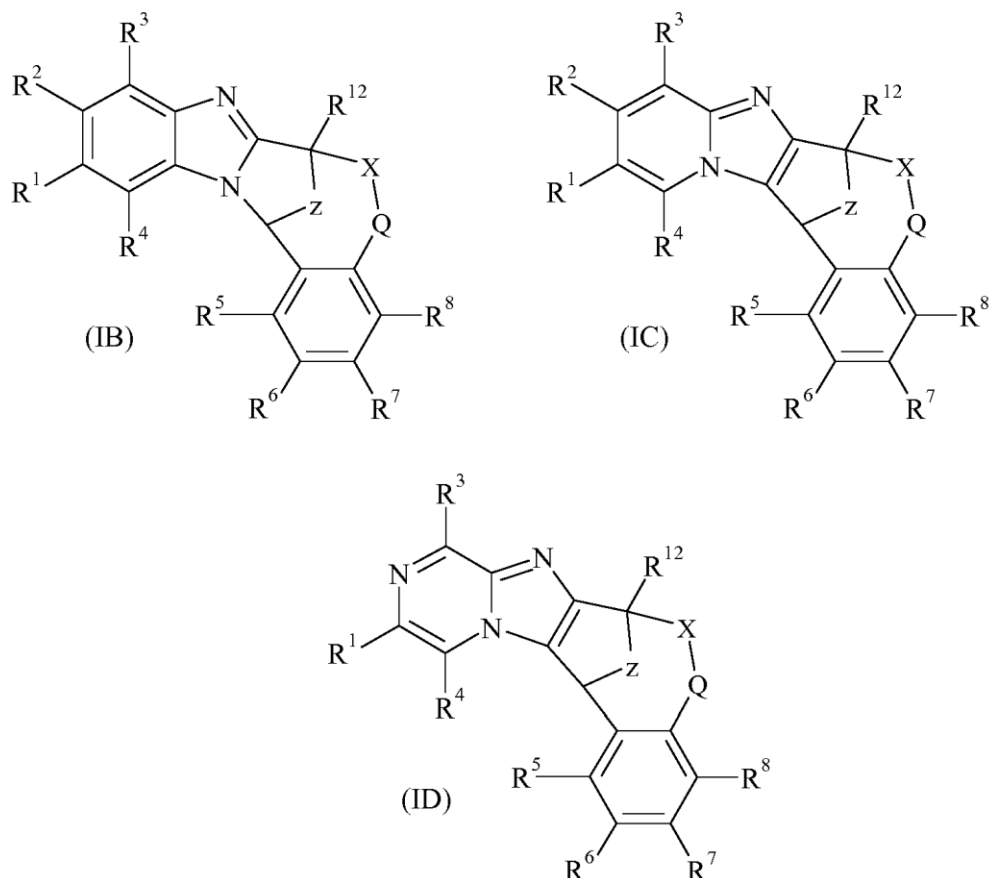
У більш загальному сенсі, -X-Q- являє собою -O-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(CH<sub>3</sub>-CN)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>9</sup>)-, -N(R<sup>f</sup>)-CO-, -CO-N(R<sup>f</sup>)-, -N(R<sup>f</sup>)-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>f</sup>)-, -S(O)(NR<sup>f</sup>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -S-CH<sub>2</sub>-, -SO-CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-SO-, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>9</sup>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>9</sup>)-, -S(O)(NR<sup>f</sup>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S(O)(NR<sup>f</sup>)- або -N(R<sup>f</sup>)-C(S)-.

Зазвичай -X-Q- являє собою -O-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(CH<sub>3</sub>-CN)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>9</sup>)-, -N(R<sup>f</sup>)-CO-, -CO-N(R<sup>f</sup>)-, -N(R<sup>f</sup>)-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>f</sup>)-, -S(O)(NR<sup>f</sup>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -S-CH<sub>2</sub>-, -SO-CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-SO-, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>9</sup>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>9</sup>)-, -S(O)(NR<sup>f</sup>)-CH<sub>2</sub>-, або -CH<sub>2</sub>-S(O)(NR<sup>f</sup>)-.

У першому варіанті здійснення -X-Q- являє собою -O-. У другому варіанті здійснення -X-Q- являє собою -O-C(O)-. У третьому варіанті здійснення згідно з даним винаходом -X-Q- являє собою -C(O)-O-. У четвертому варіанті здійснення -X-Q- являє собою -O-C(CH<sub>3</sub>-CN)-. У п'ятому варіанті здійснення -X-Q- являє собою -S-. У шостому варіанті здійснення -X-Q- являє собою -SO-. У сьомому варіанті здійснення -X-Q- являє собою -SO<sub>2</sub>-. У восьмому варіанті здійснення -X-Q- являє собою -N(R<sup>9</sup>)-. У дев'ятому варіанті здійснення -X-Q- являє собою -N(R<sup>f</sup>)-CO-. У десятому варіанті здійснення -X-Q- являє собою -CO-N(R<sup>f</sup>)-. У одинадцятому варіанті здійснення -X-Q- являє собою -N(R<sup>f</sup>)-SO<sub>2</sub>-. У дванадцятому варіанті здійснення -X-Q- являє собою -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>f</sup>)-. У тринадцятому варіанті здійснення -X-Q- являє собою -S(O)(NR<sup>f</sup>)-. У чотирнадцятому варіанті здійснення -X-Q- являє собою необов'язково заміщений -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-. В одному аспекті даного варіанта здійснення -X-Q- являє собою -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-. У п'ятнадцятому варіанті здійснення -X-Q- являє собою необов'язково заміщений -O-CH<sub>2</sub>-. В одному аспекті даного варіанта здійснення -X-Q- являє собою -O-CH<sub>2</sub>-. У шістнадцятому варіанті здійснення -X-Q- являє собою необов'язково заміщений -CH<sub>2</sub>-O-. В одному аспекті даного варіанта здійснення -X-Q- являє собою -CH<sub>2</sub>-O-. У сімнадцятому варіанті здійснення -X-Q- являє собою необов'язково заміщений -S-CH<sub>2</sub>-. В одному аспекті даного варіанта здійснення -X-Q- являє собою -S-CH<sub>2</sub>-. У вісімнадцятому варіанті здійснення -X-Q- являє собою необов'язково заміщений -SO-CH<sub>2</sub>-. В одному аспекті даного варіанта здійснення -X-Q- являє собою -SO-CH<sub>2</sub>-. У дев'ятнадцятому варіанті здійснення -X-Q- являє собою необов'язково заміщений -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-. В одному аспекті даного варіанта здійснення -X-Q- являє собою -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-. У двадцятому варіанті здійснення -X-Q- являє собою необов'язково заміщений -CH<sub>2</sub>-S-. В одному аспекті даного варіанта здійснення -X-Q- являє собою -CH<sub>2</sub>-S-. У двадцять першому варіанті здійснення -X-Q- являє собою необов'язково заміщений -CH<sub>2</sub>-SO-. В одному аспекті даного варіанта здійснення -X-Q- являє собою -CH<sub>2</sub>-SO-. У двадцять другому варіанті здійснення -X-Q- являє собою необов'язково заміщений -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-. В одному аспекті даного варіанта здійснення -X-Q- являє собою -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-. У двадцять третьому варіанті здійснення



- X-Q- являє собою необов'язково заміщений  $-N(R^g)-CH_2-$ . В одному аспекті даного варіанта здійснення -X-Q- являє собою  $-N(R^g)-CH_2-$ . У двадцять четвертому варіанті здійснення -X-Q- являє собою необов'язково заміщений  $-CH_2-N(R^g)-$ . В одному аспекті даного варіанта здійснення -X-Q- являє собою  $-CH_2-N(R^g)-$ . У двадцять п'ятому варіанті здійснення -X-Q- являє собою
- 5 необов'язково заміщений  $-S(O)(NR^f)-CH_2-$ . В одному аспекті даного варіанта здійснення -X-Q- являє собою  $-S(O)(NR^f)-CH_2-$ . У двадцять шостому варіанті здійснення -X-Q- являє собою необов'язково заміщений  $-CH_2-S(O)(NR^f)-$ . В одному аспекті даного варіанта здійснення -X-Q- являє собою  $-CH_2-S(O)(NR^f)-$ . У двадцять сьомому варіанті здійснення -X-Q- являє собою  $-N(R^f)-C(S)-$ . У двадцять восьмому варіанті здійснення -X-Q- являє собою  $-N=S(O)(CH_3)-$ . У
- 10 двадцять дев'ятому варіанті здійснення -X-Q- являє собою  $-O-C(=CH_2)-$ . У тридцятому варіанті здійснення -X-Q- являє собою  $-S(=N-CN)-$ . Типові замісники на -X-Q- включають галоген,  $(C_{1-6})$ алкіл та карбокси. Додаткові замісники на -X-Q- включають трифторметил. Додаткові замісники на -X-Q- включають  $(C_{2-6})$ алкілкарбоніл,  $(C_{2-6})$ алкоксикарбоніл та гідрокси $(C_{1-6})$ алкіл.
- 15 Конкретні приклади замісників на -X-Q- включають фтор, метил, карбокси, трифторметил, метилкарбоніл, дейтерований метил, етоксикарбоніл, гідроксиізопропіл та гідроксиметил.
- Підходящі замісники на -X-Q- включають фтор, метил та карбокси.
- Відповідно, -X-Q- являє собою  $-O-$ ,  $-O-C(O)-$ ,  $-O-C(CH_3-CN)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  або  $-N(R^g)-$ ,  $-N(R^f)-CO-$ ,  $-N(R^f)-SO_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-S-$ ,  $-CH_2-SO-$ ,  $-CH_2-SO_2-$ ,  $-N(R^g)-CH_2-$ ,  $-N(R^f)-C(S)-$ ,  $-N=S(O)(CH_3)-$ ,  $-O-C(=CH_2)-$  або  $-S(=N-CN)-$ , причому будь-яка з цих груп може бути
- 20 необов'язково заміщена.
- Зокрема, -X-Q- являє собою  $-O-$ ,  $-O-C(O)-$ ,  $-O-C(CH_3-CN)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^g)-$ ,  $-N(R^f)-CO-$ ,  $-N(R^g)-CH_2-$  або  $-N(R^f)-C(S)-$ , причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена.
- Відповідно, -X-Q- являє собою  $-O-$ ,  $-O-C(O)-$ ,  $-O-C(CH_3-CN)-$ ,  $-N(R^g)-$ ,  $-N(R^f)-CO-$ ,  $-N(R^g)-CH_2-$  або  $-N(R^f)-C(S)-$ .
- 25 Зазвичай, -X-Q- являє собою  $-N(R^f)-C(O)-$ ,  $-O-C(O)-$  або  $-O-C(CH_3-CN)-$ .
- До речі, -X-Q- являє собою  $-N(R^f)-C(O)-$ .
- Загалом, Z являє собою метилен.
- Загалом, E являє собою конденсовану гетероароматичну кільцеву систему формули (Ea) або конденсовану гетероароматичну кільцеву систему формули (Eb).
- 30 У першому варіанті здійснення згідно з даним винаходом E являє собою конденсовану гетероароматичну кільцеву систему формули (Ea).
- У другому варіанті здійснення згідно з даним винаходом E являє собою конденсовану гетероароматичну кільцеву систему формули (Eb).
- У третьому варіанті здійснення згідно з даним винаходом E являє собою конденсовану
- 35 гетероароматичну кільцеву систему формули (Ec).
- Конкретні підкласи сполук згідно з даним винаходом включають сполуки формули (IB), (IC) та (ID).



де  $-X-Q-$ ,  $Z$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  та  $R^{12}$  є такими, як визначено вище.

Конкретні підкласи сполук згідно з даним винаходом включають сполуки формули (IB) та (IC), де  $-X-Q-$ ,  $Z$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  та  $R^{12}$  є такими, як визначено вище.

5 Конкретні підкласи сполук згідно з даним винаходом являють собою підклас сполук формули (IB), де  $-X-Q-$ ,  $Z$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  та  $R^{12}$  є такими, як визначено вище.

Додатковий конкретний підклас сполук згідно з даним винаходом являє собою підклас сполук формули (IC), де  $-X-Q-$ ,  $Z$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  та  $R^{12}$  є такими, як визначено вище.

10 Загалом,  $R^1$  являє собою водень, галоген або ціано; або арил,  $C_{3-7}$ гетероциклоалкіл, гетероарил,  $(C_{3-7})$ циклоалкілгетероарил,  $(C_{3-7})$ гетероциклоалкілгетероарил,  $(C_{4-9})$ біциклоалкілгетероарил,  $(C_{4-9})$ гетеробіциклоалкілгетероарил-,  $(C_{4-9})$ спірогетероциклоалкілгетероарил-,  $(C_{3-7})$ гетероциклоалкеніл або  $(C_{3-7})$ гетероциклоалкеніларил-, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена  
15 одним або декількома замісниками.

Типово,  $R^1$  являє собою водень, галоген або ціано; або арил,  $C_{3-7}$ гетероциклоалкіл, гетероарил,  $(C_{3-7})$ циклоалкілгетероарил,  $(C_{3-7})$ гетероциклоалкілгетероарил,  $(C_{4-9})$ біциклоалкілгетероарил,  $(C_{4-9})$ гетеробіциклоалкілгетероарил- або  $(C_{4-9})$ спірогетероциклоалкілгетероарил-, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково  
20 заміщена одним або декількома замісниками.

Більш типово,  $R^1$  являє собою галоген або ціано; або арил, гетероарил,  $(C_{3-7})$ циклоалкілгетероарил,  $(C_{3-7})$ гетероциклоалкілгетероарил,  $(C_{4-9})$ гетеробіциклоалкілгетероарил,  $(C_{3-7})$ гетероциклоалкіл,  $(C_{3-7})$ гетероциклоалкеніл або  $(C_{3-7})$ гетероциклоалкеніларил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена  
25 одним або декількома замісниками.

Ще більш типово,  $R^1$  являє собою галоген або ціано; або арил, гетероарил,  $(C_{3-7})$ циклоалкілгетероарил,  $(C_{3-7})$ гетероциклоалкілгетероарил або  $(C_{4-9})$ гетеробіциклоалкілгетероарил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Зокрема, R<sup>1</sup> являє собою водень, галоген або ціано; або арил, гетероарил, (C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкілгетероарил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Більш конкретно, R<sup>1</sup> являє собою галоген або ціано; або арил, гетероарил або (C<sub>3-7</sub>)циклоалкілгетероарил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Відповідно,  $R^1$  являє собою водень; або  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

До речі, R<sup>1</sup> являє собою арил або гетероарил, причому будь-яка з цих груп може бути не обов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Більш конкретно, R<sup>1</sup> являє собою гетероарил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками. У першому варіанті здійснення R<sup>1</sup> являє собою водень.

У другому варіанті здійснення  $R^1$  являє собою галоген. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою бром. В іншому аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою хлор.

У третьому варіанті здійснення  $R^1$  являє собою ціано.

У четвертому варіанті здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений арил. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений феніл.

У п'ятому варіанті здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений  $S_{3-7}$ гетероциклоалкіл. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою азетидиніл.

У шостому варіанті здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений гетероарил. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений піримідиніл. В іншому аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений піридиніл.

У сьомому варіанті здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений (C<sub>3-7</sub>)циклоалкілгетероарил-. У першому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений циклогексилпіразоліл-. У другому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений циклогексилпіридиніл-. У третьому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений циклопропілпіримідиніл-. У четвертому аспекті даного варіанта здійснення, R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений циклобутилпіримідиніл-. У п'ятому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений цикlopентилпіримідиніл-. У шостому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений циклогексилпіримідиніл-. У сьомому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений циклогексилпіразиніл-. У восьмому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений циклопропілпіридиніл.

У восьмому варіанті здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений (C<sub>3-7</sub>)-гетероциклоалкілгетероарил-. У першому аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений піролідинілпіридиніл-. У другому аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений тетрагідропіранілпіридиніл-. У третьому аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений піперидинілпіридиніл-. У четвертому аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений піперазинілпіридиніл-. У п'ятому аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений морфолінілпіридиніл-. У шостому аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений тіоморфолінілпіридиніл-. У сьомому аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений діазепанілпіридиніл-. У восьмому аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений оксетанілпіримідиніл-. У дев'ятому аспекті даного варіанта здійснення,  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений азетидинілпіримідиніл-. У десятому аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений тетрагідрофуранілпіримідиніл-. У одинадцятому аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений піролідинілпіримідиніл-. У дванадцятому аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений тетрагідропіранілпіримідиніл-. У тринадцятому аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений піперидинілпіримідиніл-. У чотирнадцятому аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений піперазинілпіримідиніл-. У п'ятнадцятому аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений морфолінілпіримідиніл-. У шістнадцятому аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений тіоморфолінілпіримідиніл-. У сімнадцятому аспекті даного варіанта здійснення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений

азепанілпіримідиніл-. У вісімнадцятому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений оксазепанілпіримідиніл-. У дев'ятнадцятому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений діазепанілпіримідиніл-. У двадцятому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений тїадіазепанілпіримідиніл-. У двадцять першому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений оксетанілпіразиніл-. У двадцять другому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений піперидинілпіразиніл-. У двадцять третьому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений тетрагідропіранілпіридиніл-. У двадцять третьому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою (іміно)(оксо)тіазинанілпіримідиніл-. У двадцять четвертому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою (оксо)тіазинанілпіримідиніл-. У двадцять п'ятому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою (діоксо)тіазинанілпіримідиніл-. У двадцять шостому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою заміщений (діоксо)тетрагідротіофенілпіримідиніл-. У двадцять сьомому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою заміщений тетрагідротіофенілпіримідиніл-. У двадцять восьмому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою заміщений (діоксо)тіоморфолінілпіримідиніл-. У двадцять дев'ятому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою заміщений азетидинілпіразоліл. У тридцятому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою заміщений (оксо)тетрагідротіофенілпіримідиніл. У тридцять першому аспекті R<sup>1</sup> являє собою заміщений (оксо)тіоморфолініл.

У дев'ятому варіанті здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений (C<sub>4-9</sub>)біциклоалкілгетероарил-.

У десятому варіанті здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений (C<sub>4-9</sub>)-гетеробіциклоалкілгетероарил-. В одному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений (3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл)-піримідиніл-. У другому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений (2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл)-піримідиніл-. У третьому аспекті даного варіанта здійснення, R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений (3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-піримідиніл-. У четвертому аспекті R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений (3,6-діазабіцикло[3.2.2]нонаніл)-піримідиніл-.

У одинадцятому варіанті здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений (C<sub>4-9</sub>)-спірогетероциклоалкілгетероарил-.

У дванадцятому варіанті здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений (C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкеніл. В одному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений 1,2-дигідропіридиніл. У другому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений 1,2-дигідропіримідиніл.

У тринадцятому варіанті здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений (C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкеніларил. В одному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений імідазолілфеніл.

Зазвичай, R<sup>1</sup> являє собою хлор або ціано; або феніл, піридиніл, піримідиніл, циклопропілпіридиніл-, циклобутилпіримідиніл, циклобутилпіридиніл-, циклогексилпіримідиніл-, (3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл)-піримідиніл-, азетидинілпіримідиніл-, азетидинілпіридиніл-, піролідинілпіридиніл-, піролідинілфеніл-, піперазинілпіридиніл-, піперазинілпіримідиніл-, піразоліл-, морфолінілпіримідиніл-, тіоморфолінілпіримідиніл-, (діоксо)тіоморфолінілпіримідиніл-, (оксо)тіоморфолінілпіримідиніл-, оксетанілпіридиніл-, оксетанілпіримідиніл-, імідазолілфеніл, діазепанілпіримідиніл-, (оксо)тетрагідротіофенілпіримідиніл-, (діоксо)тетрагідротіофенілпіримідиніл-, тетрагідротіофенілпіримідиніл, азетидинілпіразоліл-, (2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл)-піримідиніл-, (3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-піримідиніл-, (3,6-діазабіцикло[3.2.2]нонаніл)-піримідиніл-, тетрагідропіранілпіримідиніл, азетидиніл, 1,2-дигідропіридиніл або 1,2-дигідропіримідиніл, причому будь-яка з цих груп может бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Зокрема, R<sup>1</sup> являє собою водень, хлор або ціано; або феніл, піридиніл або піримідиніл, причому будь-яка з цих груп может бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Як ілюстрація, R<sup>1</sup> являє собою піримідиніл, який може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками.

Типові приклади необов'язкових замісників на R<sup>1</sup> включають один, два або три замісники, що незалежно вибрані з галогену, галоген(C<sub>1-6</sub>)алкілу, ціано, ціано(C<sub>1-6</sub>)алкілу, нітро(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>галкілу, фосфат(C<sub>1-6</sub>)алкілу, (C<sub>3-7</sub>)циклоалкілу, трифторметилу, трифторетилу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, гідрокси, гідрокси(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкокси, (C<sub>1-6</sub>) алкокси(C<sub>1-6</sub>)алкілу, трифторетокси,

карбокси(C<sub>3-7</sub>)циклоалкілокси, C<sub>1-6</sub>алкілтіо, C<sub>1-6</sub> алкілсульфонілу, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоніл(C<sub>1-6</sub>)алкілу, оксо, аміно, аміно-(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub> алкіламіно, ді(C<sub>1-6</sub>)алкіламіно, (C<sub>1-6</sub>)алкокси(C<sub>1-6</sub>)алкіламіно, N-[(C<sub>1-6</sub>)алкіл]-N-[гідрокси(C<sub>1-6</sub>)алкіл]аміно, (C<sub>2-6</sub>)алкілкарбоніламіно(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфоніламіно, 5 N-[(C<sub>1-6</sub>)алкіл]-N-[(C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоніл]аміно, біс[(C<sub>1-6</sub>)алкіл-сульфоніл]аміно, N-[(C<sub>1-6</sub>)алкіл]-N-[карбокси(C<sub>1-6</sub>)алкіл]аміно, карбокси(C<sub>3-7</sub>)циклоалкіл-аміно, карбокси(C<sub>3-7</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-6</sub>)алкіламіно, формулу, C<sub>2-6</sub> алкілкарбонілу, (C<sub>2-6</sub>)алкілкарбонілокси(C<sub>1-6</sub>)алкілу, карбокси, карбокси(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>2-6</sub>алкоксикарбонілу, C<sub>2-6</sub>алкоксикарбоніл(C<sub>1-6</sub>)алкілу, морфолініл(C<sub>1-6</sub>)алкоксикарбонілу, 10 C<sub>2-6</sub>алкоксикарбонілметиліденілу, амінокарбонілу, аміносульфонілу, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоксимінілу та [(C<sub>1-6</sub>)алкіл][N-(C<sub>1-6</sub>)алкіл]сульфоксимінілу. Додаткові приклади необов'язкових замісників на R<sup>1</sup> включають C<sub>1-6</sub>алкіл, фосфат-C<sub>1-6</sub>алкіл, сульфат-C<sub>1-6</sub>алкіл, карбокси(C<sub>1-6</sub>)алкілкарбонілокси-C<sub>1-6</sub>алкіл та фосфатметокси-C<sub>1-6</sub>алкіл. Ще одним додатковим прикладом необов'язкового замісника на R<sup>1</sup> є (C<sub>2-6</sub>)алкоксикарбоніламіно-C<sub>1-6</sub>алкіл. Додаткові 15 необов'язкові замісники на R<sup>1</sup> включають диформетил, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфініламіно-, ді(C<sub>1-6</sub>)алкіламіно(C<sub>1-6</sub>)алкіл, ді(C<sub>1-6</sub>)алкеніламіно(C<sub>1-6</sub>)алкіл, C<sub>1-6</sub>алкілсульфоніламіно-C<sub>1-6</sub>алкіл та тетрагідрофураніл.

Ілюстративні приклади необов'язкових замісників на R<sup>1</sup> включають один, два або три замісники, що незалежно вибрані з галогену, ціано, ціано(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілу, диформетилу, 20 триформетилу, гідрокси, (гідрокси)(C<sub>1-6</sub>)алкілу, аміно, (аміно)(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкокси, (C<sub>1-6</sub>)алкокси(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>2-6</sub>алкілкарбонілу, C<sub>2-6</sub>алкоксикарбонілу, (C<sub>2-6</sub>)алкоксикарбоніламіно-C<sub>1-6</sub>алкілу, фосфат(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілтіо, C<sub>1-6</sub>алкілсульфонілу, оксо, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоксимінілу, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфініламіно-, ді(C<sub>1-6</sub>)алкіламіно(C<sub>1-6</sub>)алкілу, (C<sub>2-6</sub>)алкілкарбоніламіно(C<sub>1-6</sub>)алкілу, ді(C<sub>1-6</sub>)алкеніламіно(C<sub>1-6</sub>)алкілу, 25 (C<sub>1-6</sub>)алкілкарбоніламіно(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфоніламіно-C<sub>1-6</sub>алкілу, тетрагідрофуранілу, сульфат(C<sub>1-6</sub>)алкілу та карбокси-(C<sub>1-6</sub>)алкілкарбонілокси-(C<sub>1-6</sub>)алкілу.

Конкретні приклади необов'язкових замісників на R<sup>1</sup> включають один, два або три замісники, що незалежно вибрані з C<sub>1-6</sub>алкілу, триформетилу, гідрокси, (гідрокси)(C<sub>1-6</sub>)алкілу, 30 (аміно)(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкокси, (C<sub>1-6</sub>)алкокси(C<sub>1-6</sub>)алкілу, (C<sub>2-6</sub>)алкоксикарбоніламіно-C<sub>1-6</sub>алкілу, фосфат(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфонілу, оксо та (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоксимінілу.

Підходящі приклади необов'язкових замісників на R<sup>1</sup> включають один, два або три замісники, що незалежно вибрані з C<sub>1-6</sub>алкілу, гідрокси, (гідрокси)(C<sub>1-6</sub>) алкілу, C<sub>1-6</sub>алкокси, (C<sub>1-6</sub>) алкокси(C<sub>1-6</sub>)алкілу, фосфат(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфонілу, оксо та (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоксимінілу.

Конкретні приклади необов'язкових замісників на R<sup>1</sup> включають один, два або три замісники, що незалежно вибрані з (гідрокси)(C<sub>1-6</sub>)алкілу та (C<sub>1-6</sub>)алкокси(C<sub>1-6</sub>)алкілу.

Типові приклади конкретних замісників на R<sup>1</sup> включають один, два або три замісники, що незалежно вибрані з фтору, хлору, фторметилу, фторізопропілу, ціано, ціаноетилу, 40 нітрометилу, метилу, етилу, ізопропілу, фосфатізопропілу, ізопропілметилу, циклопропілу, циклобутилу, триформетилу, трифторетилу, етенілу, гідрокси, гідроксиметилу, гідроксиізопропілу, метокси, ізопропокси, метоксиізопропілу, трифторетокси, карбоксициклобутилокси, метилтіо, метилсульфонілу, метилсульфонілметилу, метилсульфонілетилу, оксо, аміно, амінометилу, аміноізопропілу, метиламіно, диметиламіно, метоксиетиламіно, N-(гідроксиетил)-N-(метил)аміно, ацетиламінометилу, метилсульфоніламіно, 45 N-метил-N-(метилсульфоніл)аміно, біс(метилсульфоніл)аміно, N-(карбоксиетил)-N-(метил)аміно, карбоксициклопентиламіно, карбоксициклопропілметиламіно, формулу, ацетилу, ацетоксиізопропілу, карбокси, карбоксиметилу, карбоксиетилу, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, n-бутоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу, метоксикарбонілметилу, етоксикарбонілметилу, етоксикарбонілетилу, 50 морфолінілетоксикарбонілу, етоксикарбонілметиліденілу, метилсульфоніламінокарбонілу, ацетиламіносульфонілу, метоксиамінокарбонілу, тетразолілу, тетразолілметилу, гідроксиоксадіазолілу, амінокарбонілу, аміно-сульфонілу, метилсульфоксимінілу та (метил)(N-метил)сульфоксимінілу. Додаткові типові приклади необов'язкових замісників на R<sup>1</sup> включають етилфосфатізопропіл, сульфатізопропіл, карбоксиетилкарбонілоксиізопропіл та 55 фосфатметоксиізопропіл. Ще один додатковий типовий приклад замісників на R<sup>1</sup> включає (трет-бутоксикарбоніл)аміноізопропіл. Ішні додаткові типові приклади замісників на R<sup>1</sup> включають (трет-бутил)карбоніл, метоксикарбоніламіноізопропіл, диметиламіноізопропіл, (трет-бутил)сульфініламіно, (трет-бутил)сульфоніламіно, метилсульфоніламіноізопропіл, метилкарбоніламіноізопропіл, ціаноізопропіл, диформетил, тетрагідрофураніл, 60 ди(пропеніл)аміноізопропіл та гідроксиізобутил.

Підходящі приклади необов'язкових замісників на R<sup>1</sup> включають один, два або три замісники, що незалежно вибрані з метилу, дифторметилу, трифторметилу, гідрокси, гідроксиізопропілу, метокси, метоксиізопропілу, фосфатізопропілу, (трет-бутоксикарбоніл)аміноізопропілу, аміноізопропілу, диметиламіноізопропілу, метилсульфонілу, метилсульфоксимінілу, оксо, трет-бутоксикарбонілу, (метоксикарбоніл)аміноізопропілу, метилтію, (трет-бутил)сульфініламіно, аміно, (трет-бутил)сульфоніламіно, метилсульфоніламіноізопропілу, метилкарбоніламіноізопропілу, фтору, ціано, ціаноізопропілу, тетрагідрофуранілу, ди(пропеніл)аміноізопропілу, сульфатізопропілу, карбоксиетилкарбонілоксиізопропілу та (гідрокси)ізобутилу.

Ілюстративні приклади необов'язкових замісників на R<sup>1</sup> включають один, два або три замісники, що незалежно вибрані з метилу, трифторметилу, гідрокси, гідроксиізопропілу, метокси, метоксиізопропілу, фосфатізопропілу, (трет-бутоксикарбоніл)аміноізопропілу, аміноізопропілу, метилсульфонілу та метилсульфоксимінілу.

Підходящі приклади необов'язкових замісників на R<sup>1</sup> включають один, два або три замісники, що незалежно вибрані з метилу, гідрокси, гідроксиізопропілу, метокси, метоксиізопропілу, фосфатізопропілу, метилсульфонілу та метилсульфоксимінілу.

Підходящі приклади замісників на R<sup>1</sup> включають один, два або три замісники, що незалежно вибрані з гідроксиізопропілу та метоксиізопропілу.

В конкретному варіанті здійснення R<sup>1</sup> заміщений гідрокси(C<sub>1-6</sub>)алкілом. В одному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> заміщений гідроксиізопропілом. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> заміщений 2-гідроксипроп-2-ілом.

В іншому конкретному варіанті здійснення R<sup>1</sup> заміщений (C<sub>1-6</sub>)алкокси(C<sub>1-6</sub>)алкілом. В одному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> заміщений метоксиізопропілом. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>1</sup> заміщений 2-метоксипроп-2-ілом.

Ілюстративні значення R<sup>1</sup> включають хлор, ціано, метилсульфонілфеніл, метилсульфоксимінілфеніл, (дигідрокси)(метил)циклобутилпіримідиніл, гідроксиізопропілпіридиніл, гідроксиізопропілпіримідиніл, (метил)(гідроксиізопропіл)піримідиніл, фосфатізопропілпіримідиніл, метоксипіридиніл, метоксиізопропілпіримідиніл, 2-оксопіридин-(1H)-іл, (трет-бутоксикарбоніл)аміноізопропілпіримідиніл, (3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл)-піримідиніл, (гідрокси)(трифторметил)азетидинілпіримідиніл, (метилсульфоніл)(метил)феніл, (метил)(гідроксиізопропіл)піридиніл, [(гідрокси)(трифторметил)азетидиніл](метил)піримідиніл, метилсульфонілциклопропілпіридиніл, (диметил)(гідроксиізопропіл)піримідиніл, (гідроксиізопропіл)(трифторметил)піримідиніл,

(трет-бутоксикарбоніл)(гідрокси)піролідінпіридиніл, (гідрокси)піролідінпіридиніл, (метоксикарбоніл)аміноізопропілпіримідиніл, піперазинілпіридиніл, (метилсульфоніл)піперазинілпіридиніл, (диметиламіно)ізопропілпіримідиніл, (оксо)піперазинілпіримідиніл, (N-метил)піразоліл, (метилтію)(метил)феніл, морфолінілпіримідиніл, ((трет-бутил)сульфініламіно)циклобутилпіридиніл, (аміно)циклобутилпіридиніл, ((трет-бутил)сульфініламіно)оксетанілпіридиніл, (аміно)оксетанілпіридиніл, ((трет-бутил)сульфоніламіно)оксетанілпіридиніл, піролідінілпіридиніл, (диметил)імідазолілфеніл, (метилсульфоніл)аміноізопропілпіримідиніл, метилкарбоніламіноізопропілпіримідиніл, піролідінілфеніл, (оксо)діазепанілпіримідиніл, (гідрокси)(метил)азетидинілпіримідиніл, тіоморфолінілпіримідиніл,

(оксо)тіоморфолінілпіримідиніл, (діоксо)тіоморфолінілпіримідиніл, (дифтор)(гідрокси)циклогексилпіримідиніл, (гідрокси)(оксо)тетрагідротіофенілпіримідиніл, (гідрокси)(діоксо)тетрагідротіофенілпіримідиніл, (гідрокси)тетрагідротіофенілпіримідиніл, (гідрокси)оксетанілпіримідиніл, (метилсульфоніл)азетидиніл-2,5-піразоліл, (оксо)(метил)-1,2-дигідропіридиніл, (оксо)-1,2-дигідропіримідиніл, (дигідрокси)(метил)циклогексилпіримідиніл, ціаноізопропілпіримідиніл,

(ціано)(метил)азетидинілпіримідиніл, (2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл)-піримідиніл-, (3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-піримідиніл-, (оксо)(3,6-діазабіцикло[3.2.2]нонаніл)-піримідиніл-, (гідроксиізопропіл)азетидиніл, (дифтор)азетидинілпіримідиніл, тетрагідропіранілпіримідиніл, метилсульфоксимінілпіридиніл,

(дифторметил)(гідроксиізопропіл)піримідиніл, (тетрагідрофураніл)(гідроксиізопропіл)піримідиніл, ди(пропеніл)аміноізопропілпіримідиніл, сульфатізопропілпіримідиніл, карбоксиетилкарбонілоксиізопропілпіримідиніл та (гідрокси)ізобутилпіримідиніл. Конкретні значення R<sup>1</sup> включають хлор, метилсульфонілфеніл, метилсульфоксимінілфеніл, (дигідрокси)(метил)циклобутилпіримідиніл, гідроксиізопропілпіридиніл,

гідроксиізопропілпіримідиніл, (метил)(гідроксиізопропіл)піримідиніл,

фосфатізопропілпіримідиніл, метоксипіридиніл, метоксиізопропілпіримідиніл,  
2-оксопіридин-(1H)-іл, (трет-бутоксикарбоніл)аміноізопропілпіримідиніл,  
аміноізопропілпіримідиніл, (3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл)-піримідиніл,  
(гідрокси)(трифторметил)азетидинілпіримідиніл, (метилсульфоніл)(метил)феніл та  
5 (метил)(гідроксиізопропіл)піридиніл.

Конкретні значення  $R^1$  включають метилсульфонілфеніл, метилсульфоксимінілфеніл,  
(дигідрокси)(метил)циклобутилпіримідиніл, гідроксиізопропілпіридиніл,  
гідроксиізопропілпіримідиніл, (метил)(гідроксиізопропіл)піримідиніл;  
10 фосфатізопропілпіримідиніл, метоксипіридиніл, метоксиізопропілпіримідиніл та  
2-оксопіридин-(1H)-іл.

Вибрані значення  $R^1$  включають гідроксиізопропілпіримідиніл, особливо  
2-(2-гідроксипропан-2-іл)-піримідин-5-іл; метоксиізопропілпіримідиніл, особливо  
2-(2-метоксипропан-2-іл)-піримідин-5-іл; аміноізопропілпіримідиніл, особливо  
15 2-(2-амінопропан-2-іл)-піримідин-5-іл, та фосфатізопропілпіримідиніл, особливо  
2-(2-фосфатпропан-2-іл)-піримідин-5-іл.

В одному варіанті здійснення  $R^1$  являє собою 2-(2-гідроксипропан-2-іл)-піримідин-5-іл. В  
іншому варіанті здійснення  $R^1$  являє собою 2-(2-амінопропан-2-іл)-піримідин-5-іл. В іншому  
варіанті здійснення  $R^1$  являє собою 2-(2-фосфатпропан-2-іл)-піримідин-5-іл.

Ілюстративні значення  $R^1$  включають гідроксиізопропілпіримідиніл, особливо  
20 2-(2-гідроксипропан-2-іл)-піримідин-5-іл, та метоксиізопропілпіримідиніл, особливо  
2-(2-метоксипропан-2-іл)-піримідин-5-іл.

Типово,  $R^2$  являє собою водень, галоген, трифторметил, трифторметокси або  $-OR^a$ ; або  
 $C_{1-6}$ алкіл, що необов'язково заміщений одним або декількома замісниками.

Відповідно,  $R^2$  являє собою водень або галоген.

25 У першому варіанті здійснення  $R^2$  являє собою водень. У другому варіанті здійснення  $R^2$   
являє собою галоген. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^2$  являє собою фтор. В  
іншому аспекті даного варіанта здійснення  $R^2$  являє собою хлор. У третьому варіанті здійснення  
 $R^2$  являє собою ціано. У четвертому варіанті здійснення  $R^2$  являє собою нітро. У п'ятому  
варіанті здійснення  $R^2$  являє собою гідрокси. У шостому варіанті здійснення  $R^2$  являє собою  
30 трифторметил. У сьомому варіанті здійснення  $R^2$  являє собою трифторметокси. У восьмому  
варіанті здійснення  $R^2$  являє собою  $-OR^a$ . У дев'ятому варіанті здійснення  $R^2$  являє собою  
необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ алкіл. У першому аспекті даного варіанта здійснення  $R^2$  являє  
собою  $C_{1-6}$ алкіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^2$  являє собою метил. У  
іншому конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^2$  являє собою етил. У другому аспекті  
35 даного варіанта здійснення  $R^2$  являє собою монозаміщений метил або монозаміщений етил.

Типові приклади необов'язкових замісників на  $R^2$  включають  $C_{2-6}$ алкоксикарбоніл.

Типові приклади конкретних замісників на  $R^2$  включають етоксикарбоніл.

Типові значення  $R^2$  включають водень, фтор, хлор, трифторметил, трифторметокси,  $-OR^a$ ,  
метил та етоксикарбонілетил.

40 Конкретні значення  $R^2$  включають водень, бром та фтор.

Конкретні значення  $R^2$  включають водень та фтор.

Загалом,  $R^3$  являє собою водень, галоген, трифторметил або  $C_{1-6}$ алкіл.

Типово,  $R^3$  являє собою водень, галоген або  $C_{1-6}$ алкіл.

У першому варіанті здійснення  $R^3$  являє собою водень. У другому варіанті здійснення  $R^3$   
45 являє собою галоген. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^3$  являє собою фтор. У  
третьому варіанті здійснення  $R^3$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ алкіл. В одному  
аспекті даного варіанта здійснення  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл. У конкретному аспекті даного  
варіанта здійснення  $R^3$  являє собою метил. У іншому конкретному аспекті даного варіанта  
здійснення  $R^3$  являє собою етил. У четвертому варіанті здійснення  $R^3$  являє собою  
50 трифторметил.

Як ілюстрація,  $R^3$  являє собою водень або трифторметил.

У конкретному варіанті здійснення  $R^3$  являє собою водень.

Загалом,  $R^4$  являє собою водень, галоген, трифторметил або  $C_{1-6}$ алкіл.

Типово,  $R^4$  являє собою водень, галоген або  $C_{1-6}$ алкіл.

55 У першому варіанті здійснення  $R^4$  являє собою водень. У другому варіанті здійснення  $R^4$   
являє собою галоген. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^4$  являє собою фтор. У  
третьому варіанті здійснення  $R^4$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ алкіл. В одному  
аспекті даного варіанта здійснення  $R^4$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл. У конкретному аспекті даного  
варіанта здійснення  $R^4$  являє собою метил. У іншому конкретному аспекті даного варіанта

здійснення  $R^4$  являє собою етил. У четвертому варіанті здійснення  $R^4$  являє собою трифторметил.

Для ілюстрації  $R^4$  являє собою водень або трифторметил.

У конкретному варіанті здійснення  $R^4$  являє собою водень.

5 Типово  $R^5$  являє собою галоген, ціано, дифторметокси, трифторметокси,  $-OR^a$  або  $C_{1-6}$  алкілсульфоніл; або  $C_{1-6}$  алкіл, що необов'язково заміщений одним або декількома замісниками.

Звичайно  $R^5$  являє собою галоген,  $-OR^a$ , дифторметокси або трифторметокси.

10 У першому варіанті здійснення  $R^5$  являє собою водень. У другому варіанті здійснення  $R^5$  являє собою галоген. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^5$  являє собою хлор. У другому аспекті даного варіанта здійснення  $R^5$  являє собою фтор. У третьому варіанті здійснення  $R^5$  являє собою ціано. У четвертому варіанті здійснення  $R^5$  являє собою гідрокси. У п'ятому варіанті здійснення  $R^5$  являє собою трифторметил. У шостому варіанті здійснення  $R^5$  являє собою дифторметокси. У сьомому варіанті здійснення  $R^5$  являє собою трифторметокси. У  
15 восьмому варіанті здійснення  $R^5$  являє собою  $-OR^a$ . В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^5$  являє собою метокси. У дев'ятому варіанті здійснення  $R^5$  являє собою  $C_{1-6}$  алкілсульфоніл. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^5$  являє собою метилсульфоніл. У десятому варіанті здійснення  $R^5$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^5$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл. У конкретному  
20 аспекті даного варіанта здійснення  $R^5$  являє собою метил. У іншому конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^5$  являє собою етил.

Типово,  $R^5$  являє собою фтор, метокси, дифторметокси або трифторметокси.

До речі,  $R^5$  являє собою фтор, метокси або дифторметокси.

Типово,  $R^5$  являє собою дифторметокси.

25 Загалом,  $R^6$  являє собою водень, галоген або трифторметил.

У першому варіанті здійснення  $R^6$  являє собою водень. У другому варіанті здійснення  $R^6$  являє собою галоген. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^6$  являє собою хлор. У другому аспекті даного варіанта здійснення  $R^6$  являє собою фтор. У третьому аспекті даного  
30 варіанта здійснення  $R^6$  являє собою бром. У третьому варіанті здійснення  $R^6$  являє собою трифторметил. У четвертому варіанті здійснення  $R^6$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл. У першому аспекті даного варіанта здійснення  $R^6$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл. У другому аспекті даного варіанта здійснення  $R^6$  являє собою  $C_{1-3}$  алкіл. У третьому аспекті даного варіанта здійснення  $R^6$  являє собою  $C_{1-2}$  алкіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^6$  являє собою метил. У  
35 іншому конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^6$  являє собою етил. У п'ятому варіанті здійснення  $R^6$  являє собою  $C_{1-6}$  алкокси. У іншому конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^6$  являє собою метокси.

Зокрема,  $R^6$  являє собою водень, бром або трифторметил.

Як ілюстрація,  $R^6$  являє собою водень або бром.

Типово,  $R^6$  являє собою водень.

40 У першому варіанті здійснення  $R^7$  являє собою водень. У другому варіанті здійснення  $R^7$  являє собою галоген. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^7$  являє собою хлор. У другому аспекті даного варіанта здійснення  $R^7$  являє собою фтор. У третьому варіанті здійснення  $R^7$  являє собою трифторметил. У четвертому варіанті здійснення  $R^7$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл. У першому аспекті даного варіанта здійснення  $R^7$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл. У другому  
45 аспекті даного варіанта здійснення  $R^7$  являє собою  $C_{1-3}$  алкіл. У третьому аспекті даного варіанта здійснення  $R^7$  являє собою  $C_{1-2}$  алкіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^7$  являє собою метил. У іншому конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^7$  являє собою етил. У п'ятому варіанті здійснення  $R^7$  являє собою  $C_{1-6}$  алкокси. У конкретному аспекті даного  
50 варіанта здійснення  $R^7$  являє собою метокси.

Як ілюстрація,  $R^7$  являє собою водень або трифторметил.

Типово,  $R^7$  являє собою водень.

Загалом,  $R^8$  являє собою водень, галоген або трифторметил.

У першому варіанті здійснення  $R^8$  являє собою водень. У другому варіанті здійснення  $R^8$  являє собою галоген. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^8$  являє собою хлор. У  
55 другому аспекті даного варіанта здійснення  $R^8$  являє собою фтор. У третьому варіанті здійснення  $R^8$  являє собою ціано. У четвертому варіанті здійснення  $R^8$  являє собою гідрокси. У п'ятому варіанті здійснення  $R^8$  являє собою трифторметил. У шостому варіанті здійснення  $R^8$  являє собою дифторметокси. У сьомому варіанті здійснення  $R^8$  являє собою трифторметокси. У  
60 восьмому варіанті здійснення  $R^8$  являє собою  $-OR^a$ . В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^8$  являє собою метокси. У дев'ятому варіанті здійснення  $R^8$  являє собою



C<sub>1-6</sub>алкілсульфоніл. В одному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>8</sup> являє собою метилсульфоніл. У десятому варіанті здійснення R являє собою необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл. В одному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>8</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>8</sup> являє собою метил. У іншому конкретному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>8</sup> являє собою незаміщений етил. У одинадцятому варіанті здійснення R<sup>8</sup> являє собою трифторметил.

Зокрема, R<sup>8</sup> являє собою водень, хлор або трифторметил.

Як ілюстрація, R<sup>8</sup> являє собою водень або хлор.

Типово, R<sup>8</sup> являє собою водень.

Загалом, R<sup>12</sup> являє собою водень або C<sub>1-6</sub>алкіл.

Типово, R<sup>12</sup> являє собою водень або метил.

До речі, R<sup>12</sup> являє собою водень.

Загалом, R<sup>a</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл, C<sub>3-7</sub>гетероциклоалкіл, арил, арил(C<sub>1-6</sub>)алкіл, гетероарил або гетероарил(C<sub>1-6</sub>)алкіл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Загалом, R<sup>b</sup> та R<sup>c</sup> незалежно являють собою водень або трифторметил; або C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл(C<sub>1-6</sub>)алкіл, арил, арил(C<sub>1-6</sub>)алкіл, C<sub>3-7</sub>гетероциклоалкіл, C<sub>3-7</sub>гетероциклоалкіл(C<sub>1-6</sub>)алкіл, гетероарил або гетероарил(C<sub>1-6</sub>)алкіл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками; або

R<sup>b</sup> та R<sup>c</sup>, коли взяті разом із атомом азоту, до якого вони обидві приєднані, являють собою азетидин-1-іл, піролідин-1-іл, оксазолідин-3-іл, ізоксазолідин-2-іл, тіазолідин-3-іл, ізотіазолідин-2-іл, піперидин-1-іл, морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл, піперазин-1-іл, гомопіперидин-1-іл, гомоморфолін-4-іл, гомопіперазин-1-іл, (іміно)(оксо)тіазинан-4-іл, (оксо)тіазинан-4-іл або (діоксо)тіазинан-4-іл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Загалом, R<sup>d</sup> являє собою водень; або C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл, арил, C<sub>3-7</sub>гетероциклоалкіл або гетероарил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Загалом, R<sup>e</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, арил або гетероарил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Типові приклади підходящих замісників, які можуть бути присутні на R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> або R<sup>e</sup>, або на гетероциклічному фрагменті -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, включають галоген, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкокси, дифторметокси, трифторметокси, C<sub>1-6</sub>алкокси(C<sub>1-6</sub>)алкіл, C<sub>1-6</sub>алкілтіо, C<sub>1-6</sub>алкілсульфініл, C<sub>1-6</sub>алкілсульфоніл, гідрокси, гідрокси(C<sub>1-6</sub>)алкіл, аміно(C<sub>1-6</sub>)алкіл, ціано, трифторметил, оксо, C<sub>2-6</sub>алкілкарбоніл, карбокси, C<sub>2-6</sub>алкоксикарбоніл, C<sub>2-6</sub>алкілкарбонілокси, аміно, C<sub>1-6</sub>алкіламіно, ді(C<sub>1-6</sub>)алкіламіно, феніламіно, піридиніламіно, C<sub>2-6</sub>алкілкарбоніламіно, C<sub>2-6</sub>алкілкарбоніламіно(C<sub>1-6</sub>)алкіл, C<sub>2-6</sub>алкоксикарбоніламіно, C<sub>1-6</sub>алкілсульфоніламіно, амінокарбоніл, C<sub>1-6</sub>алкіламінокарбоніл та ді(C<sub>1-6</sub>)алкіламінокарбоніл.

Типові приклади конкретних замісників, які можуть бути присутні на R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> або R<sup>e</sup>, або на гетероциклічному фрагменті -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, включають фтор, хлор, бром, метил, етил, ізопропіл, метокси, ізопропокси, дифторметокси, трифторметокси, метоксиметил, метилтіо, етилтіо, метилсульфініл, метилсульфоніл, гідрокси, гідроксиметил, гідроксиетил, амінометил, ціано, трифторметил, оксо, ацетил, карбокси, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, ацетокси, аміно, метиламіно, етиламіно, диметиламіно, феніламіно, піридиніламіно, ацетиламіно, трет-бутоксикарбоніламіно, ацетиламінометил, метилсульфоніламіно, амінокарбоніл, метиламінокарбоніл та диметиламінокарбоніл.

Відповідно, R<sup>a</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, арил(C<sub>1-6</sub>)алкіл або гетероарил(C<sub>1-6</sub>)алкіл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

У першому варіанті здійснення R<sup>a</sup> являє собою необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл. У першому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>a</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>a</sup> являє собою метил. У другому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>a</sup> являє собою заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>a</sup> являє собою метоксиетил. У другому варіанті здійснення R<sup>a</sup> являє собою необов'язково заміщений арил. У першому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>a</sup> являє собою арил. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>a</sup> являє собою феніл. У другому аспекті даного варіанта здійснення R<sup>a</sup> являє собою монозаміщений арил. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>a</sup> являє собою метилфеніл. У третьому варіанті здійснення R<sup>a</sup> являє собою необов'язково заміщений арил(C<sub>1-6</sub>)алкіл. В одному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>a</sup> являє собою арил(C<sub>1-6</sub>)алкіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>a</sup> являє собою бензил. У четвертому варіанті здійснення R<sup>a</sup> являє собою необов'язково

заміщений гетероарил. У одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^a$  являє собою гетероарил. У п'ятому варіанті здійснення  $R^a$  являє собою необов'язково заміщений гетероарил( $C_{1-6}$ )алкіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^a$  являє собою діоксоізоіндолілпропіл. У шостому варіанті здійснення  $R^a$  являє собою  $C_{3-7}$ циклоалкіл. У сьомому варіанті здійснення  $R^a$  являє собою  $C_{3-7}$ гетероциклоалкіл.

До речі,  $R^a$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл. Як ілюстрація,  $R^a$  являє собою метил.

Типово,  $R^b$  являє собою водень; або  $C_{1-6}$ алкіл, арил( $C_{1-6}$ )алкіл,  $C_{3-7}$ гетероциклоалкіл або  $C_{3-7}$ гетероциклоалкіл( $C_{1-6}$ )алкіл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Відповідно,  $R^b$  являє собою водень або  $C_{1-6}$ алкіл.

У першому варіанті здійснення  $R^b$  являє собою водень. У другому варіанті здійснення  $R^b$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^b$  являє собою метил.

Типово,  $R^c$  являє собою водень; або  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл або  $C_{3-7}$ гетероциклоалкіл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Відповідно,  $R^c$  являє собою водень або  $C_{1-6}$ алкіл.

У першому варіанті здійснення  $R^c$  являє собою водень. У другому варіанті здійснення  $R^c$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл. У одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^c$  являє собою метил. У іншому аспекті даного варіанта здійснення  $R^c$  являє собою етил.

До речі,  $R^c$  являє собою водень або етил.

Як альтернатива, фрагмент  $-NR^bR^c$  може відповідно являти собою азетидин-1-іл, піролідін-1-іл, оксазолідін-3-іл, ізоксазолідін-2-іл, тiazолідін-3-іл, ізотiazолідін-2-іл, піперидин-1-іл, морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл, піперазин-1-іл, гомопіперидин-1-іл, гомоморфолін-4-іл, гомопіперазин-1-іл, (іміно)(оксо)тіазинан-4-іл, (оксо)тіазинан-4-іл або (діоксо)тіазинан-4-іл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Конкретні значення гетероциклічного фрагменту  $-NR^bR^c$  включають азетидин-1-іл, гідроксiazетидин-1-іл, гідроксиметилазетидин-1-іл, (гідрокси)(гідроксиметил)азетидин-1-іл, амінометил-азетидин-1-іл, ціаноазетидин-1-іл, карбоксiazетидин-1-іл, аміноазетидин-1-іл, амінокарбонілазетидин-1-іл, піролідін-1-іл, амінометилпіролідін-1-іл, оксопіролідін-1-іл, ацетиламінометилпіролідін-1-іл, трет-бутоксикарбоніламінопіролідін-1-іл, оксо-оксазолідін-3-іл, гідроксіізоксазолідін-2-іл, тiazолідін-3-іл, оксотiazолідін-3-іл, діоксо-ізотiazолідін-2-іл, піперидин-1-іл, гідроксипіперидин-1-іл, гідроксиметилпіперидин-1-іл, амінопіперидин-1-іл, ацетиламінопіперидин-1-іл, трет-бутоксикарбоніламінопіперидин-1-іл, метилсульфоніламінопіперидин-1-іл, морфолін-4-іл, піперазин-1-іл, метилпіперазин-1-іл, метилсульфонілпіперазин-1-іл, оксопіперазин-1-іл, ацетилпіперазин-1-іл, етоксикарбонілпіперазин-1-іл, оксогомопіперазин-1-іл, (іміно)(оксо)тіазинан-4-іл, (оксо)тіазинан-4-іл та (діоксо)тіазинан-4-іл.

Типово  $R^d$  являє собою водень; або  $C_{1-6}$ алкіл, арил або гетероарил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Вибрані приклади підходящих замісників на  $R^d$  включають галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкокси, оксо,  $C_{2-6}$ алкілкарбонілокси та ді( $C_{1-6}$ )алкіламіно.

Вибрані приклади конкретних замісників на  $R^d$  включають фтор, метил, метокси, оксо, ацетокси та диметиламіно.

Відповідно,  $R^d$  являє собою водень або  $C_{1-6}$ алкіл.

У першому варіанті здійснення  $R^d$  являє собою водень. У другому варіанті здійснення  $R^d$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ алкіл. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^d$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл. У третьому варіанті здійснення  $R^d$  являє собою необов'язково заміщений арил. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^d$  являє собою феніл. У четвертому варіанті здійснення  $R^d$  являє собою необов'язково заміщений гетероарил.

До речі,  $R^d$  являє собою водень або метил.

Типово,  $R^e$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл або арил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Вибрані приклади підходящих замісників на  $R^e$  включають  $C_{1-6}$ алкіл, особливо метил.

У першому варіанті здійснення  $R^e$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ алкіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^e$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення особливо метил. У другому варіанті здійснення  $R^e$  являє собою необов'язково заміщений арил. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^e$  являє собою феніл. В іншому аспекті даного варіанта здійснення  $R^e$  являє собою монозаміщений арил.

Відповідно,  $R^e$  являє собою метил, пропіл або метилфеніл.

Загалом,  $R^f$  являє собою водень; або  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл, або  $C_{4-6}$ гетероциклоалкіл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

5 Відповідно,  $R^f$  являє собою водень; або  $C_{1-6}$ алкіл, причому ця група може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Загалом,  $R^g$  являє собою водень; або  $C_{1-6}$ алкіл,  $-CO-(C_{1-6})$ алкіл,  $-SO_2-(C_{1-6})$ алкіл,  $-CO-(C_{3-7})$ гетероциклоалкіл,  $-SO_2-(C_{3-7})$ циклоалкіл,  $-SO_2-(C_{3-7})$ гетероциклоалкіл,  $-SO_2$ -арил,  $-SO_2$ -гетероарил, гетероарил або  $(C_{2-6})$ алкоксикарбоніл, причому будь-яка з цих груп може бути

10 необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Більш загально,  $R^g$  являє собою водень; або  $C_{1-6}$ алкіл,  $-CO-(C_{1-6})$ алкіл,  $-SO_2-(C_{1-6})$ алкіл,  $-CO-(C_{3-7})$ гетероциклоалкіл,  $-SO_2-(C_{3-7})$ циклоалкіл,  $-SO_2$ -арил,  $-SO_2$ -гетероарил, гетероарил або  $(C_{2-6})$ алкоксикарбоніл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

15 Типово,  $R^g$  являє собою водень; або  $C_{1-6}$ алкіл,  $-CO-(C_{1-6})$ алкіл,  $-SO_2-(C_{1-6})$ алкіл,  $-CO-(C_{3-7})$ гетероциклоалкіл,  $-SO_2-(C_{3-7})$ циклоалкіл,  $-SO_2-(C_{3-7})$ гетероциклоалкіл,  $-SO_2$ -арил або  $-SO_2$ -гетероарил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Цікаво, що  $R^g$  являє собою водень; або  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл,  $C_{4-6}$ гетероциклоалкіл,  $-CO-(C_{1-6})$ алкіл, або  $-SO_2-(C_{1-6})$ алкіл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

Відповідно,  $R^g$  являє собою водень, що необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ алкіл,  $-CO-(C_{1-6})$ алкіл або  $-SO_2-(C_{1-6})$ алкіл.

25 Типово, замісники на  $R^g$  включають незалежно галоген,  $C_{1-6}$ алкіл, карбокси та  $C_{1-6}$ алкоксикарбоніл. Додаткові замісники на  $R^g$  включають трифторметил,  $C_{4-9}$ гетеробіциклоалкіл,  $(C_{1-6})$ алкілсульфоніл, три $(C_{1-6})$ алкілсилілокси, гідрокси та  $(C_{1-6})$ алкокси.

До речі, замісники на  $R^f$  та  $R^g$  включають незалежно галоген та  $C_{1-6}$ алкіл.

Конкретні приклади замісників на  $R^g$  включають незалежно метил, трифторметил, етоксикарбоніл, 3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл, метилсульфоніл, (трет-бутил)(диметил)силілоксиетил, гідрокси та метокси.

Конкретні приклади замісників на  $R^f$  включають трифторметил, карбокси та гідрокси.

У першому варіанті здійснення  $R^f$  являє собою водень. У другому варіанті здійснення  $R^f$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ алкіл. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^f$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^f$  являє собою метил. 35 У іншому конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^f$  являє собою етил. У ще одному конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^f$  являє собою ізопропіл. В іншому аспекті даного варіанта здійснення  $R^f$  являє собою дейтерований метил. У ще одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^f$  являє собою заміщений  $C_{1-6}$ алкіл. У третьому варіанті здійснення  $R^f$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{3-6}$ циклоалкіл. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^f$  являє собою  $C_{3-6}$ циклоалкіл.

40 Конкретні значення  $R^f$  включають водень, метил, етил, ізопропіл, (карбокси)метил, (трифторметил)метил, (гідроксиізопропіл)метил та дейтерований метил.

Ілюстративні значення  $R^f$  включають водень, метил, етил та ізопропіл.

У першому варіанті здійснення  $R^g$  являє собою водень. У другому варіанті здійснення  $R^g$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ алкіл. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^g$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^g$  являє собою метил. У іншому конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^g$  являє собою етил. У додатковому конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^g$  являє собою ізопропіл. У третьому варіанті здійснення  $R^g$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{3-6}$ циклоалкіл. В 50 одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^g$  являє собою  $C_{3-6}$ циклоалкіл. У четвертому варіанті здійснення  $R^g$  являє собою необов'язково заміщений  $-CO-(C_{1-6})$ алкіл. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^g$  являє собою  $-CO-(C_{1-6})$ алкіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^g$  являє собою  $-CO-CH_3$ . У п'ятому варіанті здійснення  $R^g$  являє собою необов'язково заміщений  $-SO_2-(C_{1-6})$ алкіл. В одному аспекті даного варіанта здійснення  $R^g$  являє собою  $-SO_2-(C_{1-6})$ алкіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^g$  являє собою  $-SO_2-CH_3$ . У шостому варіанті здійснення  $R^g$  являє собою необов'язково заміщений  $-CO-(C_{3-7})$ гетероциклоалкіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^g$  являє собою  $-CO$ -азетидиніл. У сьомому варіанті здійснення  $R^g$  являє собою необов'язково заміщений  $-SO_2-(C_{3-7})$ циклоалкіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^g$  являє собою  $-SO_2$ -циклопропіл. У восьмому варіанті здійснення  $R^g$  являє собою необов'язково заміщений

-SO<sub>2</sub>-(C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкіл. У дев'ятому варіанті здійснення R<sup>9</sup> являє собою необов'язково заміщений -SO<sub>2</sub>-арил. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>9</sup> являє собою необов'язково заміщений -SO<sub>2</sub>-феніл. У десятому варіанті здійснення R<sup>9</sup> являє собою необов'язково заміщений -SO<sub>2</sub>-гетероарил. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>9</sup> являє собою необов'язково заміщений -SO<sub>2</sub>-піридиніл. У одинадцятому варіанті здійснення R<sup>9</sup> являє собою необов'язково заміщений гетероарил. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>9</sup> являє собою необов'язково заміщений піримідиніл. У дванадцятому варіанті здійснення R<sup>9</sup> являє собою необов'язково заміщений (C<sub>2-6</sub>)алкоксикарбоніл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення R<sup>9</sup> являє собою етоксикарбоніл.

Ілюстративні значення R<sup>9</sup> включають водень, метил, карбоксиметил, етоксикарбонілметил, метилкарбоніл, метилсульфоніл, (3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл)метилкарбоніл, азетидинілкарбоніл, (метилсульфоніл)азетидинілкарбоніл, піридинілсульфоніл, циклопропілсульфоніл, (трет-бутил)(диметил)силілоксиетил, гідроксиетил, фенілсульфоніл, (метокси)піридинілсульфоніл, (піридин-2(1H)-он)сульфоніл, піримідиніл та етоксикарбоніл.

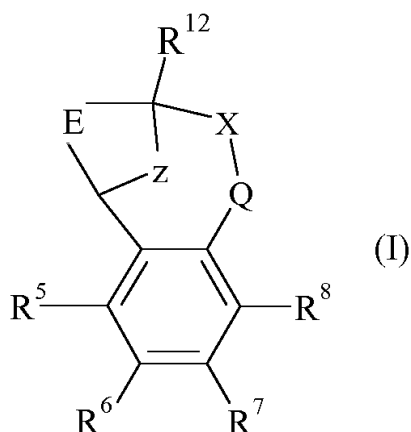
Вибрані значення R<sup>9</sup> включають водень, метил, карбоксиметил, етоксикарбонілметил, метилкарбоніл, метилсульфоніл, (3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл)метилкарбоніл, азетидинілкарбоніл, (метилсульфоніл)азетидинілкарбоніл, піридинілсульфоніл, циклопропілсульфоніл, (трет-бутил)(диметил)силілоксиетил, гідроксиетил, фенілсульфоніл та (метокси)піридинілсульфоніл.

Конкретні значення R<sup>9</sup> включають водень, метил, карбоксиметил, етоксикарбонілметил, метилкарбоніл та метилсульфоніл.

Конкретні значення R<sup>9</sup> включають водень та метил.

Ілюстративні значення -X-Q- включають -O-, -O-CO-, -O-C(CH<sub>3</sub>-CN)-, -S-, -SO-, SO<sub>2</sub>-, -NH-, -N(CO-CH<sub>3</sub>)-, -N(SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-, -N(CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-, -N[(CO-CH<sub>2</sub>-(3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл))-], -N[CO-(азетидин-3-іл))-], -N(CH<sub>2</sub>-COOH), -N[(трет-бутил)(диметил)силілоксиетил]-, -N(SO<sub>2</sub>-піридин-3-іл)-, -N-(SO<sub>2</sub>-циклопропіл)-, -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)-, -N(SO<sub>2</sub>-феніл)-, -N[SO<sub>2</sub>-(6-метокси-піридин-3-іл))-], -NH-CO-, -N(CH<sub>3</sub>)-CO-, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CO-, -N(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-CO-, -N(CH<sub>2</sub>-COOH)-CO-, -N(CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>)-CO-, -N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)-CO-, -N(CH<sub>2</sub>-C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-CO-, -N(CD<sub>3</sub>)-CO-, -NH-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-COOH)-CH<sub>2</sub>-, -NH-CH(CF<sub>3</sub>)-, -NH-CH(CH<sub>3</sub>)-, -NH-C(S)-, -N(CO-CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-, -N(SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -N(CO-CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-, -N=S(O)(CH<sub>3</sub>)-, O-CH(CF<sub>3</sub>)-, -CH(COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-S-, -CH<sub>2</sub>-S(O)-, -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-, -CH(CH(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-S-, -CH(CH<sub>2</sub>OH)-S-, -O-C(=CH<sub>2</sub>)-, -N[S(O)<sub>2</sub>-(піридин-1H-2-он)], -NH-S(O)<sub>2</sub>-, -N(піримідиніл)-, -N(COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -S(=N-CN)-, -N(SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)- та -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CO-.

У конкретному варіанті здійснення даний винахід забезпечує сполуку формули (I) або її N-оксид, або її фармацевтично прийнятну сіль:

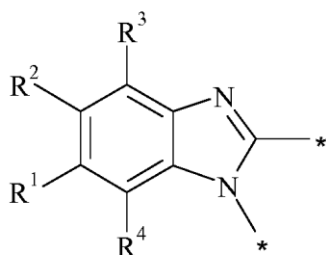


де

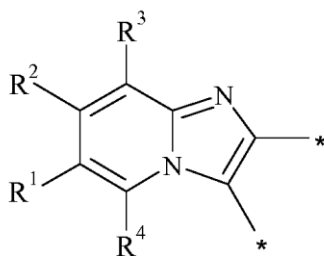
X-Q- являє собою -O-, -O-C(O)-, -O-C(CH<sub>3</sub>-CN)-, -S-, -SO-, або -SO<sub>2</sub>-; або -N(R<sup>g</sup>)-, -N(R<sup>f</sup>)-CO-, -N(R<sup>f</sup>)-SO<sub>2</sub>-, O-CH<sub>2</sub>-, -, CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-SO-, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>g</sup>)-CH<sub>2</sub>-, -N(R<sup>f</sup>)-C(S)-, -N=S(O)(CH<sub>3</sub>)-, -O-C(=CH<sub>2</sub>)- або -S(=N-CN)-, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщеною;

Z являє собою метилен;

E являє собою конденсовану гетероароматичну кільцеву систему, що вибрано з груп формули (Ea) та (Eb);



(Ea)



(Eb)

де зірочка (\*) являє собою місце приєднання Е до залишку молекули;

$R^1$  являє собою галоген або ціано; або арил, гетероарил,  $(C_{3-7})$ циклоалкіл-гетероарил,  $(C_{3-7})$ гетероциклоалкілгетероарил,  $(C_{4-9})$ гетеробіциклоалкілгетероарил,  $(C_{3-7})$ гетероциклоалкіл,  $(C_{3-7})$ гетероциклоалкеніл, або  $(C_{3-7})$ гетероциклоалкеніларил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками;

$R^2$  являє собою водень або галоген;

$R^3$  являє собою водень або трифторметил;

$R^4$  являє собою водень або трифторметил;

$R^5$  являє собою галоген,  $-OR^a$ , дифторметокси або трифторметокси;

$R^6$  являє собою водень, галоген або трифторметил;

$R^7$  являє собою водень або трифторметил;

$R^8$  являє собою водень, галоген або трифторметил;

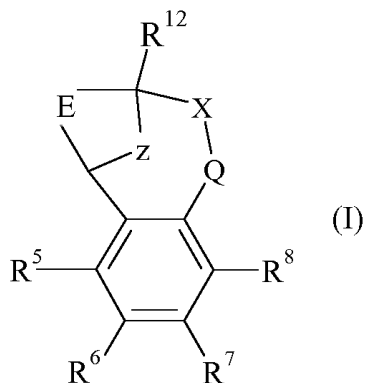
$R^{12}$  являє собою водень або  $C_{1-6}$ алкіл;

$R^a$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл;

$R^f$  являє собою водень; або  $C_{1-6}$ алкіл, причому ця група може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками; та

$R^g$  являє собою водень; або  $C_{1-6}$ алкіл,  $-CO-(C_{1-6})$ алкіл,  $-SO_2-(C_{1-6})$ алкіл,  $-CO-(C_{3-7})$ гетероциклоалкіл,  $-SO_2-(C_{3-7})$ циклоалкіл,  $-SO_2$ -арил,  $-SO_2$ -гетероарил, гетероарил або  $(C_{2-6})$ алкоксикарбоніл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками.

У конкретному аспекті даного варіанта здійснення даний винахід забезпечує сполуку формули (I) або її N-оксид, або її фармацевтично прийнятну сіль,

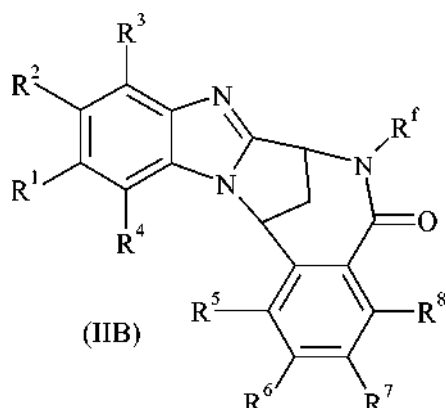


(I)

X-Q- включає  $-O-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-O-C(CH_3)_2-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $SO_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-N(CO-CH_3)-$ ,  $-N(SO_2-CH_3)-$ ,  $-N(CH_2-CO-O-CH_2-CH_3)-$ ,  $-N[(CO-CH_2-(3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл))]-$ ,  $-N[CO-(азетидин-3-іл)]-$ ,  $-N[CO-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл)]-$ ,  $-N(CH_2-COOH)-$ ,  $-N[(трет-бутил)(диметил)силілоксиетил]-$ ,  $-N(SO_2-піридин-3-іл)-$ ,  $-N(SO_2-циклопропіл)-$ ,  $-N(CH_3)-CH_2-$ ,  $-N(CH_2-CH_2-OH)-$ ,  $-N(SO_2-феніл)-$ ,  $-N[SO_2-(6-метоксипіридин-3-іл)]-$ ,  $-NH-CO-$ ,  $-N(CH_3)-CO-$ ,  $-N(CH_2CH_3)-CO-$ ,  $-N(CH(CH_3)_2)-CO-$ ,  $-N(CH_2-COOH)-CO-$ ,  $-N(CH_2-CF_3)-CO-$ ,  $-N(CH_2-CH_2-OH)-CO-$ ,  $-N(CH_2-C(OH)(CH_3)_2)-CO-$ ,  $-N(CD_3)-CO-$ ,  $-NH-CH_2-$ ,  $-N(CH_2-COOH)-CH_2-$ ,  $-NH-CH(CF_3)-$ ,  $-NH-CH(CH_3)-$ ,  $-NH-C(S)-$ ,  $-N(CO-CH_3)-CH(CH_3)-$ ,  $-N(SO_2-CH_3)-CH_2-$ ,  $-N(CO-CH_3)-CH(CH_3)-$ ,  $-N=S(O)(CH_3)-$ ,  $O-CH(CF_3)-$ ,  $-CH(COOC_2H_5)-S-$ ,  $-CH_2-S(O)-$ ,  $-CH_2-S(O)_2-$ ,  $-CH(CH(OH)(CH_3)_2)-S-$ ,  $-CH(CH_2OH)-S-$ ,  $-O-C(=CH_2)-$ ,  $-N[S(O)_2-(піридин-1H-2-он)]-$ ,  $-NH-S(O)_2-$ ,  $-N(піримідиніл)-$ ,  $-N(COOC_2H_5)-$ ,  $-S(=N-CN)-$ ,  $-N(SO_2-CH_3)-$  та  $-N(C_2H_5)-CO-$ ;

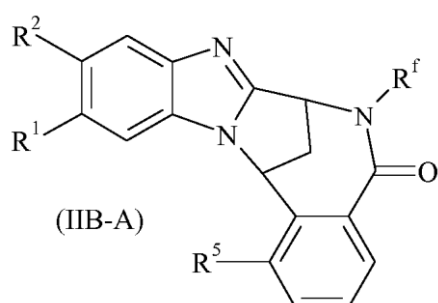
$R^1$  являє собою хлор, ціано, метилсульфонілфеніл, метилсульфоксимінілфеніл, гідроксизопропілпіридиніл, (дигідрокси)(метил)циклобутилпіримідиніл,

- гідроксиізопропілпіримідиніл, (метил)(гідроксиізопропіл)піримідиніл,  
 фосфатізопропілпіримідиніл, метоксипіридиніл, метоксиізопропілпіримідиніл,  
 2-оксо-піридин-(1H)-іл, (трет-бутоксикарбоніл)аміноізопропіл-піримідиніл,  
 5 (аміноізопропілпіримідиніл, (3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл)-піримідиніл,  
 (гідрокси)(трифторметил)азетидинілпіримідиніл, (метилсульфоніл)(метил)феніл,  
 (метил)(гідроксиізопропіл)піридиніл, [(гідрокси)(трифторметил)азетидиніл](метил)піримідиніл,  
 метилсульфонілциклопропілпіридиніл, (диметил)(гідроксиізопропіл)піримідиніл,  
 (гідроксиізопропіл)(трифторметил)піримідиніл,  
 10 (трет-бутоксикарбоніл)(гідрокси)піролідинпіридиніл, (гідрокси)піролідинпіридиніл,  
 (метоксикарбоніл)аміноізопропілпіримідиніл, піперазинілпіридиніл,  
 (метилсульфоніл)піперазинілпіридиніл, (диметиламіно)ізопропілпіримідиніл,  
 (оксо)піперазинілпіримідиніл, (N-метил)піразоліл, (метилтіо)(метил)феніл,  
 морфолінілпіримідиніл, ((трет-бутил)сульфініламіно)циклобутилпіридиніл,  
 15 (аміно)циклобутилпіридиніл, ((трет-бутил)сульфініламіно)оксетанілпіридиніл,  
 (аміно)оксетанілпіридиніл, ((трет-бутил)сульфоніламіно)оксетанілпіридиніл,  
 піролідинілпіридиніл, (диметил)імідазолілфеніл, (метилсульфоніл)аміноізопропілпіримідиніл,  
 метилкарбоніламіноізопропілпіримідиніл, піролідинілфеніл, (оксо)діазепанілпіримідиніл,  
 (гідрокси)(метил)азетидинілпіримідиніл, тіоморфолінілпіримідиніл,  
 (оксо)тіоморфолінілпіримідиніл, (діоксо)тіоморфолінілпіримідиніл,  
 20 (дифтор)(гідрокси)циклогексилпіримідиніл, (гідрокси)(оксо)тетрагідротіофеніл-піримідиніл,  
 (гідрокси)(діоксо)тетрагідротіофеніл-піримідиніл, (гідрокси)тетрагідротіофенілпіримідиніл,  
 (гідрокси)оксетанілпіримідиніл, (метилсульфоніл)азетидиніл-2,5-піразоліл,  
 (оксо)(метил)-1,2-дигідропіридиніл, (оксо)-1,2-дигідропіримідиніл,  
 (дигідрокси)(метил)циклогексилпіримідиніл, ціаноізопропілпіримідиніл,  
 25 (ціано)(метил)азетидинілпіримідиніл, (2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл)-піримідиніл-,  
 (3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-піримідиніл-,  
 (оксо)(3,6-діазабіцикло[3.2.2]нонаніл)-піримідиніл-, (гідроксиізопропіл)азетидиніл,  
 (дифтор)азетидинілпіримідиніл, тетрагідропіранілпіримідиніл, метилсульфоксимінілпіридиніл,  
 (дифторметил)(гідроксиізопропіл)піримідиніл, (тетрагідрофураніл)(гідроксиізопропіл)піримідиніл,  
 30 ди(пропеніл)аміноізопропілпіримідиніл, сульфатізопропілпіримідиніл,  
 карбоксиетилкарбонілоксиізопропілпіримідиніл та (гідрокси)ізобутилпіримідиніл;  
 $R^2$  являє собою водень, бром або фтор;  
 $R^3$  являє собою водень або трифторметил;  
 $R^4$  являє собою водень або трифторметил;  
 35  $R^5$  являє собою галоген, метокси, диформетокси або трифторметокси;  
 $R^6$  являє собою водень, бром, хлор або трифторметил;  
 $R^7$  являє собою водень або трифторметил;  
 $R^8$  являє собою водень, хлор та трифторметил;  
 $R^{12}$  являє собою водень або метил;  
 40  $R^f$  являє собою водень, метил, етил, ізопропіл, (карбокси)метил, (трифторметил)метил,  
 (гідроксиізопропіл)метил або дейтерований метил;  
 $R^g$  являє собою водень, метил, карбоксиметил, етоксикарбонілметил, метилкарбоніл,  
 метилсульфоніл, (3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл)метилкарбоніл, азетидинілкарбоніл,  
 (метилсульфоніл)азетидинілкарбоніл, піридинілсульфоніл, циклопропілсульфоніл,  
 45 (трет-бутил)(диметил)силілоксиетил, гідроксиетил, фенілсульфоніл,  
 (метокси)піридинілсульфоніл, (піридин-2(1H)-он)сульфоніл, піримідиніл або етоксикарбоніл; та  
 Z та E є такими, як визначено у зазначеному конкретному варіанті здійснення.  
 Конкретна підгрупа вищезазначених сполук формули (IB) представлена сполуками формули  
 (IIB) та їх N-оксидами, та їх фармацевтично прийнятними солями:



де  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  та  $R^f$  є такими, як визначено вище.

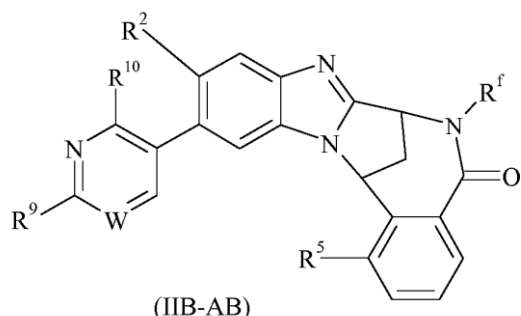
Конкретна підгрупа вищезазначених сполук формули (IIB) представлена сполуками формули (IIB-A) та їх N-оксидами, та їх фармацевтично прийнятними солями:



5

де  $R^1, R^2, R^5$  та  $R^f$  є такими, як визначено вище.

Конкретна підгрупа вищезазначених сполук формули (IIB-A) представлена сполуками формули (IIB-AB) та їх N-оксидами, та їх фармацевтично прийнятними солями:



10

де  
W являє собою N або C-H;

$R^9$  являє собою гідрокси( $C_{1-6}$ )алкіл, ( $C_{1-6}$ ) алкокси( $C_{1-6}$ )алкіл, аміно( $C_{1-6}$ )алкіл або фосфат( $C_{1-6}$ )алкіл;

$R^{10}$  являє собою водень або  $C_{1-6}$ алкіл; та

15

$R^2, R^5$  та  $R^f$  є такими, як визначено вище.

В одному варіанті здійснення W являє собою N. В іншому варіанті здійснення W являє собою C-H.

Відповідно,  $R^9$  являє собою гідрокси( $C_{1-6}$ )алкіл або ( $C_{1-6}$ )алкокси( $C_{1-6}$ )алкіл.

Як ілюстрація,  $R^9$  являє собою гідроксиізопропіл або метоксиізопропіл.

20

Конкретні значення  $R^9$  включають 2-гідрокси-проп-2-іл та 2-метокси-проп-2-іл.

У одному варіанті здійснення  $R^9$  являє собою гідроксиізопропіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^9$  являє собою 2-гідрокси-проп-2-іл.

У іншому варіанті здійснення  $R^9$  являє собою метоксиізопропіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^9$  являє собою 2-метокси-проп-2-іл.

25

У ще одному варіанті здійснення  $R^9$  являє собою аміноізопропіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^9$  являє собою 2-аміно-проп-2-іл.

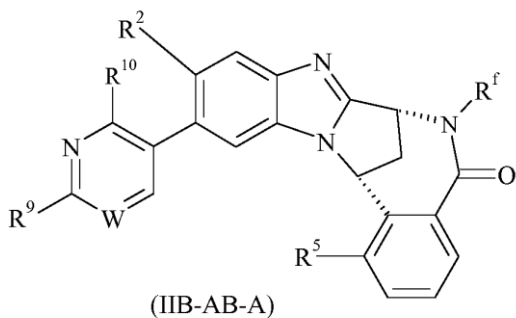
В іншому варіанті здійснення  $R^9$  являє собою фосфат( $C_{1-6}$ )алкіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^9$  являє собою 2-фосфат-проп-2-іл.

В одному варіанті здійснення  $R^{10}$  являє собою водень. У іншому варіанті здійснення  $R^{10}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл. У конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $R^{10}$  являє собою метил.

Як ілюстрація,  $R^{10}$  являє собою водень або метил.

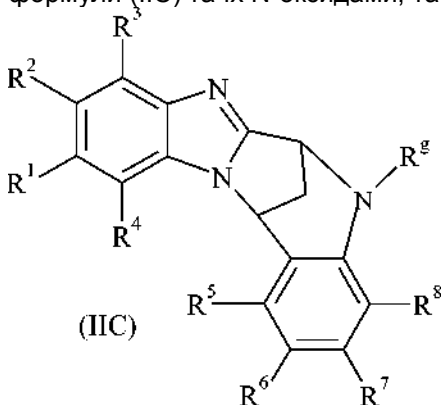
Зокрема,  $R^{10}$  являє собою водень.

Конкретна підгрупа вищезазначених сполук формули (IIB-AB) представлена сполуками формули (IIB-AB-A) та їх N-оксидами, та їх фармацевтично прийнятними солями:



де  $W$ ,  $R^f$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^9$  та  $R^{10}$  є такими, як визначено вище.

Інша конкретна підгрупа вищезазначених сполук формули (IB) представлена сполуками формули (IIC) та їх N-оксидами, та їх фармацевтично прийнятними солями:



де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  та  $R^g$  є такими, як визначено вище.

Спеціальні нові сполуки згідно з даним винаходом включають кожну зі сполук, одержання яких описано у супровідних прикладах, та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати, та їх спільні кристали.

Таким чином, у конкретному аспекті даний винахід стосується сполук формули (I), які вибрані з групи, що містить (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1, 2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-метоксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1, 2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-етил-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1, 2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6-(пропан-2-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-7H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][2,5]бензоксазоцин-5(14H)-он; (2Z)-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-7H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][2,5]бензоксазоцин-5(14H)-іліден]ацетонітрил; (2E)-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-7H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][2,5]бензоксазоцин-5(14H)-іліден]ацетонітрил; (7R, 14R) та (7S, 14S)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-7,14-дигідро-7,14-метанопіридо[1',2':1,2]імідазо[4,5-d][2]бензозоцин-5(6H)-он; (7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-10-фтор-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-



он; (7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин; [(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-5,14-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-6(7H)-іл]оцтову кислоту; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-тіон; (7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-10-фтор-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин; 2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол; (7R, 14R)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-метокси-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1,10-дифтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін; 2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол; 1-{[(6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-7(12H)-іл]етанон; 1-{[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-2-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-7(12H)-іл]етанон; (6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-7-(метилсульфоніл)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін; 2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-7-(метилсульфоніл)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол; (6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6H, 12H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензоксазепін; 2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-6H, 12H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензоксазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-карбонітрил; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[4-(метилсульфоніл)феніл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-(6-метоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)-6-метил-піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)-6-метил-піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[4-(S-метилсульфонідоіл)феніл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (1R, 11R)-18-(дифторметокси)-6-фтор-5-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-3,9,12-тріазапентацикло[9.8.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>14,19</sup>]ікоза-2(10),4,6,8,14(19),15,17-гептаєн-13-ону гідрохлорид; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(цис-1,3-дигідрокси-3-метилциклобутил)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; етил-{(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-2-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-7(12H)-іл]ацетат; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; трет-бутил-(2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-7-(метилсульфоніл)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-іл)карбамат; 2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-7-(метилсульфоніл)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-амін; азетидин-3-іл[(6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-7(12H)-іл]метанон; [(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-2-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-7(12H)-іл][1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл]метанон; 2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол; азетидин-3-іл[(6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-7(12H)-іл]метанон; цис-1-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-7-(метилсульфоніл)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}-3-метилциклобутан-1,3-діол; (6R, 12R)-11-(дифторметокси)-2-{2-[(1s, 5s)-3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл]піримідин-5-іл}-7-(метилсульфоніл)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін; [(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-2-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6H-6,12-

метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-7(12Н)-іл]оцтова кислота; 2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7-(піридин-3-ілсульфоніл)-7,12-дигідро-6Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол; 1-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-7-(метилсульфоніл)-7,12-дигідро-6Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл]-3-(трифторметил)азетидин-3-ол; 2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7-(метилсульфоніл)-7,12-дигідро-6Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол; 2-{5-[(6R, 12R)-7-(циклопропілсульфоніл)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7,12-дигідро-6Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол; 2-{5-[(6R, 12R)-1-(2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}етил)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7,12-дигідро-6Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол; 2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7-(2-гідроксиетил)-7,12-дигідро-6Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол; 2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7-(фенілсульфоніл)-7,12-дигідро-6Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол; 2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7-[(6-метоксипіридин-3-іл)сульфоніл]-7,12-дигідро-6Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол; 2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7-(фенілсульфоніл)-7,12-дигідро-6Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол; 2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7-[(6-метоксипіридин-3-іл)сульфоніл]-7,12-дигідро-6Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол; [(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-5-оксо-5,14-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-6(7Н)-іл]оцтову кислоту; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6-(2,2,2-трифторетил)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-(2-гідроксиетил)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он; (7R, 14R)-11-[2-(2-амінопропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-6-(тридейтеро)метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-{6-[3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-іл]-4-метилпіридин-3-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он; (6R, 12R)-3,10-дибром-2-хлор-11-(дифторметокси)-7-(метилсульфоніл)-7,12-дигідро-6Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін; (6R, 12R)-2,8,10-трихлор-11-(дифторметокси)-7,12-дигідро-6Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)-4-метилпіримідин-5-іл]-7,14-дигідро-7,14-метанопіридо[1',2':1,2]імідазо[4,5-с][2]бензозоцин-5(6Н)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-[3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-іл]піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-[3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-іл]піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-[(1s, 5s)-3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл]піримідин-5-іл]-10-фтор-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-метил-4-(метилсульфоніл)феніл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[6-(2-гідроксипропан-2-іл)-4-метилпіридин-3-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он; (7R, 14R)-11-[2-(2-амінопропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он; (7R, 14R)-11-[2-(2-амінопропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-10-фтор-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он; 2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-метил-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол; 2-{5-[(5R або 5S, 7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-метил-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол; 1-{[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-5-метил-5,14-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-6(7Н)-іл]етанон; 1-{[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-5,14-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-6(7Н)-іл]етанон; 2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол; 2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол; 2-

[illegible]

(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-3-(трифторметил)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; 2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7,12-дигідро-6H-6,12-метанопіридо[1',2':1,2]імідазо[4,5-c][1]бензазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(цис-1,3-дигідрокси-3-метилциклобутил)піримідин-5-іл]-6-тридейтеро-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; етил-(7R, 14S)-11-хлор-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][l, 5]бензотіазоцин-6-карбоксилат; етил-(7R, 14S)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][1,5]бензотіазоцин-6-карбоксилат; 2-{5-[(5R, 7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-оксидо-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][1,5]бензотіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол; 2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5,5-діоксидо-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо [2,1 d][1,5]бензотіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол; 2-{5-[(6R, 7R, 14S)-1-(дифторметокси)-6(2-гідроксипропан-2-іл)-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][l, 5]бензотіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол; 2-{5-[(6R, 7R, 14S)-1-(дифторметокси)-6(гідроксиметил)-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][l, 5]бензотіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-тридейтеро-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[6-(2-гідроксипропан-2-іл)-1-оксидопіридин-3-іл]-6-тридейтеро-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[6-(2-гідроксипропан-2-іл)-1-оксидопіридин-3-іл]-6-тридейтеро-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; 2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-6H, 12H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензотіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-амін, дигідрохлоридна сіль; трет-бутил-3-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-тридейтеро-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піридин-2-іл}-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилат; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[6-(3-гідроксипіролідин-3-іл)піридин-3-іл]-6-тридейтеро-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[l, 2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он, дигідрохлоридна сіль; метил-(2-{5(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-тридейтеро-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-іл)карбамат; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)-4-метилпіримідин-5-іл]-6-тридейтеро-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-5-метиліден-5,14-дигідро-7H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][2,5]бензоксазоцин; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-{2-[3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-іл]-4-метилпіримідин-5-іл]-6-тридейтеро-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[6-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-тридейтеро-метил-11-[6-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-тридейтеро-метил-11-[6-[4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-{2-[2-(диметиламіно)пропан-2-іл]піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(3-оксопіперазин-1-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; 1-{[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-7(12H)-іл]-2-(3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл)етанон; (6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-7-[(6-метоксипіридин-3-іл)сульфоніл]-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін; 5-{[(6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-7(12H)-іл]сульфоніл}піридин-2(1H)-он; 2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5,5-діоксидо-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][1,2,5]бензотіадіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-1-[2-метил-4-(метилсульфаніл)феніл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(морфолін-4-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[l, 2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-7-(піримідин-2-іл)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін; етил-(6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-7(12H)-карбоксилат; етил-(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-2-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-7(12H)-карбоксилат; N-(1-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-тридейтеро-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-

- b][2,5]бензодіазоцин-11-іл}піридин-2-іл}циклобутил)-2-метилпропан-2-сульфінамід; (7R, 14R)-11-[6-(1-аміноциклобутил)піридин-3-іл]-1-(дифторметокси)-6-тридейтерометил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; N-(3-{5(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-тридейтерометил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл}піридин-2-іл)оксетан-3-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід; (7R, 14R)-11-[6-(3-амінооксетан-3-іл)піридин-3-іл]-1-(дифторметокси)-6-тридейтерометил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; N-(3-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл}піридин-2-іл)оксетан-3-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід; N-(3-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]-1-оксидопіридин-2-іл}оксетан-3-іл)-2-метилпропан-2-сульфонамід; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[4-(2,4-диметил-1H-імідазол-5-іл)феніл]-6-тридейтерометил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[4-(2,4-диметил-1H-імідазол-5-іл)феніл]-6-тридейтерометил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[4-(2,4-диметил-1H-імідазол-5-іл)феніл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; [(6R, 7E, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6H-6,12-метано-7λ-4-бензімідазо[2,1-c][1,4]бензотіазепін-7(12H)-іліден]ціанамід; N-(2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл}піримідин-2-іл}пропан-2-іл)метансульфонамід; N-(2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл}піримідин-2-іл}пропан-2-іл)ацетамід; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[4-(піролідін-2-іл)феніл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-тридейтерометил-11-[2-(3-оксопіперазин-1-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-11-[2-(5-оксо-1,4-діазепан-1-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-11-[4-(2-амінопропан-2-іл)феніл]-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)-4-метилпіримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-6-тридейтерометил-11-[2-(3-оксопіперазин-1-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-11-[2-(4,4-дифтор-1-гідроксициклогексил)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-3-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (3R)-3-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл}піримідин-2-іл]-3-гідрокситетрагідротіофеніум-1-олат; (3S)-3-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл}піримідин-2-іл]-3-гідрокситетрагідротіофеніум-1-олат; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(3-гідроксиоксетан-3-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-{1-[1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-(2-гідроксіпіримідин-5-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(1,4-дигідрокси-4-метилциклогексил)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; 2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл}піримідин-2-іл]-2-метилпропаннітрил; 1-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл}піримідин-2-іл]-3-метилазетидин-3-карбонітрил; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-{2-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил}піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(тіоморфолін-4-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-[3-(2-гідроксипропан-2-іл)азетидин-1-іл]піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-11-[2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(7-оксо-3,6-

діазабіцикло[3.2.2]нон-3-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(1,1-діоксидіоморфолін-4-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-11-[2-(2-амінопропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-10-фтор-6-тридейтерометил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(трифторметокси)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-(3-(2-гідроксипропан-2-іл)азетидин-1-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-11-((2-амінопропан-2-іл)феніл)-10-фтор-1-(трифторметокси)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-11-((2-амінопропан-2-іл)феніл)-1-(дифторметокси)-10-фтор-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)-4-(тетрагідрофуран-3-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[4-(дифторметил)-2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-10-фтор-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-етил-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-7-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-11-[2-(2-амінопропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-7-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; ((7R, 14R))-1-(дифторметокси)-6-етил-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-7-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-11-[2-(2-амінопропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-7-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-(2-{2-[ди(проп-2-ен-1-іл)аміно]пропан-2-іл}піримідин-5-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-тридейтерометил-11-[6-(S-метилсульфонімідоіл)піридин-3-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[6-(S-метилсульфонімідоіл)піридин-3-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-(2-{2-[ди(проп-2-ен-1-іл)аміно]пропан-2-іл}піримідин-5-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-(2-((2R\*)-гідроксибутан-2-іл)піримідин-5-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензо[f]бензо[4,5]імідазо[1,2-a][1,4]діазоцин-5(14H)-он; (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-(2-((2S\*)-гідроксибутан-2-іл)піримідин-5-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензо[f]бензо[4,5]імідазо[1,2-a][1,4]діазоцин-5(14H)-он; 2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ілфосфат, динатрієва сіль; 2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ілфосфат, динатрієва сіль; аммонію 2-(5-((7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензо[f]бензо[4,5]імідазо [1,2-a][1,4]діазоцин-11-іл)піримідин-2-іл)пропан-2-ілсульфат та 4-((2-(5-((7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензо[f]бензо[4,5]імідазо[1,2-a][1,4]діазоцин-11-іл)піримідин-2-іл)пропан-2-іл)окси)-4-оксобутанову кислоту.

Сполуки згідно з даним винаходом є корисними при лікуванні та/або профілактиці різних захворювань у людей. Вони включають аутоімунні та запальні розлади; неврологічні та нейродегенеративні розлади; біль та ноцицептивні розлади; серцево-судинні розлади; метаболічні розлади; розлади зору та онкологічні захворювання.

Запальні та аутоімунні розлади включають системні аутоімунні розлади, аутоімунні ендокринні розлади та органоспецифічні аутоімунні розлади. Системні аутоімунні розлади включають системний червоний вовчак (СЧВ), псоріаз, псоріатичну артропатію, васкуліт, запальну міопатію (включаючи поліміозит, дерматоміозит, міозит з включеними тільцями), склеродерму, розсіяний склероз, системний склероз, анкілозуючий спондилоартрит, ревматоїдний артрит, неспецифічний запальний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, ювенільний ідіопатичний артрит (включаючи його форми олігоартриту та поліартриту), анемію хронічного захворювання (АХЗ), синдром Стила (у молоді та/або дорослих), хворобу Бехчета та синдром Шегрена. Аутоімунні ендокринні розлади включають тиреоїдит. Органоспецифічні аутоімунні розлади включають хворобу Адісона, гемолітичну або зловиясну анемію, гостру ниркову недостатність (ГНН; включаючи ГНН, що викликана цисплатином), діабетичну

нефропатію (ДН), обструктивну уропатію (включаючи обструктивну уропатію, що викликана циститом), гломерулонефрит (включаючи синдром Гудпасчера, імунокомплексний гломерулонефрит та пов'язаний з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА) гломерулонефрит), люпус-нефрит (ЛН), хворобу мінімальних змін, хворобу Грейвса, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, запальні хвороби кишечника (включаючи хворобу Крона, виразковий коліт, невизначений коліт та паучит), пухирчатку, атопічний дерматит, аутоімунний гепатит, первинний біліарний цироз, аутоімунний пневмоніт, аутоімунний кардит, міастенію гравіс, мимовільне безпліддя, остеопороз, остеопенію, ерозивну хворобу кісток, хондрит, дегенерацію та/або руйнування хрящів, фіброзуючі розлади (включаючи різні форми фіброзу печінки та легень), астму, риніт, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), синдром дихальної недостатності, сепсис, лихоманку, дистрофію м'язів (включаючи міодистрофію Дюшена) та відторгнення трансплантату органів (включаючи відторгнення алотрансплантату нирок).

Додаткові запальні та аутоімунні розлади включають склерит, артеріїт Такаюсу, гігантоклітковий артеріїт, гнійний гідраденіт, гангренозну пріодермію, саркоїдоз, ревматичну поліміалгію, осьовий спондилоартрит. Нейрологічні та нейродегенеративні розлади включають хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, ішемію, інсульт, боковий аміотрофічний склероз, ураження спинного мозку, травми голови, пароксизм та епілепсію.

Серцево-судинні розлади включають тромбоз, гіпертрофію серця, гіпертензію, нерегулярне скорочування серцевого м'язу (наприклад, при серцевій недостатності) та сексуальні розлади (включаючи еректильну дисфункцію та сексуальну дисфункцію у жінок). Модулятори функції TNF $\alpha$  можна також застосовувати при лікуванні та/або профілактиці інфаркту міокарда (дивіться J.J. Wu et al., JAMA, 2013, 309, 2043-2044).

Метаболічні розлади включають діабет (включаючи інсулінозалежний цукровий діабет та ювенільний діабет), дисліпідемію та метаболічний синдром.

Розлади зору включають ретінопатію (включаючи діабетичну ретінопатію, проліферативну ретінопатію, непроліферативну ретінопатію та передчасну ретінопатію), макулярний набряк (включаючи діабетичний макулярний набряк), пов'язану з віком дистрофію жовтої плями (ПВДЖП), васкуляризацію (включаючи васкуляризацію рогівки та ревааскуляризацію), оклюзію вен сітківки та різні форми увеїту (включаючи ірит) та кератит.

Онкологічні захворювання, які можуть бути гострими або хронічними, включають проліферативні розлади, особливо рак, та пов'язані з раком ускладнення (включаючи ускладнення для скелету, кахексію та анемію). Конкретні категорії раку включають гематологічні злоякісні новоутворення (включаючи лейкомію та лімфому) та негематологічні злоякісні новоутворення (включаючи солідний рак, саркому, менінгіому, мультиформну гліобластому, нейробластому, меланому, карциному шлунка та карциному нирок). Хронічна лейкомія може бути мієлоїдною або лімфоїдною. Види лейкомії включають Т-клітинну лімфобластну лейкомію, хронічну мієлогенну лейкомію (ХМЛ), хронічну лімфоцитарну/лімфоїдну лейкомію (ХЛЛ), лейкомію волохатих клітин, гостру лімфобластну лейкомію (ГЛЛ), гостру мієлогенну лейкомію (ГМЛ), мієлодиспластичний синдром, хронічну нейрофільну лейкомію, гостру Т-клітинну лімфобластну лейкомію, плазмочитому, імунобластну лейкомію великих клітин, лейкомію клітин мантийної тканини, множинну мієлому, гостру мегакаріобластну лейкомію, гостру мегакаріоцитарний лейкоз, промієлоцитарну лейкомію та еритролейкемію. Види лімфоми включають злоякісну лімфому, лімфому Ходжкінса, неходжкінську лімфому, лімфобластну Т-клітинну лімфому, лімфому Беркіта, фолікулярну лімфому, MALT1 лімфому та лімфому маргінальної зони. Види негематологічних злоякісних новоутворень включають рак простати, легень, грудей, прямої кишки, товстої кишки, лімфовузлів, сечового міхура, нирок, підшлункової залози, печінки, яєчників, матки, шийки матки, мозку, шкіри, кісток, шлунку та м'язів. Модулятори функції TNF $\alpha$  можна також застосовувати для підвищення безпеки сильного протиракового ефекту TNF (дивіться F.V. Hauwermeiren et al, J. Clin. Invest., 2013, 123, 2590-2603).

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути особливо переважними для лікування ревматоїдного артриту, псоріазу, псоріатичної артропатії, осьового спондилоартриту, ювенільного ідіопатичного артриту, хвороби Крона, виразкового коліту, увеїту, хвороби Бехчета та артеріїту Такаюсу.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку згідно з даним винаходом, як описано вище, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват разом із одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть бути у формі, що підходить для перорального, букального, парентерального, назального, місцевого, офтальмічного або

ректального введення, або у формі, що підходить для введення шляхом інгаляції або інсуфляції.

Для перорального введення фармацевтичні композиції можуть бути у формі, наприклад, таблеток, пастилок або капсул, одержаних звичайними способами з фармацевтично прийнятними наповнювачами, такими як зв'язуючі матеріали (наприклад попередньо желатинізований кукурудзяний крохмаль, полівінілпіролідон або гідроксипропілметилцелюлоза); заповнювачі (наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза або гідрофосфат кальцію); змащуючі засоби (наприклад, стеарат магнію, тальк або діоксид кремнію); розпушувачі (наприклад, картопляний крохмаль або гліколят натрію) або змочуючі засоби (наприклад, лаурілсульфат натрію). На таблетки можуть бути нанесене покриття способами, що добре відомі в даній галузі техніки. Рідкі препарати для перорального введення можуть бути у формі, наприклад, розчинів, сиропів або суспензій, або вони можуть знаходитись у формі сухого продукту для змішування з водою або іншим підходящим розчинником перед використанням. Такі рідкі препарати можна готувати звичайними способами з фармацевтично прийнятними домішками, такими як суспендуючі засоби, емульгатори, неводні розчинники або консерванти. Препарати можуть також містити буферні солі, ароматизатори, барвники або підсолоджувачі, за необхідності.

Препарати для перорального введення можуть бути належним чином складені для одержання регульованого вивільнення активної сполуки.

Для булального введення композиції можуть бути у формі таблеток або пастилок, що складені звичайними способами.

Сполука формули (I) може бути складена для парентерального введення шляхом ін'єкції, наприклад, шляхом болюсної ін'єкції або інфузії. Склади для ін'єкції можуть знаходитись в одиничній лікарській формі, наприклад, у скляних ампулах або контейнерах з багатьма дозами, наприклад, скляних флаконах. Композиції для ін'єкції можуть мати такі форми, як суспензії, розчини або емульсії у маслянистих або водних розчинниках, і можуть містити допоміжні засоби, такі як суспендуючі, стабілізуючі, консервуючі та/або диспергуючі засоби. Як альтернатива, активний інгредієнт може бути у формі порошку для змішування з відповідним розчинником, наприклад, стерильною апірогенною водою, перед застосуванням.

На додаток до складів, описаних вище, сполуки формули (I) можна також складати у вигляді препаратів-депо. Такі склади пролонгованої дії можна вводити шляхом імплантації або шляхом внутрішньом'язової ін'єкції.

Для назального введення або введення шляхом інгаляції сполуки згідно з даним винаходом можуть зазвичай доставлятися у вигляді аерозольного спрею для пакування під тиском або небулайзера із застосуванням відповідної розпилюючої рідини, наприклад, дихлордифторметану, фтортрихлорметану, дихлортетрафторетану, діоксиду вуглецю або іншого підходящого газу або суміші газів.

За необхідності, композиції можуть знаходитися в упаковці або у розбризкуючому пристрої, який може містити одну або декілька одиничних лікарських форм, що містять активний інгредієнт. До упаковки або розбризкуючого пристрою може бути прикладена інструкція із застосування.

Для місцевого введення, сполуки, що застосовуються в даному винаході, можна зазвичай складати у вигляді підходящої мазі, що містить активний компонент, суспендований або розчинений в одному або декількох фармацевтично прийнятних носіях. Конкретні носії включають, наприклад, мінеральну олію, рідку нафту, пропіленгліколь, поліоксиетилен, поліоксипропілен, емульгуючий віск та воду. Як альтернатива, сполуки, які застосовуються в даному винаході, можна складати у вигляді відповідного лосьйону, що містить активний компонент, суспендований або розчинений в одному або декількох фармацевтично прийнятних носіях. Конкретні носії включають, наприклад, мінеральну олію, сорбітан моностеарат, полісорбат 60, віск цетилових складних ефірів, цетеариловий спирт, бензиловий спирт, 2-октилдодеканол та воду.

Для офтальмічного введення, сполуки, які застосовуються в даному винаході, можна зазвичай складати у вигляді мікронізованих суспензій в ізотонічному, стерильному розчині з регульованим рН з або без консерванту, такого як бактерицидний або фунгіцидний засіб, наприклад, нітрат фенілртуті, хлорид бензилалконію або ацетат хлоргексидину. Як альтернатива, для офтальмічного введення, сполуки можна складати у вигляді мазі, такої як пертолатум.

Для ректального введення, сполуки, які застосовуються в даному винаході, можна зазвичай складати у вигляді супозиторіїв. Вони можуть бути одержані шляхом змішування активного компонента з відповідною не подразнюючою допоміжною речовиною, яка є твердою при



кімнатній температурі, але рідкою при ректальній температурі, і тому буде плавитись у прямій кишці для вивільнення активного компонента. Такі матеріали включають, наприклад, какао-олія, бджолиний віск та поліетиленгліколі.

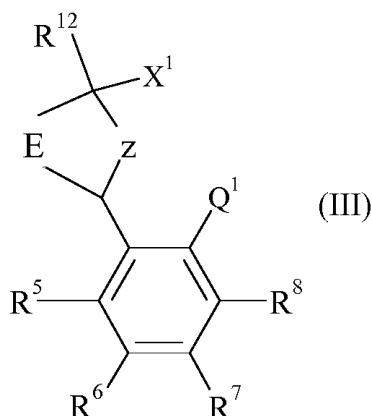
Кількість сполуки, яка застосовується в даному винаході, що необхідна для профілактики або лікування конкретного стану, буде змінюватись у залежності від вибраної сполуки та стану пацієнта, який підлягає лікуванню. Загалом, однак, добові дози можуть бути у діапазоні від близько 10 нг/кг до 1000 мг/кг, типово від 100 нг/кг до 100 мг/кг, наприклад, від близько 0,01 мг/кг до 40 мг/кг, маси тіла для перорального або букального введення, від близько 10 нг/кг до 50 мг/кг маси тіла для парентерального введення та від близько 0,05 мг до близько 1000 мг, наприклад, від близько 0,5 мг до близько 1000 мг, для назального введення або введення шляхом інгаляції або інсуфляції.

За необхідності, сполуку згідно з даним винаходом можна вводити разом з іншим фармацевтично активним засобом, наприклад, протизапальною молекулою.

Фахівцям у даній галузі техніки буде ясно, що існують різноманітні шляхи синтезу, які можуть дати сполуки згідно з даним винаходом. Наступні способи призначені для ілюстрації деяких із цих шляхів синтезу, але не повинні розглядатись як будь-яке обмеження того, яким чином сполуки згідно з даним винаходом можуть бути одержані.

Фахівцям у даній галузі техніки також буде ясно, що можуть існувати варіанти шляхів синтезу у залежності від підкласів сполук формули (I).

Сполуки вищезазначеної формули (I) можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутришньомолекулярну циклізацію або включає реакції проміжної сполуки формули (III),



де E, Z, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> та R<sup>12</sup> є такими, як визначено вище;

X<sup>1</sup> являє собою гідрокси, -SH, CH<sub>2</sub>-OH, -CO<sub>2</sub>H, -NHR<sup>f</sup>, -NHR<sup>g</sup>, -C(O)-NHR<sup>f</sup>, Y або -CH<sub>2</sub>-Y;

Q<sup>1</sup> являє собою водень, гідрокси, галоген, аміно, -SR<sup>i</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>-Y, -CO-R<sup>j</sup> або -CH(OH)-CF<sub>3</sub>,

Y являє собою підходящу відхідну групу;

R<sup>f</sup> та R<sup>g</sup> є такими, як визначено вище,

R<sup>i</sup> являє собою водень, метил, -CH-C(O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> або -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>2</sub>-CH (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) [(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>]; та

R<sup>j</sup> являє собою водень або метил.

Відповідно, Y являє собою галоген або (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфонат.

До речі, Y являє собою бром або метилсульфонат.

Відповідно, R<sup>f</sup> та R<sup>g</sup> являють собою водень.

Сполуки формули (I), де R<sup>12</sup> являє собою водень, а -X-Q- являє собою -O-, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутришньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (III), де R<sup>12</sup> являє собою водень, X<sup>1</sup> являє собою відхідну групу Y, наприклад, галоген, переважно бром, а Q<sup>1</sup> являє собою гідрокси, у присутності основи, наприклад, гідриду натрію або карбонату срібла.

Як альтернатива, сполуки формули (I), де R<sup>12</sup> являє собою водень, а -X-Q- являє собою -O-, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутришньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (III), де R<sup>12</sup> являє собою водень, X<sup>1</sup> являє собою гідрокси, а Q<sup>1</sup> являє собою відхідну групу Y, наприклад галоген, переважно бром, у присутності

основи, наприклад, неорганічної основи, такої як карбонат церію, та йодиду міді при підвищеній температурі.

5 Сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, а -X-Q- являє собою -O-C(CH<sub>3</sub>-CN)-, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутрішньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (III), де  $R^{12}$  являє собою водень,  $X^1$  являє собою гідрокси, а  $Q^1$  являє собою -CO<sub>2</sub>H, у присутності ціанометилентрибутилфосфорану.

Таку внутрішньомолекулярну циклізацію зазвичай проводять при підвищеній температурі у підходящому розчиннику, наприклад, толуолі.

10 Сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, а -X-Q- являє собою -O-C(O)-, можуть бути одержані за допомогою такого ж способу, як описано вище для сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, а -X-Q- являє собою -O-C(CH<sub>3</sub>-CN)-, з наступною обробкою основою, наприклад, гідроксидом калію.

15 Як альтернатива, сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, а -X-Q- являє собою -O-C(O)-, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутрішньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (III), де  $R^{12}$  являє собою водень,  $X^1$  являє собою гідрокси, а  $Q^1$  являє собою -CO<sub>2</sub>H, у присутності кислоти, наприклад, мінеральної кислоти, у підходящому розчиннику.

20 Сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, а -X-Q- являє собою -C(O)-O-, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутрішньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (III), де  $R^{12}$  являє собою водень,  $X^1$  являє собою -CO<sub>2</sub>H, а  $Q^1$  являє собою -OH, у присутності тіонілхлориду або, як альтернатива, за допомогою підходящого зв'язуючого реагенту згідно з способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки.

25 Сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, а -X-Q- являє собою -S-, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутрішньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (III), де  $X^1$  являє собою -SH, а  $Q^1$  являє собою галоген, у присутності каталізатора на основі перехідного металу, згідно з способом, аналогічним тому, що описаний у Stambuli J. et al, J. Org. Chem., 2009, 74, 4005-4008.

30 Як альтернатива, сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, а -X-Q- являє собою -S-, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає реакцію проміжної сполуки формули (III), де  $R^{12}$  являє собою водень,  $X^1$  являє собою -OH, а  $Q^1$  являє собою -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(O)-O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)[(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>], з метансульфонілхлоридом у присутності основи, наприклад, N, N-діізопропілетиламіном, у відповідному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, для одержання відповідної сполуки, де  $X^1$  являє собою мезилатний фрагмент, з наступною реакцією з розчином етоксиду натрію.

35 Сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, а -X-Q- являє собою -N(R<sup>9</sup>)-, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутрішньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (III), де  $R^{12}$  являє собою водень,  $X^1$  являє собою -NHR<sup>9</sup>, а  $Q^1$  являє собою галоген, у присутності підходящого каталізатора на основі перехідного металу, згідно зі способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки.

40 Внутрішньомолекулярну циклізацію можна зазвичай проводити у присутності ацетату паладію(II) та (+/-)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)1,1'-бінафтилу, у присутності основи, наприклад, карбонату калію або карбонату цезію, у підходящому розчиннику, наприклад, толуолі, при підвищеній температурі.

45 Як альтернатива, сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, а -X-Q- являє собою -N(R<sup>9</sup>)-, і R<sup>9</sup> являє собою водень, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутрішньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (III), де  $R^{12}$  являє собою водень,  $X^1$  являє собою відхідну групу Y, наприклад, метилсульфонат, а  $Q^1$  являє собою аміно. Реакцію зазвичай проводять шляхом захисту спочатку аміногрупи  $Q^1$  за допомогою підходящої захисної групи, наприклад, трет-бутоксикарбонілу, згідно зі способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки, з наступним додаванням підходящої основи, наприклад, гідриду натрію, у підходящому розчиннику, наприклад, диметилформаміді.

50 Як альтернатива, сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, -X-Q- являє собою -N(R<sup>9</sup>)-, а R<sup>9</sup> являє собою -CO-(C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкіл, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутрішньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (III), де  $R^{12}$  являє собою водень,  $X^1$  являє собою -NHR<sup>9</sup>, де R<sup>9</sup> є таким, як визначено вище, а  $Q^1$  являє собою галоген. Реакцію зазвичай проводять шляхом додавання підходящої основи, наприклад, ацетату цезію, та йодиду міді у підходящому розчиннику, наприклад, диметилсульфоксиді, при підвищеній температурі. Сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, -X-Q- являє собою -N(R<sup>9</sup>)-, а R<sup>9</sup> являє собою відповідно (C<sub>2-6</sub>)алкоксикарбоніл, гетероарил-SO<sub>2</sub>-гетероарил або

-SO<sub>2</sub>-арил, можуть бути одержані шляхом способу, що аналогічний описаному вище у даному документі для R<sup>9</sup>, що являє собою -CO-(C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкіл.

Сполуки формули (I), де R<sup>12</sup> являє собою водень або метил, -X-Q- являє собою -N(R<sup>f</sup>)-C(O)-, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутришньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (III), де R<sup>12</sup> являє собою водень або метил, X<sup>1</sup> являє собою -NHR<sup>f</sup>, а Q<sup>1</sup> являє собою галоген, переважно хлор, у присутності монооксиду вуглецю та каталізатора на основі перехідного металу.

Реакцію зазвичай проводять при підвищеній температурі, наприклад, 100 °C або 150 °C, та під підвищеним тиском монооксиду вуглецю, у відповідному розчиннику, наприклад, циклічному ефірі, такому як 1,4-діоксан, або диметилсульфоксид, або диметилацетамід.

Каталізатор на основі перехідного металу, який використовують у вищезазначеній реакції, підходящим чином вибирають з дихлор[біс(дициклогексилфосфіно)пропан]паладію(II), [біс(дифенілфосфіно)ксантен]паладію(II) та 2,2-дихлор-1,1,3,3-тетрациклогексил-1λ<sup>5</sup>,3λ<sup>5</sup>-паладациклогексану.

Як альтернатива, можна використовувати розчин ацетату паладію(II) та 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену у відповідному розчиннику.

Аналогічну реакцію можна проводити за допомогою гексакарбонілу молібдену як альтернативного джерела монооксиду вуглецю.

Такі внутришньомолекулярні циклізації зазвичай виконують у присутності основи, наприклад, неорганічної основи, такої як карбонат натрію, або шляхом активації за допомогою молекулярних сит.

Як альтернатива, сполуки формули (I), де -X-Q- являє собою -N(R<sup>f</sup>)-C(O)-, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутришньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (III), де X<sup>1</sup> являє собою -NHR<sup>f</sup>, R<sup>f</sup> являє собою водень, а Q<sup>1</sup> являє собою -COOH, у присутності 4-метилморфоліну та гексафторфосфату (1-ціано-2-етокси-2-оксоетиліденаміноокси)диметиламіноморфолінокарбенію (COMU). Реакцію зазвичай проводять в ацетонітрилі.

Сполуки формули (I), де R<sup>12</sup> являє собою водень, а -X-Q- являє собою -C(O)-N(R<sup>f</sup>)-, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутришньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (III), де R<sup>12</sup> являє собою водень, X<sup>1</sup> являє собою -C(O)-NH(R<sup>f</sup>), а Q<sup>1</sup> являє собою галоген, переважно бром, у присутності відповідного зв'язуючого реагенту, згідно з способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки.

Як альтернатива, сполуки формули (I), де R<sup>12</sup> являє собою водень, -X-Q- являє собою -C(O)-N(R<sup>f</sup>)-, а R<sup>f</sup> являє собою водень, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутришньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (III), де R<sup>12</sup> являє собою водень, X<sup>1</sup> являє собою -CO<sub>2</sub>H, а Q<sup>1</sup> являє собою аміно. Реакцію зазвичай можна проводити з підходящим зв'язуючим реагентом, наприклад, 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімідом (EDC), згідно зі способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки.

Сполуки формули (I), де R<sup>12</sup> являє собою водень, а -X-Q- являє собою -N(R<sup>f</sup>)-SO<sub>2</sub>-, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутришньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (III), де R<sup>12</sup> являє собою водень, X<sup>1</sup> являє собою -NHR<sup>f</sup>, а Q<sup>1</sup> являє собою -SH, у присутності пероксиду водню та тіонілхлориду згідно зі способом, аналогічним описаному в K. Bahrami, M. M. Khodaei, M. Soheilizad, J. Org. Chem., 2009, 74, 9287-9291.

Реакцію зазвичай проводять при кімнатній температурі у підходящому розчиннику, наприклад, аполярному розчиннику, такому як ацетонітрил, та у присутності органічної основи, наприклад, піридину.

Сполуки формули (I), де R<sup>12</sup> являє собою водень, -X-Q- являє собою -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>f</sup>)-, а R<sup>f</sup> являє собою водень, можуть бути одержані за допомогою способу, аналогічного описаному вище для -X-Q-, що являє собою -N(R<sup>f</sup>)-SO<sub>2</sub>-, з проміжної сполуки формули (III), де R<sup>12</sup> являє собою водень, X<sup>1</sup> являє собою -SH, а Q<sup>1</sup> являє собою аміно. Реакцію зазвичай проводять шляхом захисту спочатку аміногрупи Q<sup>1</sup> за допомогою підходящої захисної групи згідно зі способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки.

Сполуки формули (I), де R<sup>12</sup> являє собою водень, -X-Q- являє собою -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутришньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (III), де R<sup>12</sup> являє собою водень, X<sup>1</sup> являє собою -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, а Q<sup>1</sup> являє собою водень, наприклад, застосування умов реакції Фіделя-Крафта, у присутності поліфосфорної кислоти. Одержану проміжну сполуку, де -X-Q- являє собою -CH<sub>2</sub>-C(O)-, потім відновлюють згідно зі способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки.

Сполуки формули (I), де -X-Q- являє собою  $R^{12}$  являє собою водень та -O-CH<sub>2</sub>-, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутришньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (III), де  $R^{12}$  являє собою водень, X<sup>1</sup> являє собою гідрокси, а Q<sup>1</sup> являє собою -CH<sub>2</sub>-Y, де Y являє собою відхідну групу, наприклад, галоген, переважно бром, у присутності

5 підходящої основи, згідно зі способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки.  
Сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, а -X-Q- являє собою -CH<sub>2</sub>-O-, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутришньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (III), де  $R^{12}$  являє собою водень, X<sup>1</sup> являє собою -CH<sub>2</sub>-OH, а Q<sup>1</sup> являє собою галоген, переважно бром. Цю реакцію зазвичай проводять у присутності підходящого

10 каталізатора на основі перехідного металу, наприклад, каталізатора на основі паладію (II) або міді (II) згідно зі способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки.  
Сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, а -X-Q- являє собою -S-CH<sub>2</sub>-, можуть бути одержані за допомогою способу, аналогічного способу одержання сполук формули (I), де -X-Q- являє собою -O-CH<sub>2</sub>-, виходячи з проміжних сполук формули (III), де  $R^{12}$  являє собою водень, X<sup>1</sup>

15 являє собою -SH, а Q<sup>1</sup> являє собою -CH<sub>2</sub>-Y.  
Сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, а -X-Q- являє собою -CH<sub>2</sub>-S-, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутришньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (III), де  $R^{12}$  являє собою водень, X<sup>1</sup> являє собою -CH<sub>2</sub>-Y, Y являє собою підходящу відхідну групу, наприклад, галоген, а Q<sup>1</sup> являє собою -SH, у присутності підходящої

20 основи згідно зі способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки.  
Сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, -X-Q- являє собою -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>9</sup>)-, а R<sup>9</sup> являє собою водень, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутришньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (III), де  $R^{12}$  являє собою водень, X<sup>1</sup> являє собою -CH<sub>2</sub>-Y, де Y являє собою підходящу відхідну групу, наприклад, метилсульфонат, а Q<sup>1</sup> являє собою аміно. Реакцію зазвичай проводять шляхом спочатку

25 захисту аміногрупи Q<sup>1</sup> за допомогою підходящої захисної групи, наприклад, трет-бутоксикарбонілу, згідно зі способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки, з наступним додаванням підходящої основи, наприклад, гідриду натрію, у підходящому розчиннику, наприклад, диметилформаміді.  
Сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, -X-Q- являє собою -N(R<sup>9</sup>)-CH<sub>2</sub>-, а R<sup>9</sup> являє собою водень, можуть бути одержані за допомогою способу, що включає

30 внутришньомолекулярну циклізацію відповідної сполуки формули (III), де  $R^{12}$  являє собою водень, X<sup>1</sup> являє собою -NH(R<sup>9</sup>), і де Q<sup>1</sup> являє собою форміл. Реакцію зазвичай проводять шляхом (i) реакції з кислотою, наприклад, трифтороцтовою кислотою, у підходящому розчиннику, наприклад, дихлорметані, та (ii) відновленням сполуки, одержаної в результаті

35 стадій (i), за допомогою відповідного відновлюючого засобу, наприклад, ціаноборгідриду на полімерній підкладці або комплексу боран-диметилсульфід, у підходящому розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані або суміші тетрагідрофурану та етанолу.  
Сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, -X-Q- являє собою -N(R<sup>9</sup>)-CH(CH<sub>3</sub>)-, а R<sup>9</sup> являє собою водень, можуть бути одержані згідно зі способом, аналогічним описаному вище у даному документі для сполук формули (I), де -X-Q- являє собою -N(R<sup>9</sup>)-CH<sub>2</sub>-, але з проміжної

40 сполуки (III), де Q<sup>1</sup> являє собою ацетил.  
Сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, -X-Q- являє собою -N(R<sup>9</sup>)-CH(CF<sub>3</sub>)-, а R<sup>9</sup> являє собою водень, можуть бути одержані згідно зі способом, аналогічним описаному вище у даному документі для сполук формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, а -X-Q- являє собою -N(R<sup>9</sup>)-CH<sub>2</sub>-, шляхом реакції сполуки, одержаної як результат стадії (i), з

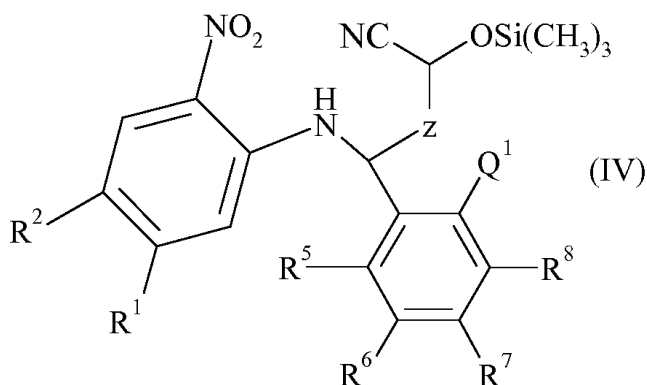
45 (трифторметил)триметилсиланом у присутності трифтороцтової кислоти та гідрофториду калію у підходящому розчиннику, наприклад, диметилформаміді.  
Сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, -X-Q- являє собою -N=S(O)(CH<sub>3</sub>)-, можуть бути одержані згідно зі способом, що включає внутришньомолекулярну циклізацію відповідної

50 сполуки формули (III), де X<sup>1</sup> являє собою -NH(R<sup>9</sup>), R<sup>9</sup> являє собою водень, і де Q<sup>1</sup> являє собою -SCH<sub>3</sub>. Реакцію зазвичай проводять шляхом (i) додавання броду у дихлорметані, а потім (ii) окисненням, наприклад, м-хлорпербензойною кислотою.  
Сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, -X-Q- являє собою -O-CH(CF<sub>3</sub>)-, можуть

55 бути одержані способом, який включає внутришньомолекулярну циклізацію відповідної сполуки формули (III), де X<sup>1</sup> являє собою -гідрокси, і де Q<sup>1</sup> являє собою -CH(OH)CF<sub>3</sub>. Реакцію зазвичай проводять за допомогою ціанометилентрибутилфосфорану, у підходящому розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, при підвищеній температурі, наприклад 100 °C.  
Сполуки формули (I), де  $R^{12}$  являє собою водень, -X-Q- являє собою -O-C(=CH<sub>2</sub>)-, можуть

формули (III), де  $X^1$  являє собою галоген, наприклад, бром, і де  $Q^1$  являє собою  $-CO-R^j$ , а  $R^j$  являє собою  $CH_3$ . Реакцію зазвичай проводять у присутності гідриду натрію у підходящому розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, при низькій температурі.

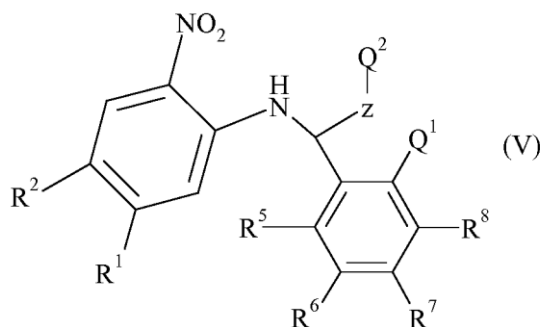
- Проміжні сполуки (III), де  $E$  являє собою  $(Ea)$ , як визначено вище, а  $X^1$  являє собою гідрокси, можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутрішньомолекулярну циклізацію та десилілювання проміжної сполуки формули (IV),



де  $Z$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  та  $Q^1$  є такими, як визначено вище.

- Реакцію підходящим чином проводять у присутності хлориду олова(II) при підвищеній температурі у полярному розчиннику, наприклад, етанолі.

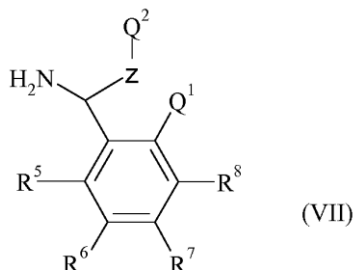
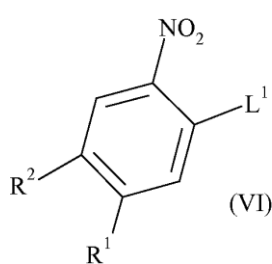
Проміжну сполуку (IV), як визначено вище, можуть бути одержані способом, що включає реакцію проміжної сполуки (V),



- де  $Q^2$  являє собою  $-C(O)-H$ , а  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  та  $Q^1$  є такими, як визначено вище; з йодидом цинку та триетилсилілцанідом у присутності основи, наприклад, триетиламіну.

Зазвичай, проміжну сполуку формули (V), де  $Q^2$  являє собою  $-C(O)-H$ , можуть бути одержані з відповідної проміжної сполуки, де  $Q^2$  являє собою  $-CO_2R^h$ , а  $R^h$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, шляхом відновлення за допомогою звичайного відновлюючого засобу, наприклад, гідриду металу, такого як гідрид діізобутилалюмінію (DIBAL-H).

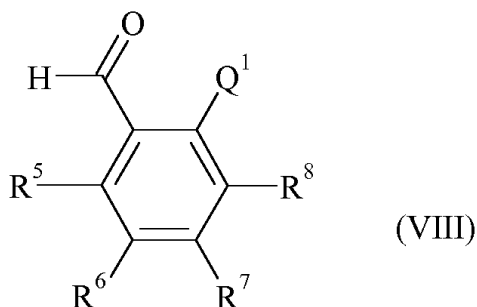
- Проміжну сполуку формули (V), де  $Q^2$  являє собою  $-CO_2R^h$ , можуть бути одержані способом, що включає реакцію проміжної сполуки формули (VI) з проміжною сполукою формули (VII),



де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $Z$ ,  $Q^1$  та  $Q^2$  є такими, як визначено вище; а  $L^1$  являє собою відповідну відхідну групу, наприклад, атом галогену, наприклад, бром.

Реакцію зазвичай проводять у присутності основи, наприклад, неорганічної основи, такої як карбонат калію, у підходящому розчиннику, наприклад, аполярному розчиннику, такому як ацетонітрил, при підвищеній температурі.

Проміжні сполуки (VII) можуть бути одержані багатостадійним способом, виходячи з проміжної сполуки формули (VIII),



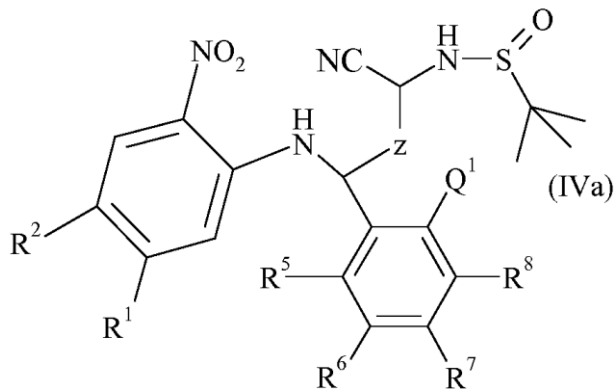
де  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  та  $Q^1$  є такими, як визначено вище; причому спосіб включає наступні стадії:  
(i) реакцію проміжної сполуки (VIII) з (S)-трет-бутилсульфамідом у присутності  $K_3PO_4/KHPO_4$  у підходящому розчиннику, наприклад THF;

(ii) реакцію сполуки, одержаної на стадії (i), зі сполукою формули  $L^2-Z-Q^2$ , де Z та  $Q^2$  є такими, як визначено вище, а  $L^2$  являє собою відповідну відхідну групу, наприклад, галоген, такий як бром, та пилом активованого металічного цинку, одержаним згідно з умовами, що описані у Hilpert, H. et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 56(10), 3980-3995, у присутності солі перехідного металу, наприклад, хлориду міді, при підвищеній температурі;

(iii) наступної реакції з сильною мінеральною кислотою, наприклад, соляною кислотою.

Проміжні сполуки формули (VIII), де  $R^5$  являє собою галоген, наприклад, хлор, можна перетворювати у відповідну проміжну сполуку формули (VIII), де  $R^5$  являє собою дифторметокси, шляхом способу, який включає (i) реакцію з гідроксидом калію у воді при низькій температурі та (ii) реакцію з діетил(бромдифторметил)фосфонатом при низькій температурі.

Проміжні сполуки формули (III), де E являє собою (Ea), як визначено вище, і  $-X^1$  являє собою  $-NH(R^9)$ , а  $R^9$  являє собою водень, можуть бути одержані способом, який включає відновлення, внутрішньомолекулярну циклізацію та десульфатацію проміжної сполуки формули (IVa),

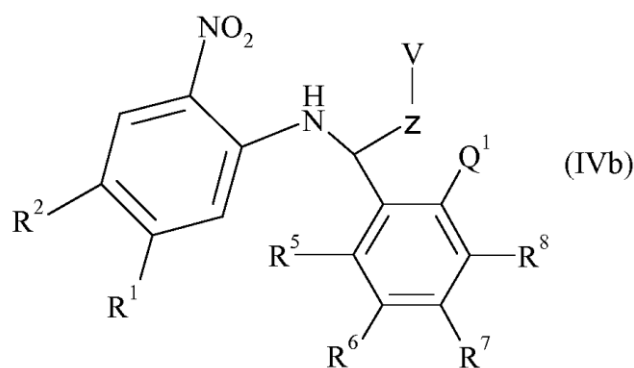


де Z,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  та  $Q^1$  є такими, як визначено вище.

Реакцію підходящим чином проводять у присутності хлориду олова(II) з наступним додаваннями сильної кислоти, наприклад, соляної кислоти, при підвищеній температурі у полярному розчиннику, наприклад, етанолі.

Як альтернатива, відновлення та циклізацію можна проводити способом, який включає (i) відновлення за допомогою водню під тиском у присутності броміду цинку та платини на активованому вугіллі та (ii) додавання сильної кислоти, наприклад, соляної кислоти, при підвищеній температурі у полярному розчиннику, наприклад, етанолі.

Проміжні сполуки формули (IVa) можуть бути одержані багатостадійним способом, виходячи з відповідних проміжних сполук (IVb),



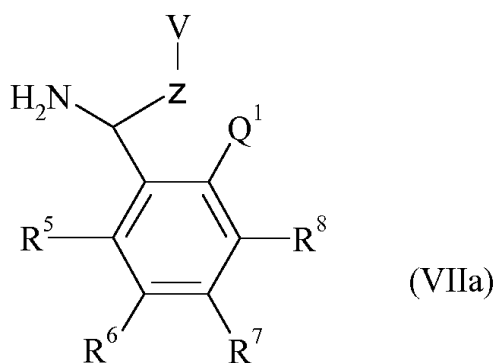
де Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> та Q<sup>1</sup> є такими, як визначено вище, а V являє собою CH=CH<sub>2</sub>, причому спосіб включає:

(i) реакцію проміжної сполуки (IVb) з періодатом натрію у присутності гідрату калію-діоксид(діоксо)осмію та 2,6-диметилпіридину з наступним додаванням тіосульфату натрію для одержання відповідних проміжних сполук формули (IVb), де V являє собою CH=O;

(ii) реакцію проміжних сполук формули (IVb), де V являє собою CH=O, з (R)-2-метилпропан-2-сульфінамідом у присутності каталізатора на основі перехідного металу, наприклад, ізопропоксиду титану (IV), у підходящому розчиннику, наприклад, дихлорметані, для одержання відповідної проміжної сполуки формули (IVb), де V являє собою CH=N-(SO)-трет-бутил;

(iii) додаткової реакції з ціанідом натрію у присутності трифлату скандію у підходящому розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, для одержання проміжних сполук формули (IVa).

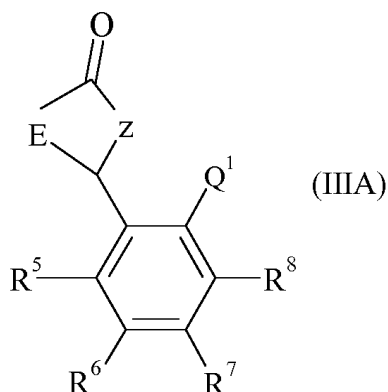
Проміжні сполуки формули (IVb), де Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> та Q<sup>1</sup> є такими, як визначено вище, а V являє собою CH=CH<sub>2</sub>, можуть бути одержані способом, що включає реакцію проміжних сполук формули (VIIa),



де Z, V, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> та Q<sup>1</sup> є такими, як визначено вище для проміжних сполук формули (IVb), з проміжною сполукою формули (VI), як визначено вище, де L<sup>1</sup> являє собою галоген, наприклад, фтор, за умов, аналогічних описаним для одержання проміжних сполук формули (V).

Проміжні сполуки формули (VIIa) можуть бути одержані способом, аналогічним описаному для проміжних сполук формули (VII), але де Q<sup>2</sup> замінений на V.

Проміжні сполуки формули (III), де E являє собою (Eb) або (Ec), як визначено вище, і де X<sup>1</sup> являє собою гідрокси, можуть бути одержані з проміжних сполук формули (IIIA),



де  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $Z$  та  $Q^1$  є такими, як визначено вище; шляхом відновлення карбонільного фрагменту згідно зі способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки.

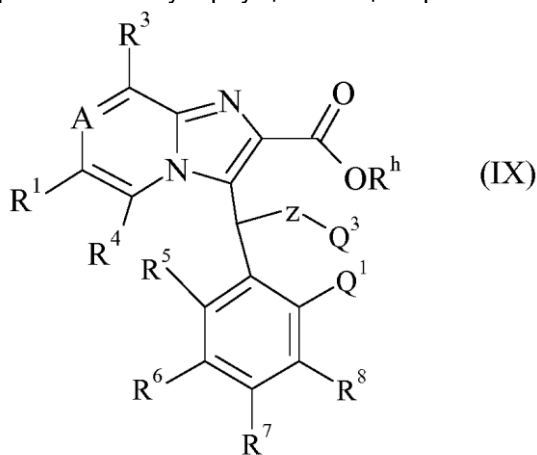
Проміжні сполуки формули (III), де  $X^1$  являє собою  $-N H(R^f)$ ,  $R^f$  являє собою водень, а  $R^{12}$  являє собою метил, можуть бути одержані з проміжної сполуки формули (III A) за допомогою наступної послідовності стадій:

(i) реакція проміжної сполуки формули (III A) з 2-метил-2-пропансульфінамідом у присутності ізопропоксиду титану (IV) у розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, при підходящій температурі, наприклад,  $50^\circ\text{C}$ ;

(ii) додавання розчину броміду метилмагнію при низькій температурі у підходящому розчиннику, наприклад, дихлорметані;

(iii) видалення трет-бутилсульфінільного фрагменту у присутності сильної кислоти, наприклад,  $\text{HCl}$ , у підходящому розчиннику, наприклад 1,4-діоксані.

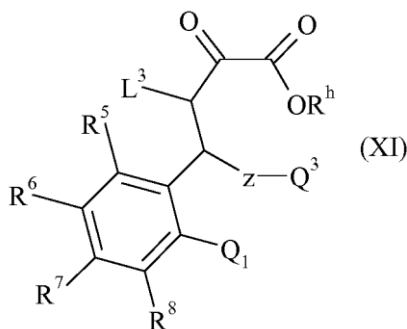
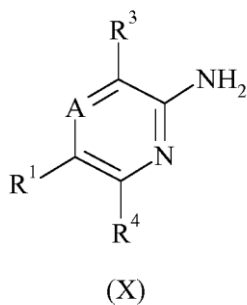
Проміжні сполуки формули (III A) можуть бути одержані за допомогою способу, який включає внутрішньомолекулярну циклізацію проміжної сполуки формули (IX),



де  $A$  являє собою  $N$  або  $C-R^2$ ,  $Q^3$  являє собою електроноакцепторну групу, переважно складноефірний фрагмент, а  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^h$ ,  $Z$  та  $Q^1$  є такими, як визначено вище; у присутності основи у підходящому розчиннику при підвищеній температурі.

Проміжні сполуки формули (IX) можуть бути одержані за допомогою способу, який включає реакцію проміжної сполуки формули (X) з проміжною сполукою формули (XI),

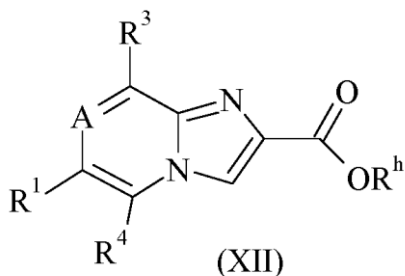




де A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, Rᵃ, Z, Q¹ та Q³ є такими, як визначено вище; а L³ являє собою відповідну відхідну групу, зазвичай атом галогену, наприклад, бром.

5 Реакцію зазвичай проводять при підвищеній температурі у підходящому розчиннику, наприклад, (C₁-₄)алканолі, такому як етанол, або ефірі, такому як 1,4-діоксан або диметоксиетан, та у присутності сульфату магнію.

Як альтернатива, проміжні сполуки (IX), де Q³ являє собою -CO₂H, можуть бути одержані способом, що включає реакцію проміжної сполуки формули (XII),



10 де A, R¹, R³, R⁴ та Rᵃ є такими, як визначено вище; з проміжною сполукою формули (VIII), як визначено вище, у присутності кислоти Мельдрума, згідно зі способом, аналогічним описаному у міжнародній патентній заявці WO 2009/156091 або у M. Kerr et al. in J. Org. Chem 2013, 78, 10534.

15 Реакцію зазвичай проводять у підходящому розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, у присутності проліну та сульфату магнію при підвищеній температурі, наприклад, 80 °С.

Якщо вони не доступні на ринку, вихідні матеріали формули (VI), (VIII), (X), (XI) та (XII) можуть бути одержані способами, аналогічними тим, що описані у супровідних прикладах, або стандартними способами, що добре відомі у даній галузі техніки.

20 Проміжні сполуки формули (III), де X¹ являє собою аміно, можуть бути одержані з проміжних сполук формули (III), де X¹ являє собою гідрокси, способом, який включає (i) обробку дифенілфосфорилазидом та 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-еном у підходящому розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, при низькій температурі, наприклад, 0 °С, та (ii) наступну реакцію аза-Вітіга за допомогою трифенілфосфіну у підходящому розчиннику, наприклад, суміші води та толуолу.

25 Проміжні сполуки формули (III), де E являє собою (Eb) або (Ec), як визначено вище, і де X¹ являє собою аміно, можуть бути одержані з проміжних сполук формули (IIIА), де R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, Z та Q¹ є такими, як визначено вище; способом, який включає реакцію проміжних сполук формули (IIIА) з C₁-₆алкілсульфінамідом, наприклад, (R)-2-метилпропан-2-сульфінамідом, у присутності каталізатора на основі перехідного металу, наприклад, тетракісетанолату титану, у підходящому розчиннику, наприклад, дихлорметані, з наступним відновленням підходящим відновлюючим засобом, наприклад, боргідридом натрію, у відповідному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані.

30 Проміжні сполуки формули (III), де X¹ являє собою відхідну групу Y, наприклад, галоген або (C₁-₆)алкілсульфонат, можуть бути одержані з проміжних сполук формули (III), де X¹ являє собою гідрокси, згідно зі стандартними способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки.

Проміжні сполуки формули (III), де  $X^1$  являє собою -SH, можуть бути одержані з проміжних сполук формули (III), де  $X^1$  являє собою гідрокси або відхідну групу Y, згідно зі стандартними способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки.

Проміжні сполуки формули (III), де  $X^1$  являє собою -CO<sub>2</sub>H, можуть бути одержані гідролізом відповідних проміжних сполук формули (III), де  $X^1$  являє собою ціано, згідно зі стандартними способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки.

Проміжні сполуки формули (III), де  $X^1$  являє собою ціано, можуть бути одержані шляхом нуклеофільного заміщення проміжних сполук формули (III), де  $X^1$  являє собою відхідну групу Y і Y являє собою (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфонат-, згідно з стандартними способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки.

Проміжні сполуки формули (III), де  $X^1$  являє собою -CH<sub>2</sub>OH, можуть бути одержані шляхом відновлення відповідної проміжної сполуки формули (III), де  $X^1$  являє собою -CO<sub>2</sub>H, у присутності підходящого відновлюючого засобу, наприклад, BH<sub>3</sub>.

Проміжні сполуки формули (III), де  $X^1$  являє собою -CH<sub>2</sub>-Y, можуть бути одержані з проміжних сполук формули (III), де  $X^1$  являє собою -CH<sub>2</sub>OH, згідно зі способами, аналогічними описаним вище для проміжних сполук формули (III), де  $X^1$  являє собою відхідну групу Y, наприклад, галоген або (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфонат.

Проміжні сполуки формули (III), де  $X^1$  являє собою -NH(R<sup>9</sup>), а R<sup>9</sup> являє собою -CO-(C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкіл, можуть бути одержані реакцією сполук формули (III), де  $X^1$  являє собою -NH<sub>2</sub>, з (C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкіл-COOH, у присутності основи, наприклад, N, N-діізопропілетиламіну, і зв'язуючого реагенту, наприклад, НАТУ (N-[(диметиламіно)-1H-1,2,3-тріазоло-[4,5-b]піридин-1-ілметиле]-N-етилметанамінію гексафторфосфату N-оксид), у підходящому розчиннику, наприклад, диметилформаміді.

Проміжні сполуки формули (III), де  $Q^1$  являє собою форміл, можуть бути одержані з проміжних сполук формули (III), де  $Q^1$  являє собою галоген, наприклад, бром, способом, який включає (i) реакцію з вінілфторборатом калію, у присутності основи та каталізатора на основі перехідного металу та (ii) реакцію з періодатом натрію та тетраоксидом осмію у присутності підходящого розчинника, наприклад, циклічного ефіру, такого як 1,4-діоксан, при відповідній температурі, наприклад, 0 °C.

Підходящі основи включають неорганічні основи, такі як карбонат цезію, а підходящі каталізатори на основі перехідного металу включають комплекс дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) та дихлорметану.

Проміжні сполуки формули (III), де  $Q^1$  являє собою ацетил, можуть бути одержані з проміжних сполук формули (III), де  $Q^1$  являє собою галоген, наприклад, бром, способом, що включає (i) реакцію з трибутил(1-етоксивініл)оловом у присутності дихлориду біс(трифенілфосфіно)паладію(II) у підходящому розчиннику, наприклад, толуолі, при підвищеній температурі та (ii) реакцію з кислотою, наприклад, пара-толуолсульфоновою кислотою.

Проміжні сполуки формули (III), де  $Q^1$  являє собою -S-(CH<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-C(O)-O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)[(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>], можуть бути одержані з проміжних сполук формули (III), де  $Q^1$  являє собою галоген, наприклад, бром, способом, що включає реакцію з 3-меркаптопропіоновою кислотою-2-складним етиловим ефіром у присутності відповідного каталізатора на основі перехідного металу, наприклад, трис(бензиліденацетон)дипаладію(0) та 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену, у підходящому розчиннику, наприклад, 1,4-діоксані, при підвищеній температурі.

Подібним чином, проміжні сполуки формули (III), де  $Q^1$  являє собою -S-CH<sub>2</sub>-C(O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>[(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>], можуть бути одержані з проміжних сполук формули (III), де  $Q^1$  являє собою галоген, наприклад, бром, способом, який включає реакцію з етилтіогліколятом у присутності підходящого каталізатора на основі перехідного металу, наприклад, трис(бензиліденацетон)дипаладію(0) та 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену, у підходящому розчиннику, наприклад, 1,4-діоксані, при підвищеній температурі.

Проміжні сполуки формули (III), де  $Q^1$  являє собою -S-CH<sub>3</sub>, можуть бути одержані з проміжних сполук формули (III), де  $Q^1$  являє собою галоген, наприклад, бром, способом, який включає обробку тіометоксидом натрію у підходящому розчиннику, наприклад, диметилсульфоксиді, при підвищеній температурі.

Проміжні сполуки формули (III), де  $Q^1$  являє собою -CH(OH)-CF<sub>3</sub>, можуть бути одержані з проміжних сполук формули (III), де  $Q^1$  являє собою -C(O)-H, способом, який включає реакцію з фторидом тетрабутиламонію, а потім з (трифторметил)триметилсиланом у підходящому розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, при низькій температурі.

Слід розуміти, що будь-яка сполука формули (I), яка спочатку одержана будь-яким з описаних вище способів, може, за необхідності, потім бути перероблена у додаткову сполуку формули (I) за допомогою технологій, що відомі у даній галузі техніки.

Як альтернатива способам, описаним вище в даному документі, сполуки формули (I), де -X-Q- являє собою -O-CH<sub>2</sub>-, можуть бути одержані способом, що включає відновлення сполук формули (I), де -X-Q- являє собою -O-C(O)-, яке здійснюють згідно з способом, описаним в Sakai et al, J. Org. Chem. 2007, 72, 5920-5922.

Сполуки формули (I), де -X-Q- являє собою -N(R<sup>9</sup>)-CH<sub>2</sub>-, можуть бути одержані аналогічним чином, як і сполуки формули (I), де -X-Q- являє собою -N(R<sup>f</sup>)-CO-, або за будь-яких інших умов, що використовуються для відновлення лактаму, які відомі фахівцю у даній галузі техніки.

Сполуки формули (I), де -X-Q- являє собою -S-, -CH<sub>2</sub>-S- або -S-CH<sub>2</sub>-, можуть бути перетворені у сполуки формули (I), де -X-Q- являє собою відповідно -SO- або -SO<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-SO- або -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-; -SO-CH<sub>2</sub>- або -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, шляхом проведення окиснення згідно зі способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки.

Сполуки формули (I), де -X-Q- являє собою -SO-, -CH<sub>2</sub>-SO- або -SO-CH<sub>2</sub>-, можуть бути перетворені у сполуки формули (I), де -X-Q- являє собою відповідно -S(O)(NH)-, -CH<sub>2</sub>-S(O)(NH)- або -S(O)(NH)-CH<sub>2</sub>-, за допомогою способу, аналогічного описаному в Okamura, H. et al, Organic Letters, 2004, 6(8), 1305-1307.

Сполуки формули (I), де -X-Q- являє собою -S-, можуть бути перетворені у сполуки формули (I), де -X-Q- являє собою -S(=N-CN)-, способом, що включає реакцію з йодбензолдіацетатом у присутності ціанаміду. Реакцію зазвичай проводять в ацетонітрилі при низькій температурі, наприклад, 0 °C.

Сполуки формули (I), де -X-Q- являє собою -N(R<sup>f</sup>)-C(O)-, можуть бути перетворені у відповідну сполуку формули (I), де -X-Q- являє собою -N(R<sup>f</sup>)-C(S)-, шляхом обробки реагентом Лоусона згідно зі способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки.

Сполуки формули (I), де -X-Q- являє собою -NH-, можуть бути додатково перетворені у сполуки формули (I), де -X-Q- являє собою -N(R<sup>9</sup>)-, де R<sup>9</sup> необов'язково заміщена -CO-(C<sub>1-6</sub>)алкілом, шляхом реакції з хлорацетилхлоридом у підходящому розчиннику, наприклад, дихлорметані. Замісники можна потім вводити на (C<sub>1-6</sub>)алкільний фрагмент шляхом обробки підходящою основою згідно з способом, аналогічним описаним у супровідних прикладах.

Сполуки формули (I) або проміжні сполуки формули (III), де R<sup>f</sup> або R<sup>9</sup> являють собою водень, також можуть бути перетворені у відповідні сполуки формули (I) або проміжні сполуки формули (III), де R<sup>f</sup> або R<sup>9</sup> необов'язково заміщені C<sub>1-6</sub>алкілом або його дейтерованими еквівалентами, реакцією з відповідним необов'язково заміщеним C<sub>1-6</sub>алкілгалогенідом або дейтерованим еквівалентом, наприклад, C<sub>1-6</sub>алкілйодидом або його дейтерованим еквівалентом, у присутності основи, наприклад, карбонату цезію або біс(триметилсиліл)аміду калію (KHMDs), у підходящому розчиннику, наприклад, диметилформаміді або THF.

Сполуки формули (I) або проміжні сполуки формули (III), де R<sup>f</sup> або R<sup>9</sup> являють собою водень, також можуть бути перетворені у відповідні сполуки формули (I) або проміжні сполуки формули (III), де R<sup>f</sup> або R<sup>9</sup> являють собою ацетил, шляхом реакції з оцтовим ангідридом у присутності основи, наприклад, піридину, у підходящому розчиннику, наприклад, дихлорметані.

Сполуки формули (I) або проміжні сполуки формули (III), де R<sup>f</sup> або R<sup>9</sup> являють собою водень, також можуть бути перетворені у відповідні сполуки формули (I) або проміжні сполуки формули (III), де R<sup>f</sup> або R<sup>9</sup> являють собою метил, шляхом реакції з формальдегідом у підходящому розчиннику, наприклад, 2,2,2-трифторетанолі, з наступною реакцією з підходящим відновлюючим засобом, наприклад, боггідридом натрію.

Сполуки формули (I) або проміжні сполуки формули (III), де R<sup>f</sup> або R<sup>9</sup> являють собою водень, також можуть бути перетворені у відповідні сполуки формули (I) або проміжні сполуки формули (III), де R<sup>f</sup> або R<sup>9</sup> являють собою (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоніл, шляхом обробки відповідним (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфонілгалогенідом, наприклад, метансульфонілфторидом, у присутності підходящої основи, наприклад, N, N-діізопропілетиламіну або триетиламіну, у підходящому розчиннику, наприклад, дихлорметані.

Сполука формули (I) або проміжну сполуку формули (III), що містить гідроксигрупу, може бути алкільована шляхом обробки відповідним алкілгалогенідом у присутності основи, наприклад, гідриду натрію або оксиду срібла.

Сполука формули (I) або проміжна сполука формули (III), що містить гідрокси, може бути перетворена у відповідну фторзаміщену сполуку шляхом обробки трифторидом диетиламіносірки (DAST) або трифторидом біс(2-метоксиетил)аміносірки (BAST). Сполука формули (I), що містить гідрокси, може бути перетворена у відповідну дифторзаміщену сполуку

шляхом двостадійної процедури, що включає: (i) обробку окислюючим засобом, наприклад, діоксидом марганцю; та (ii) обробку карбонільвмісної сполуки, одержаної при цьому, за допомогою DAST.

5 Сполука формули (I) або проміжна сполука формули (III), що містить N-H фрагмент, може бути алкільована обробкою відповідним алкілгалогенідом зазвичай при підвищеній температурі в органічному розчиннику, такому як ацетонітрил; або при температурі навколишнього середовища у присутності основи, наприклад, гідроксиду калію, у підходящому розчиннику, наприклад, THF, у присутності тетра-бутиламонію броміду; або при підвищеній температурі у присутності основи, наприклад, гідриду натрію, з йодатом тетрабутиламонію або без нього у 10 підходящому розчиннику, наприклад, THF; або при підвищеній температурі у присутності карбонату лужного металу, такого як карбонат калію або карбонат цезію, у підходящому розчиннику, наприклад, диполярному апротонному розчиннику, такому як N, N-диметилформамід. Сполуку формули (I), що містить N-H фрагмент, можна метилювати обробкою формальдегідом у присутності відновлюючого засобу, наприклад, 15 триацетоксиборгідриду натрію.

Сполука формули (I) або проміжна сполука формули (III), що містить N-H фрагмент, може бути ацильована обробкою відповідним хлорангідридом, наприклад, ацетилхлоридом, або відповідною ангідридом карбоксильної кислоти, наприклад, оцтовим ангідридом, зазвичай при температурі навколишнього середовища у присутності основи, наприклад, органічної основи, 20 такої як триетиламін.

Сполука формули (I) або проміжна сполука формули (III), що містить N-H фрагмент, може бути перетворена у відповідну сполуку, де атом азоту заміщений  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілом, наприклад, метилсульфонілом, шляхом обробки відповідним  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілхлоридом, наприклад, метансульфонілхлоридом, або відповідним ангідридом  $C_{1-6}$ -алкілсульфонової 25 кислоти, наприклад, метансульфоновим ангідридом, зазвичай при температурі навколишнього середовища у присутності основи, наприклад, органічної основи, такої як триетиламін або N, N-діізопропілетиламін.

Сполука формули (I) або проміжна сполука формули (III), що містить N-H фрагмент, може бути перетворена у відповідну сполуку, де атом азоту заміщений  $C_{1-6}$ -алкоксикарбонілом, наприклад, метоксикарбонілом, шляхом обробки відповідним  $C_{1-6}$ -алкоксикарбонілгалогенідом, у присутності основи, наприклад, карбонату калію, у підходящому розчиннику, наприклад, N, N'-диметилформаміді. 30

Сполука формули (I) або проміжна сполука формули (III), заміщену аміно ( $-NH_2$ ), може бути перетворена у відповідну сполуку, заміщену  $C_{1-6}$ -алкілсульфоніламіно, наприклад, метилсульфоніламіно, або біс[( $C_{1-6}$ )-алкілсульфоніл]аміно, наприклад, біс(метилсульфоніл)аміно, шляхом обробки відповідним  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілгалогенідом, наприклад,  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілхлоридом, таким як метансульфонілхлорид, у присутності 35 підходящої основи, наприклад, N, N-діізопропілетиламіну, у підходящому розчиннику, наприклад, дихлорметані.

40 Подібним чином, сполука формули (I) або проміжна сполука формули (III), що заміщена аміно, може бути перетворена у відповідну сполуку формули (I) або проміжну сполуку формули (III), заміщену  $NH-SO_2-(C_{3-7})$ -циклоалкілом,  $NH-SO_2-(C_{3-7})$ -гетероциклоалкілом,  $NH-SO_2$ -арилом або  $NH-SO_2$ -гетероарилом, відповідно, з відповідного ( $C_{3-7}$ )-циклоалкілсульфонілгалогеніду, ( $C_{3-7}$ )-гетероциклоалкілсульфонілгалогеніду, арилсульфонілгалогеніду або 45 гетероарилсульфонілгалогеніду.

Подібним чином, сполука формули (I), що заміщена гідрокси ( $-OH$ ), може бути перетворена у відповідну сполуку, заміщену  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілокси, наприклад, метилсульфонілокси, шляхом обробки відповідним  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілгалогенідом, наприклад,  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілхлоридом, таким як метансульфонілхлорид. 50

Сполука формули (I) або проміжна сполука формули (III), що заміщена аміно ( $-NH_2$ ), може бути перетворена у відповідну сполуку, заміщену (трет-бутил)(диметил)силілоксиетил- $NH-$ , шляхом обробки (брометокси)-трет-бутилдиметилсиланом у присутності підходящої основи, наприклад, карбонату калію, у підходящому розчиннику, наприклад, диметилформаміді, при підвищеній температурі. 55

Сполука формули (I) або проміжна сполука формули (III), що містить фрагмент  $-S-$ , може бути перетворена у відповідну сполуку, що містить фрагмент  $-S(O)-$ , шляхом обробки 3-хлорпероксибензойною кислотою. Подібним чином, сполука формули (I), що містить фрагмент  $-S(O)-$ , може бути перетворена у відповідну сполуку, що містить фрагмент  $-S(O)_2-$ , шляхом обробки 3-хлорпероксибензойною кислотою. Як альтернатива, сполука формули (I), що містить

фрагмент -S-, може бути перетворена у відповідну сполуку, що містить фрагмент -S(O)<sub>2</sub>-, шляхом обробки за допомогою Охоне® (пероксимоносульфату калію).

Сполука формули (I) або проміжна сполука формули (III), що містить ароматичний атом азоту, може бути перетворена у відповідний N-оксидне похідне шляхом обробки 3-хлорпероксибензойною кислотою.

Сполука формули (I) або проміжна сполука формули (III), що містить карбоніл, може бути перетворена у відповідний спирт шляхом обробки підходящим боргідридом, наприклад, три-втор-бутилборгідридом літію або боргідридом натрію, у підходящому розчиннику, наприклад, THF. Сполука формули (I) або проміжна сполука формули (III), де R<sup>1</sup> являє собою галоген, наприклад, бром, може бути перетворена у відповідну сполуку, де R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений арильний або гетероарильний фрагмент, шляхом обробки відповідно заміщеною арильною або гетероарильною борною кислотою або її циклічним складним ефіром, утвореним з органічного діолу, наприклад, пінаколу, 1,3-пропандіолу або неопентілгліколю. Реакцію зазвичай проводять при підвищеній температурі у присутності каталізатора на основі перехідного металу, наприклад, [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) або комплексу біс[3-(дифенілфосфаніл)циклопента-2,4-дієн-1-іл]заліза, дихлорпаладію та дихлорметану, та основи, наприклад, неорганічної основи, такої як карбонат натрію, карбонат калію або карбонат цезію, або фосфат калію, у підходящому розчиннику, наприклад, 1,4-діоксані або суміші 1,4-діоксану та води.

Як альтернатива, сполука формули (I) або проміжна сполука формули (III), де R<sup>1</sup> являє собою галоген, наприклад, бром, може бути перетворена у відповідну сполуку, де R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений арильний або гетероарильний фрагмент, шляхом обробки відповідно заміщеною арил- або гетероарилборною кислотою у присутності каталізатора на основі перехідного металу, наприклад, трис(добензиліденацетон)дипаладію(0), та тетрафторборату трициклогексилфосфонію, у присутності основи, наприклад, фосфату калію, у підходящому розчиннику, наприклад, циклічному ефірі, такому як 1,4-діоксан. Реакцію зазвичай проводять при підвищеній температурі, та можна застосовувати мікрохвильову технологію. Сполука формули (I), де R<sup>1</sup> являє собою 2-оксо-(1H)-піридиніл, може бути одержана шляхом обробки відповідної сполуки формули (I), де R<sup>1</sup> являє собою 2-метоксипіридиніл, піридингідрохлоридом при підвищеній температурі, наприклад, 160 °C.

Сполука формули (I) або проміжна сполука формули (III), де R<sup>1</sup> являє собою складноефірний фрагмент, може бути одержана реакцією відповідної сполуки формули (I) або проміжної сполуки формули (III), де R<sup>1</sup> являє собою галоген, наприклад, хлорид, основою, наприклад, карбонатом натрію, та відповідним спиртовим фрагментом у присутності каталізатора на основі перехідного металу, зазвичай біс(дициклогексилфосфіно)пропанпаладію(II).

Сполука формули (I) або проміжна сполука формули (III), де R<sup>1</sup> являє собою ціано, може бути одержана реакцією відповідної сполуки формули (I) або проміжної сполуки формули (III), де R<sup>1</sup> являє собою галоген, наприклад, хлорид, з ціанідом цинку у присутності каталізатора на основі перехідного металу, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладію, у підходящому розчиннику, наприклад, N, N-диметилформаміді. Реакцію зазвичай проводять при підвищеній температурі, наприклад, 180 °C, за допомогою мікрохвильової технології.

Загалом, сполука формули (I), що містить функціональну групу -C=C-, може бути перетворена у відповідну сполуку, що містить функціональну групу -CH=CH-, шляхом каталітичного гідрування, зазвичай шляхом обробки каталізатором гідрування, наприклад, паладієм на активованому вугіллі, в атмосфері газоподібного водню необов'язково у присутності основи, наприклад, гідроксиду лужного металу, такого як гідроксид натрію.

Сполука формули (I), що містить складноефірний фрагмент, наприклад, C<sub>2-6</sub>алкоксикарбонільну групу, таку як метоксикарбоніл або етоксикарбоніл, може бути перетворена у відповідну сполуку, що містить карбоксильний (-CO<sub>2</sub>H) фрагмент, шляхом обробки кислотою, наприклад, мінеральною кислотою, такою як соляна кислота.

Сполука формули (I), що містить складноефірний фрагмент, наприклад, C<sub>2-6</sub>алкоксикарбонільну групу, таку як метоксикарбоніл або етоксикарбоніл, як альтернатива, може бути перетворена у відповідну сполуку, що містить карбоксильний (-CO<sub>2</sub>H) фрагмент, шляхом обробки основою, наприклад, гідроксидом лужного металу, що вибраний із гідроксиду літію, гідроксиду натрію та гідроксиду калію; або органічною основою, такою як метоксид натрію або етоксид натрію.

Сполука формули (I), що містить карбоксильний (-CO<sub>2</sub>H) фрагмент, може бути перетворена у відповідну сполуку, що містить амідний фрагмент, шляхом обробки відповідним аміном у присутності конденсуючого засобу, такого як 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід.

Сполука формули (I), що містить карбонільний (C=O) фрагмент, може бути перетворена у відповідну сполуку, що містить фрагмент -C(CH<sub>3</sub>)(OH)-, шляхом обробки бромідом метилмагнію. Подібним чином, сполука формули (I), що містить карбонільний (C=O) фрагмент, може бути перетворена у відповідну сполуку, що містить фрагмент -C(CF<sub>3</sub>)(OH)-, шляхом обробки

5

(трифторметил)триметилсиланом та фторидом цезію. Сполука формули (I), що містить карбонільний (C=O) фрагмент, може бути перетворена у відповідну сполуку, що містить фрагмент -C(CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>)(OH)-, шляхом обробки нітрометаном.

10

Сполука формули (I), що містить гідроксиметильний фрагмент, може бути перетворена у відповідну сполуку, що містить формільний (-CHO) фрагмент, шляхом обробки окислюючим засобом, таким як періодинан Деса-Мартіна. Сполука формули (I), що містить гідроксиметильний фрагмент, може бути перетворена у відповідну сполуку, що містить карбоксильний фрагмент, шляхом обробки окислюючим засобом, таким як перутенат тетрапропіламонію.

15

Сполука формули (I), що містить арильний або гетероарильний фрагмент, може бути перетворена у відповідну сполуку, що містить арильний або гетероарильний фрагмент, де атом водню був заміщений хлорним або бромним замісником, шляхом реакції, відповідно, з N-хлорсукцинімідом або N-бромсукцинімідом у підходящому розчиннику, наприклад, диметилформаміді, згідно зі способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки.

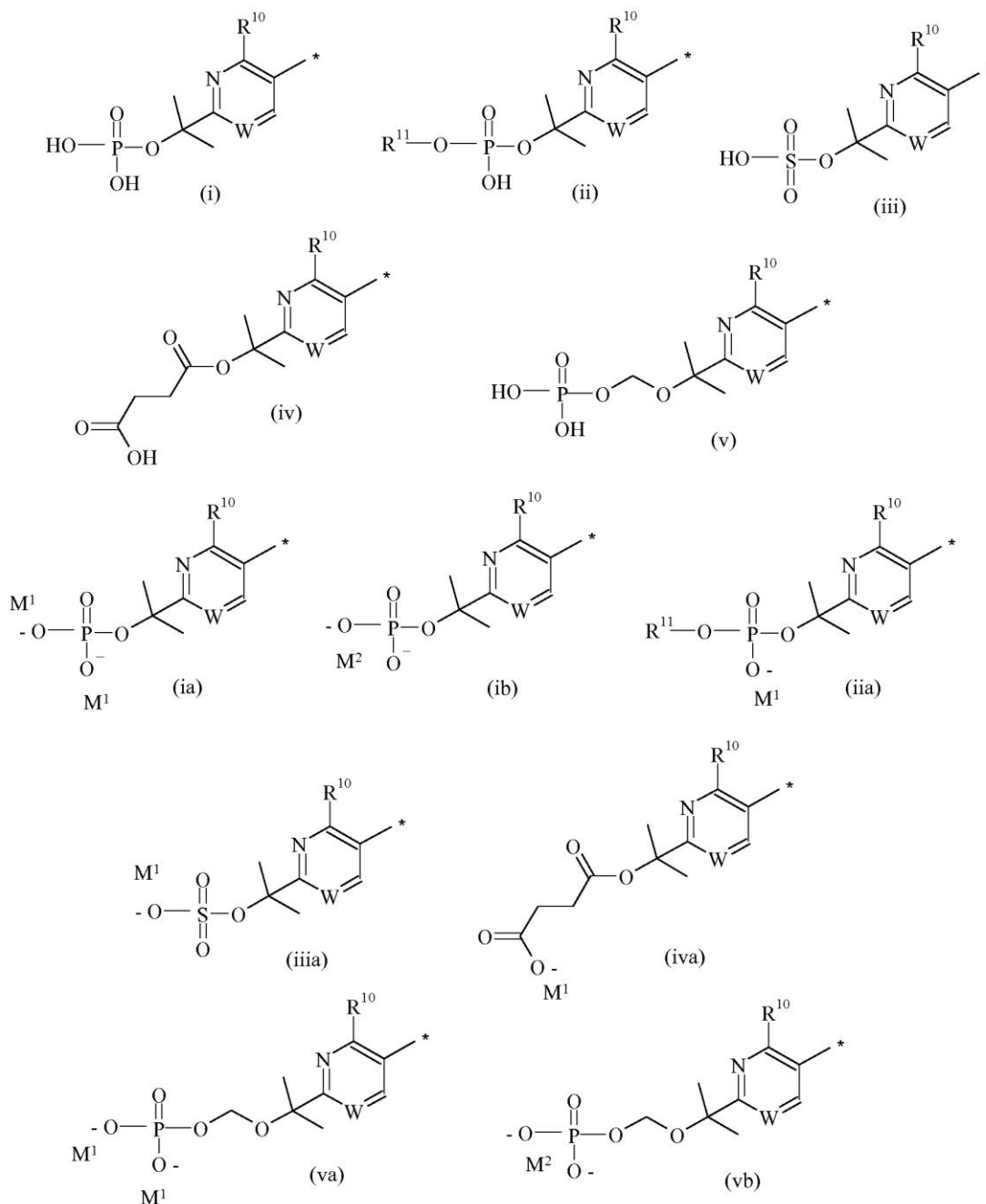
20

Сполука формули (I), що містить арильний або гетероарильний фрагмент, може бути перетворена у відповідну сполуку, що містить арильний або гетероарильний фрагмент, де атом водню був заміщений трифторметильним замісником, шляхом реакції відповідно з (i) трифтороцтовою кислотою у підходящому розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, (ii) додаванням трифторметансульфонілхлориду, а потім гексафторфосфату [4,4'-біс(трет-бутил)-2,2'-біпіридин]біс[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-піридиніл]феніл]іридію (III) згідно з умовами, аналогічними описаним в McMillan et al. in Nature, 2011, 480, 224.

25

В одному варіанті здійснення даний винахід забезпечує сполуки формули (I), зокрема сполуки формули (IB), (IC) або (ID), як визначено вище, де R<sup>1</sup> являє собою заміщений гетероарил, що вибраний з груп, представлених формулами (i), (ii), (iii), (iv) та (v), та їх зв'язані відповідні солі, представлені формулами (ia), (ib), (iia), (iia), (iva), (va) та (vb):

30



де

зірочка (\*) являє собою місце приєднання  $R^1$  до залишку молекули;

$W$  та  $R^{10}$  є такими, як визначено вище;

$R^{11}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл;

$M^1$  являє собою одновалентний катіон; а

$M^2$  являє собою двовалентний катіон.

У першому аспекті даного варіанта здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де  $R^1$  являє собою гетероарил, заміщений фосфат- $C_{1-6}$ алкілом, наприклад, представленим групою формули (i), або його солями, представленими відповідними групами формул (ia) або (ib).

У другому аспекті даного варіанта здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де  $R^1$  являє собою гетероарил, заміщений  $C_{1-6}$ алкілфосфат- $C_{1-6}$ алкілом, наприклад, представленим групою формули (ii), або його солями, представленими формулою (iia).

У третьому аспекті даного варіанта здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де  $R^1$  являє собою гетероарил, заміщений сульфат- $C_{1-6}$ алкілом, наприклад, представленим групою формул (iii), або його солями, представленими формулою (iiiа).

У четвертому аспекті даного варіанта здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де  $R^1$  являє собою гетероарил, заміщений карбокси-( $C_{1-6}$ )алкілкарбонілокси- $C_{1-6}$ алкілом, наприклад, представленим групою формул (iv), або його солями, представленими формулою (ivа).

У п'ятому аспекті даного варіанта здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де  $R^1$  являє собою гетероарил, заміщений фосфатметокси- $C_{1-6}$ алкілом, наприклад, представленим групою формул (v), або його солями, представленими відповідно групами формул (va) або (vb).

Типові приклади одновалентного катіона  $M^1$  згідно з даним винаходом включають катіони лужних металів або катіони, представлені формулою  $^+NH(R^k)_3$ , де  $R^k$  являє собою водень або  $C_{1-6}$ алкіл.

Відповідно,  $R^{11}$  являє собою етил.

У першому варіанті здійснення  $M^1$  являє собою  $Na^+$ . У другому варіанті здійснення  $M^1$  являє собою  $K^+$ . У третьому варіанті здійснення  $M^1$  являє собою  $^+NH_4$ . У четвертому варіанті здійснення  $M^1$  являє собою  $^+NH(C_{1-6}алкіл)_3$ . У конкретному аспекті даного варіанта здійснення  $M^1$  являє собою  $^+NH(CH_2CH_3)_3$ .

Відповідно,  $M^1$  являє собою  $Na^+$ .

Типові приклади двовалентних катіонів  $M^2$  згідно з даним винаходом включають катіони лужноземельних металів.

Відповідно,  $M^2$  являє собою  $Ca^{2+}$ .

У конкретному аспекті даного варіанта здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), зокрема сполук формули (IB), (IC) або (ID), як визначено вище, де  $R^1$  являє собою заміщений гетероарил, що вибраний з груп, представлених формулою (i), (iii), (iv), та їх відповідних солей формули (iiiа), (va) та (vb).

Сполука формули (I), де  $R^1$  являє собою гетероарил, заміщений фосфат- $C_{1-6}$ алкілом, наприклад, як представлено вище формулою (i), може бути одержана з відповідної сполуки формули (I), де  $R^1$  заміщений гідрокси- $C_{1-6}$ алкілом, шляхом i) обробки дибензил-N, N-діізопропілфосфорамідом у підходящому розчиннику, наприклад, дихлорметані, з наступною обробкою пероксидом водню при низькій температурі та ii) наступним гідролізом, наприклад, за допомогою газоподібного водню під тиском у присутності підходящого каталізатора, наприклад, паладію на активованому вугіллі, згідно зі способом, аналогічним описаному S. P. Green et al. в Organic Process Research & Development, 2002, 6, 109-112. Сполука формули (I), де  $R^1$  являє собою гетероарил, заміщений сіллю фосфат- $C_{1-6}$ алкілу, наприклад, як представлено формулою (ia) або формулою (ib) вище, де  $M^1$  та  $M^2$  незалежно являють собою катіон лужного металу або катіон лужноземельного металу, може бути одержана шляхом виконання описаної вище стадії гідрогенолізу (ii) у присутності відповідної основи лужного металу або основи лужноземельного металу. Сполука формули (I), де  $R^1$  являє собою гетероарил, заміщений  $C_{1-6}$ алкілфосфат- $C_{1-6}$ алкілом, наприклад, як представлено вище формулою (ii), може бути одержана з відповідної сполуки формули (I), де  $R^1$  заміщений гідрокси- $C_{1-6}$ алкілом, шляхом: i) реакції спочатку ціаноетилфосфораміду зі сполукою формули  $R^{11}$ -OH у присутності діізопропілетиламіну у підходящому розчиннику, наприклад, дихлорметані, ii) додавання сполуки формули (I), де  $R^1$  заміщений гідрокси- $C_{1-6}$ алкілом, у присутності підходящого розчинника, наприклад, дихлорметану, (iii) з наступним окисненням та наступною обробкою підходящою основою згідно зі способом, аналогічним описаним Nam, N-H. et al. в Bio-org. Med Chem., 2004, 12, 6255 або Vennani, L. та соавт. в міжнародній патентній заявці WO 2012/177707 A1.

Сполука формули (I), де  $R^1$  являє собою гетероарил, заміщений сульфат- $C_{1-6}$ алкілом, наприклад, як представлено вище формулою (iii), може бути одержана обробкою відповідної сполуки формули (I), де  $R^1$  заміщений гідрокси- $C_{1-6}$ алкілом, комплексом піридину та триоксиду сірки, згідно зі способом, аналогічним описаному E. Lacko et al. в Current Medicinal Chemistry, 2012, 19, 4699, або, альтернативно як альтернатива, шляхом обробки хлорсульфоновою кислотою у присутності триетиламіну згідно зі способом, аналогічним описаному C. Guo et al. в міжнародній патентній заявці WO 2004/087720 A1.

Сполука формули (I), де  $R^1$  являє собою гетероарил, заміщений карбокси-( $C_{1-6}$ )алкілкарбонілокси- $C_{1-6}$ алкілом, наприклад, як представлено групою формули (iv), може бути одержана реакцією відповідної сполуки формули (I), де  $R^1$  заміщений гідрокси- $C_{1-6}$ алкілом, з відповідним ангідридом, наприклад, бурштиновим ангідридом, у



присутності диметиламінопіридину у підходящому розчиннику, наприклад, піридині, при підвищеній температурі згідно зі способом, аналогічним описаному C. Liu et al. в *Molecular Pharmaceutics*, 2014, 57, 7509, або W.N. Washburn et al. в *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 7509.

Сполука формули (I), де  $R^1$  являє собою гетероарил, заміщений фосфатметокси- $C_{1-6}$ алкілом, наприклад, як представлено групою формули (v), може бути одержана реакцією відповідної сполуки формули (I), де  $R^1$  заміщений гідрокси- $C_{1-6}$ алкілом, з підходящою основою, наприклад, гідридом натрію, у підходящому розчиннику, наприклад, диметоксиетані, з наступним додаванням хлорметилди-трет-бутилфосфату та наступним деалкілюванням при високій температурі згідно зі способом, аналогічним описаному в міжнародній патентній заявці WO 2012/135082 A1.

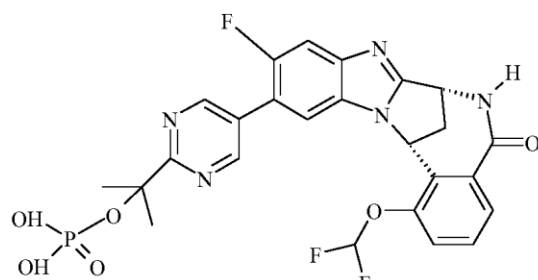
Сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою гетероарил, заміщений фосфат- $C_{1-6}$ алкілом, наприклад, як представлено формулою (i), які можна виділити як результат вищезазначеної стадії гідрогенолізу (ii), можуть бути перетворені у відповідну сполуку формули (I), де  $R^1$  являє собою гетероарил, заміщений сіллю фосфат- $C_{1-6}$ алкілу, наприклад, як представлено формулою (ia), де  $M^1$  являє собою катіон лужного металу або катіон формули  $^+NH(R^k)_3$ , або можуть бути перетворені у відповідну сполуку формули (I), де  $R^1$  являє собою гетероарил, заміщений сіллю фосфат- $C_{1-6}$ алкілу, наприклад, як представлено формулою (ib), де  $M^2$  являє собою катіон лужноземельного металу, шляхом обробки підходящою основою, тобто підходящою основою лужного металу, або підходящою основою формули  $N(R^k)_3$ , або основою лужноземельного металу, у підходящому розчиннику згідно зі способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки. Підходящі основи лужних металів включають гідроксид натрію та гідроксид калію.

Підходящі основи лужноземельних металів включають гідроксид кальцію.

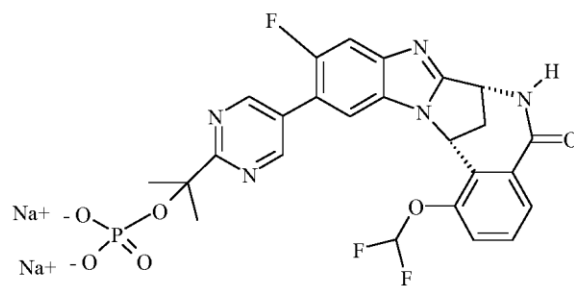
Підходящі основи формули  $N(R^k)_3$  включають аміак ( $NH_3$ ) та триетиламін.

Сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою гетероарил, заміщений незалежно  $C_{1-6}$ алкілфосфат- $C_{1-6}$ алкілом, наприклад, як представлено групою формули (ii), або сульфат- $C_{1-6}$ алкілом, наприклад, як представлено групою формули (iii), або карбокси( $C_{1-6}$ )алкілкарбонілокси- $C_{1-6}$ алкілом, наприклад, як представлено групою формули (iv), або фосфатметокси- $C_{1-6}$ алкілом, наприклад, як представлено групою формули (v), можуть бути перетворені в їх зв'язані відповідні солі, що представлені формулою (iia), (iiia), (iva), (va) та (vb), згідно зі способом, аналогічним описаному вище для сполук формули (I), де  $R^1$  являє собою гетероарил, заміщений фосфат- $C_{1-6}$ алкілом.

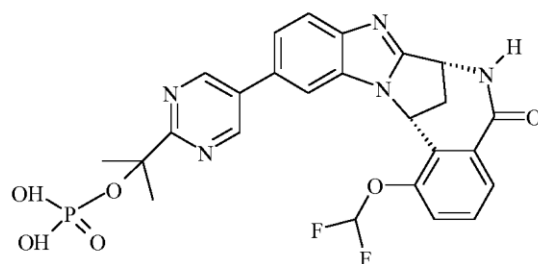
Ілюстративні приклади сполук згідно з даним винаходом, де  $R^1$  являє собою заміщений гетероарил, що вибраний з груп, представлених формулами (i), (ii), (iii), (iv) та (v), та його відповідні солі формул (ia), (ib), (iia), (iiia), (iva), (va), як визначено вище, включають наступні сполуки:



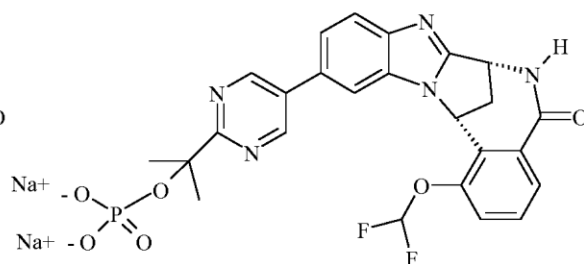
(IB)-(i)



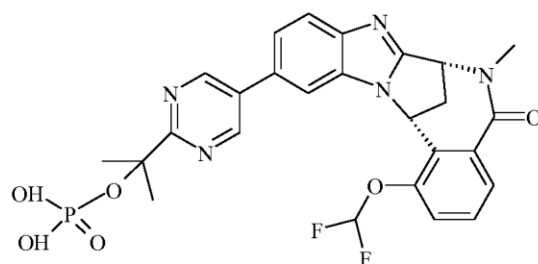
(IB)-(ii)



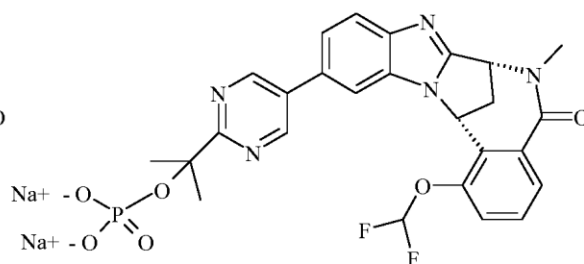
(IB)-(iii)



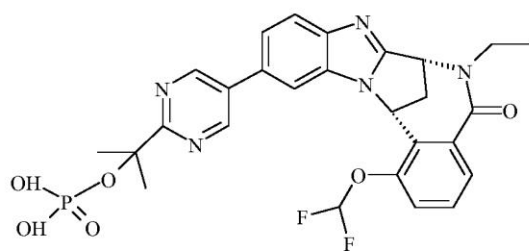
(IB)-(iv)



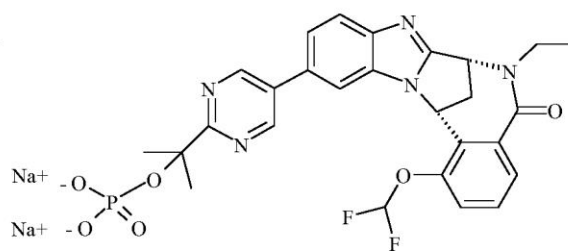
(IB)-(v)



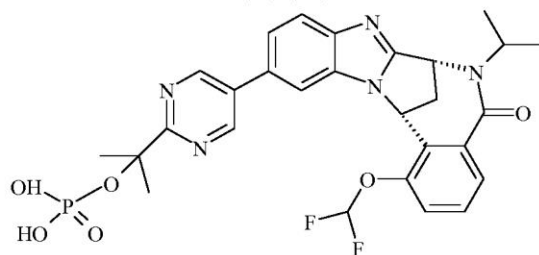
(IB)-(vi)



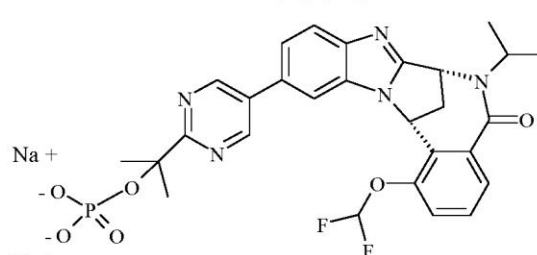
(IB)-(vii)



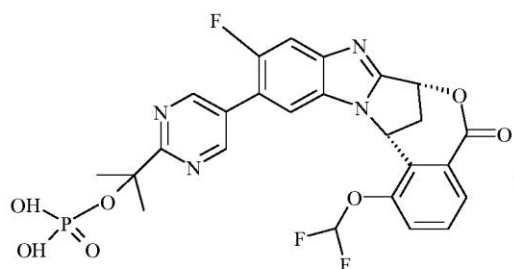
(IB)-(viii)



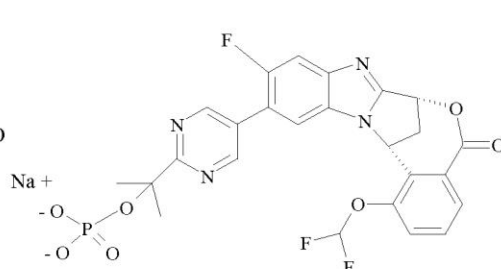
(IB)-(ix)



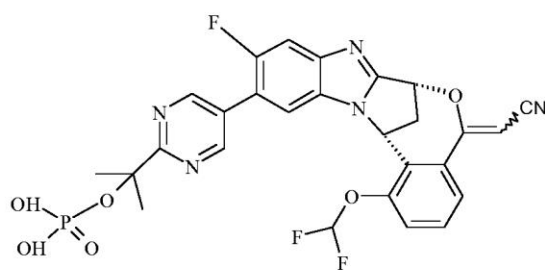
(IB)-(x)



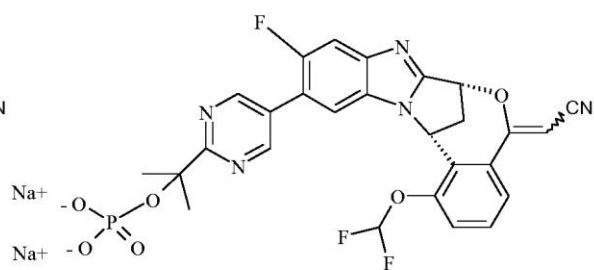
(IB)-(xi)



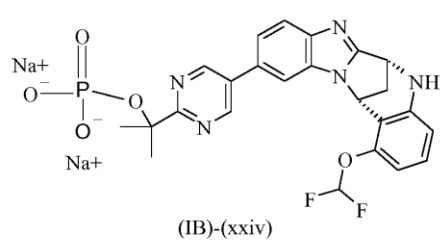
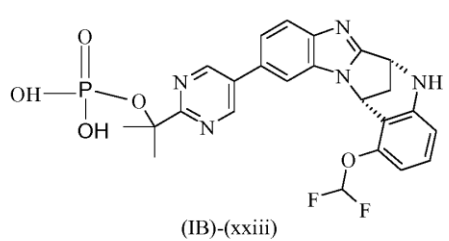
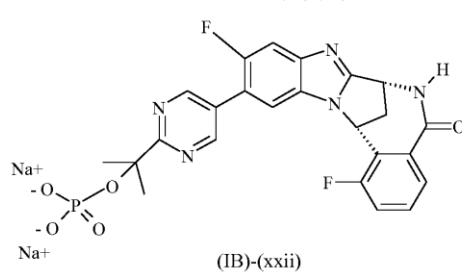
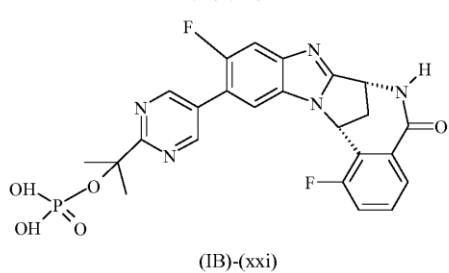
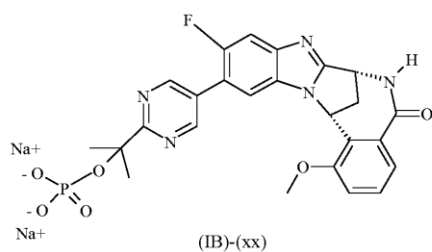
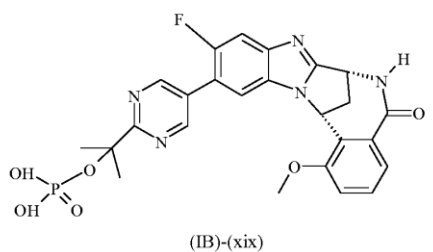
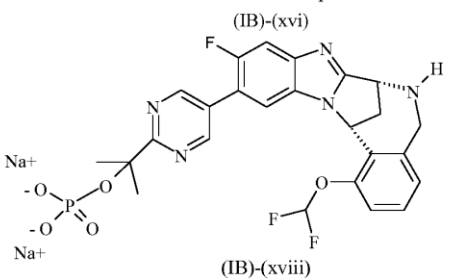
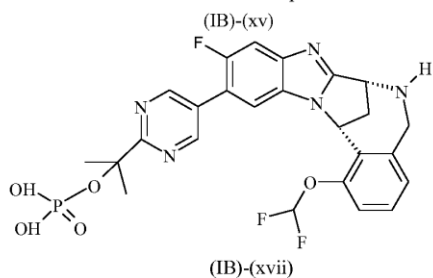
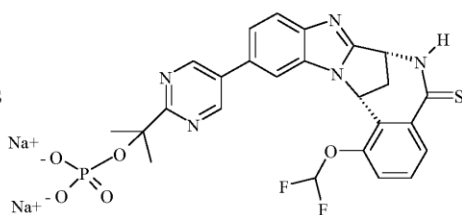
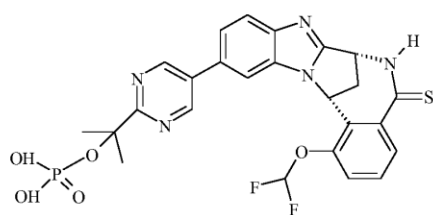
(IB)-(xii)

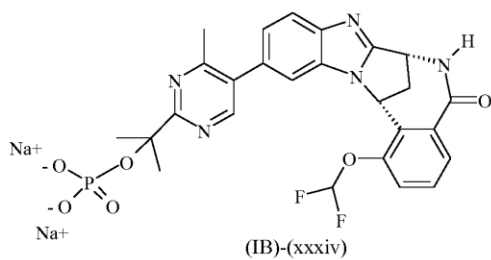
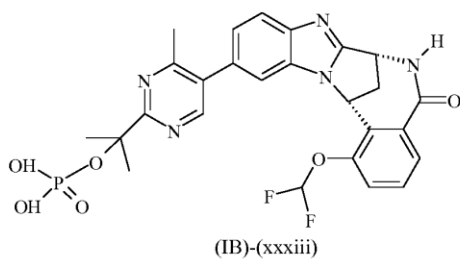
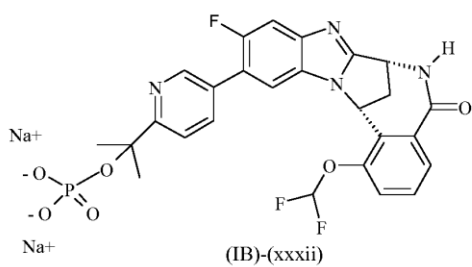
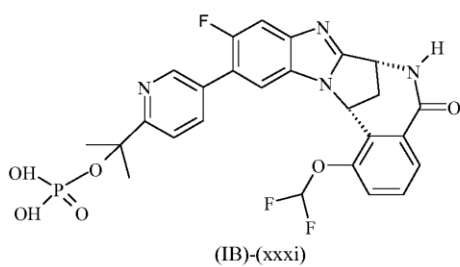
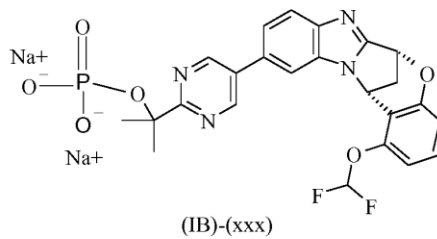
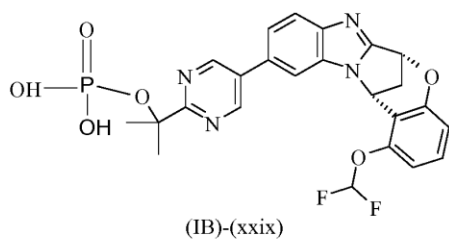
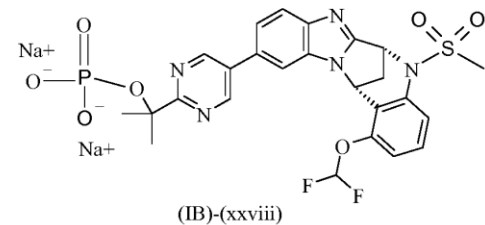
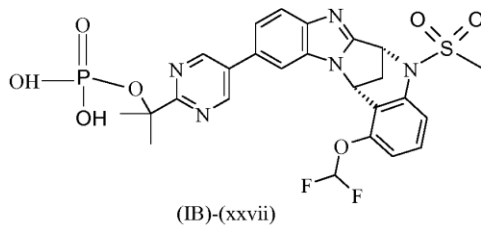
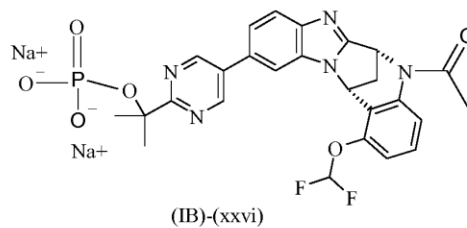
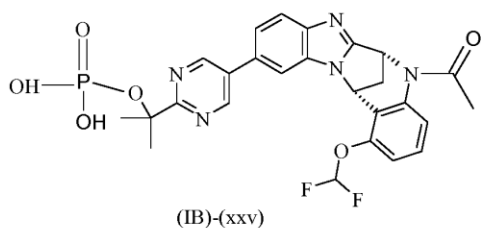


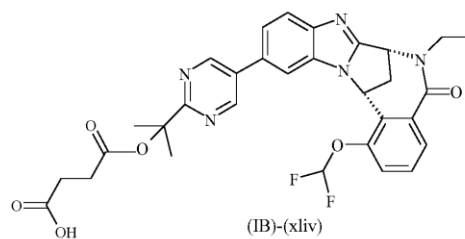
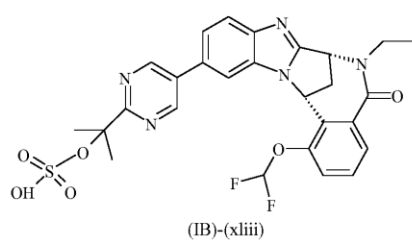
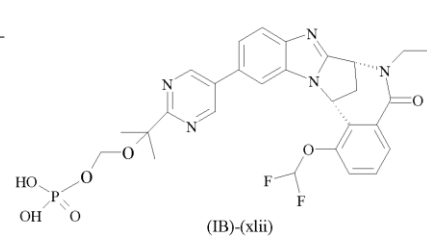
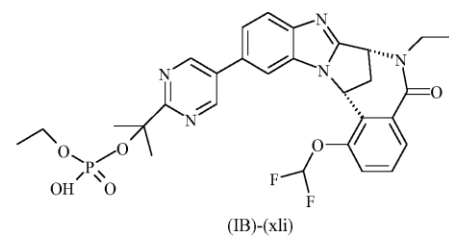
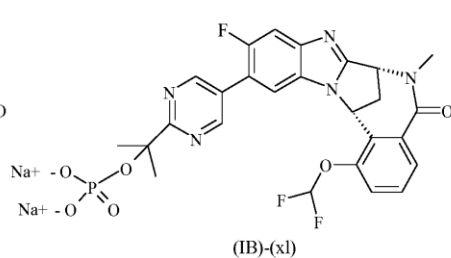
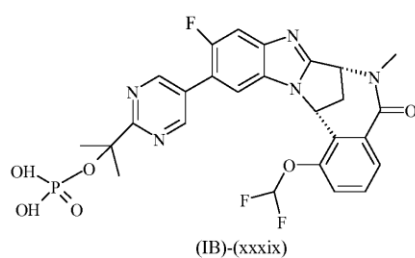
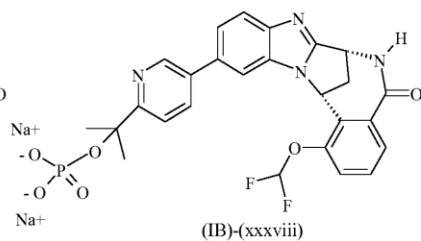
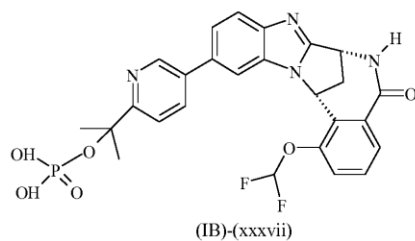
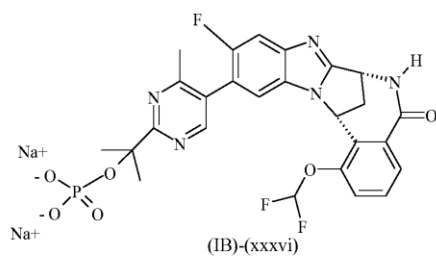
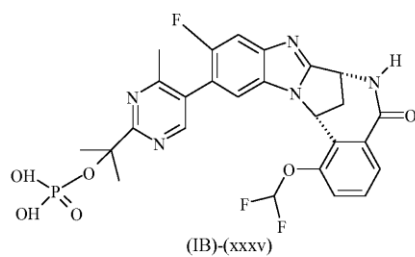
(IB)-(xiii)

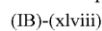


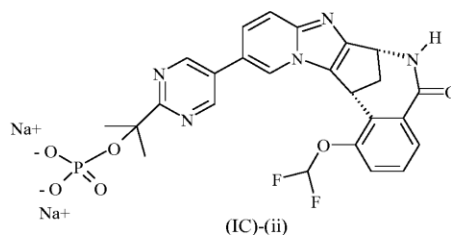
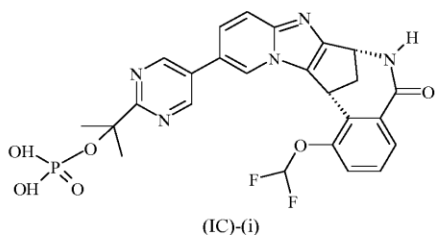
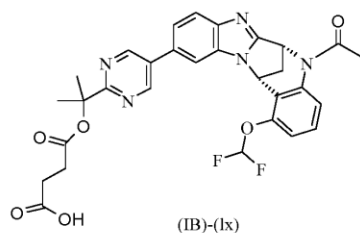
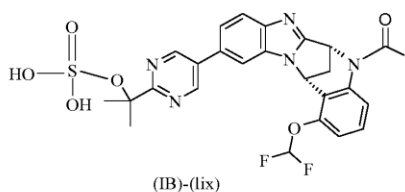
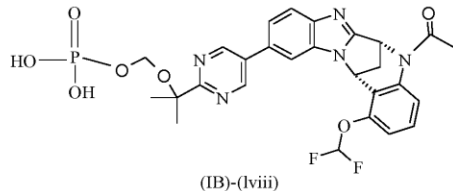
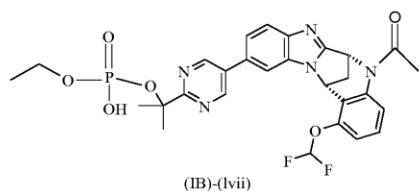
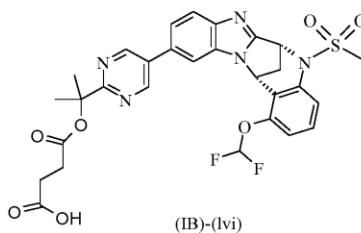
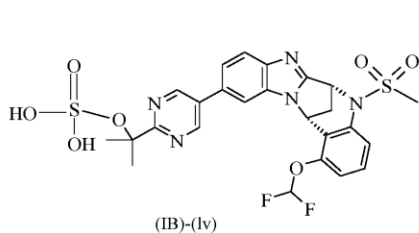
(IB)-(xiv)



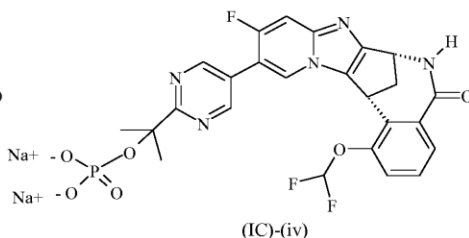
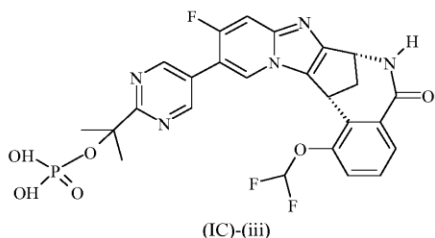








5



Якщо суміш продуктів одержана будь-яким зі способів, описаних вище для одержання сполук згідно з даним винаходом, бажаний продукт може бути виділений з неї на відповідній стадії звичайними способами, такими як препаративна HPLC; або колонкова хроматографія, використовуючи, наприклад, діоксид кремнію та/або оксид алюмінію разом із відповідною системою розчинників.

Якщо вищеописані способи одержання сполук згідно з даним винаходом дають суміші стереоізомерів, ці ізомери розділяти можуть бути розділені звичайними техніками. Зокрема, якщо бажано одержати конкретний енантіомер сполуки формули (I), він може бути одержаний із відповідної суміші енантіомерів, використовуючи будь-яку підходящу процедуру для розділення енантіомерів. Таким чином, наприклад, діастереомерні похідні, наприклад, солі, можуть бути одержані реакцією суміші енантіомерів формули (I), наприклад, рацемату, та відповідної хіральної сполуки, наприклад, хіральної основи. Потім, діастереомери можуть бути розділені будь-якими звичайними засобами, наприклад, кристалізацією, та виділені бажаний енантіомер, наприклад, шляхом обробки кислотою у випадку, коли діастереомер являє собою сіль. В іншому способі розділення рацемат формули (I) може бути виділений за допомогою хіральної HPLC.



Крім того, за необхідності, конкретний енантіомер може бути одержаний за допомогою відповідної хіральної проміжної сполуки в одному зі способів, описаних вище. Як альтернатива, конкретний енантіомер може бути одержаний виконанням енантіомер-специфічної ферментативної біотрансформації, наприклад, складноефірного гідролізу за допомогою естерази, а потім очищення лише енантіомерно чистої гідролізованої кислоти від складноефірного антиподу, що не прореагував. Хроматографію, перекристалізацію та інші звичайні процедури розділення також можуть бути використані для проміжних сполук або готових продуктів, де бажано одержати конкретний геометричний ізомер даного винаходу. Як альтернатива, небажаний енантіомер може бути рацемізований у бажаний енантіомер у присутності кислоти або основи згідно зі способами, що відомі фахівцю у даній галузі техніки, або згідно зі способами, описаними у супровідних прикладах.

Під час виконання вищезазначених синтетичних послідовностей може бути необхідним та/або бажаним захистити чутливі або реакційні групи на будь-яких молекулах, що розглядаються. Це може бути досягнуто за допомогою звичайних захисних груп, таких як описані в Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; та T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3<sup>rd</sup> edition, 1999. Захисні групи можуть бути видалені на будь-якій звичайній послідовній стадії за допомогою способів, що відомі у даній галузі техніки.

Сполуки згідно з даним винаходом сильно нейтралізують активність TNF $\alpha$  у комерційно доступних отриманих з HEK-293 репортерних лініях клітин, відомих як HEK-Blue™ CD40L. Це стабільна трансфектована лінія клітин HEK-293, що експресує SEAP (секретовану ембріональну лужну фосфатазу), під контролем мінімального промотора IFN $\beta$ , прип'явленого до п'ятиох сайтів зв'язування NF- $\kappa$ B. Секреція SEAP цими клітинами стимулюється TNF $\alpha$  залежним від концентрації чином. При тесті в біологічному аналізі HEK-293, що також називається у даному документі аналізом гена-репортера, сполуки за даним винаходом проявляли значення IC<sub>50</sub> 50 мкМ або менше, загалом 20 мкМ або менше, зазвичай 5 мкМ або менше, типово 1 мкМ або менше, відповідно 500 нМ або менше, ідеально 100 нМ або менше, та переважно 25 нМ або менше (фахівець оцінить, що менше значення IC<sub>50</sub> означає більш активну сполуку).

Деякі сполуки згідно з даним винаходом сильно інгібували зв'язування кон'югату флуоресценції з TNF $\alpha$  при випробуванні в аналізі поляризації флуоресценції, описаному в даному документі. Звичайно, що при випробуванні у даному тесті сполуки даного винаходу проявляли значення IC<sub>50</sub> 50 мкМ або менше, загалом 20 мкМ або менше, зазвичай 5 мкМ або менше, типово 1 мкМ або менше, відповідно 500 нМ або менше, ідеально 100 нМ або менше, та переважно 25 нМ або менше (як і раніше, фахівець оцінить, що менше значення IC<sub>50</sub> означає більш активну сполуку).

Сполуки з прикладів були випробуванні в одному або обох аналізах, описаних нижче.

Аналіз поляризації флуоресценції

Одержання сполуки (A)

1-(2,5-диметилбензил)-6-[4-(піперазин-1-ілметил)феніл]-2-(піридин-4-іл-метил)-1H-

бензімідазол - що називається у даному документі "сполука (A)" - може бути одержаний за допомогою процедури, описаної в прикладі 499 заявки WO 2013/186229; або за допомогою процедури, аналогічній їй.

Одержання кон'югату, що має флуоресценцію

Сполуку (A) (27,02 мг, 0,0538 ммоль) розчиняли в DMSO (2 мл). 5(-6)карбоксифлуоресцеїну сукциниміловий складний ефір (24,16 мг, 0,0510 ммоль) (номер в каталозі Invitrogen: C1311) розчиняли в DMSO (1 мл) для одержання яскраво жовтого розчину. Два розчини змішували при кімнатній температурі, суміш змінювала колір на червоний. Суміш перемішували при кімнатній температурі. Одразу після перемішування аліквоту у 20 мкл відбирали та розбавляли у суміші 80:20 АсОН:Н<sub>2</sub>О для аналізу за допомогою LC-MS на системі LC-MS 1200RR-6140. Хроматограма показала два близькі піки елювання при часі витримки 1,42 та 1,50 хвилин, обидва з масою (M+H)<sup>+</sup> = 860,8 а.о.м., що відповідає двом продуктам, утвореним із заміщеної у положеннях 5 та 6 карбоксифлуоресцеїнової групи. Додатковий пік при часі витримки 2,21 хвилин мав масу (M+H)<sup>+</sup> = 502,8 а.о.м., що відповідає сполуці (A). Не спостерігали жодного піку для 5(-6) карбоксифлуоресцеїну сукцинимілового складного ефіру, що не прореагував. Площі піків складали 22,0 %, 39,6 % та 31,4 % для трьох сигналів, вказуючи на 61,6 % конверсію у два ізомери бажаного кон'югату, що має флуоресценцію, у цей момент часу. Додаткові аліквоти у 20 мкл екстрагували через декілька годин, а потім після перемішування протягом ночі розбавляли, як зазначено вище, та піддавали аналізу за допомогою LC-MS. Конверсію у процентах визначали як 79,8 % та 88,6 %, відповідно, у ці моменти часу. Суміш очищували у системі препаративної HPLC з UV-детектором. Об'єднані очищені фракції сушили сублімацією

для видалення надлишку розчинника. Після сублімаційної сушки вилучали помаранчеву тверду речовину (23,3 мг), еквівалентну 0,027 ммоль кон'югату, що має флуоресценцію, що відповідає загальному виходу 53 % для реакції та очищення препаративною HPLC.

Інгібування зв'язування кон'югату, що має флуоресценцію, з TNF $\alpha$

5 Сполуки випробовували при 10 концентраціях, починаючи з 25 мкМ у кінцевій концентрації DMSO при аналізі 5 %, шляхом попереднього інкубування з TNF $\alpha$  протягом 60 хвилин при температурі навколишнього середовища в 20 мМ Tris, 150 мМ NaCl, 0,05 % Твін 20 перед додаванням кон'югату, що має флуоресценцію, та додатково інкубували протягом 20 годин при температурі навколишнього середовища. Кінцеві концентрації TNF $\alpha$  та кон'югату, що має флуоресценцію, становили 10 нМ та 10 нМ, відповідно, у загальному об'ємі для аналізу 25 мкл. Планшети зчитували на планшет-рідері, який може детектувати поляризацію флуоресценції (наприклад, планшет-рідері Analyst HT; або планшет-рідері Envision). Значення IC<sub>50</sub> розраховували за допомогою XLfit™ (логістичної моделі з 4 параметрами) в ActivityBase.

15 При випробуванні в аналізі поляризації флуоресценції сполуки супровідних прикладів, як було виявлено, проявляли значення IC<sub>50</sub> 50 мкМ або кращі.

При випробуванні в аналізі поляризації флуоресценції сполуки супровідних прикладів проявляли значення IC<sub>50</sub> загалом у діапазоні від приблизно 0,01 нМ до приблизно 50 мкМ, зазвичай у діапазоні від приблизно 0,01 нМ до приблизно 20 мкМ, типово у діапазоні від приблизно 0,01 нМ до приблизно 5 мкМ, відповідно у діапазоні від приблизно 0,01 нМ до приблизно 1 мкМ, ідеально у діапазоні від приблизно 0,01 нМ до приблизно 500 нМ, до речі, у діапазоні від приблизно 0,01 нМ до приблизно 100 нМ та переважно у діапазоні від приблизно 0,01 нМ до приблизно 25 нМ.

Аналіз гена-репортера

Інгібування викликаного TNF $\alpha$  активації NF- $\kappa$ B

25 Стимуляція клітин HEK-293 за допомогою TNF $\alpha$  призводить до активації напрямку NF- $\kappa$ B. Репортерну лінію клітин, що використовується для визначення активності TNF $\alpha$ , отримували від InvivoGen. HEK-Blue™ CD40L - стабільна трансфектована лінія клітин HEK-293, що експресує SEAP (секретовану ембріональну лужну фосфатазу), під контролем мінімального промотора IFN $\beta$ , приплавленого до п'ятьох NF- $\kappa$ B сайтів зв'язування. Секреція SEAP цими клітинами стимулюється TNF $\alpha$  дозозалежним чином з EC<sub>50</sub> 0,5 нг/мл для TNF $\alpha$  людини. Сполуки розводили з 10 мМ базових розчинів DMSO (кінцева концентрація для аналізу 0,3 % DMSO) для одержання кривої 3-кратного послідовного розчинення з 10 точками (від 30000 нМ до кінцевої концентрації 2 нМ, наприклад). Розведену сполуку попередньо інкубували з TNF $\alpha$  протягом 60 хвилин перед додаванням у 384-лунковий мікротитрувальний планшет та інкубували протягом 35 18 годин. Кінцева концентрація TNF $\alpha$  у планшеті для аналізу становила 0,5 нг/мл. Активність SEAP визначали у супернатанті за допомогою колориметричних субстратів QUANTI-Blue™ або середі для виявлення HEK-Blue™ (InvivoGen). Інгібування у процентах для розведеної сполуки розраховували між контролем з DMSO та максимальним інгібуванням (надлишком контрольної сполуки), та значення IC<sub>50</sub> розраховували за допомогою XLfit™ (логістична модель з 4 параметрами) в ActivityBase.

40 При випробуванні в аналізі гена-репортера всі сполуки супровідних прикладів, як було виявлено, проявляли значення IC<sub>50</sub> 50 мкМ або кращі.

45 При випробуванні в аналізі гена-репортера сполуки супровідних прикладів проявляли значення IC<sub>50</sub> загалом у діапазоні від приблизно 0,01 нМ до приблизно 50 мкМ, зазвичай у діапазоні від приблизно 0,01 нМ до приблизно 20 мкМ, типово у діапазоні від приблизно 0,01 нМ до приблизно 5 мкМ, зазвичай у діапазоні від приблизно 0,01 нМ до приблизно 1 мкМ, відповідно у діапазоні від приблизно 0,01 нМ до приблизно 500 нМ, ідеально у діапазоні від приблизно 0,01 нМ до приблизно 100 нМ і, до речі, у діапазоні від приблизно 0,01 нМ до приблизно 25 нМ.

50 Наступні приклади показують одержання сполук згідно з даним винаходом.

Приклади  
Абревіатури

DCM:	Дихлорметан	EtOAc:	Етилацетат
DMF:	N, N-диметилформамід	MeOH:	Метанол
DMSO:	Диметилсульфоксид	SiO <sub>2</sub> :	Діоксид кремнію
Et <sub>2</sub> O:	діетиловий ефір	год.:	Година
THF:	Тетрагідрофуран	AcOH:	Оцтова кислота
к.т.:	Кімнатна температура	bs.:	Широкий сінглет
M:	Маса		
Розсол:	Насичений водний розчин хлориду натрію		
HPLC:	Високоєфективна рідинна хроматографія		
LCMS:	Рідинна хроматографія - мас-спектрометрія		
ES+:	Електророзпилювальна позитивна іонізація		
TEA:	Триетиламін		
DIPEA:	N, N-діізопропілетиламін		
DIAD:	Діізопропіл(Е)-1,2-діазендикарбоксилат		
RT:	Час витримки		
TBAF:	Тетрабутиламонію фторид		
TLC:	Тонкошарова хроматографія		
MeCN:	Ацетонітрил		
DIBAL-H:	Діізобутилалюмінію гідрид		
TMSCN:	Триметилсилілціанід		
DEA:	Діетаноламін		
pTSA:	Моногідрат пара-толуолсульфонової кислоти		
TFA:	Трифтороцтова кислота		
DMA:	Диметилацетамід		
HATU:	N-[(диметиламіно)-1H-1,2,3-тріазоло-[4,5-b]піридин-1-ілметиле]-N-етилметанамінію гексафторфосфату N-оксид		
KHMDS:	Біс(триметилсиліл)амід калію		
COMU:	(1-ціано-2-етокси-2-оксоетиліденаміноокси)диметиламіноморфолінокарбенію гексафторфосфат		
PdCl <sub>2</sub> (dcbpp):	дихлор-біс(дициклогексилфосфіно)пропан]паладій(II)		
[Ir{dF(CF <sub>3</sub> )ppy} <sub>2</sub> (dtbpy)]PF <sub>6</sub>	[4,4'-біс(трет-бутил)-2,2'-біпіридин]біс[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-піридиніл]феніл]іридію(III) гексафторфосфат		

5 Аналітичні умови

Всі ЯМР одержували або при 300 МГц, або при 400 МГц.

Всі реакції, що включали чутливі до повітря або вологи реагенти, проводили в атмосфері азоту за допомогою сухих розчинників та скляної посуду.

Всі дані LCMS для сполук визначали за допомогою наступного способу:

10 Спосіб 1: Для проміжних сполук 1-7 та 15-17

Колонка Shimadzu 2010-YMC Triart C18, 4,6 × 50 мм, 3 мкм

Рухома фаза А: 10 мМ форміат амонію + 0,1 % аміаку + вода

Рухома фаза В: 5 % рухомої фази А+95 % MeCN+0,1 % аміаку

Градiєнтна програма (Швидкість потоку 1,4 мл/хв, температура колонки 40 °С):

15

Час	A%	B%
0,1	70	30
2,5	5	95
3,5	5	95
5,0	70	30
5,5	70	30

Спосіб 2: Для проміжних сполук 8 та 18

Колонка Shimadzu 2010-X-bridge C18 Waters 2,1 × 20 мм, 2,5 мкм

Рухома фаза А: 10 мМ форміат амонію + 0,1 % аміаку + вода

20

Рухома фаза В: 5 % рухомої фази А+95 % MeCN+0,1 % аміаку

Градiєнтна програма (швидкість потоку 1,0 мл/хв, температура колонки 40 °С):

Час	A%	B%
0,1	95	5
4,0	5	95
5,0	5	95
5,1	95	5
6,5	95	5

- Спосіб 3 для всіх аналітичних LCMS, що проводили при основних умовах: Основна LCMS:  
 Простий квадрупольний мас-спектрометр QDA Waters використовували для аналізу LC-MS.  
 Цей спектрометр обладнаний джерелом ESI та UPLC Acquity Classic з детектором на діодній матриці (210-400 нм).  
 Дані одержували при повному скануванні MS з m/z 50-1000 у позитивному режимі з кислотним елююванням.  
 Обернено-фазове розділення проводили при 45 °C на колонці Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм (2,1 × 50 мм) для основного елюювання.  
 Градієнтне елюювання проводили за допомогою наступного:  
 H<sub>2</sub>O/ACN/Форміат амонію (95/5/63 мг/л) + 50 мкл NH<sub>4</sub>OH (розчинник А)  
 ACN/H<sub>2</sub>O/Форміат амонію (95/5/63 мг/л) + 50 мкл NH<sub>4</sub>OH (розчинник В).  
 Кислотна градієнтна програма:  
 Швидкість потоку HPLC: від 0,6 мл/хв до 0,7 мл/хв,  
 об'єм вприску: 1 мкл  
 Повний потік у MS.

Час (хв)	A (%)	B (%)	Потік (мл/хв)
0	99	1	0,4
0,3	99	1	0,4
3,2	0	100	0,4
3,25	0	100	0,5
4	0	100	0,5
4,1	99	1	0,4
4,8	90	1	0,4

- Спосіб 4 для всіх аналітичних LCMS у кислотних умовах: Кислотна LCMS:  
 Простий квадрупольний мас-спектрометр QDA Waters використовували для аналізу LC-MS.  
 Цей спектрометр обладнаний джерелом ESI та UPLC Acquity Hclass з детектором на діодній матриці (210-400 нм).  
 Дані одержували при повному скануванні MS з m/z 50-1000 у позитивному режимі з кислотним елююванням. Обернено-фазове розділення проводили при 45 °C на колонці Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 мкм (2,1 × 50 мм) для кислотного елюювання.  
 Градієнтне елюювання проводили за допомогою наступного:  
 Вода (розчинник А)  
 Ацетонітрил (розчинник В)  
 Вода/ацетонітрил/мурашина кислота 0,5 % (розчинник С)  
 Кислотна градієнтна програма:  
 Швидкість потоку HPLC: від 0,6 мл/хв до 0,7 мл/хв, об'єм вприску: 1 мкл  
 Повний потік у MS.

Час (хв)	A (%)	B (%)	C (%)	Потік (мл/хв)
0	90	0	10	0,6
0,3	90	0	10	0,6
3,2	0	90	10	0,6
3,25	0	90	10	0,7
4	0	90	10	0,7
4,1	90	0	10	0,6
5,4	90	0	10	0,6

- Спосіб 5 для всіх прикладів:

Колонка Waters Acquity-SQD, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 × 50 мм, 1,7 мкм  
 Рухома фаза А: 10 мМ форміат амонію + 0,1 % аміаку  
 Рухома фаза В: 95 % MeCN+5 % H<sub>2</sub>O + 0,1 % аміаку  
 Градієнтна програма (швидкість потоку 1,0 мл/хв, температура колонки 40 °С):

5

Час	A%	B%
0,00	95	5
0,50	95	5
1,75	5	95
2,00	5	95
2,25	95	5

Фахівцю у даній галузі техніки буде ясно, що різний час витримки (RT) можна використовувати для LCMS, якщо використовують різні аналітичні умови.

Додаткові способи аналітичної HPLC

10

Спосіб 6

Колонка: Waters Atlantis dC18 (колонка 2,1 × 100 мм, 3 мкм)

Швидкість потоку: 0,6 мл/хв

Розчинник А: 0,1 % мурашина кислота / вода

Розчинник В: 0,1 % мурашина кислота / ацетонітрил

15

Об'єм вприску: 3 мкл

Температура колонки: 40 °С

Довжина хвилі УФ-детектування: 215 нм

Елюент: 0-5 хвилин постійний градієнт від 95 % розчинника А+5 % розчинника В до 100 % розчинника В; 5-5,4 хвилин 100 % розчинника В; 5,4-5,42 хвилин постійний градієнт від 100 % розчинника В до 95 % розчинника А+5 % розчинника В; 5,42-7,00 хвилин 95 % розчинника А+5 % розчинника В.

20

Спосіб 7

Колонка: Waters Atlantis dC18 (колонка 2,1 × 30 мм, 3 мкм)

Швидкість потоку: 1 мл/хв

25

Розчинник А: 0,1 % мурашина кислота / вода

Розчинник В: 0,1 % мурашина кислота / ацетонітрил

Об'єм вприску: 3 мкл

Довжина хвилі УФ-детектора: 215 нм

Елюент: 0-1,5 хвилин постійний градієнт від 95 % розчинника А+5 % розчинника В до 100 % розчинника В; 1,5-1,6 хвилин 100 % розчинника В; 1,60-1,61 хвилин постійний градієнт від 100 % розчинника В до 95 % розчинника А+5 % розчинника В; 1,61-2,00 хвилини 95 % розчинника А+5 % розчинника В.

30

Спосіб 8

Колонка: Phenomenex Gemini C18 (колонка 2,0 мм х 100 мм, 3 мкм)

35

Швидкість потоку: 0,5 мл/хв.

Розчинник А: 2 мМ бікарбонату амонію / вода

Розчинник В: ацетонітрил

Об'єм вприску: 3 мкл

Температура колонки: 50 °С

40

Довжина хвилі УФ-детектора: 215 нм

Елюент: 0-5,5 хвилин постійний градієнт від 95 % розчинника А+5 % розчинника В до 100 % розчинника В; 5,5-5,9 хвилин 100 % розчинника В; 5,90-5,92 хвилин постійний градієнт від 100 % розчинника В до 95 % розчинника А+5 % розчинника В.

Спосіб 9

45

Колонка: Phenomenex Gemini C18 (колонка 2,0 мм х 50 мм, 3 мкм)

Швидкість потоку: 1,0 мл/хв

Розчинник А: 2 мМ бікарбонату амонію / вода

Розчинник В: ацетонітрил

Об'єм вприску: 3 мкл

50

Температура колонки: 60 °С

Довжина хвилі УФ-детектора: 215 нм

Елюент: 0-1,8 хвилин постійний градієнт від 99 % розчинника А+1 % розчинника В до 100 % розчинника В; 1,8-2,1 хвилин 100 % розчинника В; 2,1-2,3 хвилин постійний градієнт від 100 % розчинника В до 99 % розчинника А+1 % розчинника В.

Спосіб 10

Колонка: Waters XSelect (C18, 50 × 2,1 мм, 3,5 мкм)

Потік: 0,8 мл/хв Температура колонки: 35 °C

Елюент А: 0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі

5 Елюент В: 0,1 % мурашиної кислота у воді

Лінійний градієнт: t=0 хв 5 % А, t=3,5 хв 98 % А, t=6 хв 98 % А

Детектування: DAD (220-320 нм)

Детектування: MSD (ESI позит./негат.) діапазон мас: 100-800

Спосіб 11

10 Колонка: Waters XSelect (C18, 30 × 2,1 мм, 3,5 мкм)

Потік: 1,0 мл/хв Температура колонки: 35 °C

Елюент А: 0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі

Елюент В: 0,1 % мурашиної кислота у воді

Лінійний градієнт: t=0 хв 5 % А, t=1,6 хв 98 % А, t=3 хв 98 % А

15 Детектування: DAD (220-320 нм)

Детектування: MSD (ESI позит./негат.) діапазон мас: 100-800

Спосіб 12

Колонка: Waters XSelect (C18, 30 × 2,1 мм, 3,5 мкм)

Потік: 1,0 мл/хв Температура колонки: 35 °C

20 Елюент А: 0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі

Елюент В: 0,1 % мурашиної кислоти у воді

Лінійний градієнт: t=0 хв 5 % А, t=1,6 хв 98 % А, t=4 хв 98 % А

Детектування: DAD (220-320 нм)

Детектування: MSD (ESI позит./негат.) діапазон мас: 100-800

25 Спосіб 13

Колонка: Waters XSelect (C18, 30 × 2,1 мм, 3,5 мкм)

Потік: 1,0 мл/хв Температура колонки: 35 °C

Елюент А: 0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі

Елюент В: 0,1 % мурашиної кислоти у воді

30 Лінійний градієнт: t=0 хв 5 % А, t=1,6 хв 98 % А, t=3 хв 98 % А

Детектування: DAD (220-320 нм)

Детектування: MSD (ESI позит./негат.) діапазон мас: 400-1600

Спосіб 14 для очищення прикладів 107-112

Колонка для напівпрепаративної ВЕРХ: Sunfire prep C18 5 мкм 10 × 150 мм

35 Ізократичне елюювання: 25 % розчинника А (вода/ацетонітрил/мурашина кислота (об./об./об.; 95/5/0,05)) та 75 % розчинника В (ацетонітрил/мурашина кислота (об./об.; 100/0,075))

Швидкість потоку: 7 мл/ хв.

Спосіб 15 для аналізу прикладів 107-112

40 Контроль РХМС проводили за допомогою потрійного квадрупольного мас-спектрометра QM Waters, зв'язаного з насосом для чотирьохкомпонентних сумішей HPLC Alliance Waters 2795. Обернено-фазове розділення проводять при 45 °C на колонці Waters Sunfire MS C18 5 мкм (4,6 × 15 мм) для кислотного елюювання.

Градiєнтне елюювання проводять водою (розчинник А), ацетонітрилом (розчинник В) та водою/ацетонітрилом/мурашиною кислотою (розчинник С об./об./об. 50/50/5).

45 рН розчину становить 3-4, таблиця градієнтів наведена нижче:

Час	А%	В%	С%	Потік
0	90	0	10	1,9
1,5	90	0	10	1,9
7,15	2	88	10	2,4
10,5	2	88	10	2,4
10,6	90	0	10	1,9
13	90	0	10	1,9

Спосіб 16:

50 Пристрій Waters UPLC-SQD; іонізація: електророзпилення у позитивному та/або негативному режимі (ES+/-); умови для хроматографії: колонка: Acquity CSH C18 1,7 мкм - 1 × 30 мм; розчинники: А: H<sub>2</sub>O (0,1 % мурашиної кислоти) В: CH<sub>3</sub>CN (0,1 % мурашиної кислоти);

температура колонки: 45 °C; швидкість потоку: 0,6 мл/хв; градієнт (2,0 хв): від 5 до 50 % В в 1,0 хв; 1,3 хв: 100 % В; 1,45 хв: 100 % В; 1,75 хв: 5 % В; час витримки = RT (хв).

Спосіб 17:

5 Пристрій Waters HPLC-ZQ; іонізація: електророзпилення у позитивному та/або негативному режимі (ES+/-); умови для хроматографії: колонка: XSelect CSH C18 3,5 мкм - 3,0 × 75 мм; розчинники: А: H<sub>2</sub>O (0,1 % мурашиної кислоти) В: CH<sub>3</sub>CN (0,1 % мурашиної кислоти); температура колонки: 60 °C; швидкість потоку: 0,8 мл/хв; градієнт (6,0 хв): 6 % В в 0,8 хв; від 6 % до 100 % В в 3,9 хв; 4,8 хв: 100 % В; 5,0 хв: 6 % В; 6,0 хв: 6 % В; час витримки = RT (хв).

Спосіб 18:

10 Пристрій Waters HPLC-ZQ; іонізація: електророзпилення у позитивному та/або негативному режимі (ES+/-); умови для хроматографії: колонка: XSelect CSH C18 3,5 мкм - 3,0 × 75 мм; розчинники: А: H<sub>2</sub>O (0,1 % мурашиної кислоти) В: CH<sub>3</sub>CN (0,1 % мурашиної кислоти); температура колонки: 60 °C; швидкість потоку: 1,0 мл/хв; градієнт (7,0 хв): 10 % В в 0,2 хв; від 10 до 100 % В в 4,3 хв; 4,85 хв: 100 % В; 6,5 хв: 10 % В; 7,0 хв: 10 % В; час витримки = RT (хв).

15 Спосіб 19:

Пристрій Waters UPLC-SQD; іонізація: електророзпилення у позитивному та/або негативному режимі (ES+/-); умови для хроматографії: колонка: Acquity CSH C18 1,7 мкм - 1 × 30 мм; розчинники: А: H<sub>2</sub>O (0,1 % мурашиної кислоти) В: CH<sub>3</sub>CN (0,1 % мурашиної кислоти); температура колонки: 45 °C; швидкість потоку: 0,6 мл/хв; градієнт (4,0 хв): 5 % В в 0,15 хв; 1,3 хв: від 5 до 100 % В у 3,15 хв; 3,45 хв: 100 % В; 3,85 хв: 5 % В; 4,00 хв: 5 % В; час витримки = RT (хв).

Спосіб 20:

25 Пристрій Waters UPLC-SQD; іонізація: електророзпилення у позитивному та/або негативному режимі (ES+/-); умови хроматографії: колонка: Acquity BEH C18 1,7 мкм - 2,1 × 50 мм; розчинники: А: H<sub>2</sub>O (0,1 % мурашиної кислоти) В: CH<sub>3</sub>CN (0,1 % мурашиної кислоти); температура колонки: 50 °C; швидкість потоку: 0,8 мл/хв; градієнт (2,5 хв): від 5 до 100 % В в 1,8 хв; 2,4 хв: 100 % В; 2,45 хв: від 100 % до 5 % В в 0,05 хв; час витримки = RT (хв).

Проміжна сполука 1

2-хлор-6-(дифторметокси)бензальдегід

30 У 2-хлор-6-гідроксибензальдегід (20 г, 128,2 ммоль) в MeCN (150 мл) додавали водний розчин гідроксиду калію (71,7 г, 1282 ммоль) у воді (50 мл) при 0 °C та реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хв. Діетил(бромдиформетил)фосфонат (36,4 мл, 205,1 ммоль) додавали при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. Після завершення реакції (що контролювали за допомогою TLC) реакційну суміш виливали в воду (500 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (1 л Х 2). Органічний шар промивали водою (500 мл), розсоллом (500 мл) та сушили над безводним сульфатом натрію. Органічний шар випаровували під пониженим тиском для виходу неочищеного продукту, який очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 5 % EtOAc в гексані), що давало названу сполуку (13,9 г, вихід 53 %) у вигляді жовтої олії.

40 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,46 (s, 1H), 7,49 (t, J 8,2 Гц, 1H), 7,37 (dd, J 8,1, 1,1 Гц, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,61 (t, 1H).

Проміжна сполука 2

N-[[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]метиле]-(-S)-2-метилпропан-2-сульфінамід

45 До розчину проміжної сполуки 1 (20 г, 97,08 ммоль) в сухому THF (100 мл) при 0 °C додавали (S)-(-)-трет-бутилсульфінамід (12,92 г, 106,79 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (61,73 г, 291,2 ммоль) та K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (50,6 г, 291,2 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 18 годин. Після завершення реакції (що контролювали за допомогою TLC) реакційну суміш відфільтровували крізь целіт та промивали етилацетатом (1 л). Органічний шар промивали водою (500 мл), розсоллом (500 мл) та сушили над безводним сульфатом натрію. Органічний шар випаровували під пониженим тиском та залишок очищували хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 10 % EtOAc в гексані) для одержання названої сполуки (20 г, вихід 87 %) у вигляді жовтої олії.

50 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 2H), 7,29-7,15 (m, 1H), 6,82-6,34 (m, 1H), 1,29 (s, 9H). LCMS (ES+) RT 2,73 хв, 309,90 (M+H)<sup>+</sup>

Проміжна сполука 3

Етил-(3R)-3-[(S)-трет-бутилсульфініламіно]-3-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]пропаноат

55 У даній процедурі використовували активований цинк та THF, висушений над комплексом натрієм та бензофенону. Активований цинк готували за допомогою наступної процедури: 150 г порошку цинку поглинали у 1 н HCl (500 мл), перемішували протягом 10 хв та декантували. Цинковий порошок додатково промивали водою (3 × 500 мл) та декантували. Порошок

додатково промивали ацетоном (3 × 500 мл), декантували та сушили під вакуумом для одержання 105 г активованого цинку.

У порошок активованого цинку (105 г, 1618 ммоль) в сухому THF (150 мл) додавали CuCl (19,2 г, 194 ммоль) і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали етилбромацетат (45 мл, 404 ммоль в THF 100 мл) по краплях. Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та додавали проміжну сполуку 2 (50 г, 161 ммоль в THF 100 мл). Реакційну суміш нагрівали до к.т. та перемішували протягом 3 годин. Після завершення реакції (що контролювали за допомогою TLC) реакційну суміш відфільтровували крізь целіт та промивали етилацетатом (700 мл). Органічний шар промивали 1 н лимонною кислотою (500 мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (500 мл), водою (500 мл) та розсолем (500 мл). Органічний шар виділяли, сушили над безводним сульфатом натрію та випаровували під пониженим тиском. Залишок очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 40 % EtOAc в гексані) для одержання названої сполуки (59 г, вихід 92 %) у вигляді жовтої олії.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29-7,21 (m, 2H), 7,05 (d, J 7,3 Гц, 1H), 6,82-6,34 (m, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,18-4,02 (m, 2H), 3,25 (dd, J 15,6, 7,5 Гц, 1H), 3,01 (dd, J 15,3, 7,5 Гц, 1H), 1,31-1,11 (m, 12H).

Проміжна сполука 4

Етил-(3R)-3-аміно-3-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]пропаноату гідрохлорид

До розчину проміжної сполуки 3 (32 г, 80,6 ммоль) у суміші ефіру: EtOH (75 мл, 2:1) додавали 4M HCl в 1,4-діоксані (70 мл) та реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 години. Після завершення реакції (що контролювали за допомогою TLC) реакційну суміш концентрували під пониженим тиском та залишок промивали діетиловим ефіром (500 мл) для одержання названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (22 г, вихід 93 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (d, J 6,2 Гц, 2H), 7,32-7,10 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,08 (q, J 7,0 Гц, 2H), 3,36 (dd, J 16,5, 7,0 Гц, 1H), 3,14 (dd, J 16,5, 7,8 Гц, 1H), 1,34 (t, J 7,1 Гц, 3H).

Проміжна сполука 5

Етил-(3R)-3-(5-бром-4-фтор-2-нітроаніліно)-3-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]пропаноат

До розчину проміжної сполуки 4 (5 г, 17,06 ммоль) у MeCN (50 мл) додавали карбонат калію (7,06 г, 51,18 ммоль) та 1-бром-2,5-дифтор-4-нітробензол (4,86 г, 20,47 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 16 годин. Після завершення реакції (що контролювали за допомогою TLC) реакційну суміш розводили етилацетатом (100 мл) та промивали водою (100 мл). Органічний шар виділяли, сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували під пониженим тиском. Залишок очищали хроматографією (SiCh, 20 % EtOAc у гексані) для одержання названої сполуки (6 г, вихід 69 %) у вигляді жовтої в'язкої рідини.

LCMS (ES+) RT 3,42 хв, 510,90/512,90/514,90 (M+H)<sup>+</sup>

Проміжна сполука 6

(3R)-3-(5-бром-4-фтор-2-нітроаніліно)-3-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]пропаналь

До розчину проміжної сполуки 5 (6 г, 11,7 ммоль) у THF (60 мл) при -78 °C додавали DIBAL-H (23 мл, 23,5 ммоль) по краплях. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при -78 °C. Після завершення реакції (що контролювали за допомогою TLC) реакційну суміш швидко охолоджували водним розчином хлориду амонію (200 мл). Реакційну суміш розводили етилацетатом (200 мл) та відфільтровували крізь целіт. Фільтрат промивали водою (200 мл) та органічний шар виділяли, сушили над сульфатом натрію та випаровували під пониженим тиском для одержання названої сполуки (3 г, вихід 57 %) у вигляді жовтої олії, яку використовували на наступній стадії без очищення.

Проміжна сполука 7

(4R)-4-(5-бром-4-фтор-2-нітроаніліно)-4-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-2-

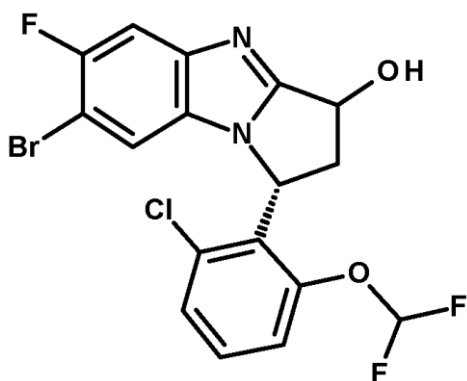
триметилсилілоксибутаннітрил

До розчину проміжної сполуки 6 (3 г, 6,42 ммоль) у DCM (50 мл) додавали ZnI<sub>2</sub> (0,2 г, 0,64 ммоль), TEA (0,09 мл, 0,64 ммоль) та TMSCN (1,6 мл, 12,84 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 3 годин. Після завершення реакції (що контролювали за допомогою TLC) реакційну суміш розводили водою (100 мл) та органічний шар виділяли. Органічний шар промивали водою (100 мл), розсолем (100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували під пониженим тиском для одержання названої сполуки (3,25 г неочищеного матеріалу), яку використовували на наступній стадії без очищення.

Проміжна сполука 8

(1R)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-3-ол





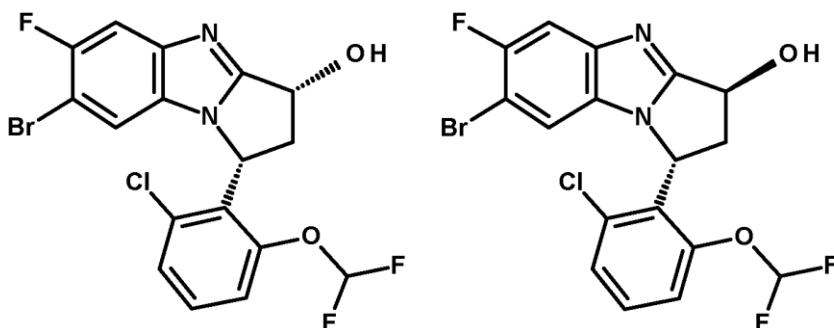
До розчину проміжної сполуки 7 (3 г, 5,3 ммоль) у EtOH (50 мл) додавали  $\text{SnCl}_2$  (5 г, 26,46 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 2 годин. Після завершення реакції (що контролювали за допомогою TLC) реакційну суміш швидко охолоджували водою (50 мл) та підвищували основність до pH 8 за допомогою 1 н KOH (100 мл). Реакційну суміш розводили етилацетатом (100 мл) та відфільтровували крізь целіт. Органічний шар промивали водою (100 мл), розсолем (100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували під пониженим тиском. Залишок очищали хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , 0-70 % EtOAc у гексані) для одержання названої сполуки (1,1 г, вихід 47 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (m, 1H), 7,49-7,30 (m, 2H), 7,04-6,67 (m, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,24-5,91 (m, 1H), 5,79-5,52 (m, 1H), 3,71-3,46 (m, 1H), 3,19 (m, 2H).

LCMS (ES+) RT 2,39 хв, 447,0/449,0/451,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Проміжні сполуки 9 та 10

(1R, 3R)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-3-ол та (1R, 3S)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-3-ол



Названі сполуки виділяли хіральним очищенням проміжної сполуки 8 (15 г) в умовах SFC (надкритична флюїдна хроматографія) на Chiralpak AD (розмір колонки: 50\*216 мм\*мм, потік 360 мл/хв, 300 мг/вприск/частота: 8,5 хвилин, 25 °C,  $\text{CO}_2$ +20 % MeOH). Хіральний аналіз проводили на Chiralpak AD-H (розмір колонки: 250\*4,6 мм, 5 мкм, потік 1 мл/хв при 30 °C за допомогою 80/20 гептану/етилацетату, що містить 0,1 % DEA). При аналітичних умовах перші елюйовані діастереоізомери (5,8 та 9,5 хвилин) являли собою суміш (1R, 3S) та (1R, 3R)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-3-олу.

(1S, 3R) та (1S, 3S)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-3-ол виділяли на 12,5 хвилині та 21,5 хвилині.

Суміш (1R, 3S) та (1R, 3R)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-3-олу розділяли хіральним розділенням за умов SFC на Chiralcel OD (розмір колонки: 50\*266 мм\*мм, потік 360 мл/хв, 80 мг/вприск/частота: 4 хвилин, 25 °C,  $\text{CO}_2$ +20 % MeOH). Хіральний аналіз проводили на Chiralpak AD-H (розмір колонки: 250\*4,6 мм, 5 мкм, потік 1 мл/хв при 30 °C за допомогою 70/30 гептану/етилацетату, що містить 0,1 % DEA). За аналітичних умов перший елюйований діастереоізомер (4,9 хвилини) являв собою транс-ізомер, (1R, 3S)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-

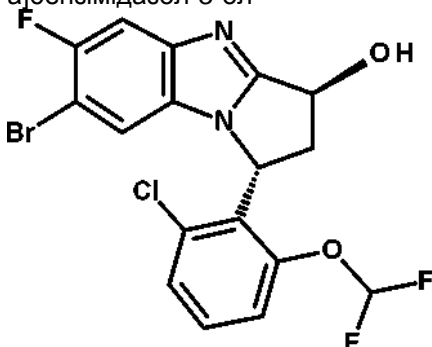
а]бензімідазол-3-ол. Об'єднані фракції випаровували для одержання проміжної сполуки 10 (12,7 г, 50 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (m, 3 H), 7,23 (d, J 8,0 Гц, 0,4H), 6,97 (m, 1,2 H), 6,85 (d, J 5,8 Гц, 0,4 H), 6,73 (t, J 72,3 Гц, 0,4 H), 6,41 (m, 1 H), 5,95 (dd, J 74,2, 70,8 Гц, 0,6 H), 5,71 (m, 0,6 H), 5,62 (d, J 7,4 Гц, 0,4 H), 3,22 (m, 2 H), у вигляді суміші ротамерів 6/4. Основна LCMS (ES<sup>+</sup>) 2,50 хв., 446,96/448,95/450,95 (M+H)<sup>+</sup>.

За аналітичних умов другий елюований діастереоізомер (6,6 хвилини) являв собою цис-ізомер, (1R, 3R)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-ол. Об'єднані фракції випаровували для одержання проміжної сполуки 9 (6,6 г, 26 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (d, J 8,5 Гц, 1 H), 7,31 (m, 1,8 H), 7,20 (m, 0,6 H), 7,08 (d, J 7,9 Гц, 0,6 H), 6,88 (d, J 5,5 Гц, 0,6 H), 6,74 (d, J 5,2 Гц, 0,4 H), 6,61 (t, J 72,5 Гц, 0,4H), 6,15 (t, J 72,0 Гц, 0,6H), 6,08 (m, 1H), 5,63 (m, 1H), 3,56 (m, 0,6H), 3,43 (m, 0,4H), 2,98 (m, 0,4H), 2,80 (m, 0,6H), у вигляді суміші ротамерів 6/4. Кислотна LCMS (ES<sup>+</sup>) 2,20 хв, 446,96/448,95/450,91 (M+H)<sup>+</sup>.

При умовах одержання порядок елювання змінювали.

Проміжна сполука 10

(1R, 3S)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-ол



Названу сполуку також може бути одержана за допомогою наступної процедури: проміжну сполуку 9 (3,65 г, 8,146 ммоль, 1 екв.) та трифенілфосфін (2,62 г, 9,775 ммоль, 1,2 екв.) розчиняли в 8 мл сухого THF в інертній атмосфері азоту. Оцтову кислоту (513 мкл, 8,960 ммоль, 1,1 екв.) додавали та суміш охолоджували до 0 °C. Розчин DIAD (2,42 мл, 12,220 ммоль, 1,5 екв.) в 8 мл сухого THF додавали по краплях. Реакційну суміш повільно нагрівали до к.т., і реакція продовжувалась протягом 2 годин при цій температурі. 20 мл етилацетату додавали в реакційну суміш перед промиванням 3 × 10 мл насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 5 % MeOH в DCM), що давало 4,8 г (вихід 94 %) інвертованої ацетатної проміжної сполуки, яку використовували безпосередньо на наступній стадії. [(1R, 3S)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іл]ацетат (4,8 г, 9,800 ммоль, 1 екв.) розчиняли в 48 мл метанолу. Карбонат калію (1,4 г, 9,800 ммоль, 1 екв.) додавали, і реакція продовжувалась протягом 1 години при к.т. Реакційну суміш випаровували та залишок поглинали етилацетатом (50 мл) та воді (20 мл). Органічний шар промивали водою (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання 4,7 г неочищеної названої сполуки у вигляді слабо-бежевої твердої речовини.

Проміжна сполука 11

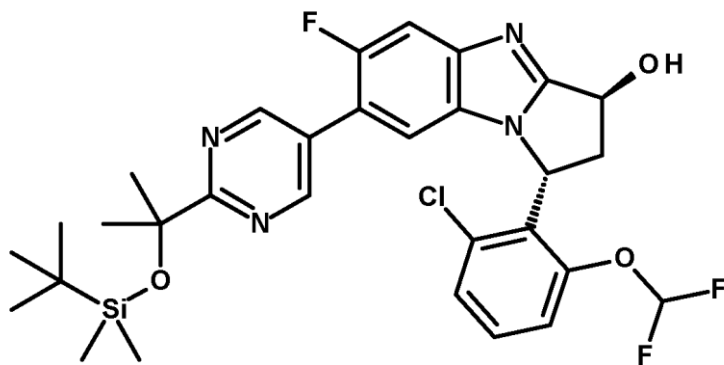
Трет-бутилдиметил-[1-метил-1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]етокси]силан

2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-5-борної кислоти пінаколовий складний ефір (10 г, 37,8601 ммоль), трет-бутилдиметилхлорсилан (11,76 г, 75,72 ммоль) та імідазол (7,890 г, 115,89 ммоль) розчиняли в безводному DMF (150 мл). Реакційну суміш перемішували при 85 °C протягом 4 днів. EtOAc (100 мл) та воду (250 мл) додавали, водний шар екстрагували за допомогою 3 × 20 мл EtOAc, потім об'єднані органічні шари промивали розсолон (3 × 20 мл) та сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-100 % EtOAc в гептані) для одержання названої сполуки у вигляді прозорої олії (12,0 г, 83,76 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04 (s, 2 H), 1,70 (s, 6 H), 1,40 (s, 12 H), 0,94 (s, 9 H), 0,01 (s, 6 H). Кислотна LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 3,04 хв, 297,20 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 12

(1R, 3S)-7-[2-[1-[трет-бутил(диметил)силілокси-1-метилетилпіримідин-5-іл]-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-ол



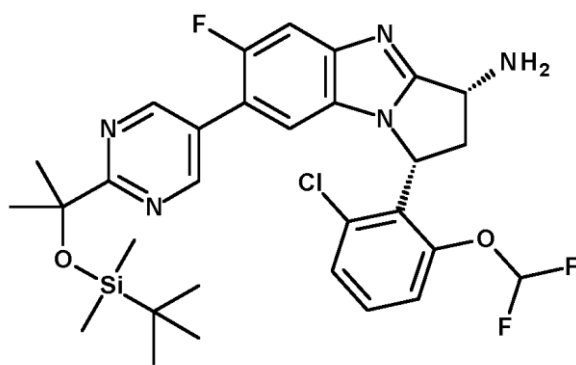
Проміжну сполуку 10 (5,12 г, 11,44 ммоль, ), проміжну сполуку 11 (5,19 г, 13,73 ммоль) та карбонат цезію (5,59 г, 17,16 ммоль, 1,5 екв.) поміщали у пробірку та заповнювали аргоном. Дегазований 1,4-діоксан (41,2 мл, 3,6 мл/ммоль) та дегазовану воду (4,1 мл, 0,36 25 мл/ммоль) додавали та одержану суспензію перемішували при к.т. протягом 5 хвилин перед додаванням [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (418,7 мг, 0,572 ммоль, 0,05 екв.). Реакційну суміш поміщали на попередньо нагріту плитку для перемішування при 90 °С та перемішували при цій температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до к.т. перед додаванням 50 мл етилацетату та 50 мл води. Водний шар екстрагували за допомогою 3 × 20 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском.

Неочищений матеріал очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 30-100 % EtOAc у гептані) для одержання названої сполуки (3,8 г, вихід 53 %).

Основна LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 3,54 хв., 619,20/621,16 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 13

(1R, 3R)-7-[2-[1-[трет-бутил(диметилсилілокси-1-метилетилпіримідин-5-іл-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-піролол], 2-а]бензімідазол-3-амін



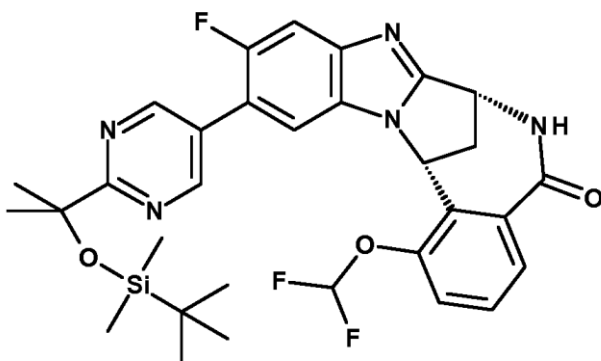
Проміжну сполуку 12 (3,369 г, 5,441 ммоль) суспендували в 11 мл сухого толуолу. При 0 °С дифенілфосфорилазид (1,58 мл, 7,071 ммоль) додавали, а потім додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,139 мл, 7,616 ммоль). Реакційній суміші дозволяли досягти к.т. та перемішували при цій температурі протягом 2 годин, потім нагрівали при 50 °С протягом 18 годин.

Реакційну суміш розводили 100 мл води та 100 мл етилацетату. Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали послідовно 20 мл насиченого розчину NH<sub>4</sub>Cl та 20 мл насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували під вакуумом.

Неочищену азидну проміжну сполуку розчиняли в розчині тетрагідрофурану (50 мл, 10 мл / ммоль) та води (5 мл, 1 мл / ммоль) перед додаванням 1 М розчину триметилфосфіну в толуолі (11 мл, 11 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 2 годин. Розчинники випаровували та залишок очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 5-8 % MeOH в DCM) для одержання названої сполуки (2,8 г, вихід 83 %).

Основна LCMS (ES<sup>+</sup>) RT=3,52 хв., 618,20/620,20 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 14  
(7R, 4R)-11-[2-(2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-10-фтор-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он



5

Проміжну сполуку 13 (2,78 г, 4,50 ммоль, 1 екв.), карбонат натрію (2,38 г, 22,5 ммоль, 5 екв.) та дихлорбіс(дициклогексилфосфіно)пропан]паладій(II) [Pd-133 від Johnson Matthey] (552 мг, 0,899 ммоль, 0,2 екв.) розчиняли/суспендували в дегазованому (азотом) 1,4-діоксані (54 мл, 12 мл/ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом ночі при 150 °С в атмосфері газоподібного СО. Реакційну суміш відфільтровували крізь целіт, який був ретельно промитий етанолом. Розчинники випаровували, а залишок очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 80-100 % EtOAc в гептані), що давало названу сполуку (1,39 г, вихід 50 %).

Основна LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 3,47 хв., 610,25/611,25 (M+H)<sup>+</sup>

Проміжна сполука 15

Етил-(3R)-3-(5-бром-2-нітроаніліно)-3-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]пропаноат

Проміжну сполуку 15 одержували за допомогою такої ж процедури, яка описана для одержання проміжної сполуки 5, з проміжної сполуки 4 (9,3 г, 28,3 ммоль) та 4-бром-2-фтор-нітробензолу (7,4 г, 34 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80 °С та очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 10 % EtOAc в гексані). Проміжну сполуку 15 одержували у вигляді жовтої олії (12,5 г, вихід 90 %).

LCMS (ES<sup>+</sup>) 495 (M+H)<sup>+</sup>

Проміжна сполука 16

(3R)-3-(5-бром-2-нітроаніліно)-3-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]пропаналь

Проміжну сполуку 16 одержували з проміжної сполуки 15 (12,5 г, 25,4 ммоль) за допомогою такої ж процедури, яка описана для одержання проміжної сполуки 6. Після одержання, неочищену проміжну сполуку 16 очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 15 % EtOAc в гексані), що давало проміжну сполуку 16 (9 г, вихід 80 %) у вигляді жовтої олії.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,80 (d, J 1,3 Гц, 1H), 8,78 (d, J 9,0 Гц, 1H), 7,99 (d, J 9,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J 3,2 Гц, 2H), 7,21-7,08 (m, 1H), 6,81-6,66 (m, 2H), 5,93 (m, 1H), 3,56-3,38 (m, 2H), 3,12 (dd, J 17,9, 5,2 Гц, 1H).

Проміжна сполука 17

(4R)-4-(5-бром-2-нітроаніліно)-4-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-2-

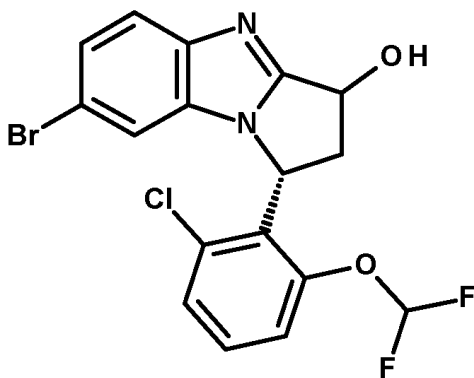
триметилсилілоксибутаннітрил

Проміжну сполуку 17 одержували з проміжної сполуки 16 (9 г, 20 ммоль) за допомогою такої ж процедури, яка описана для одержання проміжної сполуки 7. Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 2 годин. Після завершення реакції (що контролювали за допомогою TLC) додавали воду (200 мл) та екстрагували за допомогою DCM (500 мл). Після випаровування органічного шару неочищений продукт, що був одержаний у вигляді жовтої олії (9 г), використовували безпосередньо на наступній стадії без будь-якого очищення.

Проміжна сполука 18

(1R)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-3-

ол

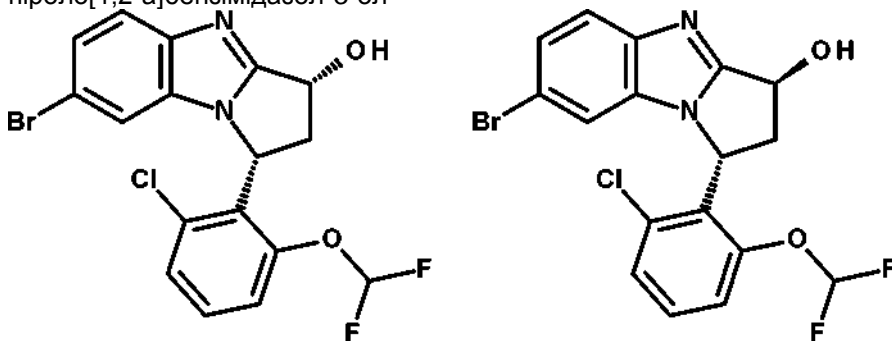


Проміжну сполуку 18 одержували з проміжної сполуки 17 (9 г, 16,4 ммоль) за допомогою такої ж процедури, яка описана для одержання проміжної сполуки 8. Неочищений продукт очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 60 % EtOAc в гексані), потім перетирали з гексаном:етилацетатом для виходу названої сполуки (3 г, вихід 43 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS(ES<sup>+</sup>) 431(M+H)<sup>+</sup>

Проміжні сполуки 19 та 20

(1R, 3R)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-ол та (1R, 3S)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-ол



Названі сполуки виділяли хіральним очищенням проміжної сполуки 18 (12,5 г) шляхом 2 послідовних хіральних розділень.

Перше хіральне розділення:

При умовах SFC на Chiralcel OD (розмір колонки: 50\*266 мм\*мм, потік 360 мл/хв, 20 мг/вприск/частота: 4 хвилини, 25 °C, CO<sub>2</sub>+20 % MeOH). Хіральний аналіз проводили на Chiralcel OD-H (розмір колонки: 250\*4,6 мм, потік 1 мл/хв при 30 °C за допомогою 100 % метанолу, що містить 0,1 % DEA). За аналітичних умов перший елюований діастереоізомер (3,9 хвилини) являв собою або (1S, 3R), або (1S, 3S)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-ол. Другі елюовані діастереоізомери (4,7 хвилини) являли собою суміш (1R, 3S) разом або з (1S, 3R), або (1S, 3S)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-олом, а третій елюований діастереоізомер (5,4 хвилини) являв собою (1R, 3R)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-ол. Об'єднані фракції третього елюованого діастереоізомера випаровували для одержання проміжної сполуки 19 (3,63 г, 29 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,57 (m, 2,3 H), 7,45 (m, 0,8 H), 7,35 (d, J 8,0 Гц, 0,6 H), 7,26 (m, 1 H), 7,17 (m, 0,3 H), 6,83 (t, J 72,5 Гц, 1 H), 6,69 (bs, 1 H), 6,15 (m, 1 H), 6,07 (m, 1 H), 5,38 (m, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 2,67 (m, 1 H) у вигляді суміші ротамерів 7/3. Кислотна LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 4,31 хв., 429,10/431,08/433,05 (M+H)<sup>+</sup>.

Друге хіральне розділення:

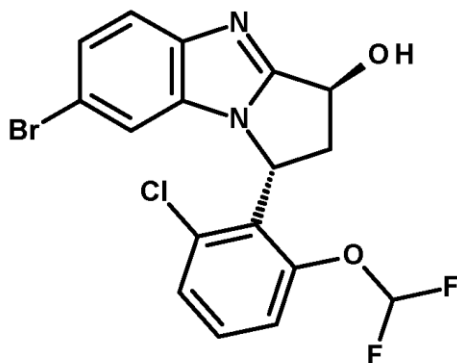
При умовах SFC на Whelco 01 (R, R) (розмір колонки: 50\*227 мм\*мм, потік 360 мл/хв, 690мг/вприск/частота: 5,5 хвилини, 25 °C, CO<sub>2</sub>+20 % EtOH). Хіральний аналіз проводили на Chiralcel OD-H (розмір колонки: 250\*4,6 мм, потік 1 мл/хв при 30 °C за допомогою 50/50 гептану/ізопропілового спирту, що містить 0,1 % DEA).

За аналітичних умов перший елюований діастереоізомер (4,1 хвилини) являв собою або (1S, 3R), або (1S, 3S)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-ол.

За аналітичних умов другий елюований діастереомер (5,9 хвилин) являв собою транс-ізомер, (1R, 3S)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-3-ол. Об'єднані фракції випаровували для одержання проміжної сполуки 20 (4,46 г, 36 %).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO)  $\delta$  7,55 (m, 3,4 H), 7,31 (m, 1,4 H), 7,12 (d, J 7,8 Гц, 0,6 H), 7,03 (t, J 73,0 Гц, 0,6 H), 6,89 (s, 0,6 H), 6,81 (s, 0,4 H), 6,32 (dd, J 8,4, 5,9 Гц, 1 H), 6,10 (d, J 6,6 Гц, 1 H), 5,32 (m, 0,6 H), 5,26 (t, J 6,9 Гц, 0,4 H), 3,13 (m, 1 H), 2,93 (m, 1 H), у вигляді суміші ротамерів 6/4. Кислотна LCMS ( $\text{ES}^+$ ) RT 4,40 хв., 429,05/431,08/433,05 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

При умовах одержання порядок елювання змінювали.

Проміжна сполука 20



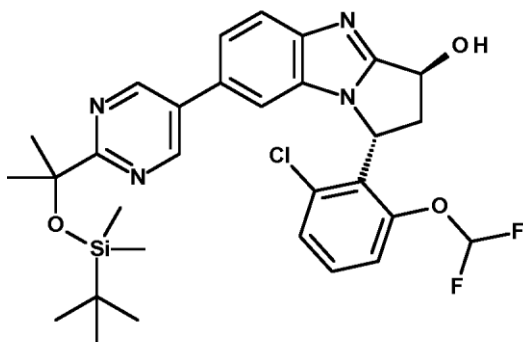
(1R, 3S)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-3-ол

Названу сполуку одержували такою ж саме процедурою, як і для одержання проміжної сполуки 10, виходячи з проміжної сполуки 19 (3,63 г, 8,450 ммоль), трифенілфосфіну (2,66 г, 10,14 ммоль), та оцтової кислоти (0,5 мл, 9,295 ммоль) THF (34 мл), DIAD (2,62 мл, 12,67 ммоль) в 5 мл сухого THF, що давало 3,6 г (91 %) інвертованої ацетатної проміжної сполуки, яку використовували безпосередньо на наступній стадії. Використовуючі наступні умови, [(1R, 3S)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-3-іл]ацетат (4,0 г, 8,480 ммоль) розчиняли в 40 мл метанолу. Карбонат калію (1,1 г, 8,48 ммоль, 1 екв.) додавали та реакцію продовжували протягом 1 години при к.т. Метанол випаровували та залишок поглинали етилацетатом (50 мл) та водою (20 мл). Органічний шар промивали водою (2 × 20 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання 4,9 г неочищеної названої сполуки у вигляді коричневої олії та застосовували без подальшого очищення.

Основна LCMS ( $\text{ES}^+$ ) RT 2,46 хв., 428,94 / 430,96/433,16 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Проміжна сполука 21

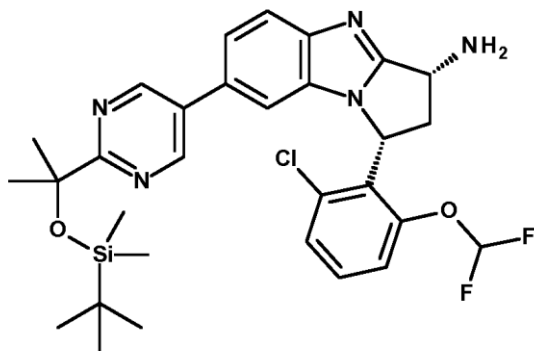
(1R, 3S)-7-[2-[1-[трет-бутил(диметил)силілокси-1-метилетилпіримідин-5-іл]-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-3-ол]



Проміжна сполука 20 (4,46 г, 10,38 ммоль), проміжна сполука 11 (3,92 г, 10,38 ммоль) одержували, дотримуючись протоколу, описаного для проміжної сполуки 12, використовуючи карбонат цезію (5,07 г, 15,57 ммоль), 1,4-діоксан (37,1 мл, 3,6 мл/ммоль), воду (3,7 мл, 0,36 мл/ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (379,8 мг, 0,5191 ммоль, 0,05 екв.). Неочищений матеріал очищали хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , 30-100 % EtOAc у гексані) для виходу названої сполуки (5,7 г, вихід 92 %).

Кислотна LCMS ( $\text{ES}^+$ ) RT 3,64 хв., 601,29 / 603,21 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

Проміжна сполука 22  
(1R, 3R)-7-[2-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-метилетил]піримідин-5-іл]-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-3-амін



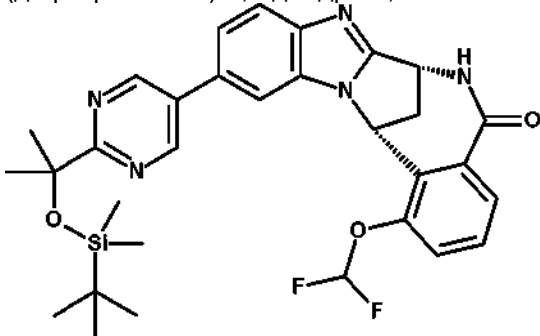
Проміжну сполуку 22 одержували з проміжної сполуки 21, дотримуючись протоколу, описаного для проміжної сполуки 13, використовуючи толуол (34 мл), дифенілфосфорилазид (5,0 мл, 24,22 ммоль), 1,8-діазабікло[5.4.0]ундец-7-ен (3,62 мл, 24,22 ммоль) для першої стадії та тетрагідрофуран (172 мл), воду (17 мл), 1 М розчин триметилфосфіну в толуолі (34,6 мл, 20,8 ммоль) для другої стадії.

Неочищений залишок очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-5 % MeOH в DCM, 1 % NH<sub>4</sub>) для одержання названої сполуки (7 г, вихід 61 %).

Основна LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 3,49 хв., 600,25 / 602,25 (M+H)<sup>+</sup>

Проміжна сполука 23

(7R, 14R)-11-[2-(2-{трет-бутил(диметил)силіл}пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он



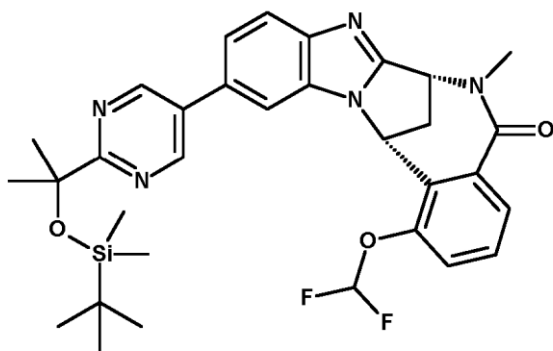
Проміжну сполуку 23 одержували з проміжної сполуки 22 (7,00 г, 7,931 ммоль), дотримуючись протоколу, описаного для проміжної сполуки 14, використовуючи карбонат натрію (6,181 г, 58,31 ммоль), дихлор біс(дициклогексилфосфіно)пропан]паладій(II) [Pd-133 від Johnson Matthey] (1,43 г, 0,254 ммоль), 1,4-діоксан (95 мл, 12 мл / ммоль) та газоподібний СО під тиском 5 атмосфер.

Неочищений матеріал очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 50-100 % EtOAc у гептані) для одержання названої сполуки (3,2 г, вихід 62 %) у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,23 (d, J 6,8 Гц, 1 H), 9,16 (s, 2 H), 8,32 (dd, J 5,9, 3,5 Гц, 1 H), 7,88 (dd, J 51,9, 43,2 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,71 (dd, J 8,3, 1,8 Гц, 1 H), 7,60 (m, 3 H), 6,47 (d, J 7,1 Гц, 1 H), 4,99 (t, J 6,8 Гц, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 2,85 (d, J 13,4 Гц, 1 H), 1,76 (s, 6 H), 0,95 (s, 9 H), 0,01 (s, 6 H). Основна LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 3,43 хв., 59227 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 24

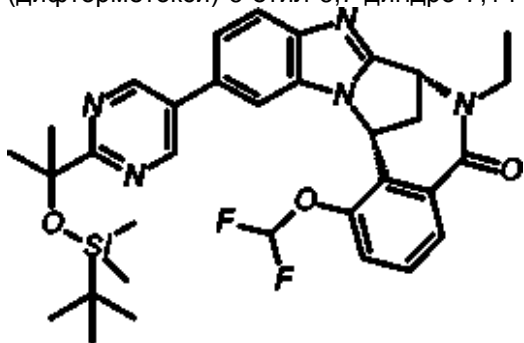
(7R, 14R)-11-[2-(2-{трет-бутил(диметил)силіл}пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-6-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он



Проміжну сполуку 23 (1,0 г, 1,690 ммоль) розчиняли в сухому THF (10 мл/г) та додавали йодат тетрабутиламонію (0,250 г, 0,676 ммоль). При 0 °С додавали гідрід натрію (60 % в мінеральній олії) (0,081 г, 2,028 ммоль) та реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 35 хвилин. Додавали йодметан (0,727 г, 5,070 ммоль) та реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 18 годин. Дистильовану воду (200 мл) додавали, суміш екстрагували етилацетатом (3 × 150 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 50-100 % EtOAc в гептані) для одержання названої сполуки (0,868 г, вихід 85 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,95 (s, 2 H), 8,54 (d, 8,2 Гц, 1 H), 7,93 (d, J 8,5 Гц, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,59 (d, J 8,5 Гц, 1 H), 7,49 (t, J 8,2 Гц, 1 H), 7,37 (d, J 8,2 Гц, 1 H), 6,89 (t, J 72,5 Гц, 1 H), 6,42 (d, J 6,9 Гц, 1 H), 5,30 (d, J 6,7 Гц, 1 H), 3,63 (m, 4 H), 2,99 (d, J 13,6 Гц, 1 H), 1,75 (s, 6 H), 0,92 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H). Основна LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 3,51 хв., 606,25 (M+H)<sup>+</sup>

Проміжна сполука 25  
(7R, 14R)-11-[2-(2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-6-етил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

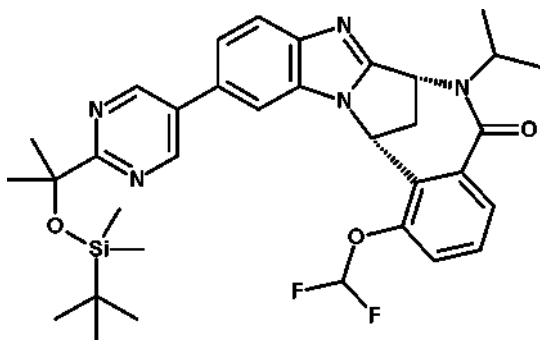


Проміжну сполуку 23 (0,075 г, 0,127 ммоль, 1 екв.) розчиняли в сухому THF (10 мл). При 0 °С додавали гідрід натрію (60 % в мінеральній олії) (0,008 г, 0,190 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при 65 °С протягом 2,5 годин, а потім дозволяли досягти к.т. та додавали йодетан (0,059 г, 0,380 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при к.т. протягом 60 годин. Додатковий йодетан (50 мкл) додавали та реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 2 годин. Дистильовану воду (20 мл) додавали, суміш екстрагували за допомогою 3 × 20 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 50-100 % EtOAc в гептані) для одержання названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,069 г, вихід 88 %).

Основна LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 2,24 хв. 506,23 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 26  
(7R, 14R)-11-[2-(2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-6-(пропан-2-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он



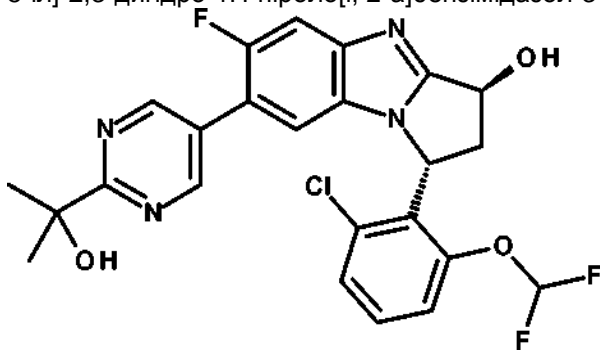


Розчин проміжної сполуки 23 (25 мг, 0,0423 ммоль), гідроксиду калію (2,85 мг, 0,0507 ммоль), броміду тетрабутиламонію (12,26 мг, 0,0380 ммоль) та 2-йодпропану (14,36 мг, 0,0845 ммоль) в сухому THF (0,8 мл) перемішували при к.т. протягом 24 годин. Реакційну суміш швидко охолоджували водою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували до сухості для одержання названої сполуки (10 мг), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Основна LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 3,60 хв. 534,30 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 27

(1R, 3S)-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-7-[2-(1-гідрокси-1-метил-етил)піримідин-5-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-3-ол

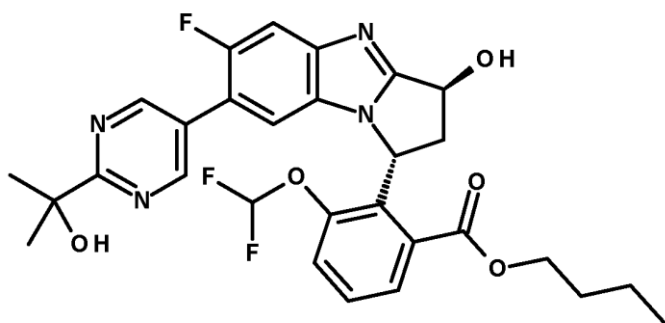


Проміжну сполуку 27 одержували з проміжної сполуки 20 (4,61 г, 10,30 ммоль), дотримуючись протоколу, описаного для проміжної сполуки 12, використовуючи 2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]пропан-2-ол (3,00 г, 11,330 ммоль), карбонат цезію (5,03 г, 15,450 ммоль), 1,4-діоксан (37,1 мл), воду (3,7 мл), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (376,8 мг, 0,5150 ммоль). Неочищений матеріал очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 30-100 % EtOAc в гептані) для одержання названої сполуки (3,6 г, 69 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,77 (s, 1,2 H), 8,73 (s, 0,8 H), 7,59 (d, J=11,0 Гц, 1 H), 7,37 (m, 2,8 H), 7,23 (m, 0,6 H), 6,99 (d, J=8,2 Гц, 0,6 H), 6,84 (d, J=6,5 Гц, 0,6 H), 6,74 (t, J=72,5 Гц, 0,6 H), 6,70 (d, J=6,5 Гц, 0,4 H), 6,51 (m, 1 H), 6,02 (dd, J<sub>1</sub>=74,0 Гц, J<sub>2</sub>=71,0 Гц, 0,4 H), 5,77 (dd, J<sub>1</sub>=7,8 Гц, J<sub>2</sub>=3,3 Гц, 0,6 H), 5,68 (d, J=7,1 Гц, 0,4 H), 4,60 (bs, 1 H), 3,27 (m, 2 H), 1,64 (s, 3,60 H), 1,62 (s, 2,40). Кислотна LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 1,91 хв. 505,15 / 507,15 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 28

Бутил-3-(дифторметокси)-2-[(1R, 3S)-6-фтор-3-гідрокси-7-[2-(1-гідрокси-1-метил-етил)піримідин-5-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-1-іл]бензоат

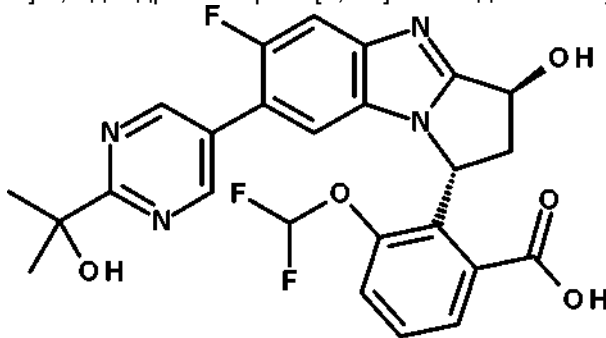


Розчин проміжної сполуки 27 (900 мг, 1,783 ммоль), карбонату натрію (944 мг, 8,913 ммоль), дихлор[бис(дициклогексилфосфіно)пропан]паладію(II) (54,7 мг, 0,08913 ммоль) у 10 мл 1-бутанолу нагрівали протягом 16 годин при 150 °С в газоподібном СО під тиском 4 атм. Реакційну суміш концентрували під вакуумом, залишок поглинали 50 мл етилацетату та промивали за допомогою 3 × 20 мл NaOH 0,1М. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 80 % EtOAc в гексані), для одержання названої сполуки (490 мг, вихід 48,2 %).

Кислотна LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 2,66 хв. 571,25 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 29

3-(дифторметокси)-2-[(1R, 3S)-6-фтор-3-гідрокси-7-[2-(1-гідрокси-1-метил-етил)піримідин-5-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-1-іл]бензойна кислота

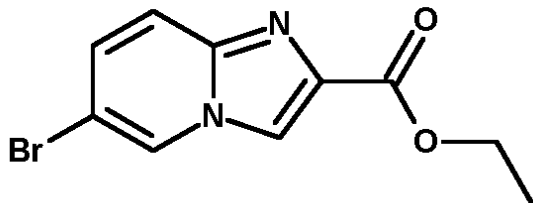


Проміжну сполуку 28 (470 мг, 0,8237 ммоль) розчиняли в 4,7 мл метанолу. 5N розчин гідроксиду натрію (0,3295 мл, 1,647 ммоль) додавали та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш нейтралізували 1 н HCl та розчинник випаровували. Водну фазу екстрагували етилацетатом (3 × 25 мл), об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію та концентрували під вакуумом для одержання неочищених 511 мг названої сполуки, яку використовували без подальшого очищення.

Кислотна LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 2,05 хв., 515,17 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 30

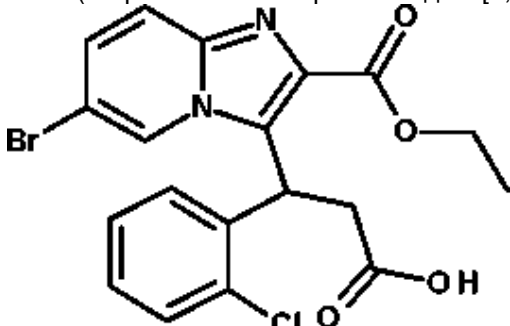
Етил-6-бромімідазо[1,2-a]піридин-2-карбоксилат



Названу сполуку одержували згідно з процедурою, що зазначена у міжнародній патентній заявці WO 2014/009295.

Проміжна сполука 31

3-(6-бром-2-етоксикарбонілімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-3-(2-хлорфеніл)пропанова кислота

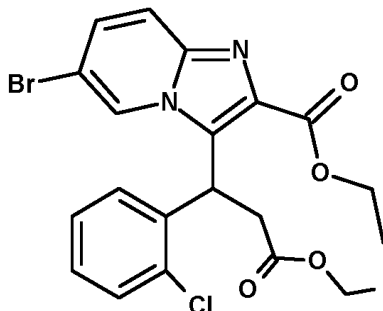


Проміжну сполуку 30 (8 г, 29,73 ммоль), 2-хлорбензальдегід (6,7 мл, 59,58 ммоль), 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон (8,6 г, 59,67 ммоль), L-пролін (170 мг, 1,48 ммоль) та MgSO<sub>4</sub> (11 г, 91,39 ммоль) в ацетонітрилі (80 мл) нагрівали при 90 °С протягом 33 годин, а потім при 100 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджували до к.т. і тверду речовину відфільтровували

та промивали етанолом (2 × 50 мл). Фільтрат концентрували під вакуумом, розтирали з діетиловим ефіром (50 мл) та обробляли ультразвуком протягом 10 хв., та одержану смолу відфільтровували та промивали діетиловим ефіром (2 × 50 мл), що давало названу сполуку у вигляді бежевої твердої речовини (10,2 г, 76 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,79 (s, 1H), 7,74 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,67-7,55 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,34-7,20 (m, 1H), 5,56 (dd, J 9,5, 6,0 Гц, 1H), 4,35 (qt, J 7,4, 3,7 Гц, 2H), 3,70 (dd, J 16 J, 9,5 Гц, 1H), 3,40 (dd, J 16,7, 6,0 Гц, 1H), 1,34 (t, J 7,1 Гц, 3H). LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 1,24 хв, 451,0/453,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 32

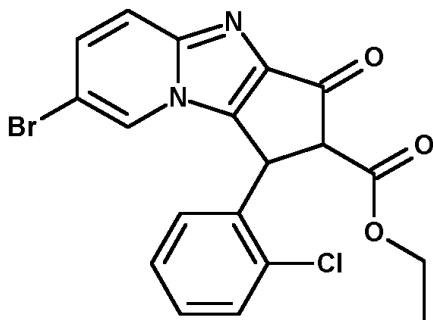
Етил-6-бром-3-[1-(2-хлорфеніл)-3-етокси-3-оксопропіл]імідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксилат



Тіонілхлорид (4 мл, 55,14 ммоль) додавали у перемішаний розчин проміжної сполуки 31 (10,2 г, 20,1 ммоль) у EtOH (100 мл) при 0 °C. Реакційну суміш нагрівали до к.т. та перемішували протягом 20 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом та одержаний залишок перетирали з EtOAc (100 мл) та промивали насич. NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) та додатково екстрагували EtOAc (2 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (50 мл), розсолем (50 мл), сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-100 % EtOAc в гептані), що давало названу сполуку у вигляді помаранчевої смоли (8,2 г, 85 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (s, 1H), 7,65 (dd, J 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,55 (d, J 9,5 Гц, 1H), 7,34 (dd, J 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,28 (dd, J 9,5, 1,8 Гц, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,20 (td, J 7,6, 1,6 Гц, 1H), 5,44 (dd, J 9,8, 5,6 Гц, 1H), 4,42 (q, J 7,1 Гц, 2H), 4,09-3,94 (m, 2H), 3,82 (dd, J 16,6, 9,9 Гц, 1H), 3,26 (dd, J 16,6, 5,5 Гц, 1H), 1,40 (t, J 7,1 Гц, 3H), 1,12 (t, J 7,1 Гц, 3H). LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 1,44 хв, 479,0/481,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 33

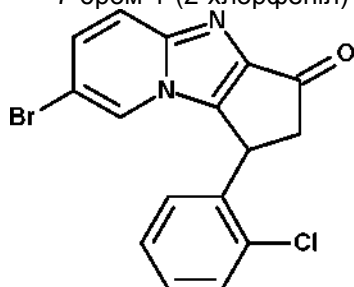
Етил-7-бром-1-(2-хлорфеніл)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-циклопента[4,5]імідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксилат



Проміжну сполуку 32 (4 г, 8,34 ммоль) сумісно випаровували двічі з толуолом (50 мл) та залишок розчиняли в сухому толуолі (400 мл) та дегазували N<sub>2</sub>(газ) протягом 5 хв. Суміш охолоджували до -10 °C (зовнішня температура) та 25 % мас./мас. розчин калію 2-метилбутан-2-олату в толуолі (7,5 мл, 13,37 ммоль) потім додавали по краплях та перемішували протягом 30 хв при -10 °C. Реакційну суміш швидко охолоджували оцтовою кислотою (2 мл) та розводили водою (200 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 200 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насич. водн. бікарбонатом натрію (100 мл), розсолем (100 мл), сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під вакуумом, що давало названу сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (3,3 г, 82 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (s, 1H), 7,65 (d, J 9,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J 6,7 Гц, 1H), 7,40 (dd, J 9,8, 1,5 Гц, 1H), 7,32 (t, J 8,3 Гц, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,30 (q, J 7,1 Гц, 2H), 3,89 (s, 1H), 1,33 (t, J 7,1 Гц, 3H). LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 1,35 хв, 433,0/435,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Проміжна сполука 34

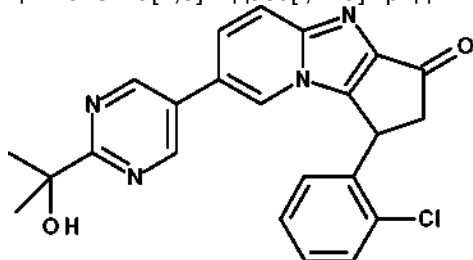
7-бром-1-(2-хлорфеніл)-1,2-дигідро-3H-циклопента[4,5]імідазо[1,2-а]піридин-3-он



Проміжну сполуку 33 (3,2 г, 6,64 ммоль) розчиняли в DMSO (50 мл) та воді (10 мл), потім нагрівали при 100 °С протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджували до к.т., виливали на лід та залишали на 1 годину. Одержаний залишок відфільтровували та промивали водою, що давало названу сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (2,5 г, 99 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (s, 1H), 7,65 (dd, J 9,8, 0,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,38 (dd, J 9,8, 1,8 Гц, 1H), 7,29 (td, J 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,21 (t, J 7,4 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,73 (dd, J 18,4, 7,1 Гц, 1H), 2,92 (d, J 19,0 Гц, 1H). LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 1,27 хв, 361,0/363,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Проміжна сполука 35

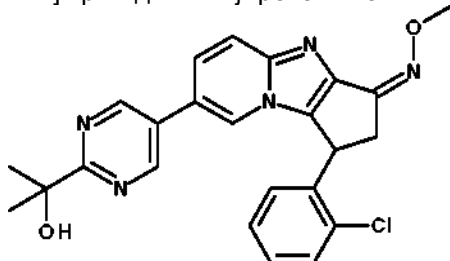
1-(2-хлорфеніл)-7-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1,2-дигідро-3H-циклопента[4,5]імідазо[1,2-а]піридин-3-он



Проміжну сполуку 34 (1 г, 2,65 ммоль), 2-[5-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]пропан-2-ол (0,84 г, 3,19 ммоль) розчиняли в діоксані (40 мл), потім додавали 2М карбонат динатрію (4 мл) та суміш дегазували за допомогою N<sub>2</sub> протягом 5 хв. Біс[3-(дифенілфасфаніл)циклопента-2,4-дієн-1-іл]залізо; дихлорметан; дихлорпаладій (108 мг, 0,13 ммоль) додавали та реакційну суміш нагрівали до 80 °С протягом 1,5 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до к.т. та розводили водою (50 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (50 мл), сушили над сульфатом натрію, відфільтровували, концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 10-100 % EtOAc в гептані), що давало названу сполуку у вигляді світло-коричневої твердої речовини (1,1 г, 96 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (s, 2H), 7,91 (d, J 9,6 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,53 (dd, J 9,5, 1,6 Гц, 2H), 7,29 (td, J 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,21 (t, J 7,4 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,77 (dd, J 18,3, 7,0 Гц, 1H), 2,99 (d, J 18,9 Гц, 1H), 1,63 (s, 6H). LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 1,14 хв, 419,0/421,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Проміжна сполука 36

2-[5-[(1-(2-хлорфеніл)-3-(метоксиіміно)-2,3-дигідро-1H-циклопента[4,5]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл)піримідин-2-іл]пропан-2-ол

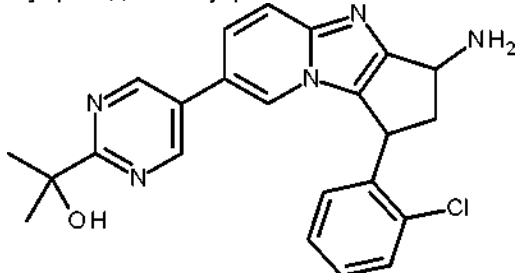


Проміжну сполуку 35 (500 мг, 1,11 ммоль), О-метилгідроксиламіну гідрохлорид (185 мг, 2,22 ммоль) та ацетат натрію (182 мг, 2,22 ммоль) в етанолі (20 мл) нагрівали при 85 °С протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджували до к.т., концентрували під вакуумом, потім розводили насич. водн. бікарбонатом натрію (50 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (25 мл), сушили над сульфатом натрію, відфільтровували, концентрували під вакуумом, що давало названу сполуку у вигляді бежевої

твердої речовини (500 мг, 95 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,80 (d, J 1,1 Гц, 2H), 7,98-7,73 (m, 2H), 7,54-7,36 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 6,94-6,64 (m, 1H), 5,31-5,09 (m, 1H), 4,48 (d, J 9,5 Гц, 1H), 4,07 (d, J 53,7 Гц, 3H), 3,97 (dd, J 18,2, 7,9 Гц, 1H), 3,23-3,10 (m, 1H), 1,56 (s, 6H). LCMS ( $\text{ES}^+$ ) RT 1,17 та 1,29 хв, 448,0/450,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

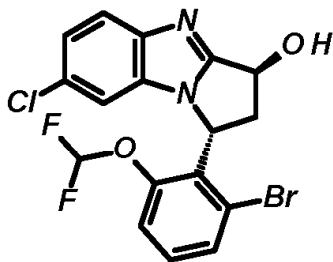
5 Проміжна сполука 37

2-{5-[3-аміно-1-(2-хлорфенін-2,3-дигідро-1H-циклопента[4,5]імідазо[1,2-a]піридин-7-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол



10 Розчин проміжної сполуки 36 (500 мг, 1,12 ммоль), 7М аміаку в MeOH (0,64 мл) в метанолі (50 мл) пропускали крізь картридж нікелю Ренея при швидкості потоку 1 мл/хв, 60 бар тиску водню при 80 °С в реакторі гідрування H-Cube<sup>®</sup> з безперервним потоком. Цей процес повторювали три рази та суміш концентрували під вакуумом. Залишок очищали препаративною HPLC, що давало названу сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (300 мг, 64 %). 1,6:1 суміш цис/транс-діастереомерів виділяли.  $^1\text{H}$ -ЯМР, цис-діастереоізомер, (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,78 (s, 2H), 7,74 (d, J 20,0 Гц, 2H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,14 (t, J 7,5 Гц, 1H), 7,00 (dd, J 7,6, 1,6 Гц, 1H), 4,96 (dd, J 8,1, 6,0 Гц, 1H), 4,59 (dd, J 7,4, 5,7 Гц, 3H), 3,69 (dt, J 13,5, 8,1 Гц, 1H), 2,11 (dt, J 13,4, 5,6 Гц, 1H), 1,61 (s, 6H). LCMS ( $\text{ES}^+$ ) RT 1,60 хв (цис) та 1,65 хв (транс), 420,0/422,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

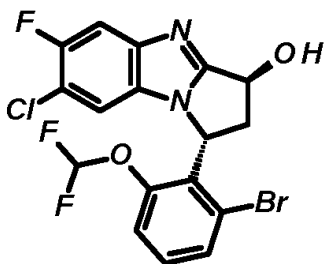
Проміжна сполука 38



20

(1R, 3S)-7-хлор-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-3-ол

25 Названу сполуку одержували за допомогою послідовності стадій, аналогічних описаним для проміжної сполуки 10, виходячи з 2-бром-6-гідроксибензальдегіду та використовуючи 4-хлор-2-фторнітробензол замість 1-бром-2,5-дифтор-4-нітробензолу на п'ятій стадії синтезу.

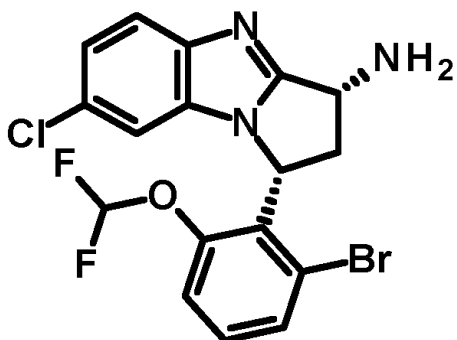


Проміжна сполука 39

(1R, 3S)-7-хлор-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-3-ол

30

Названу сполуку одержували за допомогою послідовності стадій, аналогічних описаним для проміжної сполуки 10, виходячи з 2-бром-6-гідроксибензальдегіду та використовуючи 1-хлор-2,5-дифтор-4-нітробензол замість 1-бром-2,5-дифтор-4-нітробензолу на п'ятій стадії синтезу.

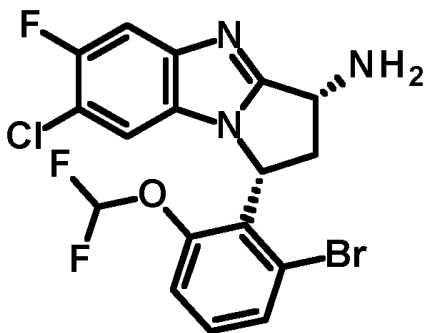


Проміжна сполука 40

(1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-7-хлор-2,3-дигідро-1Н-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-амін

Проміжну сполуку 38 (5 г, 11,64 ммоль) суспендували в толуолі (22 мл) та охолоджували до 0 °С перед додаванням дифенілфосфорилазиду (3,4 мл, 15 ммоль) та 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (2,5 мл, 16 ммоль). Суміші дозволяли нагрітись до к.т. та перемішували протягом 2 годин, а потім при 45 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (150 мл) та органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (50 мл), потім насиченим розчином водного бікарбонату натрію (50 мл) та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок, що був одержаний таким чином, розчиняли в THF (100 мл) та воді (10 мл), додавали триметилфосфін (17,46 мл, 17,46 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі. Суміш концентрували під вакуумом, розділяли між EtOAc (200 мл) та водою (150 мл). Органічний шар екстрагували за допомогою 0,2М водн. HCl (3 × 200 мл). Об'єднаний кислотний шар перемішували на крижаній бані, у той же час 10 % розчин NaOH додавали при перемішуванні, доки рН не підвищувався до 10. Перемішування продовжували протягом ще 15 хвилин для повного осадження. Осад відфільтровували, промивали водою (20 мл), потім сушили під вакуумом протягом 10 хвилин перед сушкою під високим вакуумом протягом ночі для одержання 3,92 г (78 %) названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Основна LCMS: RT 1,96 хв. (ES+) 428/430 (M+H)<sup>+</sup>

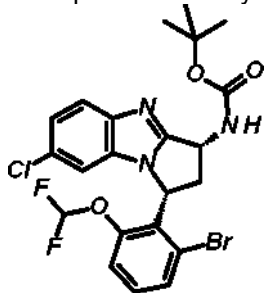
Проміжна сполука 41



(1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-7-хлор-6-фтор-2,3-дигідро-1Н-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-амін

Названу сполуку одержували з проміжної сполуки 39 за допомогою експериментального протоколу, описаного для одержання проміжної сполуки 40. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою EtOAc/MeOH (від 100/0 до 70/30) як елюенту, що давало 15 г (83 %) названої сполуки у вигляді аморфної твердої речовини. Основна LCMS: RT 2,04 хв. (ES+) 446/448 (M+H)<sup>+</sup>.

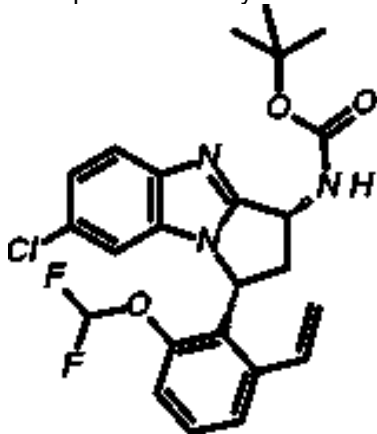
Проміжна сполука 42



Трет-бутил-((1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-7-хлор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іл)карбамат

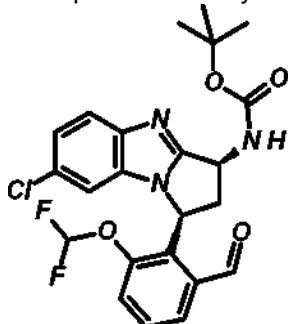
- 5 До розчину проміжної сполуки 40 (700 мг, 2 ммоль) в DCM (10 мл) при 0 °C додавали по краплях триетиламін (500 мкл, 4 ммоль) та ди-трет-бутилдикарбамат (400 мг, 2 ммоль) по порціях. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години та при к.т. протягом ночі. Реакційну суміш виливали в крижану воду (20 мл) та водний шар екстрагували за допомогою DCM (3 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію (гептан / EtOAc 2 / 8), що давало 626 мг (70 %) названої сполуки. Основна LCMS (ES+) RT 2,92 хв., 528,0 / 530,0 (M+H)+

Проміжна сполука 43



- 15 Трет-бутил-((1R, 3R)-7-хлор-1-[2-(дифторметокси)-6-етенілфеніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іл)карбамат
- Проміжну сполуку 42 (250 мг, 0,473 ммоль), вінілтрифторборат калію (92,3 мг, 0,662 ммоль), карбонат цезію (308 мг, 0,944 ммоль) та комплекс дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) та дихлорметану (19,3 мг, 0,0236 ммоль) поміщали в пробірку та заповнювали аргонном. Дегазований 1,4-діоксан (5 мл) та воду (0,5 мл) додавали та одержану суспензію перемішували при 110 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали препаративною обернено-фазовою HPLC (основні умови) для одержання 175 мг (78 %) названої сполуки. Основна LCMS (ES+) RT 2,91 хв., 476/478(M+H)+.

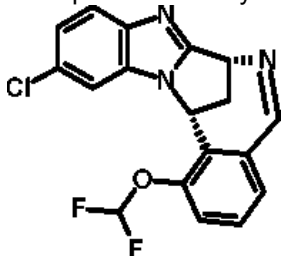
- 25 Проміжна сполука 44



Трет-бутил-((1R, 3R)-7-хлор-1-[2-(дифторметокси)-6-формілфеніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іл)карбамат

Проміжну сполуку 43 (25 мг, 0,0526 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (0,4 мл) та воді (0,1 мл). При 0 °С додавали періодат натрію (34 мг, 0,158 ммоль), а потім тетроксид осмію (26 мкл, 0,0021 ммоль). Реакційній суміші дозволяли нагрітися до к.т. та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш потім розводили за допомогою EtOAc (2 мл) та води (2 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 2 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином тіосульфату натрію (2 мл), розсолон, сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання названої сполуки, яку використовували без очищення. Основна LCMS (ES+) RT 2,65 хв., 478/480(M+H)+

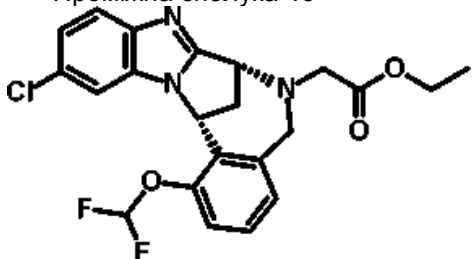
Проміжна сполука 45



(7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-7,14-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин

Проміжну сполуку 44 (0,0525 ммоль) розчиняли в DCM/TFA (1/1). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом однієї години. Реакційну суміш потім концентрували під пониженим тиском для одержання названої сполуки у вигляді солі TFA, яку використовували без подальшого очищення. Основна LCMS (ES+) RT 2,29 хв., 360/362 (M+H)+

Проміжна сполука 46

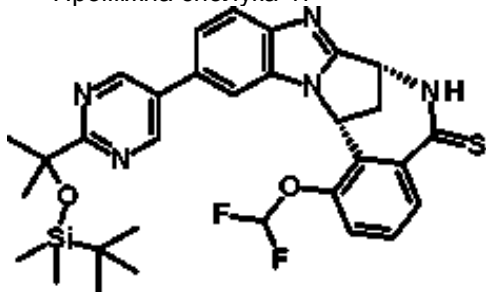


Етил[(7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-5,14-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-6(7H)-іл]ацетат

Приклад 12 (120 мг, 0,332 ммоль) розчиняли в DMF (1 мл). Додавали карбонат калію (2 екв., 0,663 ммоль) та етилбромацетат (1,2 екв., 0,398 ммоль) та реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 години.

Суміш відфільтровували, промивали за допомогою EtOAc та леткі сполуки видаляли під вакуумом. Залишок поглинали за допомогою EtOAc, промивали водою, сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищену сполуку очищали обернено-фазовою хроматографією для одержання 34 мг (23 %) названої сполуки. LCMS (ES+) 448/450 (M+H)+

Проміжна сполука 47



(7R, 14R)-11-[2-(2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-тіон

Проміжну сполуку 23 (150 мг, 0,254 ммоль) розчиняли в толуолі (6 мл) перед додаванням реагенту Лоусона (114 мг, 0,28 ммоль). Суспензію нагрівали протягом ночі при 120 °С. Реакційну суміш концентрували під вакуумом та залишок поглинали у DCM та відфільтровували крізь набивку гелю діоксиду кремнію, елюючи DCM/MeOH (1/1) для одержання 195 мг названої



сполуки у вигляді коричневої твердої речовини, яку використовували без подальшого очищення. Кислотна LCMS (ES+) RT 3,74 хв. 608(M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 49

(S)-N-[(1Z)-(2-хлор-6-метоксибеніл)метиліден]-2-метилпропан-2-сульфінамід

5 В охолоджений (0 °C) розчин 2-хлор-6-метоксибензальдегіду (15 г, 87,93 ммоль) в тетрагідрофурані (180 мл) додавали послідовно (S)-2-метилпропан-2-сульфінамід (11,7 г, 96,7 ммоль), фосфат трикалію (56 г, 264 ммоль) та гідрофосфат дикалію (46 г, 263,8 ммоль). Охолоджувальну баню прибирали та одержану суспензію перемішували при к.т. протягом 18 годин. Реакційну суміш відфільтровували крізь набивку целіту. Фільтрат розводили за допомогою EtOAc (250 мл), промивали розсолем (200 мл), сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання неочищеного залишку. Неочищений матеріал очищували колонковою флеш-хроматографією (0-50 % EtOAc/гептани) для одержання 22,7 г (94 %) названої сполуки у вигляді біло-жовтої твердої речовини. Спосіб 6 LCMS (ES+) RT 1,61 хв., 274,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,95 (m, 1H), 7,33 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,07 (dd, J=8,1, 0,8 Гц, 1H), 6,95-6,84 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Проміжна сполука 50

(S)-N-[(1R)-1-(2-хлор-6-метоксибеніл)бут-3-ен-1-іл]-2-метилпропан-2-сульфінамід

У суспензію цинкового порошку (27,9 г, 426,5 ммоль) у безводному THF (100 мл) додавали 1,2-диброметан (620 мкл, 7,19 ммоль) та суміш нагрівали до 70 °C. Через 10 хвилин при цій температурі нагрівання вимикали та реакційну суміш перемішували протягом додаткових 30 хвилин (внутрішня температура прибіл. 50 °C) та дозволяли охолонути повільно до к.т. за 20 хвилин. Хлор(триметил)силан (910 мкл, 7,17 ммоль) потім додавали по краплях. Спостерігали кипіння та екзотермічний ефект до ~40 °C разом із коагуляцією цинку. Реакційну суміш нагрівали до 50 °C протягом 10 хвилин, потім дозволяли охолонути до к.т. 3-бромпроп-1-ен (18,5 мл, 213,8 ммоль) потім додавали по краплях при к.т. Спостерігали екзотермічний ефект до ~50 °C під час додавання та швидкість додавання контролювали для підтримання екзотермічного ефекту. Після завершення додавання одержану сіру суспензію нагрівали до 70 °C протягом 15 хвилин, потім охолоджували спочатку до к.т. протягом 30 хв., потім до -40 °C. Безводний THF (350 мл) додавали, потім попередньо охолоджений розчин проміжної сполуки 49 (19,5 г, 71,1 ммоль) в сухому THF (100 мл) додавали по краплях, в той же час підтримуючи внутрішню температуру реакції від -35 до -40 °C, потім одержану суміш перемішували при -40 °C протягом 1 години. Реакційній суміші дозволяли нагрітись до к.т., декантували та відфільтровували крізь фільтр-тигель для видалення надлишку цинку. Тверді речовини промивали за допомогою THF (2 × 80 мл). Фільтрат виливали у насичений водний розчин хлориду амонію (500 мл) та добре струшували, потім екстрагували за допомогою EtOAc (2×500мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (500 мл), сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання ~56 г неочищеної жовтої олії. Цей матеріал очищали обернено-фазою колонковою флеш-хроматографією (елюювання 0-100 % MeCN (+0,1 % NH<sub>4</sub>OH) / H<sub>2</sub>O (+0,1 % NH<sub>4</sub>OH)). Чисті фракції екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 3 л). Об'єднані органічні речовини сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували до сухості під вакуумом для одержання 16,8 г (74 %) названої сполуки у вигляді безбарвної в'язкої олії. Спосіб 6 LCMS (ES+) RT 1,63 хв., 316,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 7,14 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,97 (dd, J=8,1, 0,9 Гц, 1H), 6,87-6,72 (m, 1H), 5,70 (ddt, J=17,1, 10,1, 7,2 Гц, 1H), 5,26-4,91 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,81 (dt, J=21,4, 13,8, 7,6 Гц, 2H), 1,10 (s, 9H).

Проміжна сполука 51

(1R)-1-(2-хлор-6-метоксибеніл)бут-3-ен-1-амін

Проміжну сполуку 50 (12,7 г, 40,21 ммоль) розчиняли в діетиловому ефірі (40 мл) та етанолі (20 мл), потім додавали 4М соляну кислоту в 1,4-діоксані (31 мл) та реакційну суміш перемішували протягом 45 хвилин. Реакційну суміш розділяли між водою (150 мл) та діетиловим ефіром (150 мл). Органічний шар повторно екстрагували 1М водн. розчином HCl (150 мл). Водні шари об'єднували, підвищували основність до pH 10 додаванням 6М водн. розчину NaOH та екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували до сухості під вакуумом для виходу 9,19 г (97 %) названої сполуки у вигляді біло-жовтої в'язкої олії. Спосіб 6 LCMS (ES+) RT 1,49 хв., 212,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,10 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,96 (dd, J=8,1, 0,9 Гц, 1H), 6,79 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,77 (ddt, J=17,2, 10,2, 7,2 Гц, 1H), 5,11-4,92 (m, 2H), 4,56 (t, J=7,6 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,61 (hept, J=7,3, 6,9 Гц, 2H).

Проміжна сполука 52

60 Трет-бутил-[1-[5-(2,5-дифтор-4-нітрофеніл)піримідин-2-іл]-1-метилетокси]-диметил-силан

Названа сполука може бути одержана з проміжної сполуки 11 та 1-бром-2,5-дифтор-4-нітробензолу шляхом каталізованого паладієм зв'язування Сузукі, дотримуючись способу, аналогічного описаному для проміжної сполуки 12.

Проміжна сполука 53

5 5-(2-{2-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]пропан-2-іл}піримідин-5-іл)-N-[(1R)-1-(2-хлор-6-метоксифеніл)бут-3-ен-1-іл]-4-фтор-2-нітроанілін

Проміжну сполуку 51 (2,51 г, 10,67 ммоль) та проміжну сполуку 52 (4,96 г, 10,9 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (40 мл) та додавали  $K_2CO_3$  (4,4 г, 31,84 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом ночі. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (100 мл) та промивали водою (2 × 75 мл), потім розсолем (75 мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ) та концентрували до сухості під вакуумом для виходу 7 г (98 %) названої сполуки у вигляді помаранчевої смоли. Спосіб 6 LCMS (ES+) RT 2,64 хв., 601,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,94-8,74 (m, 3H), 7,99 (d, J=10,7 Гц, 1H), 7,18 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,00 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,83 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,80 (ddt, J=17,2, 10,1, 7,1 Гц, 1H), 5,48-5,25 (m, 1H), 5,16 (d, J=16,8 Гц, 1H), 5,07 (d, J=10,0 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,04-2,86 (m, 1H), 2,79 (dt, J=13,3, 6,5 Гц, 1H), 1,70 (d, J=4,4 Гц, 6H), 0,90 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

Проміжна сполука 54

(3R)-3-[[5-(2-{2-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]пропан-2-іл}піримідин-5-іл)-4-фтор-2-нітрофеніл]аміно]-3-(2-хлор-6-метоксифеніл)пропаналь

20 Калій-діоксидо(діоксо)осмію гідрат (2:1:2) (75 мг, 0,2 ммоль) додавали однією порцією в перемішаний розчин проміжної сполуки 53 (6,85 г, 10,25 ммоль), періодату натрію (13,1 г, 61,25 ммоль) та 2,6-диметилпіридину (2,4 мл, 20,67 ммоль) в суміші 3:1 1,4-діоксану та води (240 мл). Суміш перемішували протягом ночі, потім додавали тіосульфат натрію (11,3 г, 71,47 ммоль) та одержану суміш перемішували протягом 30 хвилин перед розведенням за допомогою DCM (200 мл) та води (200 мл). Двофазну суміш перемішували протягом ще 15 хвилин, потім два шари розділяли та водний шар повторно екстрагували за допомогою DCM (2 × 100 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтровували та концентрували під вакуумом для виходу 8,5 г названої сполуки у вигляді помаранчевої смоли. Спосіб 6 LCMS (ES+) RT 2,74 хв., 603,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 9,81 (s, 1H), 8,87 (d, J=1,6 Гц, 2H), 8,24-8,07 (m, 1H), 7,99 (d, J=10,7 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,02 (dd, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,03 (td, J=9,3, 5,0 Гц, 1H), 5,62-5,45 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,53 (ddd, J=17,6, 8,9, 1,6 Гц, 1H), 3,01 (dd, J=17,8, 4,8 Гц, 1H), 1,71 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), -0,01 (s, 6H).

Проміжна сполука 55

35 (R)-N-[(1Z, 3R)-3-[[5-(2-{2-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]пропан-2-іл}піримідин-5-іл)-4-фтор-2-нітрофеніл]аміно]-3-(2-хлор-6-метоксифеніл)пропіліден]-2-метилпропан-2-сульфінамід

До розчину проміжної сполуки 54 (8,5 г, 10,29 ммоль) та (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід (1,25 г, 10,3 ммоль) в DCM (50 мл) додавали по краплях титану(4+) тетрапропан-2-олат (6,1 мл, 20,6 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 40 °C в атмосфері азоту протягом 3 годин та 20 хвилин. Реакційну суміш розводили за допомогою DCM (100 мл), потім швидко охолоджували додаванням розсолу (50 мл). Одержану в результаті липку суспензію відфільтровували крізь целіт та целіт промивали додатковим DCM (2 × 100 мл) та водою (100 мл). Фільтрат розділяли та водний шар повторно екстрагували за допомогою DCM (100 мл). Об'єднані органічні речовини сушили ( $Na_2SO_4$ ) та концентрували до сухості під вакуумом для виходу приблизно 8 г неочищеної помаранчевої смоли. Неочищений продукт очищали на гелі діоксину кремнію (DCM/EtOAc від 100 / 0 до 95 / 5) для виходу 3,61 г (50 %) названої сполуки у вигляді помаранчевої смоли. Спосіб 6 LCMS (ES+) RT 2,56 хв., 706,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,96-8,79 (m, 3H), 8,10 (dd, J=5,7, 3,6 Гц, 1H), 7,99 (d, J=10,6 Гц, 1H), 7,21 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,88 (td, J=9,3, 4,9 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,63-3,46 (m, 1H), 3,11 (d, J=16,3 Гц, 1H), 1,71 (d, J=3,8 Гц, 6H), 1,13 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

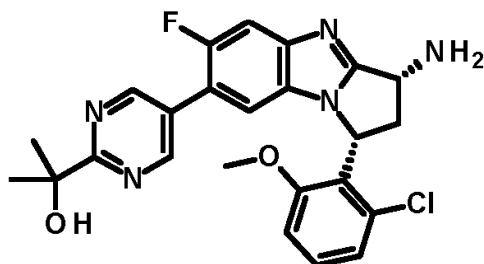
Проміжна сполука 56

N-[(1R, 3R)-3-[[5-(2-{2-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]пропан-2-іл}піримідин-5-іл)-4-фтор-2-нітрофеніл]аміно]-3-(2-хлор-6-метоксифеніл)-1-ціанопропіл]-2-метилпропан-2-сульфінамід

55 Проміжну сполуку 55 (2,8 г, 3,96 ммоль) розчиняли в безводному THF (50 мл) в атмосфері азоту та додавали трифлат скандію (400 мг, 0,81 ммоль), а потім ціанід натрію (220 мг, 4,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували в потоці азоту протягом ночі. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc (100 мл) та промивали насиченим розчином  $NaHCO_3$  (75 мл). Водний шар повторно екстрагували за допомогою EtOAc (75 мл) та об'єднані органічні речовини промивали насиченим розсолем (75 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтровували та концентрували до сухості під вакуумом. Неочищений продукт очищали на гелі діоксиду кремнію

(гептан/EtOAc від 100 / 0 до 60 / 40) для виходу 1,52 г (44 %) названої сполуки у вигляді помаранчевої смоли. Спосіб 6 LCMS (ES+) RT 2,41 хв., 733,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,94-8,62 (m, 3H), 8,02 (d, J=10,5 Гц, 1H), 7,26-7,14 (m, 2H), 7,03 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,81-5,61 (m, 1H), 4,49-4,26 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (d, J=9,4 Гц, 1H), 2,93 (ddd, J=14,4, 9,7, 4,6 Гц, 1H), 2,48-2,23 (m, 1H), 1,71 (d, J=2,4 Гц, 6H), 1,19 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), -0,03 (s, 6H).

Проміжна сполука 57

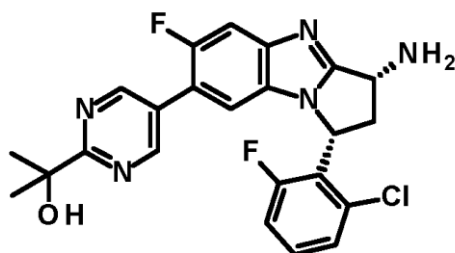


2-{5-[(1R, 3R)-3-аміно-1-(2-хлор-6-метоксифеніл)-6-фтор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-7-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

Проміжну сполуку 56 (1,52 г, 2,07 ммоль) розчиняли в етанолі (16 мл) та додавали хлорид олова (II) (2,4 г, 12,66 ммоль), а потім 12M HCl (1,4 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 90 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до к.т., концентрували під вакуумом до приблизно 1 мл. Концентрований розчин розчиняли в DCM (50 мл), підвищували основність 2M водним розчином NaOH до pH=10 та в кінці обробляли 10 % водним розчином KF (25 мл). Суміш відфільтровували та тверді речовини промивали за допомогою DCM (2 × 20 мл). Фільтрат розділяли та водний шар повторно екстрагували за допомогою DCM (30 мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували до сухості під вакуумом для виходу названої сполуки (134 мг, 14 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

Вихідні тверді речовини можна промивати додатково за допомогою EtOAc для одержання другого виходу названої сполуки після видалення летких речовин під вакуумом. Якщо потребується, додаткове очищення може бути проведене флеш-хроматографією на гелі діоксиду кремнію (елюючи 0-100 % EtOAc у гептані, а потім 0-20 % MeOH у EtOAc). Спосіб 6 LCMS (ES+) RT 3,76 хв., 468,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) Основний атропоізомер - δ 8,71 (d, J=1,3 Гц, 2H), 7,56 (t, J=10,2 Гц, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,16 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,66 (d, J=6,6 Гц, 1H), 6,19 (t, J=7,7 Гц, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,67 (dt, J=14,4, 7,6 Гц, 1H), 1,62 (s, 6H).

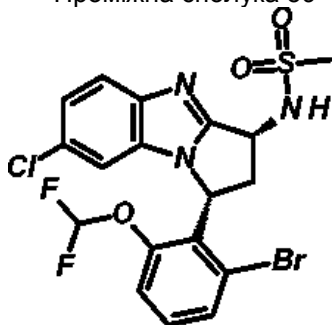
Проміжна сполука 58



2-{5-[(1R, 3R)-3-аміно-1-(2-хлор-6-фторфеніл)-6-фтор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-7-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

Проміжну сполуку 58 одержували, дотримуючись аналогічної процедури з 8 стадій, що описана для проміжної сполуки 41 через проміжну сполуку 57, виходячи з 2-хлор-6-фтор-бензальдегіду, для одержання 1,1 г названої сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. Основна LCMS Спосіб 3 (ES+) RT 2,02 хв., 456,2 / 458,1 (M+H)<sup>+</sup>.

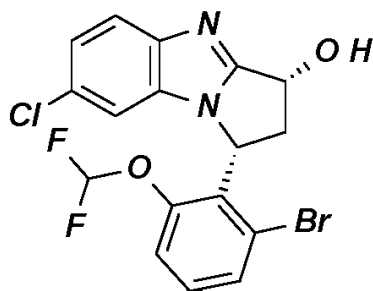
Проміжна сполука 59



N-[(1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-7-хлор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іл]метансульфонамід

У суміш проміжної сполуки 40 (2,5 г, 5,8 ммоль), N, N-діізопропілетиламіну (1,22 мл, 6,97 ммоль) в DCM (58,3 мл) додавали метансульфонілхлорид (0,6 мл, 8 ммоль) при 0 °C та суміш перемішували при к.т. протягом 2 годин. Воду (30 мл) додавали в реакційну суміш та екстрагували за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 30 мл). Органічну фазу промивали насиченим розсолем (20 мл) та об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання твердої речовини. Неочищений матеріал перетирали в діетиловому ефірі, відфільтровували, двічі промивали діетиловим ефіром, потім гексаном та сушили для одержання названої сполуки (2,8 г, 5,53 ммоль, вихід 95 %) у вигляді коричневої твердої речовини. LC/MS Спосіб 3: RT 2,11 хв. (pH 10), m/z 506 та 508.

Проміжна сполука 60



(1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-7-хлор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-ол

Проміжну сполуку 38 (5 г, 11,64 ммоль) та трифенілфосфін (3,7 г, 14 ммоль) додавали в круглодонну колбу, а потім оцтову кислоту (0,7 мл, 10 ммоль) та THF (12 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та DIAD (3,4 мл, 17 ммоль) в THF (12 мл) додавали по краплях. Суміш перемішували при 0 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища та неочищену суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 20 мл). Органічну фазу промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) та насиченим розсолем (20 мл), об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання олії, яку очищали флеш-хроматографією на гелі діоксиду кремнію (0-80 % EtOAc в гексані) для одержання [(1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-7-хлор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іл]ацетату. Матеріал розчиняли в MeOH (6,3 мл) та перемішували з карбонатом калію (1,6 г, 12 ммоль) протягом 45 хвилин, тверду речовину відфільтровували та промивали за допомогою MeOH (30 мл) та води (10 мл) для одержання названої сполуки (4,3 г, 10 ммоль, вихід 86 %) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS Спосіб 3: RT 2,07 хв. (pH 10), m/z 429 та 431.

Проміжна сполука 61

2-[4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]пропан-2-ол

2-(5-бром-4-метил-піримідин-2-іл)пропан-2-ол (1 г, 4,33 ммоль), біс(пінаcolato)дибор (2 екв., 8,65 ммоль), комплекс дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) та дихлорметану (0,05 екв., 0,22 ммоль), калію ацетат (4 екв., 17,31 ммоль) та 1,4-діоксан (5 мл) поміщали в ємність, а потім дегазували. Суміш потім нагрівали при 105 °C протягом 2 годин.

Реакційну суміш охолоджували та розділяли між EtOAc та водою. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випаровували для одержання темно-коричневої твердої речовини, зберігали при 0 °C та застосовували успішно у наступних реакціях через декілька днів.

Як альтернатива, проміжна сполука 61 може бути одержана із застосуванням наступної процедури:

2-(5-бром-4-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-ол (8 г, 34,6 ммоль), BISPIN (9,23 г, 36,3 ммоль) та калію ацетат (10,2 г, 104 ммоль) об'єднували в 1,4-діоксані (300 мл). Аргон барботували крізь суміш протягом 10 хвилин. Потім  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,76 г, 1,04 ммоль) додавали та суміш перемішували при 100 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та відфільтровували крізь набивку целіту та промивали  $\text{EtOAc}$ . Об'єднаний фільтрат концентрували під пониженим тиском для одержання названої сполуки у вигляді темно-коричневої олії (16,9 г), яку використували саму по собі.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,90 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,36 (s, 12H). LC/MS Спосіб 9: 2,15 хвилин,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 278/279/280.

Проміжна сполука 62

6-бром-7-фторімідазо[1,2- $q$ ]піридин-2-карбоксилат

5-бром-4-фторпіридин-2-амін (100 г, 0,52 моль) розчиняли в діоксані (200 мл) та повільно додавали в розчин етил-3-бром-2-оксопропаноату (70 мл, 0,54 моль) в 1,4-діоксані (800 мл) та перемішували при к.т. протягом 1,5 годин. Потім 1,4-діоксан (400 мл) додавали та суміш нагрівали до 95 °С та перемішували протягом ночі. Суміш охолоджували до к.т. та концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли у воді (700 мл) та підвищували основність до  $\text{pH} \sim 9$  насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Одержану в результаті тверду речовину відфільтровували та промивали водою ( $2 \times 200$  мл) та діетиловим ефіром (300 мл). Тверду речовину сушили під вакуумом при 40 °С протягом ночі для одержання названої сполуки (133 г, 86 %) у вигляді твердої речовини персикового кольору. HPLC-MS Спосіб 7:  $\text{MH}^+/\text{m/z}$ =288/290,  $\text{RT}$ =1,08 хв. (96 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,35 (d,  $J$ =6,3 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,39 (d,  $J$ =8,5 Гц, 1H), 4,45 (q,  $J$ =7,1 Гц, 2H), 1,43 (t,  $J$ =7,1 Гц, 3H).

Проміжна сполука 63

{6-бром-7-фторімідазо[1,2- $a$ ]піридин-2-іл}метанол

Проміжну сполуку 62 (28,5 г, 95,3 ммоль) розчиняли в безводному THF (500 мл) та охолоджували до -10 °С в атмосфері азоту. 1М гідрід діізобутилалюмінію в гептані (200 мл) додавали по краплях протягом 30 хвилин та реакційну суміш перемішували при -10 °С в атмосфері азоту протягом 30 хвилин, потім дозволяли нагрітись до 10 °С в атмосфері азоту протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до -50 °С та швидко охолоджували додаванням по краплях насиченого водного розчину сегнетової солі (150 мл), перемішували при -50 °С протягом 30 хвилин, потім дозволяли нагрітись до температури навколишнього середовища. Суміш розводили водою (250 мл) та екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 1$  л). Водний шар відфільтровували крізь целіт та екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 500$  мл). Об'єднані органічні речовини сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували під вакуумом для одержання названої сполуки (22,5 г, 93 %) у вигляді жовтої твердої речовини. HPLC-MS Спосіб 8:  $\text{MH}^+/\text{m/z}$ =245/247,  $\text{RT}$ =2,93 хв. (94 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,03 (d,  $J$ =6,7 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (d,  $J$ =9,8 Гц, 1H), 5,23 (t,  $J$ =5,2 Гц, 1H), 4,56 (d,  $J$ =4,4 Гц, 2H).

Проміжна сполука 64

3-[6-бром-7-фтор-2-(гідроксиметил)імідазо[1,2- $a$ ]піридин-3-іл]-3-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]пропанова кислота

Проміжну сполуку 63 (22,4 г, 84,02 ммоль), 2-хлор-6-(дифторметокси)бензальдегід (20,1 г, 92,4 ммоль), 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон (13,3 г, 92,4 ммоль), L-пролін (532 мг, 4,62 ммоль) та  $\text{MgSO}_4$  (15,2 г, 126 ммоль) суспендували в безводному ацетонітрилі (110 мл), нагрівали до 100 °С та перемішували в атмосфері  $\text{N}_2$  (газ.) протягом ночі. Суміш охолоджували до к.т., розводили ацетонітрилом (100 мл) та відфільтровували крізь воронку з фільтром із спеченого скла. Фільтрувальний осад додатково промивали ацетонітрилом (50 мл) та об'єднаний фільтрат обробляли 6М гідроксидом натрію у воді (42 мл) та перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Суміш підкислювали (до  $\text{pH}$  4) шляхом обробки 6М  $\text{HCl}$  (водн.) потім концентрували під вакуумом для одержання жовтуватого-коричневої твердої речовини. Тверду речовину, одержану таким чином, суспендували у воді (100 мл) протягом 2 годин, потім відфільтровували для одержання названої сполуки (41,8 г, 83 %) у вигляді бежевого порошку. HPLC-MS Спосіб 7:  $\text{MH}^+/\text{m/z}$  493/495,  $(\text{M}-\text{H})^-/\text{m/z}$  491/493  $\text{RT}$  0,91 хв. (84 %),  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,44 (d,  $J$ =6,5 Гц, 1H), 7,65 (d,  $J$ =9,3 Гц, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,19 (t,  $J$ =75,0 Гц, 1H), 7,17 (d,  $J$ =4,9 Гц, 1H), 5,37 (dd,  $J$ =8,7, 6,8 Гц, 1H), 4,64-4,51 (m, 2H), 3,47 (dd,  $J$ =16,5, 6,7 Гц, 1H), 3,29 (dd,  $J$ =16,5, 8,8 Гц, 1H).

Проміжна сполука 65

6-бром-3-{2-карбокси-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]етил}-7-фторімідазо[1,2- $a$ ]піридин-2-карбоксильна кислота

Триоксид хрому (167 мг, 1,66 ммоль) та йодну кислоту (81,0 г, 355 ммоль) суспендували в  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$  (800 мл: 8 мл). Одержану в результаті суміш додавали до перемішаної суспензії

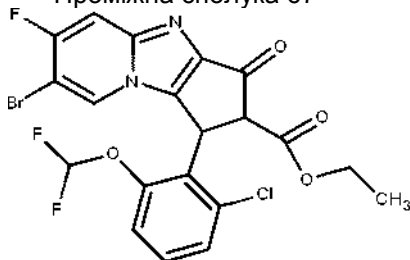
проміжної сполуки 64 (41,8 г, 71,0 ммоль) у MeCN: H<sub>2</sub>O (312 мл: 2,4 мл). Одержану в результаті суміш перемішували при к.т. протягом ночі, потім відфільтровували крізь воронку з фільтром із спеченого скла. Одержаний в результаті блідо-зелений фільтрувальний осад промивали ацетонітрилом (4 × 50 мл) та фільтрат концентрували під вакуумом для одержання смолистої помаранчевої твердої речовини. Її розділяли між EtOAc (500 мл) та водою (250 мл). Шари розділяли та водну фазу додатково екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 150 мл). Об'єднану органічну фазу промивали водою (3 × 250 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання помаранчевої пасту. Її суспендували водою (200 мл) протягом 72 годин (протягом вихідних) та відфільтровували. Одержану в результаті жовту тверду речовину промивали водою (100 мл) та сушили під вакуумом при 40 °C для одержання названої сполуки (39,1 г, 96 %) у вигляді блідо-жовтого порошку. HPLC-MS Спосіб 7: MH+m/z 507/509, RT 1,00 хвилини. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,39 (s, 2H), 8,73 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,74 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,10 (t, J=75,0 Гц, 1H), 5,79 (t, J=8,4 Гц, 1H), 3,46 (dd, J=17,3, 9,2 Гц, 1H), 3,20 (dd, J=17,3, 7,7 Гц, 1H).

Проміжна сполука 66

Етил-6-бром-3-{1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-3-етокси-3-оксопропіл}-7-фторімідазо[1,2-a]піридин-2-карбоксилат

Карбонат калію (25,0 г, 180 ммоль) та йодетан (14,6 мл, 181 ммоль) додавали до перемішаного розчину проміжної сполуки 65 (34 г, 60,3 ммоль) в безводному DMF (350 мл) при к.т. Суміш перемішували в атмосфері азоту протягом ночі, потім повільно додавали до енергійно перемішаної суміші льоду/води (1,2 л). Після перемішування при к.т. протягом ще 4 годин одержану в результаті світло-бежеву тверду речовину відфільтровували під вакуумом та фільтрувальний осад суспендували водою (50 мл). Тверду речовину сушили під вакуумом при 40 °C для одержання названої сполуки (31,5 г, 88 %) у вигляді світло-бежевого порошку. HPLC-MS Спосіб 7: MH+m/z 564 RT 1,29 хв. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,74 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,77 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,30-6,96 (m, 2H), 5,82 (t, J=8,5 Гц, 1H), 4,23 (qq, J=7,0, 3,8 Гц, 2H), 3,98 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,49 (dd, J=17,1, 8,9 Гц, 1H), 3,27 (dd, J=14,8, 7,7 Гц, 1H), 1,24 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,03 (t, J=7,1 Гц, 3H).

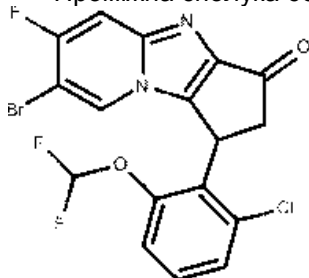
Проміжна сполука 67



Етил-11-бром-3-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-10-фтор-5-оксо-1,7-діазатрицикло[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]додека-2(6),7,9,11-тетраєн-4-карбоксилат

Проміжну сполуку 67 одержували з проміжної сполуки 66 згідно зі способом, описаним для проміжної сполуки 33. Неочищений матеріал очищали колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 800 г), елюювали поступовим градієнтом в 500 мл ємностях 15-50 % за допомогою EtOAc в гептанах, потім 100 % EtOAc для одержання названої сполуки у вигляді жовтої/помаранчевої твердої речовини. (13,3 г, 50 %). HPLC-MS Спосіб 7: MH+m/z 517/519, RT 1,21 хв. (99 %), <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51-8,34 (m, 1H), 7,94-7,83 (m, 1H), 7,56-7,42 (m, 2H), 7,39-6,68 (m, 2H), 5,77-5,63 (m, 1H), 4,28-4,13 (m, 2H), 4,07-4,00 (m, 1H), 1,27-1,19 (m, 3H).

Проміжна сполука 68

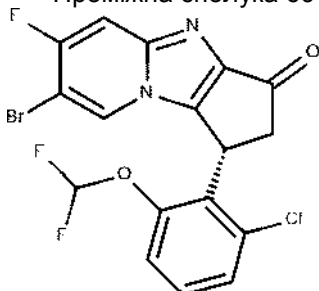


11-бром-3-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-10-фтор-1,7-діазатрицикло[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]додека-2(6),7,9,11-тетраєн-5-он

Проміжну сполуку 68 одержували з проміжної сполуки 67 (13,3 г, 25,7 ммоль) згідно зі способом, описаним для проміжної сполуки 34 для одержання названої сполуки (11,3 г, 89 %) у вигляді помаранчевої піни. HPLC-MS Спосіб 7: МН+м/z 444/446, RT 1,19 хвилини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,79-7,58 (m, 1H), 7,47-7,27 (m, 3H), 7,25-7,06 (m, 1H), 6,89-5,81 (m, 1H), 5,48-5,40 (m, 1H), 3,65-3,48 (m, 1H), 3,30-3,09 (m, 1H).

Проміжна сполука 69



(3R)-11-бром-3-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-10-фтор-1,7-діазатрицикло[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]додека-2(6),7,9,11-тетраєн-5-он

Названу сполуку одержували хіральним розділенням проміжної сполуки 68 на складові енантіомери та виділяли пік другого елювання згідно з умовами, зазначеними нижче:

Аналітичний спосіб: Рідинна хроматографія

Колонка: Chiralcel OD 250 × 4,6 мм 5 мкм

Температура: 30 °C

Елюєнт: 100 % MeOH+0,1 % DEA

Швидкість потоку: 1 мл/хв.

Енантіомер А: 4,943 хв.

Енантіомер В (проміжна сполука 69): 11,887 хв.

Препаративний спосіб, шляхом SFC:

Колонка: Chiralcel OD 266 × 50 мм

Елюєнт: CO<sub>2</sub>+20 % MeOH

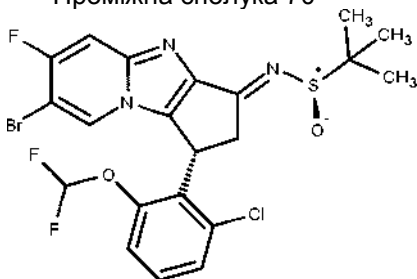
Швидкість потоку: 360 мл/хв.

Енантіомер А: в залежності від вприснутої кількості (~5,2 хв.)

Енантіомер В (проміжна сполука 69): в залежності від вприснутої кількості (~8,5 хв.)

Оптичне обертання енантіомера В - проміжної сполуки 69: α<sub>D</sub>+117,6 (MeOH, концентрація 0,255 г/100 мл, T=25 °C, довжина хвилі 589 нМ, шлях в камері 10 см).

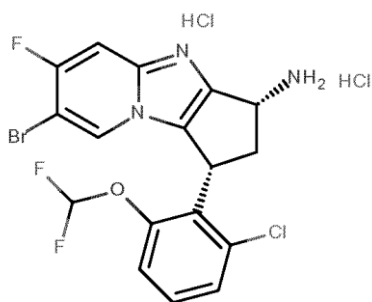
Проміжна сполука 70



(R)-N-[(3R, 5E)-11-бром-3-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-10-фтор-1,7-діазатрицикло[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]додека-2(6),7,9,11-тетраєн-5-іліден]-2-метилпропан-2-сульфінамід

Ti(OEt)<sub>4</sub> (1,59 мл, 2,48 ммоль) додавали в перемішаний розчин проміжної сполуки 69 (0,57 г, 1,22 ммоль) в безводному THF (12 мл) при к.т., потім (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід (0,29 г, 2,43 ммоль) додавали та суміш нагрівали при 65 °C протягом 17 годин. Суміш охолоджували до к.т., розводили розсолем (10 мл), EtOAc (50 мл) та водою (5 мл) та перемішували протягом 15 хв. Одержані в результаті тверді речовини видаляли фільтрацією та водний шар додатково екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 25 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (25 мл), сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання неочищеного продукту у вигляді бежевої твердої речовини. Очищення колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub> Biotage isolera), елюючи 0-100 % EtOAc у гептанах, давало названу сполуку (600 мг, 90 %) у вигляді бежевої твердої речовини. HPLC-MS Спосіб 7: МН+м/z 548, RT 1,20 хв. (99 %), <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,76-7,58 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,39-7,27 (m, 2H), 7,25-7,02 (m, 1H), 6,84-5,82 (m, 1H), 5,47-5,30 (m, 1H), 4,52-4,33 (m, 1H), 3,61-3,47 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

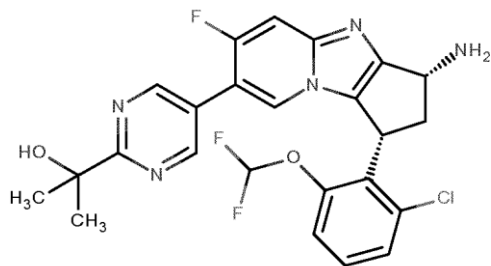
## Проміжна сполука 71



(3R, 5R)-11-бром-3-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-10-фтор-1,7-діазатрицикло[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]додека-2(6),7,9,11-тетраєн-5-аміну дигідрохлорид

- 5 Боргідрид натрію (90 мг, 2,38 ммоль) додавали однією порцією в перемішаний розчин проміжної сполуки 70 (600 мг, 1,09 ммоль) в THF:воді (14,7 мл: 0,3 мл) в атмосфері азоту при -50 °C та реакцію витримували при цій температурі протягом 30 хвилин. Суміш повільно нагрівали до 0 °C протягом 2 годин, потім перемішували протягом ще 1 години. Суміш швидко охолоджували за допомогою MeOH (1 мл) та розводили водою (25 мл). Проміжну сполуку екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 25 мл) та об'єднані органічні фази сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання не зовсім білої піни (570 мг). Їх розчиняли в діоксані (10 мл) та обробляли 4M HCl в діоксані (1,4 мл, 5,6 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом 30 хвилин, потім концентрували до сухості для одержання названої сполуки (480 мг, 67 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Названу сполуку використовували безпосередньо на наступній стадії без подальшого очищення. HPLC-MS Спосіб 9: МН+м/з 446/448, RT 1,42 хвилина.

## Проміжна сполука 72



2-[5-[(3R, 5R)-5-аміно-3-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-10-фтор-1,7-діазатрицикло[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]додека-2(6),7,9,11-тетраєн-11-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол

- 20 Водний розчин 2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 мл) додавали в перемішану суспензію проміжної сполуки 71 (480 мг, 0,73 ммоль) та 2-[5-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]пропан-2-олу (232 мг, 0,88 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл). Суміш дегазували в потоці азоту протягом 10 хвилин, потім обробляли біс[3-(дифенілфосфаніл)циклопента-2,4-дієн-1-іл]залізом; DCM; дихлорпаладієм (60 мг, 0,07 ммоль) та нагрівали до 105 °C протягом 1,5 годин. Суміш охолоджували до к.т., розводили EtOAc (30 мл) та відфільтровували крізь набивку целіту. Фільтрувальний осад додатково промивали EtOAc (2 × 20 мл). Фільтрат промивали водою (25 мл) та водну фазу додатково екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 25 мл). Об'єднану органічну фазу промивали розсолон (30 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання неочищеного продукту (750 мг) у вигляді темно-коричневої олії. Проводили очищення колонковою хроматографією (KP-NH, SiO<sub>2</sub>, Biotage isolera), елюючи 50-100 % EtOAc у гептані з наступними 0-50 % MeOH в EtOAc, для одержання названої сполуки (260 мг, 71 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Матеріал доводили до азеотропної суміші двічі толуолом перед використанням на наступній стадії. HPLC-MS Спосіб 8: МН+м/з 504, RT 3,86 хвилин, <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,90-8,78 (m, 2H), 8,18-7,90 (m, 1H), 7,68-7,54 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,37-6,66 (m, 3H), 5,14-4,92 (m, 2H), 4,48-4,32 (m, 1H), 3,57-3,34 (m, 1H), 2,95-2,54 (m, 2H), 2,23-1,93 (m, 1H), 1,51-1,47 (m, 6H).

## Проміжна сполука 73

2,2-дихлор-3-оксоциклобутил 2,2-диметилпропаноат

- 40 У перемішану суміш вінілпівалату (30 г, 234 ммоль) та цинку (31 г, 474 ммоль) в ефірі (250 мл) додавали розчин 2,2,2-трихлорацетилхлориду (34 мл, 304 ммоль) в ефірі (250 мл) по



краплях протягом 2,5 годин на водяній бані, в той же час підтримуючи температуру реакції на рівні 15-30 °С. Реакційну суміш відфільтровували крізь целіт та промивали за допомогою EtOAc (200 мл). Фільтрат промивали водою (200 мл), розсолон (200 мл), сушили над сульфатом натрію та концентрували під вакуумом для одержання названої сполуки (68 г, 97 % при чистоті 80 %) у вигляді помаранчевої рідини.

$\delta$ H (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) частини на мільйон 5,40 (dd,  $J=8,4, 6,2$  Гц, 1H), 3,70 (dd,  $J=18,9, 8,4$  Гц, 1H), 3,39 (dd,  $J=18,9, 6,2$  Гц, 1H), 1,28 (s, 9H).

Проміжна сполука 74

3-оксоциклобутил 2,2-диметилпропаноат

Цинк (74 г, 1,1 моль) додавали в оцтову кислоту (200 мл) при перемішуванні та суспензію охолоджували на крижаній бані. Проміжну сполуку 73 (80 %, 68 г, 228 ммоль) в оцтовій кислоті (300 мл) додавали по краплях протягом 2 годин. Після завершення додавання реакційну суміш нагрівали до к.т. та перемішували протягом 1,5 годин. Реакційну суміш відфільтровували, промивали за допомогою DCM (100 мл). Фільтрат розводили за допомогою EtOAc (800 мл) та промивали послідовно водою (3  $\times$  250 мл), насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (3  $\times$  250мл) та розсолон (50 мл). Органічну фазу сушили над сульфатом натрію та концентрували під вакуумом для одержання неочищеного продукту у вигляді коричневої олії (30 г), яку очищали сухою флеш-хромаграфією на гелі діоксиду кремнію, елюючи 0-10 % EtOAc в гептанах, для одержання названої сполуки (11 г, 28 %) у вигляді прозорої безбарвної олії.

$\delta$ H (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 5,26-5,19 (m, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,19-3,07 (m, 2H), 1,22 (s, 9H).

Проміжна сполука 75

3-(5-бромпіримідин-2-іл)-3-гідроксициклобутил 2,2-диметилпропаноат

5-бром-2-йодпіримідин (16,7 г, 58,8 ммоль) розчиняли в DCM (200 мл) при перемішуванні та охолоджували до -78 °С в атмосфері  $\text{N}_2$ . 2,5 М н-BuLi в гексані (23,5 мл) додавали по краплях та перемішували протягом 20 хвилин при -78 °С. Проміжну сполуку 74 (10 г, 58,8 ммоль) в DCM (50 мл) охолоджували на бані з сухим льодом та додавали однією порцією. Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 10 хвилин. Реакційну суміш швидко охолоджували додаванням насиченого водного розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл) та дозволяли нагрітись до к.т., насичений водний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) додавали та суміш екстрагували за допомогою DCM (2  $\times$  100 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією за допомогою 0-30 % EtOAc в гептані для одержання названої сполуки (7,6 г, 35 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

$\delta$ H (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,78 (s, 2H), 5,22-5,14 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 2H), 1,22 (s, 9H).

Проміжна сполука 76

1-(5-бромпіримідин-2-іл)циклобутан-1,3-діол

Проміжну сполуку 75 (90 %, 6 г, 16,4 ммоль) розчиняли в MeOH (120 мл) та додавали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11,3 г, 82 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при к.т. Реакційну суміш розводили DCM (400 мл) та промивали водою (150 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою DCM (200 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію та концентрували під вакуумом для одержання названої сполуки (2,94 г, 73 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

$\delta$ H (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8,98 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,08 (d,  $J=6,2$  Гц, 1H), 4,09-3,92 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,28-2,14 (m, 2H).

Проміжна сполука 77

3-(5-бромпіримідин-2-іл)-3-гідроксициклобутан-1-он

У перемішаний розчин проміжної сполуки 76 (2 г, 8,1 ммоль) в DCM (200 мл) додавали періодинан Деса-Мартіна (4,1 г, 9,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин та одержану суспензію розводили DCM (100 мл) та промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл). Водний шар повторно екстрагували за допомогою DCM (100 мл) та об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію та концентрували. Неочищений продукт очищали хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою елювання 0-30 % EtOAc в гептанах для одержання названої сполуки (1,37 г, 69 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

$\delta$ H (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 9,04 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,69-3,55 (m, 2H), 3,37-3,21 (m, 2H).

Проміжна сполука 78

3-(5-бромпіримідин-2-іл)-3-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]циклобутан-1-он

Проміжну сполуку 77 (1,37 г, 5,64 ммоль) розчиняли в сухому DMF (20 мл) при перемішуванні в атмосфері  $\text{N}_2$  та охолоджували до 0 °С. 1H-імідазол (1,9 г, 28,18 ммоль) додавали, а потім трет-бутил(хлор)диметилсилан (2,0 г, 13,5 ммоль) та реакційну суміш

перемішували при к.т. протягом 20 годин. Реакційну суміш розводили DCM (150 мл) та промивали водою (3 × 50 мл). Водну фазу повторно екстрагували за допомогою DCM (50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію та концентрували. Неочищений продукт очищали хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою елюювання 0-20 % EtOAc в гептанах для одержання названої сполуки (1,6 г, 79 %) у вигляді блідо-помаранчевої олії.

$\delta$ H (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 9,06 (s, 2H), 3,78-3,66 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Проміжна сполука 79

3-(5-бромпіримідин-2-іл)-3-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]-1-метилциклобутан-1-ол

Проміжну сполуку 78 (1,35 г, 3,78 ммоль) розчиняли в сухому ефірі (40 мл) в атмосфері N<sub>2</sub> при перемішуванні та охолоджували до 0 °C за допомогою крижаної бані. 3M MeMgBr в діетиловому ефірі (2,52 мл) додавали по краплях та реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °C. Реакційну суміш швидко охолоджували насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) та потім водою (20 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрію та концентрували для одержання жовтої олії. Її очищали хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою елюювання 0-100 % DCM в гептані, а потім 0-20 % EtOAc в DCM для одержання названої сполуки у вигляді суміші окремих цис- та транс-ізомерів (загальний вихід, 1,19 г, 84 %) у вигляді прозорих олій.

Основний ізомер - цис

$\delta$ H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,79 (s, 2H), 3,10-3,03 (m, 2H), 2,59-2,51 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), -0,14 (s, 6H).

Ізомер у меншій кількості – транс

$\delta$ H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,79 (s, 2H), 2,78-2,63 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Проміжна сполука 80

1-хлор-2,5-дифтор-4-нітробензол

Суспензію 2-хлор-1,4-дифторбензолу (98 г, 660 ммоль) в концентрованій сірчаній кислоті (250 мл, 4,69 моль) охолоджували сумішшю льоду/солі, після чого розчин азотної кислоти (29,1 мл, 693 ммоль) в сірчаній кислоті (100 мл, 1,88 моль) додавали по краплях протягом 1,5 годин, в той же час підтримуючи температуру від -5 до +2 °C. Через 30 хвилин реакційній суміші дозволили нагрітись до ~17 °C та повільно виливали на лід при перемішуванні. Утворену тверду речовину виділяли фільтрацією та залишок промивали декілька разів водою та сушили на повітрі, що давало названу сполуку (112 г, 88 %) у вигляді блідо-жовтого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,94 (dd, J=7,9, 6,5 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=9,8, 5,9 Гц, 1H).

Проміжна сполука 81

2-(5-(2,5-дифтор-4-нітрофеніл)піримідин-2-іл)пропан-2-ол

Суміш проміжної сполуки 80 (50 г, 258 ммоль), 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл)пропан-2-олу (69,6 г, 264 ммоль) та карбонату натрію (54,8 г, 517 ммоль) в 1,4-діоксані (700 мл) та воді (100 мл) промивали арогоном 3 рази. Потім трис(добензиліденацетон)дипаладій (5,91 г, 6,46 ммоль) та три-трет-бутилфосфіну тетрафторборат (7,50 г, 25,8 ммоль) додавали та суміш перемішували при 80 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до к.т., відфільтровували крізь целіт та промивали EtOAc (1 л). Фільтрат промивали водою (100 мл) та розсолон (2 × 200 мл) та об'єднані водні шари зворотньо екстрагували за допомогою EtOAc (200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали колонковою хроматографією (діоксид кремнію; 30 % EtOAc в гептані). Фракції, що містять продукт, об'єднували, концентрували під вакуумом та кристалізували з iPrOH для одержання названої сполуки у вигляді помаранчевої твердої речовини (55 г), яку можна додатково очищати, якщо необхідно, перетиранням з діізопропіловим ефіром.

Спосіб 11 LCMS RT=1,806 (99,5 %); [M+H]<sup>+</sup>= 296.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,95 (d, J=1,5 Гц, 2H), 8,02 (dd, J=9,2, 6,1 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=10,4, 6,0 Гц, 1H), 4,47 (s, 1H), 1,66 (s, 6H).

Проміжна сполука 82

(S)-N-(2-бром-6-(дифторметокси)бензиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід

(S)-2-метилпропан-2-сульфінамід (30 г, 248 ммоль), двоосновний фосфат калію (129 г, 743 ммоль) та калієву сіль фосфорної кислоти (158 г, 743 ммоль) додавали в охолоджений розчин 2-бром-6-(дифторметокси)бензальдегіду (68,3 г, 272 ммоль) в безводному THF (500 мл) при 0 °C. Реакційній суміші дозволяли нагрітись до к.т. та перемішували протягом ночі. Основну масу THF видаляли під вакуумом та воду та Et<sub>2</sub>O додавали до залишку. Шари розділяли та водну фазу екстрагували за допомогою Et<sub>2</sub>O. Об'єднані органічні шари промивали розсолон,

сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтровували та концентрували під вакуумом, що давало названу сполуку (90 г) у вигляді темної олії, яку використовували саму по собі в наступній реакції.

Спосіб 11 LCMS:  $\text{RT}=2,084$  (97,6 %);  $[\text{M}+\text{H}]^+=354/356$  (широкий патерн).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,84 (s, 1H), 7,58 (dd,  $J=7,9$ , 1,2 Гц, 1H), 7,33 (t,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 6,57 (t,  $J=73,8$  Гц, 1H), 1,30 (s, 9H).

Проміжна сполука 83

(S)-N-((R)-1-(2-бром-6-(дифторметокси)феніл)бут-3-ен-1-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід

В атмосфері азоту 1,2-диброметан (2,19 мл, 25,4 ммоль) додавали в суспензію цинку (100 г, 1,52 моль) в безводному THF (250 мл). Суспензію нагрівали до помірного кипіння, дозволяли охолонути та знову нагрівали до кипіння. Цей цикл повторювали двічі, після чого  $\text{TMSCl}$  (3,24 мл, 25,4 ммоль) додавали, що призводило до екзотермічної реакції. Через 15 хвилин 3-бромпроп-1-ен (55,2 мл, 635 ммоль) додавали по краплях при такій швидкості, що дуже незначне кипіння підтримували без зовнішнього нагрівання. Суспензію перемішували протягом ще 30 хвилин, в той же час дозволяючи охолонути до к.т. Перемішування зупиняли та надлишку цинку дозволяли відокремитись. Сирій розчин супернатанту перенесли до крапельної воронки та колбу двічі промивали безводним THF. Цей розчин додавали відносно швидко до розчину неочищеної проміжної сполуки 82 (89,9 г, 254 ммоль) в безводному THF (1000 мл), який попередньо охолоджували до  $-60^\circ\text{C}$  (сухий лід/ацетон). Після завершення додавання охолоджувальну баню видаляли та реакційній суміші дозволяли повільно нагрітись до к.т. протягом ночі. Реакційну суміш швидко охолоджували додаванням насиченого водного розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл) та деякої кількості льоду. Основну масу THF видаляли під вакуумом та насичений водний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  додавали до залишку, доки майже не залишалось твердих речовин. Цю суміш екстрагували за допомогою  $\text{Et}_2\text{O}$  (3  $\times$  200мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , водою та розсоллом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтровували та концентрували під вакуумом, що давало названу сполуку (98,9 г) у вигляді жовто-помаранчевої олії, яку використовували саму по собі в наступній реакції.

LCMS Спосіб 10:  $\text{RT}=3,183$  (84,1 %);  $[\text{M}+\text{H}]^+=396/398$  (широкий патерн); d.e.: 94,5 % (інший діастереомер елює при 3,43 хвилині).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,43 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,14 (t,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,13-6,98 (m, 1H), 6,56 (t,  $J=73,8$  Гц, 1H), 5,82-5,62 (m, 1H), 5,19 (q,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,10-4,95 (m, 2H), 4,40-4,03 (m, 1H), 3,00-2,65 (m, 2H), 1,14 (s, 9H).

Проміжна сполука 84

(R)-1-(2-бром-6-(дифторметокси)феніл)бут-3-ен-1-амін

При  $0^\circ\text{C}$   $\text{HCl}$  (1M в  $\text{Et}_2\text{O}$ , 666 мл, 666 ммоль) додавали в розчин неочищеної проміжної сполуки 83 (88,0 г, ~222 ммоль) в етанолі (240 мл). Через 3 години реакційну суміш розводили водою та шари розділяли. Органічний шар екстрагували двічі водною  $\text{HCl}$  (0,2 M). Об'єднані водні шари робили лужними ( $\text{pH} \approx 10$ ) повільним додаванням насиченого водного розчину  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  та водну суміш, одержану таким чином, екстрагували 3 рази  $\text{Et}_2\text{O}$ . Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтровували та концентрували під вакуумом, що давало названу сполуку (56,4 г) у вигляді темно-помаранчевої олії, яку використовували саму по собі в наступній реакції.

LCMS Спосіб 11:  $\text{RT}=1,360$  (93,7 %);  $[\text{M}+\text{H}]^+=292/294$  (широкий патерн).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,41 (dd,  $J=7,6$ , 1,6 Гц, 1H), 7,14-6,98 (m, 2H), 6,56 (t,  $J=73,5$  Гц, 1H), 5,86-5,68 (m, 1H), 5,13-4,97 (m, 2H), 4,59 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 2,61 (t,  $J=7,1$  Гц, 2H), 1,85 (br s, 2H).

Проміжна сполука 85

(R)-2-(5-(5-((1-(2-бром-6-(дифторметокси)феніл)бут-3-ен-1-іл)аміно)-2-фтор-4-нітрофеніл)піримідин-2-іл)пропан-2-ол.

В атмосфері  $\text{N}_2$  проміжну сполуку 81 (54,2 г, 183 ммоль), проміжну сполуку 84 (56,4 г, ~183 ммоль) та карбонат калію (50,7 г, 367 ммоль) змішували в ацетонітрилі (безводному, 500 мл) та перемішували при  $80^\circ\text{C}$  протягом 2 днів. Після охолодження до к.т., реакційну суміш відфільтровували крізь пісок та промивали  $\text{EtOAc}$ . Фільтрат випаровували для одержання названої сполуки (106,1 г) у вигляді темно-червоної олії, яку використовували саму по собі в наступній реакції.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,83 (s, 2H), 8,70 (br d,  $J=7,0$  Гц, 1H), 8,03 (d,  $J=10,7$  Гц, 1H), 7,49 (dd,  $J=7,0$ , 2,2 Гц, 1H), 7,24-7,10 (m, 2H), 6,92 (br d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 6,58 (t,  $J=72,3$  Гц, 1H), 5,91-5,73 (m, 1H), 5,36 (q,  $J=8,1$  Гц, 1H), 5,22 (dd,  $J=17,0$ , 1,4 Гц, 1H), 5,13 (d,  $J=10,1$  Гц, 1H), 4,67-4,50 (m, 1H), 3,09-2,70 (m, 2H), 1,65 (s, 6H).

## Проміжна сполука 86

(R)-N-(1-(2-бром-6-(дифторметокси)феніл)бут-3-ен-1-іл)-5-(2-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)пропан-2-іл)піримідин-5-іл)-4-фтор-2-нітроанілін

Імідазол (60,1 г, 883 ммоль) та трет-бутилдиметилсилілхлорид (80 г, 531 ммоль) додавали до розчину неочищеної проміжної сполуки 85 (99,8 г, ~176 ммоль) в безводному N, N-диметилформаміді (250 мл). Суміш нагрівали до 100 °C та перемішували протягом 19 годин. Після охолодження до к.т. реакційну суміш розводили розсолем (1 л) та екстрагували сумішшю гептану та EtOAc (1:1, 500+200 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2 × 100 мл) та розсолем (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали колонковою хроматографією (діоксид кремнію; 5-15 % EtOAc в гептані) для одержання названої сполуки (107,1 г, 72 % (за 5 стадій)) у вигляді червоної олії.

Спосіб 12 LCMS: RT=3,01 (94,9 %); [M+H]<sup>+</sup>= 681/683 (широкий патерн).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,78 (s, 2H), 8,65 (br s, 1H), 8,00 (d, J=10,7 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 6,92-6,81 (m, 1H), 6,54 (t, J=72,4 Гц, 1H), 5,88-5,74 (m, 1H), 5,33 (q, J=8,0 Гц, 1H), 5,20 (dd, J=17,0, 1,4 Гц, 1H), 5,11 (d, J=10,1 Гц, 1H), 3,01-2,71 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), -0,05 (s, 6H).

## Проміжна сполука 87

(4R)-4-(2-бром-6-(дифторметокси)фенін-4-((5-(2-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)пропан-2-іл)піримідин-5-іл)-4-фтор-2-нітрофеніл)аміно)бутан-1,2-діол

Тетроксид осмію (4 мас. % у воді, 4,80 мл, 0,786 ммоль) та 4-метилморфолін-4-оксид (50 мас. % у воді, 94 мл, 393 ммоль) додавали в розчин проміжної сполуки 86 (107,1 г, 157 ммоль) в суміші ацетону (330 мл) та води (45 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища та концентрували під вакуумом. Залишок змішували з водним розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 мас. %, 200 мл) та двічі екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом, що давало названу сполуку (120,1 г) у вигляді темно-червоної липкої олії, яку використовували саму по собі в наступній реакції.

Спосіб 12 LCMS: RT=2,58 (95,3 %); [M+H]<sup>+</sup>= 715/717 (широкий патерн).

## Проміжна сполука 88

(R)-3-(2-броніо-6-(дифторметокси)феніл)-3-((5-(2-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)пропан-2-іл)піримідин-5-іл)-4-фтор-2-нітрофеніл)аміно)пропаналь

Розчин неочищеної проміжної сполуки 87 (119 г, ~155 ммоль) в THF (250 мл) розводили водою (200 мл). В одержану в результаті суспензію додавали періодат натрію (68 г, 318 ммоль) та іншу порцію періодату натрію (10,3 г, 48,2 ммоль) через 3 години. Перемішування продовжували протягом ще години, після чого реакційну суміш швидко охолоджували водним Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 мас. %, 300 мл). Тверді речовини відфільтровували та промивали EtOAc (500 мл). Органічні шари розділяли (деяку кількість NaCl (тв.) додавали для полегшення розділення шарів) та водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (200 мл). Об'єднані органічні шари промивали сумішшю води (100 мл) та розсолу (50 мл) та розсолу (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання названої сполуки (106,6 г) у вигляді темно-червоного липкого сиропу, який використовували сам по собі в наступній реакції.

Спосіб 12 LCMS: RT=2,73 (72,9 %); [M+H]<sup>+</sup>= 683/685 (широкий патерн) та RT=2,57 (19,5 %); [M+H]<sup>+</sup>= 701/703 (широкий патерн) продукт у вигляді гідрату.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,81 (s, 1H), 8,86 (d, J=1,5 Гц, 2H), 8,68 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,99 (d, J=10,6 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,22-7,09 (m, 3H), 6,66 (t, J=72,2 Гц, 1H), 6,00 (td, J=9,0, 4,7 Гц, 1H), 3,55 (dd, J=17,9, 9,0 Гц, 1H), 3,08 (br d, J=16,9 Гц, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), -0,03 (s, 6H).

## Проміжна сполука 89

(R)-N-((R)-3-(2-бром-6-(дифторметокси)феніл)-3-((5-(2-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)пропан-2-іл)піримідин-5-іл)-4-фтор-2-нітрофеніл)аміно)пропіліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід

Ізопропоксид титану (IV) (87 г, 307 ммоль, 91 мл) додавали в розчин неочищеної проміжної сполуки 88 (105 г, -154 ммоль) та (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфінамід (18,63 г, 154 ммоль) у DCM (180 мл). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш виливали в суміш води (300 мл) та кізельгуру (30 г), перемішували протягом 10 хвилин та відфільтровували. Жовту тверду речовину промивали декілька разів за допомогою DCM. Шари фільтрату розділяли та органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом, що давало названу сполуку (114,5 г) у вигляді жовто-памаранчевого скла, яке використовували само по собі в наступній реакції.

Спосіб 12 LCMS: RT=2,88 хвилин; [M+H]<sup>+</sup>= 786/788 (широкий патерн).

Проміжна сполука 90

(R)-N-((R)-3-(2-бром-6-(дифторметокси)феніл)-3-((5-(2-(2-((третбутилдиметилсиліл)окси)пропан-2-іл)піримідин-5-іл)-4-фтор-2-нітрофеніл)аміно)пропіліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід

У перемішаний розчин неочищеної проміжної сполуки 89 (103,6 г, ~139 ммоль) у DCM (500 мл) додавали трифторметансульфонат ітрію(III) (3,53 г, 6,58 ммоль). Колбу герметизували пробкою Suba-seal і в одержану суміш додавали триметилсилілціанід (15,68 г, 158 ммоль, 19,77 мл) шприцом стійким потоком. Після перемішування протягом 5 днів реакційну суміш концентрували під вакуумом та сумісно випаровували з EtOAc, що давало названу сполуку (101 г) у вигляді жовто-червоної спіненої олії, яку використовували саму по собі в наступній реакції.

Спосіб 13 LCMS: RT=2,70 хвилини; [M+H]<sup>+</sup>= 813/815 (широкий патерн).

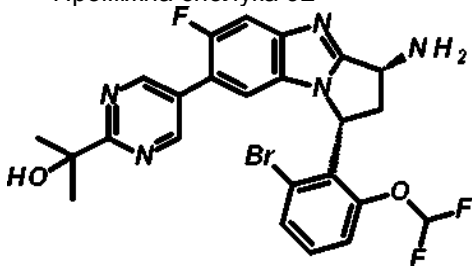
Проміжна сполука 91

(R)-N-((3R)-3-((2-аміно-5-(2-(2-((третбутилдиметилсиліл)окси)пропан-2-іл)піримідин-5-іл)-4-фторфеніл)аміно)-3-(2-бром-6-(дифторметокси)феніл)-1-ціанопропіл)-2-метилпропан-2-сульфінамід

В атмосфері N<sub>2</sub> платину на активованому вугіллі (10 мас. %, 13,88 г, 7,11 ммоль) додавали в суміш неочищеної проміжної сполуки 90 (106 г, ~147 ммоль) та броміду цинку(II) (12,46 г, 55,3 ммоль) в EtOAc (1000 мл). Потім реакційну суміш продували H<sub>2</sub> та перемішували під атмосферним тиском H<sub>2</sub> протягом 3 днів. Реакційну суміш продували N<sub>2</sub>, відфільтровували крізь кізельгур та промивали EtOAc. Фільтрат (~1,5 л) промивали водою (500 мл) та розсоллом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом, що давало названу сполуку (109 г) у вигляді коричнево-жовтої спіненої олії, яку використовували саму по собі в наступній реакції.

Спосіб 11 LCMS: RT=1,360 (76,5 %); [M+H]<sup>+</sup>= 783/785 (широкий патерн).

Проміжна сполука 92



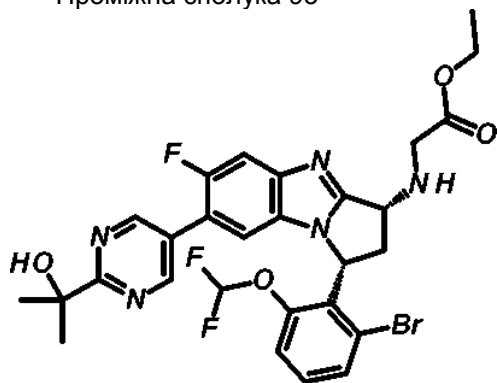
2-(5-((1R, 3R)-3-аміно-1-(2-бром-6-(дифторметокси)феніл)-6-фтор-2,3-дигідро-бензо[d]піроло[1,2-а]імідазол-7-іл)піримідин-2-іл)пропан-2-ол

У перемішаний розчин неочищеної проміжної сполуки 91 (109 г, ~147 ммоль) в етанолі (1000 мл) додавали HCl (4 M в діоксані, 69,5 мл, 278 ммоль). Одержану в результаті суміш перемішували зі зворотнім холодильником протягом 8 годин та дозволяли охолонути до к.т. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували під вакуумом та сумісно випаровували з етанолом. Залишок перетирали в Et<sub>2</sub>O (1,5 л) та одержаний осад виділяли фільтрацією, промивали Et<sub>2</sub>O та сушили на фільтрі. Цей матеріал поглинали iPrOH (250 мл) та перемішували при кипінні протягом 15 хвилин. Одержану в результаті суспензію перемішували в атмосфері N<sub>2</sub>, в той же час дозволяючи охолонути до к.т. Одержану в результаті густу в'язку суспензію розводили iPrOH (250 мл) та відфільтровували крізь скляний фільтр. Залишок, що був одержаний таким чином, розчиняли у воді (1,5 л) та Et<sub>2</sub>O (500 мл) при перемішуванні. Шари розділяли та органічний шар екстрагували водною HCl (0,1 M, 200 мл). Об'єднані водні шари промивали Et<sub>2</sub>O (500 мл), робили лужними (pH=10) за допомогою NaOH (тв., 40 г) та екстрагували за допомогою DCM (2 × 500 мл). Об'єднані DCM шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок, що був одержаний таким чином, сумісно випаровували з iPr<sub>2</sub>O та Et<sub>2</sub>O, що давало названу сполуку (40,6 г, 48 %) у вигляді зеленої піни.

Спосіб 10 LCMS: RT=2,37 хвилини; [M+H]<sup>+</sup>= 548/550 (широкий патерн).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d): 3:2 суміш ротамерів δ 8,74-8,70 (m, 2H), 7,61 (d, J=8,2 Гц, 0,6H), 7,57 (d, J=11,2 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=6,6, 2,6 Гц, 0,4H), 7,37-7,28 (m, 1,4H), 7,04 (d, J=8,3 Гц, 0,6H), 6,71 (t, J=72,4 Гц, 0,4H), 6,59 (dd, J=12,0, 6,6 Гц, 1H), 6,23-6,13 (m, 1H), 5,92 (dd, J=74,5, 70,9 Гц, 0,6H), 4,72 (br s, 1H), 4,61 (br s, 1H), 3,70-3,41 (m, 1H), 2,77 (dt, J=13,5, 8,6 Гц, 0,4H), 2,63 (dt, J=13 J, 7,6 Гц, 0,6H), 2,03 (br s, 2H), 1,62 (s, 3,6H), 1,61 (s, 2,4H).

## Проміжна сполука 93

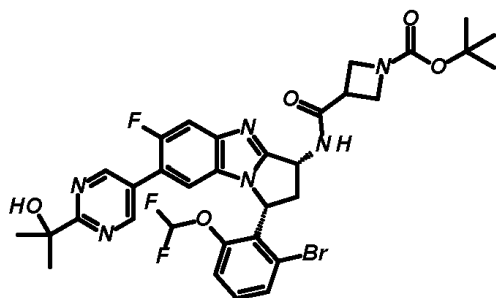


Етил-2-[[[(1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-7-[2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-5-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іл]аміно]ацетат

Етилбромацетат (91,3 мг, 0,54 ммоль) додавали в розчин карбонату калію (252 мг, 1,82 ммоль) та проміжної сполуки 92 (250 мг, 0,45 ммоль) в DMF (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та неочищену суміш швидко охолоджували водою та екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 5 мл). Органічну фазу промивали насиченим розсолом (5 мл), об'єднані органічні фази сушили сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання олії, яке очищали флеш-хроматографією на гелі діоксиду кремнію (0-100 % EtOAc у гексанах) для одержання названої сполуки (220 мг, вихід 76 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

Спосіб 3 LC/MS: RT 2,06 хв. (pH 10), m/z 634/636.

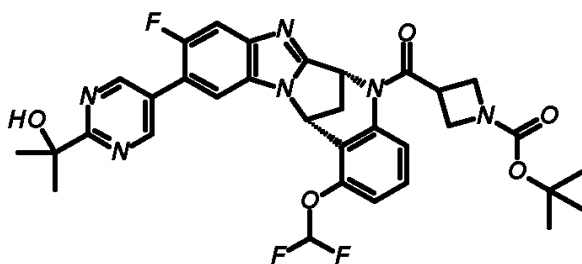
## Проміжна сполука 94



Трет-бутил-3-[[[(1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-7-[2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-5-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іл]карбамоїл]азетидин-1-карбоксилат

Проміжну сполуку 92 (550 мг, 1,00 ммоль) додавали в розчин 1-трет-бутоксикарбонілазетидин-3-карбонової кислоти (222 мг, 1,10 ммоль), HATU (432 мг, 1,10 ммоль) та N, N-діізопропілетиламіну (0,38 мл, 2,2 ммоль) в DMF (20 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин. Воду додавали та реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc та органічні фази видаляли під вакуумом для одержання неочищеного продукту. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою гексану/етилацетату (0-100 %) як елюенту, що давало 640 мг (87 %) названої сполуки у вигляді аморфної твердої речовини. Спосіб 3 основної LCMS: RT 2,25 хв., [M+H-BOC]<sup>+</sup> = 631.

## Проміжна сполука 95

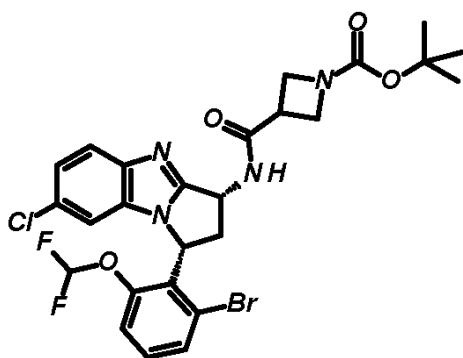


Трет-бутил-3-[[[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-2-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-7(12H)-іл]карбоніл]азетидин-1-карбоксилат

5 До проміжної сполуки 94 додавали безводний ацетат цезію (420 мг, 2,18 ммоль), йодид міді (170 мг, 0,87 ммоль) та диметилсульфоксид (0,9 мл). Суміш герметизували та продували 3 рази азотом. Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при 100 °C. Воду та етилацетат додавали в реакційну суміш та два шари розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом та об'єднані органічні речовини відфільтровували крізь розділювач фаз та розчинник випаровували.

10 Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою гексану/етилацетату (0-100 %) як елюенту, що давало 158 мг (28 %) названої сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS: RT 2,72 хв., [M+H]<sup>+</sup>= 651

## Проміжна сполука 96



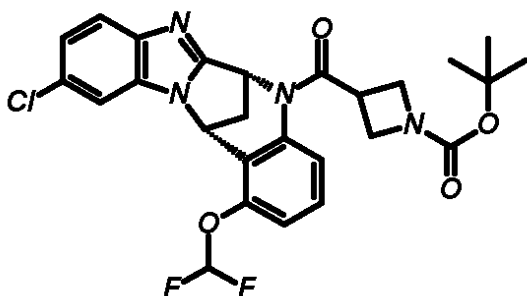
15 Трет-бутил-3-[[[(1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-7-хлор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іл]карбамоїл]азетидин-1-карбоксилат

Проміжну сполуку 40 (250 мг, 0,58 ммоль) додавали до розчину 1-трет-бутоксикарбонілазетидин-3-карбонової кислоти (130 мг, 0,65 ммоль), HATU (252 мг, 0,643 ммоль) та N, N-діізопропілетиламіну (0,18 мл, 1,0 ммоль) в DMF (11 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Воду додавали в реакційну суміш та суміш екстрагували за допомогою EtOAc (x3), сушили (сульфат натрію), відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою гексану/етилацетату (0-100 %) як елюенту, що давало 280 мг (78 %) названої сполуки у вигляді аморфної твердої речовини.

25

Спосіб 3 LCMS: RT 2,48 хвилин, [M+H]<sup>+</sup>= 611/613.

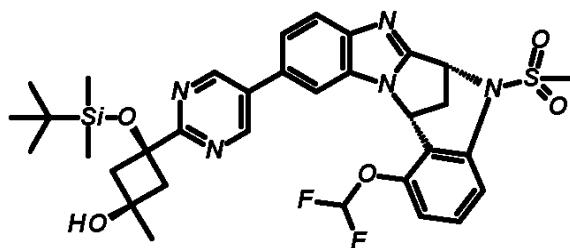
Проміжна сполука 97



трет-бутил-3-[(6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-7(12H)-іл]карбоніл]азетидин-1-карбоксилат

- 5 До проміжної сполуки 96 (165 мг, 0,27 ммоль) додавали ацетат цезію (130 мг, 0,67 ммоль), йодид міді (52 мг, 0,27 ммоль) та диметилсульфоксид (0,3 мл). Суміш герметизували в пробірці під тиском та продували 3 рази азотом. Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Воду та етилацетат додавали до реакційної суміші та два шари розділяли. Водний шар екстрагували додатковим етилацетатом. Об'єднаний органічний шар відфільтровували крізь розділювач фаз та розчинник випаровували. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою гексану/етилацетату (0-100 %) в якості елюенту, що давало 85 мг (59 %) названої сполуки у вигляді коричневої твердої речовини.
- 10 Спосіб 3 LCMS: RT 2,63 хв., [M+H]<sup>+</sup> = 531/533.

Проміжна сполука 98

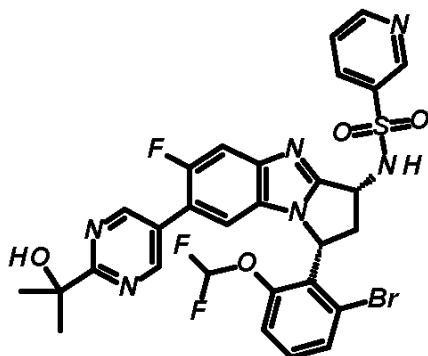


- 15 Цис-3-[(трет-бутил(диметил)силіл)окси]-3-(5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-7-(метилсульфоніл)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл)-1-метилциклобутанол

- 20 Названу сполуку одержували з 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-метил-3-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл] та прикладу 23 згідно зі способом, що включає такі самі процедурні стадії, як описано для прикладу 20, для одержання після очищення колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою гексану/етилацетату (0-100 %) в якості елюенту названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (83 мг, вихід 37 %).

- 25 Спосіб 3 LC/MS: RT 2,73 хвилин, [M+H]<sup>+</sup> = 684.

Проміжна сполука 99



N-[(1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-7-[2-(1-гідрокси-1-метил-етил)піримідин-5-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іл]піридин-3-сульфонамід



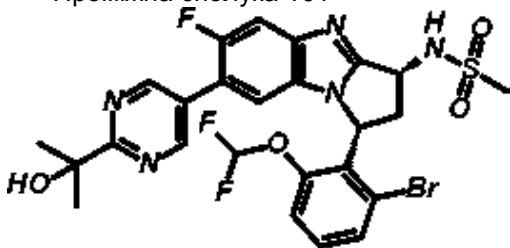
Піридин-3-сульфонілхлорид (1,1 екв., 0,6 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 92 (300 мг, 0,55 ммоль) та N, N-діізопропілетиламіну (0,24 мл, 1,3 ммоль) у дихлорметані (2,8 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 1 години перед тим, як розчинник частково випаровували. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою гексану/етилацетату (0-100 %) як елюенту, що давало 276 мг (73 %) названої сполуки. Спосіб 3 LCMS: RT 1,91 хв. (pH 10), [M+H]<sup>+</sup>= 689.

Проміжна сполука 100

1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]-3-(трифторметил)азетидин-3-ол

До розчину трифторацетатної солі (трифторметил)-3-азетидин-3-олу (5,8 г, 22,75 ммоль) та 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідину (5 г, 20,75 ммоль) в ацетонітрилі (80 мл) додавали по краплях триетиламін (9,5 мл, 68,5 ммоль) та одержану суміш перемішували протягом ночі. Коли LC/MS показала завершення реакції, концентрували до не зовсім білої твердої речовини, додавали крижану воду, перетирали, відфільтровували, промивали холодною водою та сушили під вакуумом для одержання названої сполуки (6,1 г, 50 %) у вигляді кремоподібної твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,53 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,10 (d, J=10,3 Гц, 2H), 1,29 (s, 12H). Спосіб 3 LC/MS: m/z 346, RT 1,09 хв. (pH=10).

Проміжна сполука 101



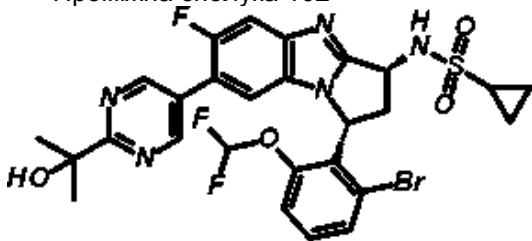
N-[(1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-7-[2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-5-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іл]метансульфонамід

До розчину проміжної сполуки 92 (202 мг, 0,37 ммоль) та 4-диметиламінопіридину (6 мг, 0,05 ммоль) у DCM (4 мл) при 0 °C додавали N, N-діізопропілетиламін (76 мкл, 0,43 ммоль), а потім метансульфонілхлорид (30 мкл, 0,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хвилин, а потім при кімнатній температурі протягом 45 хвилин, після чого реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 25-100 % EtOAc у гексані) для одержання названої сполуки (193 мг, 83 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

Спосіб 3 LCMS: (ES<sup>+</sup>) 626/628 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1,90 хвилин.

Спосіб 4 LCMS: (ES<sup>+</sup>) 626/628 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1,86 хвилин.

Проміжна сполука 102



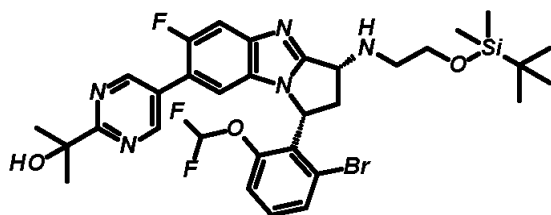
N-[(1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-7-[2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-5-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іл]циклопропансульфонамід

До розчину проміжної сполуки 92 (151 мг, 0,28 ммоль) та 4-диметиламінопіридину (5 мг, 0,04 ммоль) в DCM (3 мл) при 0 °C додавали N, N-діізопропілетиламін (58 мкл, 0,33 ммоль), а потім циклопропансульфонілхлорид (172 мкл, 1,65 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хвилин, а потім при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого реакційну суміш розділяли між DCM (30 мл) та водою (20 мл), шари розділяли та водний екстрагували DCM (3 × 20 мл). Об'єднані органічні речовини сушили (розділювач фаз), та концентрували під вакуумом. Залишок очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 25-100 % EtOAc в гексані) для одержання названої сполуки (110 мг, 61 %) у вигляді пурпурової твердої речовини.

Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>): 652/654 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,20 хвилин.

Спосіб 4 LCMS (ES<sup>+</sup>): 652/654 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,01 хвилин.

Проміжна сполука 103

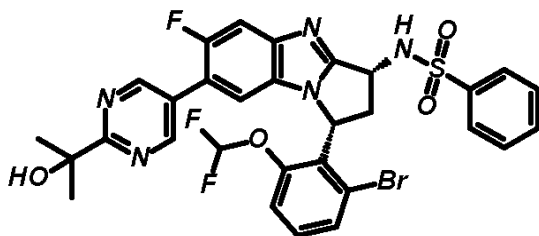


2-[5-[(1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-3-[2-[трет-  
бутил(диметил)силіл]оксиетиламіно]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-7-  
іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол

До розчину проміжної сполуки 92 (251 мг, 0,46 ммоль) та карбонату калію (252 мг, 1,82 ммоль) у DMF (2 мл) додавали (2-брометокси)-трет-бутилдиметилсилан (99 мкл, 0,46 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш розділяли між EtOAc (25 мл) та водою (25 мл), шари розділяли та водний екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 25 мл), об'єднані органічні речовини сушили (розділювач фаз) та концентрували під вакуумом. Залишок очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-100 % EtOAc у гексані) для одержання названої сполуки (128 мг, 39 %) у вигляді коричневої олії.

Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>): 706/708 (M+H)<sup>+</sup>, RT 3,10 хвилин.

Проміжна сполука 104



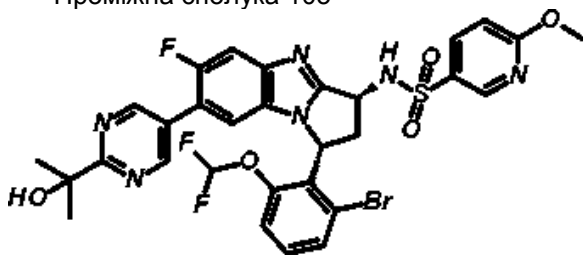
N-[(1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-7-[2-(1-гідрокси-1-метил-етил)піримідин-5-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-3-іл]бензолсульфонамід

До розчину проміжної сполуки 92 (202 мг, 0,37 ммоль) та 4-диметиламінопіридину (5 мг, 0,04 ммоль) у DCM (4 мл) при 0 °C додавали N, N-діізопропілетиламін (77 мкл, 0,44 ммоль), а потім бензолсульфонілхлорид (49 мкл, 0,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 5 хвилин, а потім при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом та залишок очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-60 % EtOAc у гексані) для одержання названої сполуки (178 мг, 70 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>): 688/690 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,20 хвилин.

Спосіб 4 LCMS (ES<sup>+</sup>): 688/690 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,01 хвилин.

Проміжна сполука 105

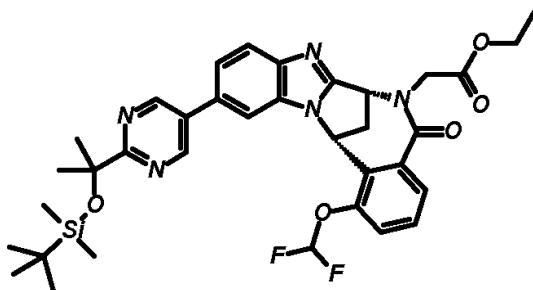


N-[(1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-7-[2-(1-гідрокси-1-метил-етил)піримідин-5-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-3-іл]-6-метоксипіридин-3-сульфонамід

До розчину проміжної сполуки 92 (150 мг, 0,27 ммоль) та 4-диметиламінопіридину (5 мг, 0,04 ммоль) у DMF (3 мл) при 0 °C додавали N, N-діізопропілетиламін (57 мкл, 0,33 ммоль), а потім 6-метоксипіридин-3-сульфонілхлорид (62 мг, 0,29 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 5 хвилин, а потім при кімнатній температурі 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-100 % EtOAc у гексані) для одержання названої сполуки (148 мг, 75 %) у вигляді темно-бежевої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>): 719/721 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,30 хвилин. Спосіб 4 LCMS (ES<sup>+</sup>): 719/721 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,42 хвилин. δ<sub>H</sub> (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,77-8,97 (m, 1 H), 8,71-8,77 (m, 3 H),

8,19-8,26 (m, 1 H), 7,59-7,68 (m, 1H), 7,39-7,50 (m, 2 H), 7,38 (t, 1 H, J 73,4 Гц), 7,07 (d, 1 H, J 8,7 Гц), 6,65-6,71 (m, 1H), 6,04-6,21 (m, 1 H), 5,22-5,44 (m, 1 H), 5,05-5,07 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,05-3,24 (m, 1 H), 2,59-2,79 (m, 1 H), 1,47-1,52 (m, 6 H).

Проміжна сполука 106

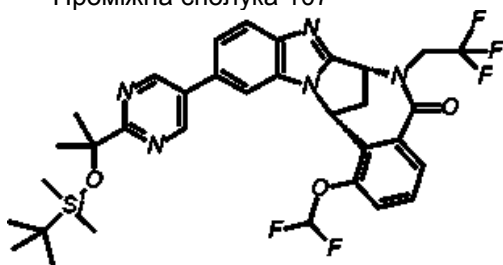


5

Етил-[(7R, 14R)-11-[2-(2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,14-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-6(7H)-іл]ацетат

До розчину проміжної сполуки 23 (100 мг, 0,169 ммоль) в THF (4 мл) додавали біс(триметилсиліл)амід калію (0,2 мл, 0,2 ммоль, 1М в THF) при -78 °С та перемішували протягом 40 хвилин перед додаванням етилбромацетату (25,0 мкл, 0,225 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин перед швидким охолодженням водою. Суміш екстрагували за допомогою DCM (2 × 20 мл), та органічні речовини об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт пропускали крізь колонку з діоксидом кремнію, елюючи 0-5 % MeOH/DCM для одержання названої сполуки (88 мг). LC/MS: Спосіб 3: RT 3,53 хвилин.

Проміжна сполука 107

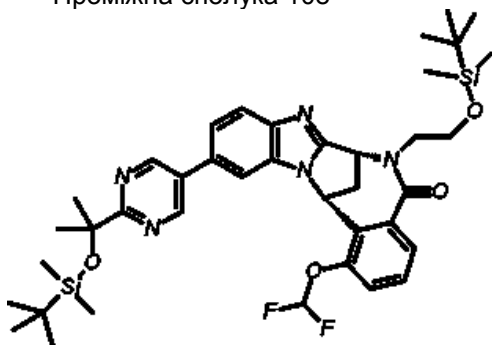


(7R, 14R)-11-[2-(2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-6-(2,2,2-трифторетил)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

До розчину проміжної сполуки 23 (90,0 мг, 0,152 ммоль) в DMF (3,5 мл) додавали карбонат цезію (250 мг, 0,767 ммоль) та 2-йод-1,1,1-трифторетан (0,06 мл, 0,60 ммоль) при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш нагрівали при 150 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш розділяли між EtOAc (2 × 10 мл) та водою (20 мл), та органічні речовини об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт передавали на наступну стадію без подальшого очищення.

LC/MS: Спосіб 3 MH<sup>+</sup>674, час витримки 2,03 хвилин.

Проміжна сполука 108

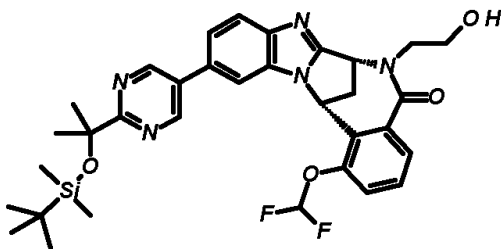


30

(7R, 14R)-6-(2-([трет-бутил(диметил)силілокси]пропан-2-іл)піримідин-5-іл)-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

До розчину проміжної сполуки 23 (100,0 мг, 0,169 ммоль) в THF (4.0 мл) додавали біс(триметилсиліл)амід калію (0,20 мл, 0,20 ммоль, 1M в THF) при -78 °C, а потім додавали (2-брометоксил)-трет-бутилдиметилсилан (50,0 мкл, 0,231 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 70 °C протягом 24 годин перед швидким охолодженням водним насиченим NH<sub>4</sub>Cl та екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 10 мл). Органічні речовини об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт передавали на наступну стадію без подальшого очищення. Спосіб 3 LC/MS: ESI MH<sup>+</sup>750, час витримки 4,23 хвилини.

Проміжна сполука 109

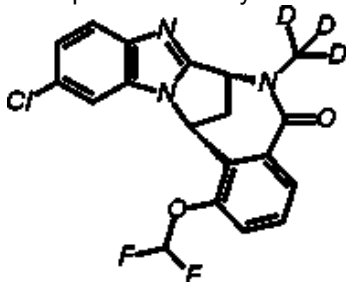


(7R, 14R)-11-[2-(2-([трет-бутил(диметил)силілокси]пропан-2-іл)піримідин-5-іл)-1-(дифторметокси)-6-(2-гідроксиетил)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

До розчину проміжної сполуки 108 (80,0 мг, 0,107 ммоль) в THF (5.0 мл) додавали розчин фториду тетрабутиламонію (0,20 мл, 0,20 ммоль, 1M в THF) при температурі навколишнього середовища та суміш перемішували протягом 72 годин. Реакційну суміш розділяли між водою (10 мл) та DCM (3 × 10 мл), та органічні речовини об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт передавали на наступну стадію.

Спосіб 3 LC/MS: ESI MH<sup>+</sup>636, час витримки 3,21 хвилини.

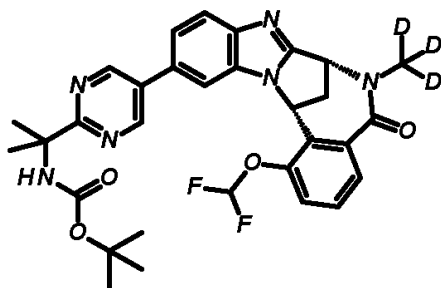
Проміжна сполука 110



(7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-6-(тридейтеро)метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

До розчину прикладу 11 (90,0 мг, 0,24 ммоль) в THF (4 мл) додавали розчин KHMDS в THF (1M, 0,25 мл, 0,25 ммоль) по краплях при -78 °C та суміш перемішували протягом 30 хвилин перед додаванням CD<sub>3</sub>I (30,1 мкл, 0,48 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 0 °C та перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш швидко охолоджували насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl, екстрагували за допомогою EtOAc, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи 0-10 % MeOH/EtOAc для одержання названої сполуки (95 мг, 99 %). Спосіб 3 LC/MS: ESI MH<sup>+</sup>393, час витримки 1,93 хвилини.

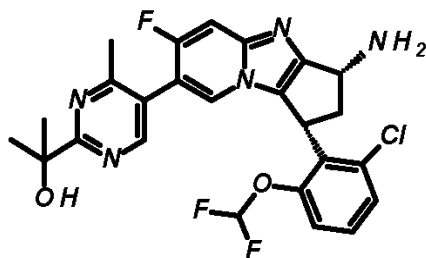
## Проміжна сполука 111



Трет-бутил(2-(5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-(тридейтеро)метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл)пропан-2-іл)карбамат

До розчину трет-бутил-N-[1-метил-1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]етил]карбамату (260 мг, 0,72 ммоль) та проміжної сполуки 110 (94 мг, 0,24 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали  $K_3PO_4$  (294 мг, 1,40 ммоль), тетрафторборат трициклогексилфосфонію (15 мг, 0,04 ммоль) та тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (28 мг, 0,03 ммоль) додавали. Суміш дегазували протягом 10 хвилин азотом перед нагріванням до 110 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш швидко охолоджували водою та екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи 0-10 % MeOH/ DCM для одержання названої сполуки (40 мг, 28 %). Спосіб 3 LC/MS: ESI  $MH^+$  594, час витримки 2,10 хвилин.

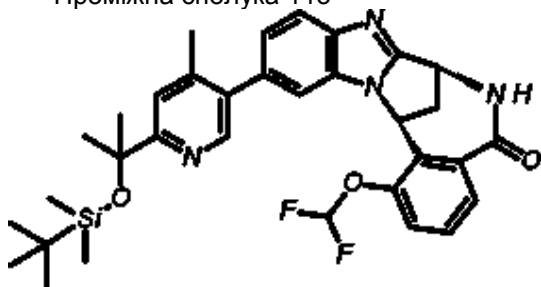
## Проміжна сполука 112



Рацемічний 2-(5-((1R, 3R)-3-аміно-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-циклопента[4,5]імідазо[1,2-а]піридин-7-іл]-4-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-ол

Проміжну сполуку 61 (0,15 г, 0,6 ммоль) та ацетат калію (0,15 г, 1,5 ммоль) суспендували в безводному 1,4-діоксані (5 мл) у герметичній ємності. Суміш перемішували та дегазували повністю в потоці  $N_2$ (газ.) протягом 15 хв., потім обробляли біс[3-(дифенілфосфаніл)циклопента-2,4-дієн-1-іл]залізом; дихлорметаном; дихлорпаладієм (0,02 г, 0,02 ммоль), та розчин проміжної сполуки 71 (82 %, 0,25 г, 0,4 ммоль) у суміші діоксану (1 мл) та 2M  $K_2CO_3$  у воді (1,24 мл) додавали та суміш нагрівали до 100 °C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розводили EtOAc (25 мл) та відфільтровували крізь набивку целіта. Фільтрат промивали водою (10 мл), сушили ( $MgSO_4$ ), відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання неочищеного продукту (0,4 г) у вигляді коричневої смоли. Колонкова хроматографія (C18, biotage isolera, 60 г), елюючи 0-50 % ацетонітрилом у воді, доповнений 0,1 %  $NH_4OH$ , давала названу сполуку (0,15 г, 58 %) у вигляді помаранчевого скла. Матеріал доводили до азеотропної суміші двічі толуолом перед використанням на наступній стадії. Спосіб 8 HPLC-MS:  $MH^+$ +m/z 518, RT 1,43 хвилин.  $^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,56-8,51 (m, 1H), 7,99-7,77 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 1H), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,06-6,73 (m, 1H), 5,10-4,90 (m, 2H), 4,47-4,31 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 3H), 2,03-1,81 (m, 3H), 1,52-1,45 (m, 6H).

Проміжна сполука 113



(7R, 14R)-11-[6-(2-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)пропан-2-іл)-4-метилпіридин-3-іл]-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

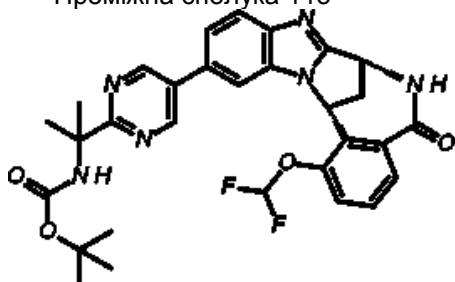
Названу сполуку одержували з прикладу 11 (450 мг, 1,20 ммоль) та трет-бутилдиметил-[1-метил-1-[4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-піридин]етокси]силану (483 мг, 1,86 ммоль) шляхом каталізованого паладієм зв'язування Сузукі згідно зі способом, що включає такі саме процедурні стадії, які описані для прикладу 20. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-100 % EtOAc в DCM, а потім 1-10 % MeOH в EtOAc) для одержання названої сполуки (650 мг, 81 %) у вигляді коричневої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 3,20 хв., 605 (M+H)<sup>+</sup>

Проміжна сполука 114

Трет-бутил-N-[1-(5-бромпіримідин-2-іл)-1-метил-етил]карбамат

2-(5-бромпіримідин-2-іл)пропан-2-амін (200 мг, 0,92 ммоль) розчиняли в THF (5мл) та додавали розчин ди-трет-бутилдикarbonату (1,0M) (1,3 мл, 1,3 ммоль) в THF. Через 2 години розчинники видаляли під вакуумом для одержання названої сполуки у вигляді помаранчевої смоли (300 мг, 92 %). Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 1,88 хв., 338,0/340,0 (M+Na)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 115

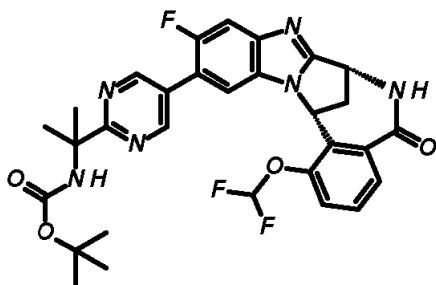


Трет-бутил(2-(5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл)пропан-2-іл)карбамат

Названу сполуку одержували з прикладу 11 (300 мг, 0,80 ммоль) та проміжної сполуки 114 (252 мг, 0,80 ммоль) згідно зі способом, описаним для прикладу 70. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-100 % EtOAc у DCM, а потім 1-10 % MeOH у EtOAc) для одержання названої сполуки (154 мг, 33 %).

Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 1,43 хв., 577,2 (M+H)<sup>+</sup>

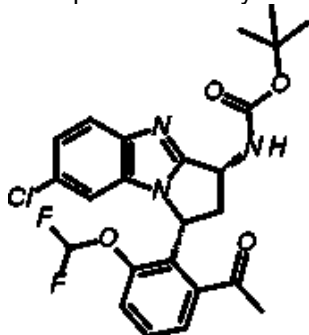
Проміжна сполука 116



Трет-бутил(2-(5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл)пропан-2-іл)карбамат

Названу сполуку одержували з прикладу 10 (50 мг, 0,13 ммоль) та проміжної сполуки 114 (100 мг, 0,32 ммоль) згідно зі способом, описаним для прикладу 70. Продукт очищали флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-100 % EtOAc в DCM, а потім 1-10 % MeOH в EtOAc) для одержання названої сполуки (55 мг, 71 %). Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 2,16 хв., 595,2 (M+H)<sup>+</sup>

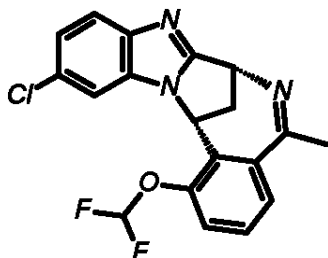
Проміжна сполука 117



Трет-бутил-((1R, 3R)-1-[2-ацетил-6-(дифторметокси)феніл]-7-хлор-2,3-дигідро-1H-піроло[1, 2-а]бензімідазол-3-іл)карбамат

До дегазованого розчину проміжної сполуки 42 (1,4 г, 2,6 ммоль) у сухому толуолі (30 мл) в атмосфері аргону додавали трибутил(1-етоксивініл)олово (1,1 мл/г, 3,2 ммоль) та дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II) (100 мг, 0,141 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 105 °C протягом 48 годин. Додаткову кількість трибутил(1-етоксивініл)олова (0,7 г, 2,0 ммоль) та дихлориду біс(трифенілфосфін)паладію(II) (64 мг, 0,0912 ммоль) додавали та реакційну суміш нагрівали протягом ще 5 годин при 105 °C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та виливали на насичений водний розчин KF. Суміш екстрагували етилацетатом, відфільтровували крізь целіт, сушили над  $MgSO_4$ , відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищену сполуку повторно розчиняли в THF (50 мл), п-толуолсульфонову кислоту (200 мг) та воду (5 мл) додавали та суміш нагрівали при 45 °C протягом 5 годин. Суміш виливали на лід, нейтралізували твердим  $NaHCO_3$  та екстрагували етилацетатом (x3). Об'єднані органічні шари сушили над  $MgSO_4$ , відфільтровували та випаровували до сухості. Неочищену сполуку очищали флеш-хроматографією з етилацетатом 50 % - гептаном 50 % для одержання 1,27 г названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. Спосіб 3 основної LCMS (ES+) RT 2,75 хв. 492,1 (M+H)<sup>+</sup>.

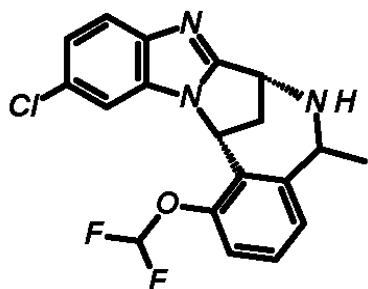
Проміжна сполука 118



(7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-5-метил-7,14-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин

Розчин проміжної сполуки 117 (0,48 г, 0,976 ммоль) у дихлорметані (10 мл) охолоджували до 0 °C та трифтороцтову кислоту (10 мл) додавали по краплях. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш виливали на лід, доводили до нейтрального pH твердим  $NaHCO_3$  та екстрагували дихлорметаном (x3). Об'єднані органічні шари сушили над  $MgSO_4$ , відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання 0,25 г (65 %) названої сполуки. Спосіб 3 основної LCMS (ES+) RT 2,42 хв., 374,1 (M+H)<sup>+</sup>.

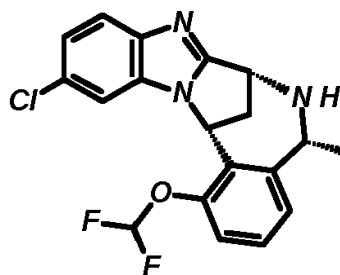
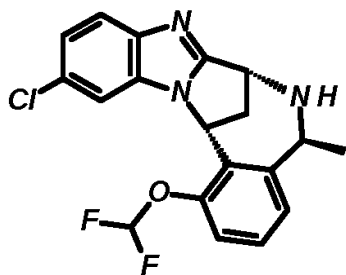
Проміжна сполука 119



(7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-5-метил-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин

До розчину проміжної сполуки 118 (350 мг, 0,893 ммоль) у суміші THF (8 мл) та EtOH (8 мл) додавали макропористий ціаноборгідрид на полімерній підкладці (1,12 г, 4,4 ммоль, 4,0 ммоль/г набивки) та оцтову кислоту (50 мкл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш відфільтровували крізь целіт та концентрували під вакуумом. Залишок виливали на лід/воду та твердий NaHCO<sub>3</sub> додавали до pH=9. Водну фазу екстрагували за допомогою DCM (x3), об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували до сухості. Неочищену сполуку очищали нормально-фазовою хроматографією (DCM 95 % - MeOH 5 %) для одержання 237 мг (71 %) названої сполуки у вигляді суміші діастереомерів. Спосіб 3 основної LCMS (ES+) RT 1,99 хв., 376,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжні сполуки 120 та 121



(5R, 7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-5-метил-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин

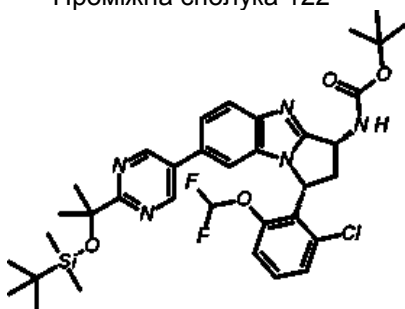
(5S, 7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-5-метил-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин

Названі сполуки виділяли з проміжної сполуки 119 (0,118 г) очищенням при умовах SFC на колонці Chiralpak OD-A20 (50\*266, 360 мл/хв., 25 °C, CO<sub>2</sub>+20 % iPrOH, концентрація: 24 г/л), що давало 37 мг (31 %) проміжної сполуки 120 (RT 3,65 хв.) та 40,0 мг (34 %) проміжної сполуки 121 (RT 7,57 хв.) відповідно.

Проміжна сполука 120: Спосіб 4 LCMS (ES+) RT 2,18 хв., 376,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 121: Спосіб 4 LCMS (ES+) RT 2,14 хв., 376,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 122



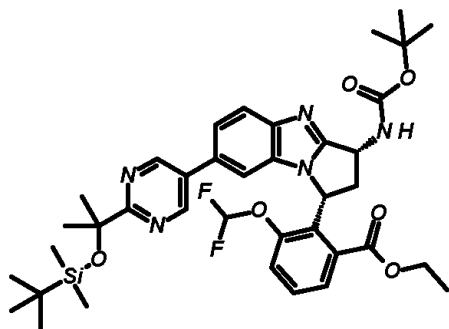
Трет-бутил-((1R, 3R)-7-[2-(2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-3-іл}карбамат

Проміжну сполуку 22 (5 г, 8,331 ммоль) суспендували в DCM (10 мл) та охолоджували на крижаній бані. Триетиламін (2,6 мл, 18,33 ммоль) та ди-трет-бутилдикарбонат (2,2 г, 10,0 ммоль) додавали. Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш швидко охолоджували додаванням води (10 мл). Водний шар екстрагували за допомогою DCM (3 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали на гелі діоксиду кремнію (елюючи гептаном/етилацетатом 7/3) для одержання 5,1 г (87 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Спосіб 3 LCMS (ES+) RT 3,64 хв., 700,3 / 702,3 (M+H)<sup>+</sup>



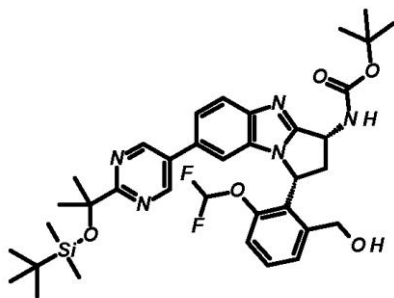
## Проміжна сполука 123



Етил-2-((1R, 3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)амінол-7-[2-(2-[(трет-  
бутил(диметил)силіл]окси)пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-  
1-іл]-3-(дифторметокси)бензоат

Проміжну сполуку 122 (5 г, 7,14 ммоль), карбонат калію (1,50 г, 10,71 ммоль), порошок 4 А° молекулярного сита (2 г) та дихлор[біс(дициклогексилфосфіно)пропан]-паладій(II) (350 мг, 0,57 ммоль) суспендували в сухому диметилсульфоксиді (50 мл) та етанолі (1,8 мл, 32 ммоль). Суспензію перемішували під тиском 5 бар газоподібного СО при 100 °С протягом ночі. Суспензію відфільтровували крізь набивку целіту та промивали етилацетатом (30 мл). Фільтрат промивали послідовно насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl (20 мл), розсолем (20 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом, одержуючи 5,1 г неочищеної названої сполуки у вигляді коричневої твердої речовини, яку використовували без подальшого очищення. Спосіб 3 LCMS (ES+) RT 3,64 хв., 738,1 (M+H)<sup>+</sup>.

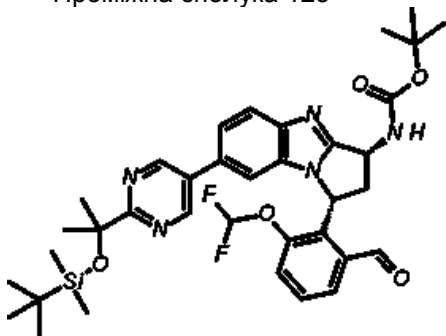
Проміжна сполука 124



Трет-бутил((1R, 3R)-7-[2-(2-[(трет-бутил(диметил)силіл]окси)пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-[2-(дифторметокси)-6-(гідроксиметил)феніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2а]бензімідазол-3-іл]карбамат

Проміжну сполуку 123 6 (3 г) розчиняли в етанолі (30 мл). При 0 °С боргідрид натрію (1,2 г) додавали, а потім хлорид кальцію (1,805 г). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 4 годин. Реакційну суміш відфільтровували крізь набивку целіту та промивали етилацетатом (2 × 20 мл). Фільтрат промивали водою (2 × 20 мл) та розсолем (20 мл) та сушили над MgSO<sub>4</sub>. Залишок очищали основною обернено-фазовою препаративною HPLC, що давало 948 мг (33 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS (ES+) RT 3,45 хвилин 696,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 125



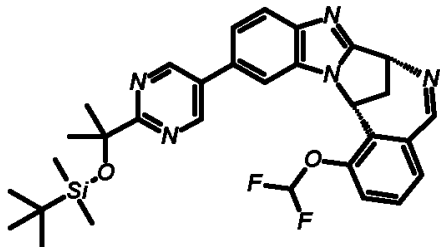
Трет-бутил((1R, 3R)-7-[2-(2-[(трет-бутил(диметил)силіл]окси)пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-[2-(дифторметокси)-6-формілфеніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іл]карбамат

Проміжну сполуку 124 (750 мг, 1,08 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (16 мл) перед додаванням діоксиду марганцю (2,3 г, 27 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Неочищену реакційну суміш відфільтровували крізь набивку целіту та промивали 20 мл хлороформу. Фільтрат концентрували до сухості під вакуумом, що давало неочищені 860 мг названої сполуки, яку використовували без подальшого очищення.

5

Спосіб 3 основної LCMS (ES+) RT 5,85 хвилин. 694,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 126



(7R, 14R)-11-[2-(2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-7,14-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин

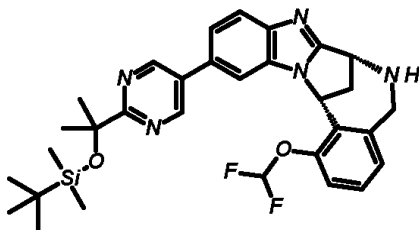
10

Проміжну сполуку 125 (860 мг, 1,24 ммоль) обробляли згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 118, для одержання 710 мг (99 %) названої сполуки у вигляді жовтого скла.

Спосіб 3 основної LCMS (ES+) RT 5,76 хв., 576,2 (M+H)<sup>+</sup>.

15

Проміжна сполука 127



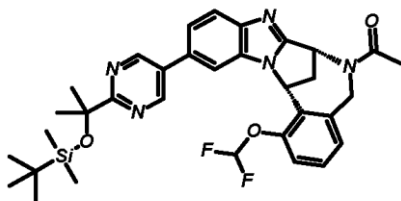
(7R, 14R)-11-[2-(2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин

20

Проміжну сполуку 126 (710 мг, 1,23 ммоль) обробляли згідно зі способом синтезу, описаним для проміжної сполуки 119, для одержання названої сполуки 655 мг (92 %) у вигляді жовтої олії.

Спосіб 3 основної LCMS (ES+) RT 5,84 хв., 578,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 128



1-[(7R, 14R)-11-[2-(2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-5,14-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-6(7H)-іл]етанон

25

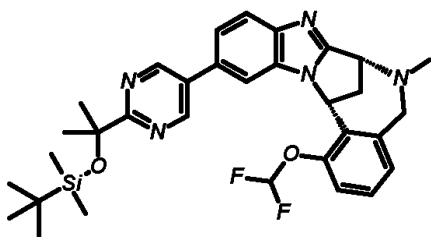
До розчину проміжної сполуки 127 (655 мг, 1,13 ммоль) в дихлорметані (11 мл) додавали поступово піридин (0,28 мл, 3,4 ммоль) та оцтовий ангідрид (0,22 мл, 2,27 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Реакційну суміш промивали насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl (2 × 20 мл) та насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (2 × 10 мл). Водні фази екстрагували за допомогою DCM (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на гелі діоксиду кремнію (елюючи від етилацетату 100 % до етилацетату/етанолу 9/1), що давало 300 мг (43 %) названої сполуки у вигляді жовтого скла.

30

Спосіб 3 основної LCMS (ES+) RT 5,84 хв., 620,3 (M+H)<sup>+</sup>

35

## Проміжна сполука 129

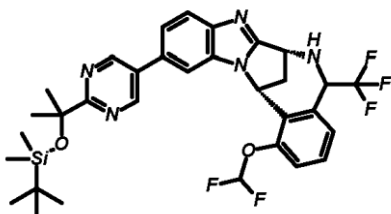


(7R, 14R)-11-[2-(2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-6-метил-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин

Проміжну сполуку 127 (30 мг, 0,051 ммоль) у 2,2,2-трифторетанолі (3 мл) та формальдегіді (1 мл, 25,97 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин перед додаванням боргідриду натрію (20 мг, 0,52 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом 2 годин. При кімнатній температурі додатковий боргідрид натрію (20 мг, 0,52 ммоль) додавали, та реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом ще 1 години. Реакційну суміш відфільтровували крізь набивку целіту та залишок твердої речовини промивали 2,2,2-трифторетанолом (2 × 4 мл). Фільтрат концентрували під вакуумом. Залишок використовували без подальшого очищення.

Спосіб 3 основної LCMS (ES+) RT 5,97 хв., 592,2 (M+H)<sup>+</sup>

## Проміжна сполука 130

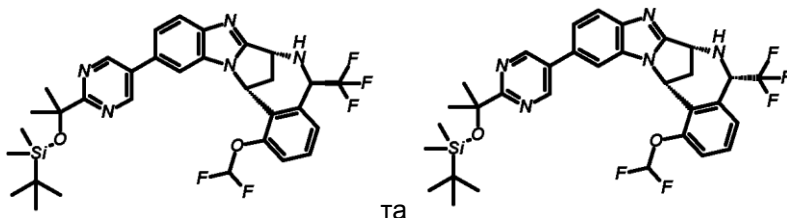


(7R, 14R)-11-[2-(2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-5-(трифторметил)-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин

До розчину проміжної сполуки 126 (0,074 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл) та N, N-диметилформаміді (17 мкл) додавали поступово при 0 °С трифтороцтову кислоту (7 мкл, 0,092 ммоль), гідрофторид калію (4,4 мг, 0,055 ммоль) та (трифторметил)триметилсилан (16 мкл, 0,11 ммоль). Одержаній суспензії дозволяли нагрітись до температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш потім випаровували та очищали препаративною основною обернено-фазовою HPLC. За нею йшла друга кислотна препаративна HPLC для одержання солі TFA названої сполуки, яку розчиняли в EtOAc (2 мл) та промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 2 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання 7 мг (15 %) названої сполуки у вигляді суміші діастереоізомерів.

Спосіб 3 LCMS (ES+) RT 6,08 хв., 646,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Проміжна сполука 131 та Проміжна сполука 132



(5R, 7R, 14R)-11-[2-(2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-5-(трифторметил)-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин

та  
(5S, 7R, 14R)-11-[2-(2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-5-(трифторметил)-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин

До розчину проміжної сполуки 126 (0,72 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) та DMF (166 мкл) додавали поступово при 0 °C трифтороцтову кислоту (69 мкл, 0,90 ммоль), гідрофторид калію (43 мг, 0,54 ммоль) та (трифторметил)триметилсилан (159 мкл, 1,08 ммоль). Одержаний суспензії дозволяли нагрітись до кімнатної температури протягом 3 годин. Реакційну суміш потім розводили EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Дві фази розділяли та водний шар додатково екстрагували EtOAc (x2). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском.

Неочищений матеріал очищали на гелі діоксиду кремнію (елюючи дихлорметаном-метанолом-водним аміаком / 97:2,7:0,3). За цим йшло друге очищення обернено-фазовою препаративною HPLC для одержання наступних діастереоізомерів:

4,8 мг (1 %) проміжної сполуки 131:

Спосіб 3 LCMS (ES+) RT 3,65 хв., 646,2 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72 (m, 2 H), 7,19 (m, 1 H), 7,05 (s, 2 H), 7,00 (m, 1 H), 6,85 (m, 2 H), 6,35 (m, 1 H), 5,33 (m, 1H), 4,52 (d, 1 H, J=7,0 Гц), 3,48 (m, 1 H), 2,83 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 1,67 (s, 6 H), 0,87 (s, 9 H), -0,07 (d, 6 H, J=1,2 Гц).

2,8 мг (5 %) проміжної сполуки 132:

Спосіб 3 LCMS (ES+) RT 3,66 хв., 646,2 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (m, 2 H), 7,94 (m, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,31 (m, 2 H), 7,23 (m, 1 H), 6,76 (m, 1 H), 6,32 (m, 1 H), 4,88 (m, 1 H), 3,39 (m, 1 H), 3,19 (m, 1 H), 2,67 (m, 1 H), 2,54 (m, 1 H), 1,70 (s, 6 H), 0,89 (s, 9 H), -0,04 (s, 6 H)

Проміжна сполука 133

1-[4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]-3-(трифторметил)азетидин-3-ол

1-(5-бром-4-метилпіримідин-2-іл)-3-(трифторметил)азетидин-3-ол (700 мг, 2,24 ммоль), біс(пінаколато)дифтор (1,15 г, 4,49 ммоль), комплекс дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) та дихлорметану (92 мг, 0,112 ммоль), ацетат калію (890 мг, 8,97 ммоль) та 1,4-діоксан (10 мл) поміщали у невелику RB колбу, дегазували та поміщали в атмосферу азоту. Суміш потім нагрівали при 105 °C протягом 2 годин. Суміш охолоджували та розділяли між EtOAc та водою. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та випаровували під вакуумом для одержання названої сполуки у вигляді темно-коричневої твердої речовини 1,60 г. Спосіб 3 LC/MS: RT 1,93 хвилини, m/z 360.

Проміжна сполука 134

1-(5-бром-6-метил-2-піридил)-3-(трифторметил)азетидин-3-ол

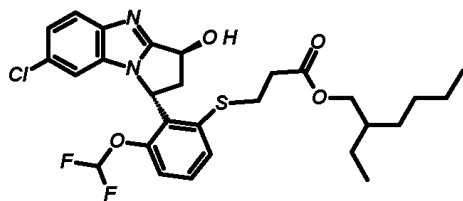
2,5-дибром-6-метилпіридин (1,30 г, 5,18 ммоль) та гідрохлорид 3-(трифторметил)азетидин-3-олу (1,00 г, 5,63 ммоль) додавали у невелику RB колбу з мішалкою. N, N-діізопропілетиламін (0,90 мл, 5,2 ммоль) додавали та суміш нагрівали до 130 °C протягом 4 годин. Суміш охолоджували, розводили дихлорметаном (50мл) та промивали розчином бікарбонату натрію (50мл). Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтровували та концентрували під вакуумом. Хроматографія (діоксид кремнію, DCM градієнт до 15 % EtOAc в DCM) давала названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (210 мг, вихід 13,0 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,70 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,32 (dd, J=8,7, 0,7 Гц, 1H), 4,19 (dd, J=9,6, 1,0 Гц, 2H), 3,93 (dt, J=9,4, 1,3 Гц, 2H), 2,42 (s, 3H). Спосіб 3 LC/MS: RT 2,02 хвилини, m/z 313/315.

Проміжна сполука 135

1-[6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-піридил]-3-(трифторметил)азетидин-3-ол

Проміжну сполуку 134 обробляли згідно із синтетичною процедурою, описаною для проміжної сполуки 133, для одержання названої сполуки у вигляді блідо-коричневої смоли, яку використовували без подальшого очищення. Спосіб 3 LC/MS: RT 2,29 хвилини, m/z 359.

Проміжна сполука 136



2-етилгексил 3-[2-[(1R, 3S)-7-хлор-3-гідрокси-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-1-іл]-3-(дифторметокси)феніл]сульфанілпропаноат

N, N-діізопропілетиламін (1,63 мл, 9,31 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 38 (2,00 г, 4,66 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл). Суміш вакуумували та знову наповнювали азотом. Каталізатор, трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (213 мг, 0,233 ммоль), та 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (275 мг, 0,466 ммоль) та 2-етилгексильовий складний ефір 3-меркаптопропіонової кислоти (1,86 мл, 7,93 ммоль) додавали та суміш вакуумували та заповнювали азотом та нагрівали в атмосфері азоту при 105 °C протягом 18 годин. Суміш розділяли між EtOAc (250мл) та насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл). Органічний шар сушили (сульфатом натрію), відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання жовтої олії, 4,00 г.

Очищення хроматографією (діоксид кремнію, дихлорметан градієнт до 5 % метанолу в дихлорметані) давало названий продукт у вигляді блідо-жовтої піни (2,10 г, вихід 80 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,62 (dd, J=8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,54-7,41 (m, 1H), 7,36-7,21 (m, 1H), 7,21-7,09 (m, 1H), 7,06-6,86 (m, 1H), 6,74-6,52 (m, 1H), 6,46-6,21 (m, 1H), 6,03 (dd, J=6,7, 3,7 Гц, 1H), 5,36-5,07 (m, 1H), 4,05-3,80 (m, 2H), 3,35 (td, J=6,8, 2,6Гц, 2H), 3,25-2,64 (m, 4H), 2,24 (ddt, J=24,0, 16,6, 8,4 Гц, 1H), 1,50 (dd, J=12,5, 6,4 Гц, 1H), 1,37-1,08 (m, 8H), 0,92-0,68 (m, 6H). Спосіб 3 LC/MS: RT 3,00 хвилин, m/z 381/383.

Проміжна сполука 137

1-(5-бром-4-метил-2-піридил)-3-(трифторметил)азетидин-3-ол

Названу сполуку синтезували з 2,5-дибром-4-метилпіридину та гідрохлориду 3-(трифторметил)азетидин-3-олу згідно з процедурою синтезу, описаною для проміжної сполуки 134.

Проміжна сполука 138

1-[4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-піридил]-3-(трифторметил)азетидин-3-ол

Проміжну сполука 137 обробляли згідно з процедурою синтезу, описаною для проміжної сполуки 135, для одержання названої сполуки, яку використовували без подальшого очищення.

Проміжна сполука 139

Етил-5-бром-4-метилпіримідин-2-карбоксилат

5-бром-4-метилпіримідин-2-карбонову кислоту (17,8 г, 82 ммоль) розчиняли в етанолі (185 мл). Сірчану кислоту (38,6 г, 394 ммоль, 21 мл) додавали та одержану суспензію поміщали на попередньо нагріту масляну баню при 80 °C. Додаткову кількість сірчаної кислоти (3,68 г, 37,5 ммоль, 2 мл) додавали та нагрівання продовжували протягом ще години перед охолодженням до кімнатної температури. Тверду речовину відфільтровували та залишок промивали EtOH. Фільтрат випаровували та залишок поглинали EtOAc (300 мл) та насич. водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (300 мл). Шари розділяли та водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (300 мл). Об'єднані органічні речовини промивали розсоллом (300 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтровували та випаровували для одержання темної твердої речовини, яку очищали колонковою хроматографією на 300 г діоксиду кремнію (20 % → 50 % EtOAc у гептані) для одержання названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (12,24 г, 44 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,87 (s, 1H), 4,53 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,46 (t, J=7,1 Гц, 3H). Спосіб 11 LC/MS RT 1,57 хвилин, [M+H]<sup>+</sup>: 245/247 Br-ізоотоп.

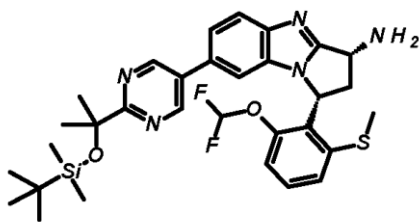
Проміжна сполука 140

2-(5-бром-4-метилпіримідин-2-іл)пропан-2-ол

В атмосфері азоту розчин броміду метилмагнію (3М в Et<sub>2</sub>O 109 ммоль, 36,4 мл) додавали по краплях до перемішаної суміші проміжної сполуки 139 (10,7 г, 43,7 ммоль) в діетиловому ефірі (300 мл), в той же час охолоджували на крижаній/водній бані. При додаванні утворювалась суспензія. Після завершення додавання суміш перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш обережно швидко охолоджували насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl (300 мл). Одержаний в результаті органічний шар відокремлювали та водну фазу екстрагували за допомогою Et<sub>2</sub>O (300 мл). Об'єднані органічні речовини промивали розсоллом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтровували та випаровували до сухості для одержання помаранчевої олії.

Очищення флеш-хроматографією (300 г діоксиду кремнію, 10 % → 50 % EtOAc у гептані) давало названу сполуку у вигляді світло-жовтої олії (7,5 г, 74 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,67 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,58 (s, 6H). LC/MS Спосіб 9: [M+H]<sup>+</sup> 231/233 Br-ізоотоп.

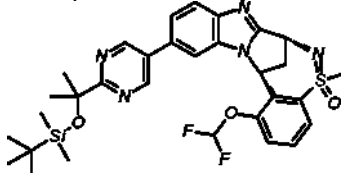
## Проміжна сполука 141



(1R, 3R)-7-[2-(2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-[2-(дифторметокси)-6-(метилсульфаніл)феніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-3-амін

До розчину проміжної сполуки 22 (415 мг, 0,69 ммоль) у DMSO (2 мл) додавали тіометоксид натрію (64 мг, 0,83 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 25 хвилин при 100 °C. Воду (20 мл) та етилацетат (40 мл) додавали в реакційну суміш та два шари розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 40 мл) та об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали на гелі діоксиду кремнію за допомогою DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (100 % DCM до 90/10/1) як елюенту, що давало 310 мг (73 %) названої сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>): RT 2,72 хв., [M+H]<sup>+</sup>= 612,2

## Проміжна сполука 142



(7R, 14R)-11-[2-(2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-[2-(дифторметокси)-5-метил-7,14-дигідро-7,14-метано-5λ-4-бензімідазо[2,1-d][1,2,5]бензотіадіазоцин-5-оксид

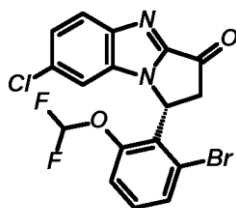
У дегазований розчин проміжної сполуки 141 (87 мг, 0,14 ммоль) у MeOH (5 мл) додавали розчин бром у (19 мг, 0,12 ммоль) у MeOH (0,5 мл). Реакційну суміш випаровували через 1 годину та залишок розчиняли в DCM (5 мл). Розчин дегазували шляхом барботування аргону крізь розчин протягом 5 хвилин. Карбонат калію (63 мг, 0,45 ммоль) та 3-хлорпербензойну кислоту (74 мг, 0,43 ммоль) потім додавали в суміш. Суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища перед розведенням DCM (40 мл) та органічний шар промивали водою (2 × 20 мл), сушили пропусканням крізь картридж розділювача фаз та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали на гелі діоксиду кремнію за допомогою DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (100 % DCM до 90/10/1) як елюенту, що давало 8 мг (9 %) названої сполуки у вигляді темної олії. Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>): RT 3,27 хвилин, [M+H]<sup>+</sup>= 626,2.

## Проміжна сполука 143

5-бром-2-(1-метилсульфонілциклопропіл)піридин

5-бром-2-[(метилсульфоніл)метил]піридин (300 мг, 1,20 ммоль), 1,2-диброметан (0,12 мл, 1,40 ммоль), хлорид бензилтрибутиламонію (377 мг, 1,20 ммоль) та водний розчин 50 % гідроксиду натрію (7,5 мл, 94 ммоль) перемішували в ацетонітрилі (8 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Водний насичений розчин NaCl та етилацетат додавали до реакційної суміші та два шари розділяли. Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та випаровували розчинник. Неочищений матеріал очищали обернено-фазовою основною препаративною LCMS для одержання 32 мг (10 %) названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>): RT 1,86 хв., [M+H]<sup>+</sup>= 276.

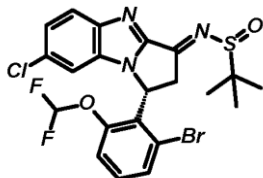
## Проміжна сполука 144



(1R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-7-хлор-1,2-дигідро-3H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-он

До розчину проміжної сполуки 19 (3 г, 6,98 ммоль) у хлороформі (60 мл), додавали діоксид марганцю (3,64 г, 42 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, після чого додатковий діоксид марганцю (2 г, 23 ммоль) додавали та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш відфільтровували крізь целіт, промивали хлороформом (2 × 60 мл) та фільтрат концентрували під вакуумом для виходу 2,9 г (97 %) названої сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>): RT 4,88 хв., [M+H]<sup>+</sup> = 427.

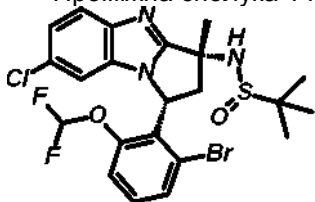
Проміжна сполука 145



N-((1R, 3E)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-7-хлор-1,2-дигідро-3H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід

Ізопропоксид титану(IV) (1,86 мл, 9,52 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 144 (1,85 г, 4,33 ммоль) в сухому THF (43 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин перед додаванням (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфінаміду (642 мг, 5,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом ночі. Додаткову кількість (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфінаміду (320 мг, 2,58 ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та додавали метанол, а потім насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub>, доки не спостерігали осадження. Суспензію розводили EtOAc (50 мл) та відфільтровували крізь целіт. Фільтрат промивали розсоллом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали на гелі діоксиду кремнію (градієнт EtOAc/гептан 20-50 %), що давало 770 мг (34 %) названої сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>): RT 2,82 хв., [M+H]<sup>+</sup> = 530.

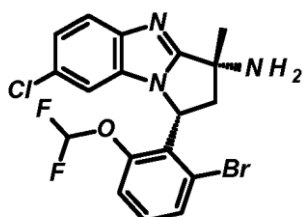
Проміжна сполука 146



N-((1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-7-хлор-3-метил-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід

До розчину проміжної сполуки 145 (8 г, 15,1 ммоль) в сухому DCM (90 мл), охолоджений при -70 °C, додавали по краплях розчин броміду метилмагнію 3 M в діетиловому ефірі (17,6 мл, 52,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -70 °C протягом 10 хвилин та при 0 °C протягом 2 годин перед швидким охолодженням додаванням насиченого розчину NH<sub>4</sub>Cl (100 мл). Водний шар екстрагували за допомогою DCM (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розсоллом та сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали на гелі діоксиду кремнію (градієнт етилгептан / ацетат 50-100 %), що давало 2,91 г (35 %) названої сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>): RT 2,68 хв., [M+H]<sup>+</sup> = 546,10

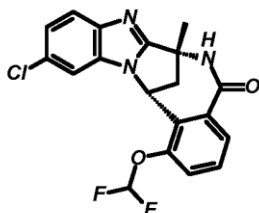
Проміжна сполука 147



(1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-7-хлор-3-метил-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-амін

Проміжну сполуку 146 (2,91 г, 5,32 ммоль) розчиняли в сухому 1,4-діоксані (150 мл). HCl/діоксан (4M) (6,65 мл, 27 ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник випаровували та залишок поглинали EtOAc (50 мл) та додавали насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Органічний шар промивали насиченим розсолон, сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли у діетиловому ефірі та випаровували, що давало 2,2 г (93 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>): RT 2,43 хв., [M+H]<sup>+</sup> = 442,1.

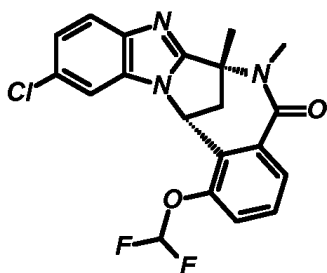
Проміжна сполука 148



(1R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-7-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Проміжну сполуку 147 (50 мг, 0,11 ммоль), карбонат калію (23 мг, 0,170 ммоль), дихлор[9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфіно)ксантен]паладій(II) (4 мг, 0,006 ммоль) перемішували в дегазованому 1,4-діоксані (2 мл). Суміш перемішували в атмосфері газоподібного CO (3 бар) при 120 °C протягом 4 годин. Додаткову кількість біс(дифенілфосфіно)ксантен]паладію(II) (4 мг, 0,006 ммоль) вводили в реактор при кімнатній температурі та реакцію продовжували при перемішуванні в атмосфері CO (3 бар) при 120 °C протягом 16 годин. Неочищену суміш очищали на гелі діоксиду кремнію (етилацетат в якості елюенту), що давало 71 мг (37 %) названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>): RT 2,34 хв., [M+H]<sup>+</sup> = 390.

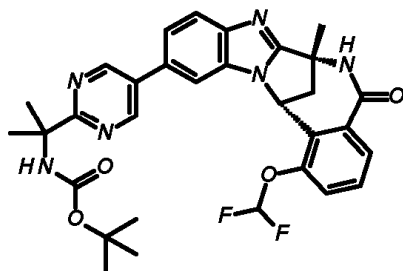
Проміжна сполука 149



(7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-6,7-диметил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Проміжну сполуку 148 (80 мг, 0,21 ммоль) та йодид тетрабутиламонію (30 мг, 0,08 ммоль) перемішували в сухому THF (2 мл). При 0 °C додавали гідрід натрію (60 % в мінеральній олії) (9 мг, 0,246 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 35 хвилин. Йодметан (0,08 мл, 1,24 ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш швидко охолоджували додаванням води (1 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 2 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали на гелі діоксиду кремнію (гептан / DCM 50 % -100 %), що давало 60 мг (72 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. Спосіб 4 LCMS (ES<sup>+</sup>): RT 2,63 хв., [M+H]<sup>+</sup> 404.

Проміжна сполука 150

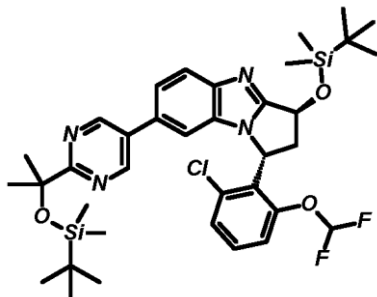


Трет-бутил-(2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-7-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-іл)карбамат



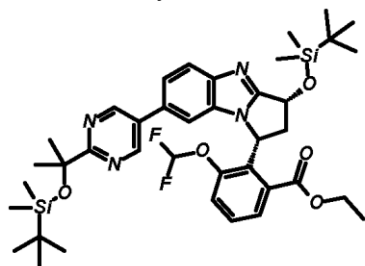
Трет-бутил-N-[1-(5-бромпіримідин-2-іл)-1-метил-етил]карбамат (36 мг, 0,11 ммоль), біс(пінаcolato)дидбор (36 мг, 0,14 ммоль), ацетат калію (11 мг, 0,12 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (6 мг, 0,008 ммоль) перемішували в діоксані (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш відфільтровували крізь 45 мкМ фільтр, та концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в н-бутанолі (5 мл) та проміжну сполуку 148 (15 мг, 0,038 ммоль), трициклогексилфосфонію тетрафторборат (4 мг, 0,009 ммоль), трис(добензеніліденацетон)дипаладій(0) (4 мг, 0,0038 ммоль), трифосфат калію (17 мг, 0,077 ммоль) та воду (50 мкл) додавали. Реакційну суміш перемішували при 140 °C в мікрохвильовій печі протягом 25 хвилин. Реакційну суміш відфільтровували та очищали обернено-фазовою основною препаративною HPLC-MS для виходу 13 мг (57 %) названої сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS (ES+): RT 2,42 хвилин,  $[M+H]^+ = 591$ .

Проміжна сполука 151



(1R, 3S)-3-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)-7-[2-(2-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол. До розчину проміжної сполуки 21 (2 г, 3,33 ммоль) в DMF (12 мл) додавали імідазол (283 мг, 4,16 ммоль) та трет-бутилдиметилхлорсилан (543 мг, 3,49 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім розводили діетиловим ефіром (30 мл) та водою (30 мл). Водний шар екстрагували діетиловим ефіром (2 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над  $MgSO_4$ , відфільтровували та концентрували під пониженим тиском для одержання названої сполуки, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення. Спосіб 3 LCMS (ES+): RT 7,09 хв.

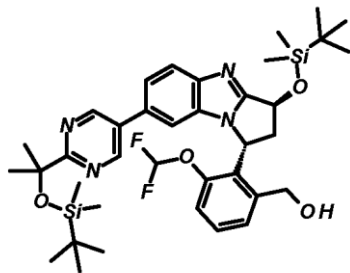
Проміжна сполука 152



Етил-2-((1R, 3R)-3-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)-7-[2-(2-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-1-іл)-3-(дифторметокси)бензоат

Проміжну сполуку 151 (2,05 г, 2,87 ммоль), карбонат калію (1,5 екв., 4,30 ммоль), порошок 4Å молекулярного сита (860 мг) та дихлор[біс(дициклогексилфосфіно)пропан]паладій(II) (0,08 екв., 0,23 ммоль) суспендували в сухому диметилсульфоксиді (20 мл) та етанолі (0,75 мл). Реакційну суміш перемішували при 100 °C в атмосфері газоподібного CO під тиском 5 бар протягом 16 годин. Після цього іншу порцію дихлор[біс(дициклогексилфосфіно)пропан]паладію(II) додавали та реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100 °C в атмосфері газоподібного CO під тиском 5 бар для завершення реакції. Реакційній суміші дозволяли охолонути до температури навколишнього середовища, відфільтровували крізь целіт та розділяли між EtOAc (50 мл) та водою (50 мл). Органічний шар промивали водою (2 × 20 мл), сушили над  $MgSO_4$ , відфільтровували та концентрували під пониженим тиском. Залишок очищали на гелі діоксиду кремнію (DCM:MeOH 99,5 %:0,5 %), що давало 824 мг (38 %) названої сполуки. Спосіб 3 LCMS (ES+): RT 3,92 хв., 753  $(M+H)^+$ .

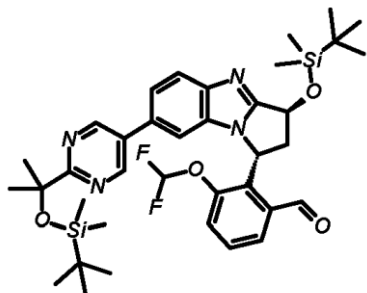
## Проміжна сполука 153



2-((1R, 3S)-3-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)-7-[2-(2-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-1-іл)-3-(дифторметокси)феніл)метанол

Проміжну сполуку 152 (780 мг, 1,04 ммоль) розчиняли в сухому етанолі (8 мл). При 0 °C додавали боргідрид натрію (317 мг, 8,30 ммоль), а потім хлорид кальцію (460 мг, 4,15 ммоль). Реакційній суміші дозволяли нагрітись до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 4 годин. Реакційну суміш потім розводили EtOAc (20 мл) та водою (10 мл). Органічний шар промивали розчолом, сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під пониженням тиском. Залишок очищали на гелі діоксиду кремнію (гексан:етилацетат 80:20), що давало 233 мг (32 %) названої сполуки. Спосіб 3 LCMS (ES+): RT 3,69 хв., 711 (M+H)<sup>+</sup>.

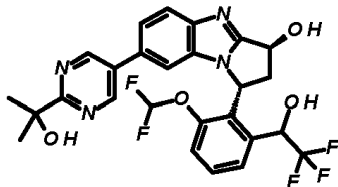
## Проміжна сполука 154



2-((1R, 3S)-3-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)-7-[2-(2-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-1-іл)-3-(дифторметокси)бензальдегід

Проміжну сполуку 153 (233 мг, 0,33 ммоль) розчиняли в DCM (5 мл) перед додаванням періодинану Деса-Мартіна (157 мг, 0,36 ммоль). Суспензію перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Додаткову кількість періодинану Деса-Мартіна (72 мг, 0,16 ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин для завершення реакції. Суспензію відфільтровували та фільтрат розводили DCM (20 мл) та промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Водний шар екстрагували за допомогою DCM (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під пониженням тиском. Залишок очищали на гелі діоксиду кремнію (гексан:етилацетат 80:20), що давало 190 мг (82 %) названої сполуки. Спосіб 3 LCMS (ES+): RT 3,79 хв., 709 (M+H)<sup>+</sup>.

## Проміжна сполука 155

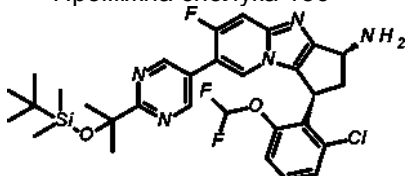


(1R, 3S)-1-[2-(дифторметокси)-6-(2,2,2-трифтор-1-гідроксиетил)феніл]-7-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-ол

Проміжну сполуку 154 (190 мг, 0,27 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (3 мл). При 0 °C додавали фторид тетрабутиламонію (54 мкл, 0,054 ммоль), а потім (трифторметил)триметилсилан (79 мкл, 0,54 ммоль). Реакційній суміші дозволяли нагрітись до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш потім розводили

EtOAc (10 мл) та водою (5 мл). Водний шар екстрагували додатковою кількістю EtOAc (2 × 5 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском. Залишок розчиняли в метанолі (1 мл) та додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (255 мг, 1,34 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додаткову кількість моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (100 мг, 0,53 ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі для завершення реакції. Реакційну суміш розводили EtOAc (10 мл) та насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (5 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2 × 5 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском. Залишок очищали обернено-фазовою основною препаративною HPLC-MS для одержання 97 мг (66 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>): RT 2,03 хв., 551 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 156



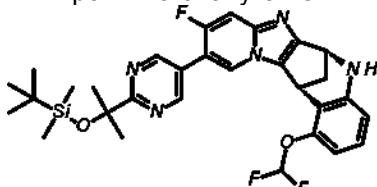
(1R, 3R)-7-[2-(2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-циклопента[4,5]імідазо[1,2-a]піридин-3-амін

До розчину проміжної сполуки 72 (212 мг, 0,42 ммоль) та 4-диметиламінопіридину (4 мг, 0,033 ммоль) в DCM (4 мл) при 0 °C додавали N, N-діізопропілетиламіну (441 мкл, 2,52 ммоль), а потім трет-бутилдиметилсилілтрифторметансульфонат (395 мкл, 1,69 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 20 хвилин перед тим, як охолоджувальну баню видаляли, та реакційній суміші дозволяли нагрітись до кімнатної температури. Через 45 хвилин реакційну суміш розводили DCM (100 мл) та промивали водою (2 × 50 мл), розсолем (50 мл), сушили (пропусканням крізь картридж розділювача фаз) та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 60-100 % EtOAc у гексані, а потім 0-25 % MeOH в EtOAc) та сушили сублімацією з ацетонітрилу/води для одержання названої сполуки (190 мг, 73 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>) 618 (M+H)<sup>+</sup>, RT 3,44 хвилин.

Спосіб 4 LCMS (ES<sup>+</sup>) 618 (M+H)<sup>+</sup>, RT 3,04 хвилин.

Проміжна сполука 157



(6R, 12R)-2-[2-(2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}пропан-2-іл)піримідин-5-іл]-11-(дифторметокси)-3-фтор-7,12-дигідро-6H-6,12-метанопіrido[1',2':1,2]імідазо[4,5-c][1]бензазепін

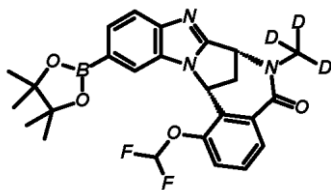
У мікрохвильову ємність додавали трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (9,5 мг, 0,01 ммоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (10,2 мг, 0,021 ммоль), а потім дегазований 1,4-діоксан (2 мл), та мікрохвильову ємність потім герметизували та дегазували та перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім після цього додавали проміжну сполуку 156 (125 мг, 0,20 ммоль) та натрію трет-бутоксид (41 мг, 0,40 ммоль) та реакційну суміш дегазували та нагрівали до 110 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш розділяли між EtOAc (25 мл) та водою (25 мл), шари розділяли та водний екстрагували за допомогою EtOAc (25 мл). Об'єднані органічні речовини промивали розсолем (25 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-20 % MeOH в DCM) для одержання названої сполуки (69 мг, 59 %) у вигляді темно-коричневого скла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,95 (d, J=1,6 Гц, 2H), 8,37 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,38 (d, J=11,2 Гц, 1H), 6,96 (t, J=75 Гц, 1H), 6,88 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,40-6,26 (m, 2H), 4,89-4,73 (m, 2H), 3,45-3,32 (m, 1H), 2,21 (d, J=10,5 Гц, 1H), 1,73 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), -0,01 (s, 6H).

LCMS: Спосіб 3 (ES<sup>+</sup>) 582 (M+H)<sup>+</sup>, RT 3,39 хвилин.

LCMS: Спосіб 4 (ES<sup>+</sup>) 582 (M+H)<sup>+</sup>, RT 3,48 хвилин.

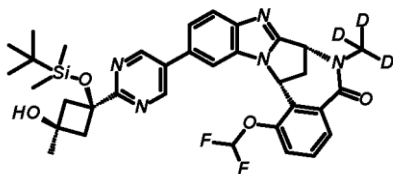
## Проміжна сполука 159



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-тридейтерометил-11-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

До розчину проміжної сполуки 110 (2,01 г, 5,12 ммоль) в 1,4-діоксані (18 мл) додавали біс-(пінаколато)дйбор (1,97 г, 7,8 ммоль), ацетат калію (1,5 г, 15,1 ммоль), трициклогексилфосфонію тетрафторборат (197 мг, 0,15 ммоль) та трис(дйбензиліденацетон)дипаладій(0) (242 мг, 0,25 ммоль). Реакційну суміш дегазували протягом 10 хвилин перед нагріванням до 140 °C у мікрохвильовій печі протягом 3 годин. Воду та EtOAc додавали в реакційну суміш та водну фазу екстрагували додатковою кількістю EtOAc. Об'єднані органічні шари випаровували для одержання неочищеного залишку, який очищали колонковою хроматографією на діоксиді кремнію (елюент гексан:EtOAc градієнт від 0 до 100 %, а потім DCM:MeOH до 10 % MeOH) для одержання названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (2,2 г, вихід 89 %). LC/MS: Спосіб 3 RT 2,27 хв., [M+H]<sup>+</sup> = 485.

## Проміжна сполука 160



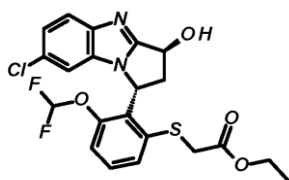
(7R, 14R)-11-[2-(цис-1-[[трет-бутил(дйметил)силіл]окси]-3-гйдрокси-3-метилциклобутил)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-6-тридейтерометил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Проміжну сполуку 159 (401 мг, 0,83 ммоль) та проміжну сполуку 79 (403 мг, 1,08 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) дегазували, комплекс дйхлориду 1,1'-бйс(дйфенілфосфіно)фероцен-паладій(II) та дйхлорметану (35 мг, 0,043 ммоль) та K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (282 мг, 1,33 ммоль) додавали та реакційну суміш дегазували, а потім нагрівали при 110 °C протягом 18 годин, або доки аналіз LCMS не показав завершення реакції. Реакційній суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури, розділяли між EtOAc (20 мл) та насиченим водним розчином бйкарбонату натрію (20 мл), шари розділяли та водну фазу екстрагували додатковою кількістю EtOAc (3 × 25 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-100 % EtOAc в гексані, а потім 0-15 % MeOH в DCM) для одержання названої сполуки (221 мг, 41 %) у вигляді жовтої піни.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,12 (s, 2H), 8,27 (dd, J=5,9, 3,6 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,69 (t, J=73,6 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 6,31 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,25 (d, J=6,9 Гц, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,58-3,45 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,84 (d, J=13,6 Гц, 1H), 2,56-2,45 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,80 (s, 6H), -0,19 (d, J=1,4 Гц, 9H).

LCMS: Спосіб 3 (ES<sup>+</sup>) 651 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,51 хвилин.

## Проміжна сполука 161



Етил-2-[2-[(1R, 3S)-7-хлор-3-гйдрокси-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-1-іл]-3-(дйфторметокси)феніл]сульфанілацетат

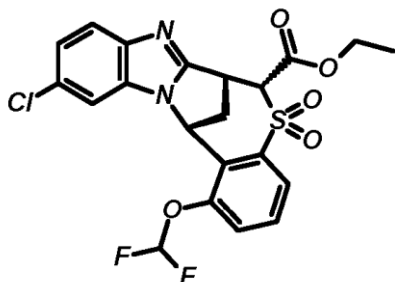
Названу сполуку одержували з проміжної сполуки 38 (2,02 г, 4,7 ммоль), N, N-дйізопропілетиламіну (1,63 мл, 9,31 ммоль), трис(дйбензиліденацетон)дипаладій(0) (213 мг, 0,23 ммоль), 4,5-бйс(дйфенілфосфіно)-9,9-дйметилксантену (275 мг, 0,47 ммоль) та етилтіогліколяту (980 мг, 7,99 ммоль) способом для проміжної сполуки 136. Неочищений матеріал очищали

колонковою хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , 20-100 % EtOAc в гексані) для одержання названої сполуки (1,76 г, 80 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: Спосіб 3 (ES+) 469 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,08 хвилин.

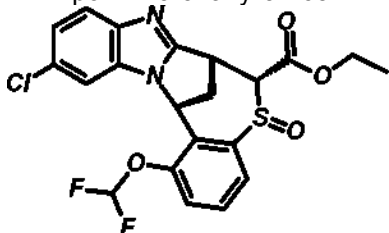
LCMS: Спосіб 4 (ES+) 469 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,05 хвилин.

Проміжна сполука 162



Етил-(7S, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][1,5]бензотіазоцин-6-карбоксилату 5,5-діоксид

Проміжна сполука 163



Етил-(7R, 14S)-11-хлор-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][1,5]бензотіазоцин-6-карбоксилату 5-оксид

До розчину прикладу 115 (150 мг, 0,33 ммоль) в DCM (5 мл) додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (149 мг, 0,66 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого реакційну суміш розділяли між DCM (25 мл) та водою (25 мл), шари розділяли та органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували за допомогою DCM (20 мл), об'єднані органічні речовини відфільтровували крізь розділювач фаз та концентрували під вакуумом. Залишок очищали колонковою хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , 0-60 % EtOAc в DCM) та сушили сублімацією з ацетонітрилу/води для одержання проміжної сполуки 162 (65 мг, 40 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини та проміжної сполуки 163 (47 мг, 30 %) у вигляді білої твердої речовини.

Проміжна сполука 162

LCMS: Спосіб 3 (ES+) 483 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,12 хвилин (діастереоізомер у меншій кількості) та 2,26 хвилин (основний діастереоізомер)

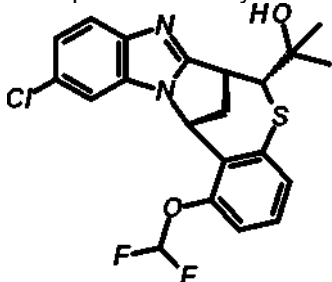
LCMS: Спосіб 4 (ES+) 483 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,09 хвилин (діастереоізомер у меншій кількості) та 2,26 хвилин (основний діастереоізомер).

Проміжна сполука 163

LCMS: Спосіб 3 (ES+) 467 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,22 хвилин (основний діастереоізомер)

LCMS: Спосіб 4 (ES+) 467 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,20 хвилин (основний діастереоізомер).

Проміжна сполука 164



2-[(7S, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][1,5]бензотіазоцин-6-іл]пропан-2-ол

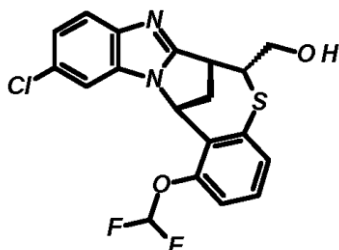
До розчину прикладу 115 (98 мг, 0,22 ммоль) в THF (5 мл) при 0 °C додавали бромід метилмагнію (3M в діетиловому ефірі, 0,16 мл, 0,48 ммоль). Реакційній суміші дозволяли нагрітись до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин. Після цього реакційну

суміш швидко охолоджували метанолом, концентрували під вакуумом та залишок розділяли між EtOAc (50 мл) та насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл), шари розділяли та водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 30 мл), об'єднані органічні речовини промивали розсолон (60 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та концентрували під вакуумом. Очищення колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-20 % MeOH в DCM) та сушка сублімацією з ацетонітрилу/води давали названу сполуку (28 мг, 29 %).

LCMS: Спосіб 3 (ES+) 437 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,44 хвилин.

LCMS: Спосіб 4 (ES+) 437 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,38 хвилин.

Проміжна сполука 165



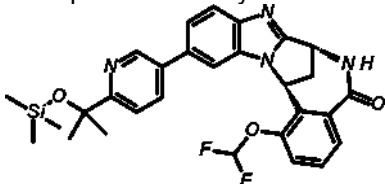
(7S, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][1,5]бензотіазоцин-6-іл]метанол

До розчину прикладу 115 (88 мг, 0,15 ммоль) в THF (1,5 мл) при -10 °C додавали алюмогідрид літію (2M розчин в THF, 0,1 мл, 0,20 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі нижче 0 °C протягом 1 години, після чого реакційну суміш швидко охолоджували декількома краплями 2 M HCl, перемішували, а потім підвищували основність за допомогою 10 % NaOH (водн.) (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (4 × 25 мл). Об'єднані органічні фази сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтровували та концентрували під вакуумом. Очищення колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 50-100 % EtOAc в DCM, а потім 0-20 % MeOH в EtOAc) та сушка сублімацією з ацетонітрилу/води давали названу сполуку (35 мг, 57 %) у вигляді білої твердої речовини.

LCMS: Спосіб 3 (ES+) 409 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,18 хвилин (основний діастереоізомер) та 2,22 хвилин (діастереоізомер у меншій кількості)

LCMS: Спосіб 4 (ES+) 409 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,14 хвилин.

Проміжна сполука 166



(7S, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[6-(2-триметилсилілокси)пропан-2-іл]піридин-3-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Приклад 11 (750 мг, 2,00 ммоль), 6-(2-(триметилсилілокси)пропан-2-іл)піридин-3-борної кислоти пінаколовий складний ефір (1,41 г, 4,00 ммоль), трис(добензиліденацетил)дипаладій(0) (94 мг, 0,1 ммоль) та тетрафторборат трициклогексилфосфонію (91 мг, 0,24 ммоль, 97 мас. %) додавали у круглодонну колбу, вакуумували та повторно заповнювали азотом та 1,4-діоксан (10 мл) додавали, а потім фосфат калію (1,27 г, 6,00 ммоль) у воді (1 мл). Суміш дегазували, поміщали в атмосферу азоту та нагрівали до 105 °C протягом ночі. Суміш розділяли між EtOAc та водою, органічний шар сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали хроматографією (EtOAc до 15 % MeOH градієнт). Продукційні фракції концентрували під вакуумом для одержання названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (1,05 г, вихід 96 %). Спосіб 3 LC/MS: RT 1,61 хвилин, m/z 549.

Проміжна сполука 167

Трет-бутил-3-(5-бром-2-піридил)-3-гідроксипіролідін-1-карбоксилат

2,5-дибромпіридин (2,00 г, 8,27 ммоль) розчиняли в толуолі (40 мл), охолоджували до -78 °C та розчин н-бутиллітію (7,1 мл, 9,9 ммоль, 1,40 M) в н-гексані додавали по краплях та перемішували протягом 10 хвилин перед додаванням N-BOC-3-піролідінону (1,61 г, 8,69 ммоль) в толуолі (3 мл). Суміш перемішували при -60 °C протягом 1 години, швидко охолоджували метанолом (2 мл) та розділяли між EtOAc та насиченим водним розчином хлориду амонію. Органічний шар концентрували під вакуумом для одержання неочищеного

залишку. Очищення хроматографією (діоксид кремнію, 0-60 % EtOAc градієнт в ізогексані) давало названу сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (1,05 г, 3,06 ммоль, вихід 37 %).  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,65 (dd,  $J=2,5, 0,7$  Гц, 1H), 8,07 (dd,  $J=8,5, 2,4$  Гц, 1H), 7,66 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,63 (t,  $J=11,3$  Гц, 1H), 3,56-3,37 (m, 4H), 2,43-2,21 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,41 (s, 9H). Спосіб 3 LC/MS: RT 1.57 хвилин,  $m/z$  341/343 (-ve іон).

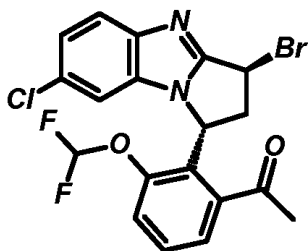
Проміжна сполука 168

Метил-N-[1-(5-бромпіримідин-2-іл)-1-метил-етил]карбамат

В охолоджений (0 °C) розчин 2-(5-бромпіримідин-2-іл)пропан-2-аміну (2 г, 9,25 ммоль) в дихлорметані (50 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (2,2 екв., 20,3 ммоль), а потім метилхлороформіат (1 екв., 9,25 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчин дихлорметану екстрагували 2М HCl (x2), промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та розчинники видаляли під вакуумом для одержання 2,6 г світло-бурої твердої речовини, яку використовували без подальшого очищення.

Спосіб 3 LCMS RT=1,15 хвилин

Проміжна сполука 169



1-[2-[(1R, 3S)-3-бром-7-хлор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-1-іл]-3-(дифторметокси)феніл]етанон

Проміжну сполуку 181 (58,0 мг, 0,148 ммоль) та трифенілфосфін (43,0 мг, 0,162 ммоль) розчиняли в DCM (2 мл), та при 0 °C додавали тетрабромід вуглецю (54,0 мг, 0,163 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 3 годин, розділяли між водою та DCM, та органічні речовини сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією (0 %-5 % MeOH в DCM) для одержання названої сполуки (74 мг, 77 %). LC/MS: Спосіб 3 ESI  $\text{MH}^+$  455/457, час витримки 2,18 хвилин.

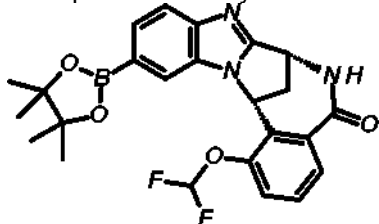
Проміжна сполука 170

2-(5-бромпіримідин-2-іл)-N, N-диметилпропан-2-амін

До розчину 1-(5-бромпіримідин-2-іл)-1-метилетиламіну (500 мг, 2,20 ммоль) в THF (15 мл) додавали гідрид натрію (97 мг, 2,43 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 15 хвилин перед додаванням йодметану (0,17 мл, 2,64 ммоль) по краплях. Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин перед нагріванням до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Йодметан (0,165 мл, 2,64 ммоль) додавали та перемішували протягом ще години перед швидким охолодженням насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та екстрагували за допомогою DCM (3  $\times$  10 мл). Органічні речовини об'єднували, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (0-5 % MeOH в DCM) для одержання названої сполуки (120 мг, 22 %).

LC/MS: Спосіб 3 час витримки 1,23 хвилин.

Проміжна сполука 171

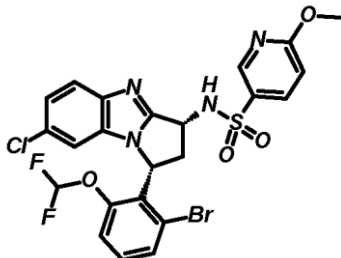


(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Приклад 11 (150 мг, 0,40 ммоль) в 1,4-діоксані (1,5 мл) додавали до біс(пінаколато)дибору (150 мг, 0,59 ммоль), ацетат калію (117 мг, 1,19 ммоль), тетрафторборат трициклогексилфосфонію (15 мг, 0,040 ммоль) та трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (19 мг,

0,02 ммоль) додавали. Реакційну суміш дегазували протягом 10 хвилин перед нагріванням до 140 °C у мікрохвильовій печі протягом 3 годин. Реакційну суміш розділяли між EtOAc та водою та екстрагували додатковою кількістю EtOAc (x3). Об'єднані органічні фази відфільтровували крізь розділювач фаз та розчинники видаляли під вакуумом для одержання названої сполуки, яку використовували без подальшого очищення. LC/MS: Спосіб 3 RT 2,09 хв.,  $[M+H]^+ = 468$ .

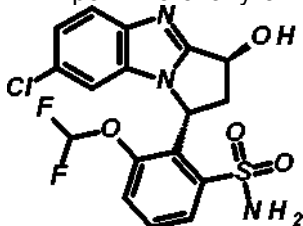
Проміжна сполука 172



N-[(1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-7-хлор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іл]-6-метоксипіридин-3-сульфонамід

До розчину проміжної сполуки 40 (500 мг, 1,17 ммоль) та N, N-діізопропілетиламіну (0,24 мл, 1,4 ммоль, 180 мг) у дихлорметані (12 мл) додавали 6-метоксипіридин-3-сульфонілхлорид (325 мг, 1,52 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин перед тим як реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок очищали колонковою хроматографією ( $SiO_2$ , 0-100 % EtOAc у гексані) для одержання названої сполуки (600 мг, 86 %) вигляді темно-бежевої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>): 600/602 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,4 хвилин.

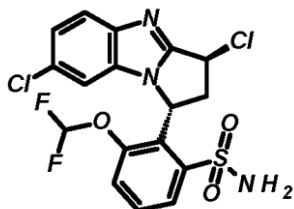
Проміжна сполука 173



2-[(1R, 3S)-7-хлор-3-гідрокси-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-1-іл]-3-(дифторметокси)бензолсульфонамід

До розчину проміжної сполуки 136 (1,0 г, 1,67 ммоль) в диметилсульфоксиді (2,8 мл) додавали розчин етоксиду натрію (3M в EtOH, 1,13 мл, 3,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин перед додаванням додаткової кількості розчину етоксиду натрію (3M в етанолі, 1,13 мл, 3,3 ммоль) та суміш перемішували протягом 5 хвилин. Гідроксиамін-О-сульфонову кислоту (1,0 г, 8,58 ммоль) та ацетат натрію (550 мг, 6,70 ммоль) в 2 мл води додавали в реакційну суміш. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. EtOAc та воду додавали до реакційної суміші та дві фази розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари відфільтровували крізь розділювач фаз та розчинник випаровували. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою гексану/етилацетату (0-100 %), потім DCM:MeOH (0-20 %) як елюенту, що давало 300 мг (42 %) названої сполуки у вигляді біло-жовтої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS: RT 1,57 хв.,  $[M-H]^+ = 430/432$ .

Проміжна сполука 174



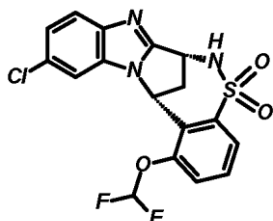
2-[(1R, 3S)-3,7-дихлор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-1-іл]-3-(дифторметокси)бензолсульфонамід

До розчину проміжної сполуки 173 (130 мг, 0,30 ммоль) в THF (3 мл) додавали DMAP (4 мг, 0,033 ммоль) та N, N-діізопропілетиламін (0,04 мл, 0,39 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C перед додаванням метансульфонілхлориду (47 мкл, 0,61 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години 30 хвилин. Гідрид натрію (18 мг, 0,45 ммоль) додавали при



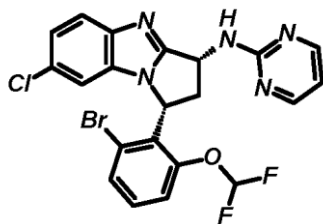
0 °C та перемішували протягом 1 години перед нагріванням суміші до кипіння протягом ночі. Реакційну суміш швидко охолоджували додаванням води та екстрагували за допомогою EtOAc (x3). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Очищали колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою гексану/етилацетату (0-100 %) як елюенту, названу сполуку одержували у вигляді суміші діастереоізомерів, які розділяли очищенням ахіральною SFC, що давало 14 мг (вихід 11 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS: RT 1,63 хв.,  $[M-H]^+ = 448/450$ .

Проміжна сполука 175



(7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-14Н-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][1,2,5]бензотіадіазоцину 5,5-діоксид

До розчину проміжної сполуки 174 (14 мг, 0,031 ммоль) в N, N-диметилформаміді (0,6 мл) додавали гідрід натрію (60 мас. %, 1,87 мг, 0,047 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 1 години. Воду та EtOAc додавали та дві фази розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивали розсолем та відфільтровували крізь розділювач фаз. Розчинник випаровували, що давало 10 мг (вихід 78 %) названої сполуки у вигляді зеленої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS: RT 1,70 хв.,  $[M-H]^+ = 412/414$

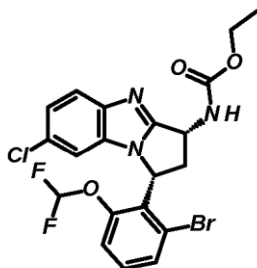


Проміжна сполука 176

(1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-7-хлор-N-піримідин-2-іл-2,3-дигідро-1Н-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-амін

До розчину проміжної сполуки 40 (600 мг, 1,40 ммоль) та 2-бромпіримідину (334 мг, 2,10 ммоль) у N, N-диметилформаміді (2,8 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін. Реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 4 годин, а потім при 110 °C протягом ночі. Воду та EtOAc додавали та реакційну суміш екстрагували додатковою кількістю етилацетату. Об'єднаний органічний шар відфільтровували крізь розділювач фаз та розчинник випаровували. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою гексану/етилацетату (0-100 %), потім DCM:MeOH (0-20 %) як елюенту, що давало 205 мг (вихід 29 %) названої сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS: RT 2,24 хв.,  $[M-H]^+ = 506/508$ .

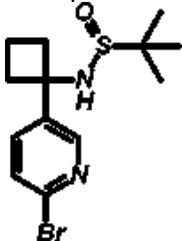
Проміжна сполука 177



Етил-N-(1R, 3R)-1-[2-бром-6-(дифторметокси)феніл]-7-хлор-2,3-дигідро-1Н-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іл]карбамат

До розчину проміжної сполуки 40 (400 мг, 0,93 ммоль) в дихлорметані (4,6 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (0,24 мл, 1,4 ммоль), а потім етилхлорформіат (116 мкл, 1,21 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Розчинник випаровували та залишок очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-100 % EtOAc в гексані) для одержання названої сполуки (350 мг, вихід 75 %) у вигляді блідо-бежевої твердої речовини. LCMS (ES+) Спосіб 3: 500/502 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,23 хвилин.

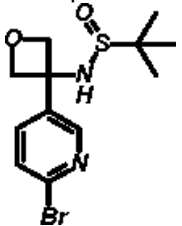
Проміжна сполука 178



N-[1-(5-бром-2-піридил)циклобутил]-2-метил-пропан-2-сульфінамід

2,5-дібромпіридин (1,4 г, 5,8 ммоль) розчиняли в толуолі (15 мл) та реакційну суміш охолоджували до -60 °C, після чого н-бутиллітій (4 мл, 6,4 ммоль) додавали по краплях та суміш перемішували при цій температурі протягом 10 хвилин. N-циклобутиліден-2-метилпропан-2-сульфінамід (1 г, 5,77 ммоль) в 1 мл толуолу додавали до реакційної суміші та перемішували при -60 °C протягом 15 хвилин. Насичений розчин водн. NH<sub>4</sub>Cl додавали та реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивали розсолем та відфільтровували крізь розділювач фаз та розчинник випаровували під пониженим тиском. Залишок очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-100 %) EtOAc в гексані) для одержання названої сполуки (1,25 г, вихід 65 %) у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,64 (dd, J=2,4, 0,7 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,5, 0,7 Гц, 1H), 4,31 (s, 1H), 2,72-2,57 (m, 3H), 2,63-2,44 (m, 1H), 2,10 (ddt, J=18,7, 9,0, 7,0 Гц, 1H), 1,96-1,75(m, 1H), 1,22 (s, 9H).

Проміжна сполука 179



N-[3-(5-бром-2-піридил)оксетан-3-іл]-2-метил-пропан-2-сульфінамід

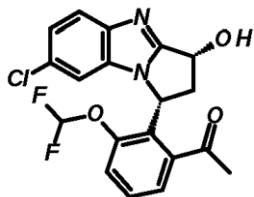
2,5-дібромпіридин (500 мг, 2,07 ммоль) розчиняли в толуолі (5 мл) та реакційну суміш охолоджували до -60 °C перед додаванням н-бутиллітію (1,4 мл, 2,2 ммоль) по краплях та суміш перемішували протягом 10 хвилин. 2-метил-N-(оксетан-3-ілідин)пропан-2-сульфінамід (420 мг, 2,2 ммоль) в 0,5 мл толуолу додавали та реакційну суміш перемішували при -60 °C протягом 15 хвилин. Насичений розчин водного NH<sub>4</sub>Cl додавали та реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари промивали розсолем, відфільтровували крізь розділювач фаз та розчинник випаровували під пониженим тиском. Залишок очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-100 % EtOAc в гексані) для одержання названої сполуки (550 мг, вихід 80 %) у вигляді безбарвної олії. LC/MS: RT 1,35 хв. (pH 10), [M+H]<sup>+</sup>= 333/335. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,63 (dd, J=2,4, 0,7 Гц, 1H), 7,93 (dd, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,5, 0,8 Гц, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,33 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,05 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,94 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,84 (dd, J=7,0, 0,8 Гц, 1H), 1,28 (s, 9H).

Проміжна сполука 180

5-(4-бромфеніл)-2,4-диметил-1H-імідазол

До розчину 1-(4-бромфеніл)-2-нітропропену (750 мг, 3,09 ммоль), ацетамідин гідрохлориду (313 мг, 3,31 ммоль) та карбонату калію (421 мг, 3,015 ммоль) в етанолі (12 мл) додавали хлорид індію (III) (33 мг, 0,149 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом ночі. Етанол випаровували та неочищену реакційну суміш розводили водою (2 мл) та екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували та випаровували під вакуумом для одержання жовтої твердої речовини. Залишок очищали колонковою хроматографією (гексан/етилацетат) для одержання названої сполуки (270 мг, 35 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Спосіб 3 LC/MS: RT 1,62 хвилин, [M+H]<sup>+</sup>= 251/253.

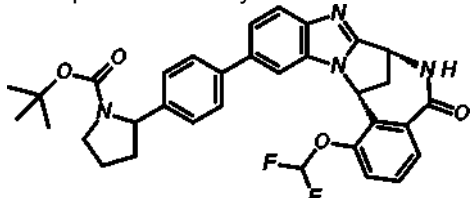
Проміжна сполука 181



1-[2-[(1R, 3R)-7-хлор-3-гідрокси-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-a]бензімідазол-1-іл]-3-(дифторметокси)феніл]етанон

Проміжну сполуку 60 (1,50 г, 3,49 ммоль) розчиняли в толуолі (20 мл) та додавали трибутил-(1-етоксивініл)олово (2,53 мл, 7,67 ммоль) та дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II) (250 мг, 0,36 ммоль). Реакційну суміш дегазували та продували  $N_2$  3 рази перед нагріванням при 105 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш розводили насиченим водним розчином KF та екстрагували за допомогою EtOAc (x3). Об'єднані органічні речовини сушили (сульфат натрію) та концентрували під вакуумом. Неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією, елюючи 0-10 % MeOH:DCM, для одержання енольного ефіру проміжної сполуки. Проміжну сполуку розчиняли в THF/1N HCl (1:1, 40 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години перед нейтралізацією насиченим розчином бікарбонату натрію та екстракцією за допомогою EtOAc (2 × 50 мл). Органічні речовини об'єднували та концентрували під вакуумом для одержання бажаного метилкетону (1,22 г, 3,10 ммоль, 89 %). LC/MS: ESI  $MH^+$  393, час витримки 1,31 хвилин Спосіб 3.

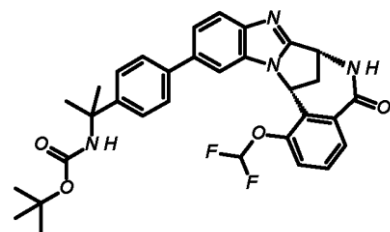
Проміжна сполука 182



Трет-бутил-2-{4-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]феніл}піролідін-1-карбоксилат

До розчину прикладу 11 (500 мг, 1,33 ммоль) та трет-бутил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл)піролідін-1-карбоксилату (768 мг, 2,00 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) додавали  $K_3PO_4$  (566 мг, 2,67 ммоль), тетрафторборат трициклогексилфосфонію (52 мг, 0,14 ммоль) та трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (108 мг, 0,11 ммоль) з декількома краплями води. Реакційну суміш дегазували та промивали азотом, а потім нагрівали до 120 градусів в мікрохвильовій печі протягом 6 годин. Охолоджену реакційну суміш розводили  $H_2O$  (50мл) та екстрагували за допомогою EtOAc x 3. Об'єднані органічні речовини сушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтровували та концентрували під вакуумом. Очищення колонковою хроматографією за допомогою спочатку EtOAc в DCM (0-100 %), а потім 0-10 % MeOH/DCM давало названу сполуку (575 мг, 66 %). Спосіб 3 LC/MS: RT 2,40 хвилин, m/z 487,2 (-BOC).

Проміжна сполука 182(a)



Трет-бутил-(2-(4-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]феніл)пропан-2-іл)карбамат

Названу сполуку одержували з проміжної сполуки 171 (0,35 г, 0,93 ммоль, 1 екв.) та (трет-бутил-2-(4-бромфеніл)пропан-2-іл)карбамату (1 екв.) згідно зі способом, описаним для прикладу 137. Очищення флеш-хроматографією на гелі діоксиду кремнію (0-100 % EtOAc в DCM, а потім 0-10 % MeOH в DCM) давало названу сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. Спосіб 3 LC/MS: RT 2,32 хвилин, m/z 575,2

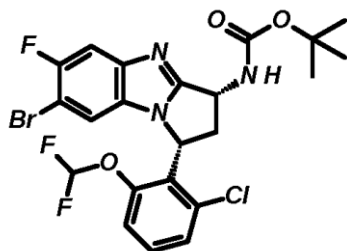
Проміжна сполука 183



(1R, 3R)-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-7-бром-6-фтор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-амін

5 Названа сполука може бути одержана з проміжної сполуки 10 згідно зі способом, описаним для проміжної сполуки 40.

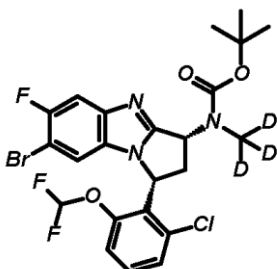
Проміжна сполука 184



10 Трет-бутил-((1R, 3R)-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-7-бром-6-фтор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іл)карбамат

Названа сполука може бути одержана з проміжної сполуки 183 згідно зі способом, описаним для проміжної сполуки 42.

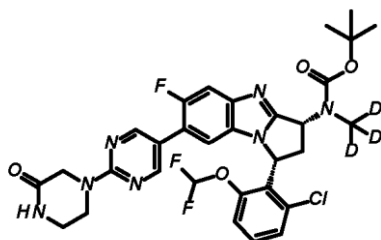
Проміжна сполука 185



15 Трет-бутил-N-[(1R, 3R)-7-бром-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іл]-N-(тридейтерометил)карбамат

Проміжну сполуку 184 (300 мг, 0,549 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл). Біс(триметилсиліл)амід калію (0,6 мл, 0,6 ммоль) додавали по краплях при -78 градусах та перемішували протягом 30 хвилин перед додаванням йодметану-d3 (0,06 мл, 1 ммоль).  
20 Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 10 хвилин перед тим, як залишити в крижаній-водній бані на 2 години, а потім на 1 годину при кімнатній температурі. Реакційну суміш швидко охолоджували насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували за допомогою EtOAc, органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували під вакуумом. Очищення колонковою хроматографією, елюючи 0 %-10 % MeOH в DCM, давало названу  
25 сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (320 мг, 99 %). Спосіб 3 LC/MS: RT 2,75 хвилин, m/z 563,0/565,0

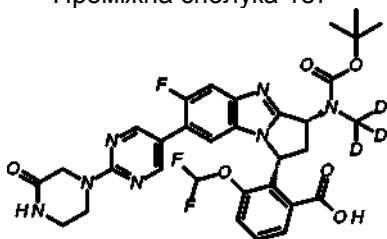
Проміжна сполука 186



Трет-бутил-N-[(1R, 3R)-1-[2-хлор-6-(дифторметокси)феніл]-6-фтор-7-[2-(3-оксопіперазин-1-іл)піримідин-5-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-3-іл]-N-тридейтерометил)карбамат

Проміжну сполуку 185 (310 мг, 0,49 ммоль), [2-(3-оксопіперазин-1-іл)піримідин-5-іл]борну кислоту (0,55 ммоль, 1,1 екв.), карбонат калію (115 мг, 0,83 ммоль), ацетат паладію(II) (7 мг, 0,03 ммоль) та 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (19 мг, 0,033 ммоль) розчиняли в DMSO (5 мл, 70 ммоль) та додавали краплю води. Суміш зовсім дегазували та продували азотом. Суміш нагрівали протягом 1 години у мікрохвильовій печі при 110 °C. Суміш розділяли між EtOAc та розсолем (по 25 мл кожного) та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (25 мл) та об'єднані органічні речовини промивали 3 × 20 мл розсола, сушили (розділювач фаз) та випаровували під вакуумом. Очищення колонковою хроматографією на діоксиді кремнію за допомогою градієнта EtOAc в DCM (0-100 %), а потім 1-15 % MeOH в EtOAc давало названу сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (210 мг, 64 %). Спосіб 3 LC/MS: RT 2,28 хвилин, m/z 661,2.

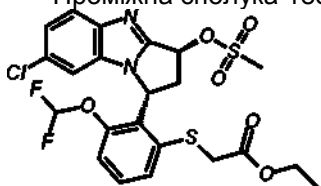
Проміжна сполука 187



2-[(1R, 3R)-3-[трет-бутоксикарбоніл(тридейтерометил)аміно]-6-фтор-7-[2-(3-оксопіперазин-1-іл)піримідин-5-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-1-іл]-3-(дифторметокси)бензойна кислота

У 10 мл скляну ємність поміщали проміжну сполуку 186 (210 мг, 0,32 ммоль), карбонат калію (67 мг, 0,48 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (15 мг, 0,025 ммоль), диметилсульфоксид (5 мл), воду (0,1 мл, 6 ммоль) та ємність, обладнану мішалкою, поміщали в реактор високого тиску. Вільний простір реактора над продуктом продували під вакуумом CO під тиском 14 фунтів на кв. дюйм (x 3), а потім залишали під тиском у вільному просторі над продуктом 5 бар. Ємність нагрівали до 105 °C (температура блоку нагрівання) протягом 24 годин. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом та водою (по 20 мл кожного) та органічний шар екстрагували додатковими 2 × 20 мл 10 % розчину карбонату натрію. Об'єднані водні шари потім обробляли лимонною кислотою, доки вони не переставали бути основними. Розчин потім екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл) та ці органічні речовини промивали 4 × 20 мл водою. Органічні речовини сушили (сульфат натрію), відфільтровували та випаровували під вакуумом для одержання названої сполуки у вигляді білої твердої речовини з чистотою ~90 %. (120 мг, 56 %). Спосіб 3 LC/MS: RT 1,51 хвилин, m/z 671,2

Проміжна сполука 188



Етил-2-[2-[(1R, 3S)-7-хлор-3-метилсульфонілокси-2,3-дигідро-1H-піроло[1,2-а]бензімідазол-1-іл]-3-(дифторметокси)феніл]сульфанілацетат

До розчину проміжної сполуки 161 (1,35 г, 2,88 ммоль) в DCM (30 мл) при 0 °C додавали 4-диметиламінопіридин (40 мг, 0,33 ммоль), N, N-диізопропілетиламін (1,01 мл, 5,77 ммоль) та метансульфонілхлорид (335 мкл, 4,32 ммоль) та перемішували протягом 45 хвилин. Після цього реакційну суміш розділяли між DCM (40 мл) та водою (50 мл), шари розділяли та водну фазу екстрагували за допомогою DCM (3 × 50 мл). Об'єднані органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл), сушили (розділювач фаз) та концентрували під вакуумом для одержання названої сполуки у вигляді помаранчево-коричневої твердої речовини (1,57 г, кількісний вихід). Неочищений продукт передавали на наступну стадію синтезу без подальшого очищення.

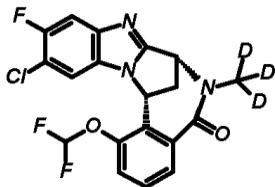
Проміжна сполука 189

Трет-бутил-N-[1-метил-1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]етил]карбамат

Біс(пінаcolato)дибор (4,55 г, 17,6 ммоль), проміжну сполуку 114 (3,70 г, 11,7 ммоль), ацетат калію (4,64 г, 46,8 ммоль), комплекс дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) та

дихлорметану (1000 мг, 1,22 ммоль) та 1,4-діоксан (35 мл) поміщали в RBF та потім дегазували. Суміш потім нагрівали при 105 °С протягом 1 години, LCMS показала завершення реакції. Реакційну суміш розводили H<sub>2</sub>O та екстрагували за допомогою EtOAc (x3), та органічні речовини об'єднували, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та випаровували під вакуумом. Неочищений матеріал використовували для наступного зв'язування Сузукі (3,6 г, 80 %). Спосіб 3 LC/MS: RT 1,04 хвилини, m/z 378.

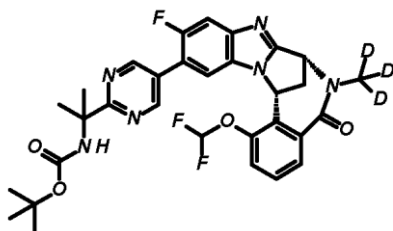
Проміжна сполука 190



(7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-10-фтор-6-(тридейтеро)метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Приклад 10 (650 мг, 1,65 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (15 мл, 184 ммоль) та біс(триметилсиліл)амід калію (1,8 мл, 1,8 ммоль, 1 моль/л в TNF) додавали по краплях при -78 °С та перемішували протягом 30 хвилин перед додаванням йодметану-d<sup>3</sup> (0,16 мл, 2,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 10 хвилин перед тим, як залишити в крижаній-водній бані на 1 годину. Реакційну суміш швидко охолоджували водним насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl та екстрагували EtOAc (x3), об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією, елюючи 0 %-10 % MeOH/DCM для одержання названої сполуки (570 мг, 84 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (dd, J=5,3, 4,1 Гц, 1H), 7,93-7,26 (m, 5H), 6,24 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,23 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,49 (dt, J=14,3, 7,3 Гц, 1H), 2,81 (d, J=13,8 Гц, 1H). Спосіб 3 LC/MS: RT 2,00 хвилин, m/z 411,0

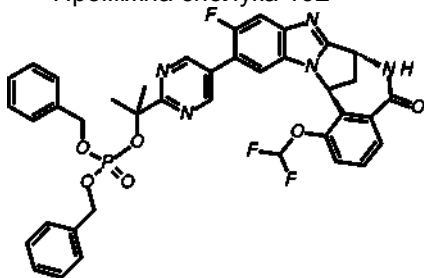
Проміжна сполука 191



Трет-бутил-(2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-6-(тридейтеро)метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-іл)карбамат

Проміжну сполуку 190 (570 мг, 1,38 ммоль), проміжну сполуку 189 (1,8 г, 4,0 ммоль), трьохосновний фосфат калію (1,05 г, 4,85 ммоль) та тетрафторборат трициклогексилфосфонію (65 мг, 0,17 ммоль) поміщали в мікрохвильову ємність та суспендували в 1,4-діоксані (5 мл). Суміш дегазували та продували N<sub>2</sub> 3 рази, а потім додавали трис(добензіліденацетон)дипаладій(0) (130 мг, 0,13 ммоль) та три краплі води. Реакційну суміш нагрівали при 140 °С протягом 2 годин в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та швидко охолоджували H<sub>2</sub>O (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 25 мл). Об'єднані органічні речовини сушили над (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтровували та розчинники видаляли під вакуумом. Залишок очищали колонковою хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи 0-20 % MeOH в EtOAc для одержання названої сполуки (420 мг, 50 %). Спосіб 3 LC/MS: RT 2,19 хвилин, m/z 612,2

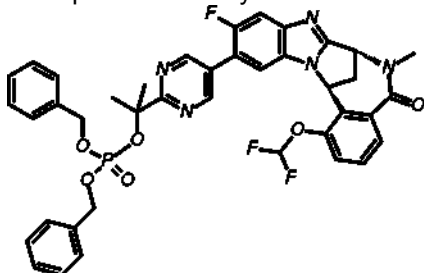
Проміжна сполука 192



2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-іл, ди-О-бензилфосфат

Приклад 1 (26,0 г, 52,5 ммоль) суспендували в дихлорметані (450 мл), поміщали в атмосферу азоту та 5-метил-1H-тетразол (8,38 г, 99,7 ммоль) додавали та суміш охолоджували до 5 °C на крижаній бані, вакуумували та повторно заповнювали азотом двічі, потім перемішували протягом 5 хвилин перед додаванням дибензил-N, N-діізопропілфосфорамідиту (28,2 мл, 83,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин перед нагріванням до кімнатної температури та перемішували ще одну годину. Суміш охолоджували до 0 °C на крижаній бані, потім додавали розчин пероксиду водню (5,96 мл, 105 ммоль, 50,0 % мас./мас. у воді). Суміш перемішували протягом 1 години та контролювали за допомогою LCMS, доки не закінчиться окиснення. Суміш промивали 0,25M розчином метабісульфіту натрію (250 мл), потім насиченим водним розчином бікарбонату натрію (150 мл) та насиченим розчином (200 мл). Органічну фазу сушили (сульфат натрію), відфільтровували та концентрували під вакуумом до біло-жовтої смоли. Неочищений продукт очищали хроматографією на діоксиді кремнію (EtOAc до 15 % MeOH в EtOAc) для одержання неочищеного залишку, який доводили до азеотропної суміші толуолом (x3) для одержання названої сполуки у вигляді білої твердої речовини, (31,0 г, 78 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sup>6</sup>-DMSO, 300 МГц) δ: 1,87 (s, 6 H), 2,75 (d, 1H, J=13,4 Гц), 3,50 (m, 1H), 4,92 (t, 1H, J=6,8 Гц), 5,02-5,05 (m, 4H), 6,36 (d, 1H, J=7,1 Гц), 7,25 (m, 10 H), 7,55 (m, 3H), 7,69 (d, 1H, J=11,5 Гц), 8,24 (dd, 1H, J=5,3, 4,2 Гц), 8,99 (s, 2H), 9,16 (d, 1H, J=6,8 Гц). Спосіб 3 LC/MS: RT 2,49 хвилин, m/z 756.

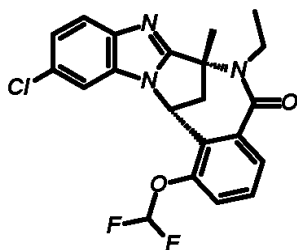
Проміжна сполука 193



2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-іл, ди-О-бензилфосфат

До розчину проміжної сполуки 192 (4,00 г, 5,29 ммоль) в THF (70 мл) додавали розчин KHMDS в THF (1M, 5,60 мл, 5,60 ммоль) по краплях при -78 °C та суміш перемішували протягом 45 хвилин перед додаванням йодметану (0,37 мл, 5,90 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 0 °C та перемішували протягом 2,5 годин перед завершенням реакції. Реакційну суміш швидко охолоджували насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl та екстрагували за допомогою EtOAc (x3), об'єднані органічні речовини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Очищення колонковою хроматографією, елюючи 0-10 % MeOH в EtOAc, давало названу сполуку (3,20 г, 4,2 ммоль, 79 %). спосіб 3 LC/MS: ES<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 770, час витримки 2,67 хвилин.

Проміжна сполука 194



(7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-6-етил-7-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Проміжну сполуку 148 (100 мг, 0,25 ммоль) розчиняли в сухому THF (2,5 мл). Ракційну суміш охолоджували до 0 °C та додавали гідрід натрію (60 % в мінеральній олії) (12 мг, 0,30 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 35 хвилин. Йодметан (0,27 мл, 3,34 ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом ночі. Реакційну суміш швидко охолоджували додаванням води (2 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 150 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та

концентрували під вакуумом. Залишок очищали на гелі діоксиду кремнію (гептан/ AcOEt 1/1), що давало 35 мг (32 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 3 ES+): RT 2,60 хв., [M+H]<sup>+</sup> 418.

Проміжна сполука 195

5 2-хлор-6-(трифторметокси)бензальдегід

N, N-діізопропіламін (38,4 мл, 271 ммоль) додавали по краплях в розчин н-бутиллітію (1,6 М, 169 мл, 271 ммоль) в THF (180 мл) при 0 °C та реакційну суміш перемішували на дозволяти їй нагрітись до кімнатної температури за 30 хв. Розчин LDA потім додавали по краплях за 10 хвилин в розчин 1-хлор-3-(трифторметокси)бензолу (50 г, 246 ммоль) в THF (500 мл) при -70 °C та одержану суміш перемішували при -70 °C протягом 30 хвилин. Нарешті N, N-диметилформамід (23 мл, 296 ммоль) додавали по краплях та одержану в результаті суміш перемішували при -70 °C протягом 30 хвилин.

15 Реакційну суміш швидко охолоджували при -70 °C додаванням NH<sub>4</sub>Cl (насиченого водного розчину) до pH 7-8 та одержану в результаті суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 75 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (100 мл), розсоллом (100 мл), сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском для одержання названої сполуки (55 г, вихід 99 %).

LCMS (Спосіб 16, ES+) RT 1,32 хв., 224 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 196

20 (S, E)-N-(2-хлор-6-(трифторметокси)бензиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід

(S)-2-метилпропан-2-сульфінамід (49,9 г, 411 ммоль), гідрофосфат калію (196 г, 1,12 моль) та фосфат калію (238,2 г, 1,12 моль) додавали до розчину проміжної сполуки 195 (84 г, 374 ммоль) в THF (2000 мл) при кімнатній температурі. Одержану в результаті реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, відфільтровували та тверду речовину промивали EtOAc (3 × 200 мл). Фільтрат концентрували під пониженим тиском для виділення названої сполуки (123 г).

LCMS (Спосіб 16, ES+) RT 1,45 хв., 328 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 197

30 Етил-(R)-3-(((S)-трет-бутилсульфініл)аміно)-3-(2-хлор-6-(трифторметокси)феніл)-пропаноат  
Розчин етилбромацетату (106,1 мл, 938,2 ммоль) в THF (100 мл) додавали по краплях за 2 години в розчин цинку (245,5 г, 3,75 моль) та хлориду міді (44,6 г, 450 ммоль) в THF (800 мл) при 20-25 °C (Зауваження: перед цим додаванням розчин Zn та CuCl нагрівали при 70 °C протягом 30 хвилин та охолоджували до кімнатної температури). Після завершення додавання реакційну суміш нагрівали до 50 °C за 1 годину. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та розчин проміжної сполуки 196 (123 г, 375,29 ммоль) в THF (500 мл) додавали по краплях за 60 хв. Одержану в результаті реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури за 20 годин та відфільтровували крізь активоване вугілля. Осад промивали EtOAc (3 × 250 мл) та об'єднані фільтрати промивали водою (500 мл), 10 % розчином лимонної кислоти (1000 мл) та розсоллом (500 мл). Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском для одержання названої сполуки (155 г, вихід 99 %).

LCMS (Спосіб 16, ES+) RT 1,36 хв., 416 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 198

Етил-(R)-3-аміно-3-(2-хлор-6-(трифторметокси)феніл)пропаноату гідрохлорид

45 4М розчин соляної кислоти в 1,4-діоксані (326,1 мл, 1,3 моль) додавали по краплях за 30 хв. до розчину проміжної сполуки 197 (155 г, 372,7 ммоль) в суміші етанолу (107 мл) та діетилового ефіру (215 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім перемішували протягом 2 годин та одержану в результаті суспензію відфільтровували. Осад промивали Et<sub>2</sub>O (3 × 250 мл), пентаном (250 мл) та сушили під вакуумом для виходу 49 г названої сполуки. Фільтрат концентрували під пониженим тиском для одержання в'язкого залишку. Et<sub>2</sub>O додавали до залишку та суміш перемішували протягом 20 годин. Одержану в результаті суспензію відфільтровували та виділений осад промивали Et<sub>2</sub>O (3 × 250 мл), пентаном (250 мл) та сушили для виходу 70 г названої сполуки у вигляді гідрохлоридної солі. LCMS (Спосіб 16, ES+) RT 0,59 хв., 311 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 199

55 Етил-(R)-3-((5-бром-4-фтор-2-нітрофеніл)аміно)-3-(2-хлор-6-(трифторметокси)-феніл)пропаноат

60 1-бром-2,5-дифтор-4-нітробензол (30,2 г, 126,7 ммоль) додавали до розчину етильної проміжної сполуки 198 (49 г, 140,8 ммоль) в N, N-диметилформаміді (200 мл) та додавали N, N-діізопропіламін (46,76 мл, 281,5 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 85 °C протягом двох годин та, тільки-но вона охолонула до кімнатної температури, потім концентрували під



пониженим тиском. Одержаний в результаті залишок розчиняли в EtOAc (500 мл), промивали водою (500 мл), 10 % розчином лимонної кислоти (2 × 500 мл) та розсоллом (500 мл). Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском. Одержаний в результаті неочищений матеріал очищали SiO<sub>2</sub> флеш-хроматографією з EtOAc/н-гептаном (2/98) як елюентом для одержання названої сполуки (45 г, вихід 60 %).

LCMS (Спосіб 16, ES+) RT 1,60 хв., 531 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 200

(R)-3-((5-бром-4-фтор-2-нітрофеніл)аміно)-3-(2-хлор-6-(трифторметокси)феніл)-пропаналь

Діізобутилалюмінію гідрид додавали по краплях за 2 години до розчину проміжної сполуки 199 (10 г, 18,9 ммоль) в THF (100 мл) при -70 °C в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при -70 °C. Реакційну суміш швидко охолоджували при -70 °C додаванням NH<sub>4</sub>Cl (насиченого водного розчину) до pH=6 та одержану в результаті суспензію відфільтровували крізь набивку активованого вугілля, промиваючи EtOAc (75 мл). Фільтрат екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 75 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (100 мл), розсоллом (100 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском. Одержаний в результаті залишок очищали SiO<sub>2</sub> флеш-хроматографією з EtOAc/н-гептаном (1/4) як елюентом для одержання названої сполуки (5,8 г, вихід 63 %).

LCMS (Спосіб 17, ES+) RT 4,83 хв., 487 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 201

(R)-N-((R, Z)-3-((5-бром-4-фтор-2-нітрофеніл)аміно)-3-(2-хлор-6-(трифторметокси)феніл)пропіліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід

(R)-2-метилпропан-2-сульфінамід (1,47 г, 11,9 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 200 (5,8 г, 11,35 ммоль) та ізопропоксиду титану(IV) (3,36 мл, 11,35 ммоль) в дихлорметані (100 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 20 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш швидко охолоджували додаванням розсолу (50 мл) та одержану в результаті суміш перемішували протягом 30 хв. Суспензію відфільтровували крізь набивку активованого вугілля, промивали дихлорметаном, доки фільтрат не ставав безбарвним. Фільтрат промивали розсоллом (20 мл), сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском для одержання названої сполуки (6,6 г, вихід 99 %).

LCMS (Спосіб 18, ES+) RT 5,31 хв., 588 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 202

(R)-N-((1R, 3R)-3-((5-бром-4-фтор-2-нітрофеніламіно)-3-(2-хлор-6-(трифторметокси)феніл)-1-ціанопропіл)-2-метилпропан-2-сульфінамід

Трифторметансульфонат скандію(III) (1,30 г, 2,62 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 201 (7,7 г, 13,08 ммоль) в дихлорметані (75 мл) при кімнатній температурі, а потім триметилсилілціанід (3,44 мл, 26,16 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували протягом 92 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш швидко охолоджували додаванням води (100 мл) та одержану в результаті суміш екстрагували дихлорметаном (2 × 50 мл). Об'єднані органічні фази промивали розсоллом (50 мл), сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском для одержання названої сполуки (7,5 г, вихід 93 %).

LCMS (Спосіб 18, ES+) RT 4,89 хв., 615 [M+H]<sup>+</sup>.

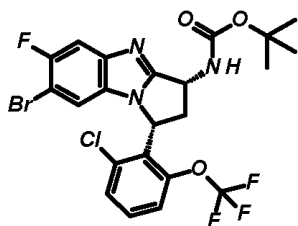
Проміжна сполука 203

7-бром-1-(2-хлор-6-(трифторметокси)феніл)-6-фтор-2,3-дигідро-1H-бензо[d]піроло[1,2-a]імідазол-3-амін

Хлорид олова (11,78 г, 60,9 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 202 (7,5 г, 12,18 ммоль) в етанолі (75 мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин та потім додавали воду (40 мл). Одержаний в результаті розчин нагрівали до кипіння протягом 16 годин. Одразу після охолодження до кімнатної температури, воду (100 мл) та 2M водний розчин гідроксиду натрію додавали до pH=9,0, в той же час підтримуючи температуру розчину нижче 30 °C. Одержану в результаті суспензію відфільтровували крізь набивку активованого вугілля та промивали дихлорметаном (5 × 50 мл). Фільтрат екстрагували додатковою кількістю дихлорметану (5 × 50 мл). Об'єднані органічні фази промивали розсоллом (20 мл), сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском для одержання названої сполуки у вигляді суміші цис/транс-ізомерів (4/1, 3,00 г, вихід 53 %).

LCMS (Спосіб 18, ES+) RT 2,83 хв., 464 [M+H]<sup>+</sup>

## Проміжна сполука 204

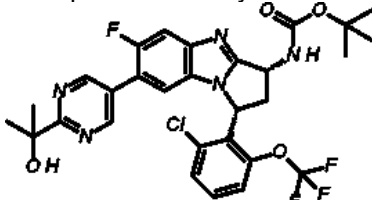


Трет-бутил-((1R, 3R)-7-бром-1-(2-хлор-6-(трифторметокси)феніл)-6-фтор-2,3-дигідро-1H-бензо[d]піроло[1,2-а]імідазол-3-іл)карбамат

5 Ди-трет-бутилкарбонат (1,99 мл, 9,04 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 203 (3,00 г, 6,46 ммоль) в дихлорметані (20 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім перемішували протягом 20 годин та концентрували під пониженим тиском. Одержаний в результаті залишок очищали  $\text{SiO}_2$  флеш-хроматографією з EtOAc/н-гептаном (1/4) як елюентом для одержання названої сполуки (1,8 г, вихід 49 %).

10 LCMS (Спосіб 19, ES+) RT 2,51 хв., 464 [M-BOC+H]<sup>+</sup>.

## Проміжна сполука 205

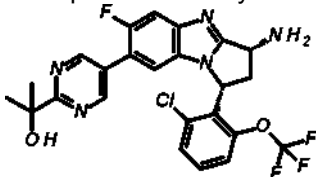


Трет-бутил-((1R, 3R)-1-(2-хлор-6-(трифторметокси)феніл)-6-фтор-7-(2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл)-2,3-дигідро-1H-бензо[d]піроло[1,2-а]імідазол-3-іл)карбамат

15 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл)пропан-2-ол (0,26 г, 0,97 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 204 (0,50 г, 0,89 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) в атмосфері аргону. Карбонат калію (0,370 г, 2,66 ммоль) додавали в розчин та реакційну суміш продували аргонном перед додаванням комплексу дихлориду біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) та дихлорметану (0,023 г, 0,026 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом 2 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш швидко охолоджували додаванням крижаної води та одержану в результаті суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 30 мл). Об'єднані органічні фази промивали розсолон (2 × 20 мл), сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском. Одержаний в результаті залишок очищали  $\text{SiO}_2$  флеш-хроматографією з DCM/MeOH (100/0-98/2), а потім  $\text{SiO}_2$  флеш-хроматографією з EtOAc/н-гептаном (3/7-1/1) як елюентом для одержання названої сполуки (0,350 г, вихід 64 %).

25 LCMS (Спосіб 20, ES+) RT 1,38 хв., 622 [M+H]<sup>+</sup>.

## Проміжна сполука 206

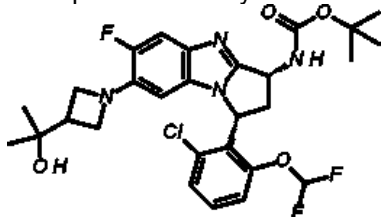


30 2-(5-((1R, 3R)-3-аміно-1-(2-хлор-6-(трифторметокси)феніл)-6-фтор-2,3-дигідро-1H-бензо[d]піроло[1,2-а]імідазол-7-іл)піримідин-2-іл)пропан-2-ол

2н розчин соляної кислоти в діетиловому ефірі (2,8 мл, 5,63 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 205 (0,35 г, 0,56 ммоль) в дихлорметані (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Воду додавали та водну фазу обробляли 2н водним розчином гідроксиду натрію до pH=12. Одержану в результаті суміш екстрагували дихлорметаном (2 × 50 мл), а потім EtOAc (2 × 50 мл). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском для одержання названої сполуки (300 мг).

40 LCMS (Спосіб 20, ES+) RT 0,67 хв., 522 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 207



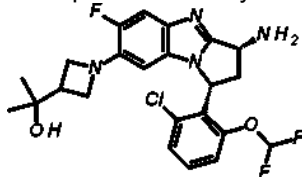
Трет-бутил-((1R, 3R)-1-(2-хлор-6-(дифторметокси)феніл)-6-фтор-7-(3-(2-гідроксипропан-2-іл)азетидин-1-іл)-2,3-дигідро-1H-бензо[d]піроло[1,2-a]імідазол-3-іл)карбамат

- 5 Гідрохлорид 2-(азетидин-3-іл)пропан-2-олу (0,208 г, 1,37 ммоль) та карбонат цезію (0,890 г, 2,74 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 184 (0,500 г, 0,91 ммоль) в суміші толуолу /DMF (99/1, 15мл). Одержану в результаті суміш продували аргоном. Додавали (R/S)-(+/-)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (0,018 г, 0,027 ммоль) та трис(бензиліденацетон)дипаладій(0) (0,009 г, 0,009 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали в мікрохвильовій печі при 100 °C протягом 2 годин. Оскільки залишки очікуваного похідного азетидинілу виявляли за допомогою LCMS, проводили друге додавання всіх реагентів: 2-(азетидин-3-іл)пропан-2-олу гідрохлориду (0,208 г, 1,37 ммоль), карбонату цезію (0,890 г, 2,74 ммоль), (R/S)-(+/-)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (0,018 г, 0,027 ммоль) та трис(бензиліденацетон)дипаладію(0) (0,009 г, 0,009 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали у мікрохвильовій печі при 100 °C протягом ще 2 годин.

Воду (50 мл) додавали та одержану в результаті суміш екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском. Одержаний в результаті залишок очищали SiO<sub>2</sub> флеш-хроматографією з DCM/MeOH (100/0-95/5) як елюентом для одержання названої сполуки (0,249 г, вихід 47 %).

- LCMS (Спосіб 20, ES+) RT 1,09 хв., 581 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 208



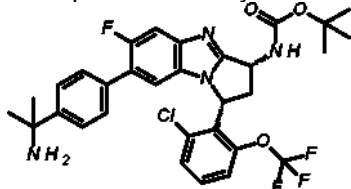
2-(1-((1R, 3R)-3-аміно-1-(2-хлор-6-(дифторметокси)феніл)-6-фтор-2,3-дигідро-1H-бензо[d]піроло[1,2-a]імідазол-7-іл)азетидин-3-іл)пропан-2-ол

- 25 Трифтороцтову кислоту (0,33 мл, 4,29 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 207 (0,249 г, 0,428 ммоль) в дихлорметані (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин.

- 30 Воду (30 мл) додавали та водну фазу обробляли 2н водним розчином гідроксиду натрію до pH=12. Одержану в результаті суміш екстрагували дихлорметаном (2 × 30 мл) та EtOAc (1 × 30 мл). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском для одержання названої сполуки (0,157 г, вихід 76 %).

LCMS (Спосіб 20, ES+) RT 0,64 хв., 481 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 209



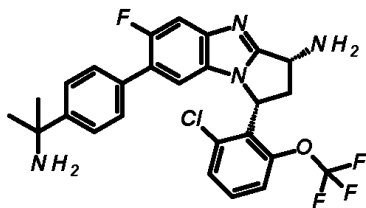
- 35 Трет-бутил-((1R, 3R)-7-(4-(2-амінопропан-2-іл)феніл)-1-(2-хлор-6-(трифторметокси)-феніл)-6-фтор-2,3-дигідро-1H-бензо[d]піроло[1,2-a]імідазол-3-іл)карбамат

- 40 Розчин 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропан-2-аміну в 1,4-діоксані (10 мл) додавали до розчину проміжної сполуки 204 (0,500 г, 0,885 ммоль) в 1,4-діоксані (40 мл) в атмосфері аргону. Карбонат натрію (0,188 г, 1,77 ммоль) та воду (1 мл) додавали в розчин та продували аргоном перед додаванням трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (0,021 г, 0,022 ммоль) та тетрафторборату три-трет-бутилфосфонію (0,026 г, 0,088 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом 3 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури протягом 15 годин. Воду (30 мл) додавали та одержану в результаті суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 30 мл). Об'єднані органічні фази промивали розсолон (2 × 20 мл), сушили над

сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском. Одержаний в результаті залишок очищали  $\text{SiO}_2$  флеш-хроматографією з DCM/MeOH (100/0-9/1) як елюентом для одержання названої сполуки (0,250 г, вихід 46 %).

LCMS (Спосіб 20, ES+) RT 0,91 хв., 619  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 Проміжна сполука 210

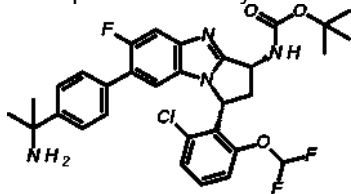


(1R, 3R)-7-(4-(2-амінопропан-2-іл)феніл)-1-(2-хлор-6-(трифторметокси)феніл)-6-фтор-2,3-дигідро-1H-бензо[d]піроло[1,2-a]імідазол-3-амін

2н розчин соляної кислоти в діетиловому ефірі (2,0 мл, 4,04 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 209 (0,250 г, 0,404 ммоль) в дихлорметані (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Воду (30 мл) додавали та водну фазу обробляли 2н водним розчином гідроксиду натрію до pH=12. Одержану в результаті суміш екстрагували дихлорметаном (2 × 50 мл), а потім EtOAc (2 × 50 мл). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском для одержання названої сполуки (0,195 г, вихід 93 %).

LCMS (Спосіб 20, ES+) RT 0,45 хв., 519  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжна сполука 211

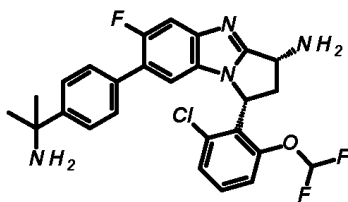


Трет-бутил-((1R, 3R)-7-(4-(2-амінопропан-2-іл)феніл)-1-(2-хлор-6-(дифторметокси)феніл)-6-фтор-2,3-дигідро-1H-бензо[d]піроло[1,2-a]імідазол-3-іл)карбамат

20 Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 184 (0,500 г, 0,91 ммоль) згідно з процедурою синтезу, описаною для проміжної сполуки 209, після очищення флеш-хроматографією на  $\text{SiO}_2$  з DCM/MeOH (100/0-95/5) як елюентом для одержання (0,324 г, вихід 59 %).

25 LCMS (Спосіб 20, ES+) RT 0,86 хв., 601  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжна сполука 212

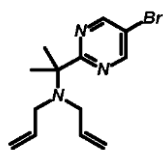


(1R, 3R)-7-(4-(2-амінопропан-2-іл)феніл)-1-(2-хлор-6-(дифторметокси)феніл)-6-фтор-2,3-дигідро-1H-бензо[d]піроло[1,2-a]імідазол-3-амін

30 Названа сполука була одержана з проміжної сполуки (0,324 г, 0,54 ммоль) згідно з процедурою синтезу, описаною для проміжної сполуки 210, для одержання названої сполуки (0,240 г, вихід 89 %).

LCMS (Спосіб 20, ES+) RT 0,43 хв., 501  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

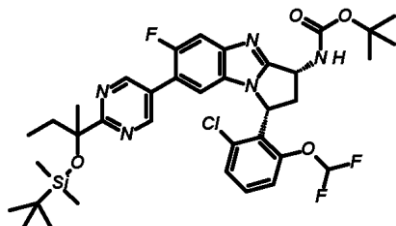
Проміжна сполука 213



35 N, N-диаліл-2-(5-бромпіримідин-2-іл)пропан-2-амін

У суміш 2-(5-бромпіримідин-2-іл)пропан-2-аміну (3,00 г, 13,9 ммоль) та карбонату калію (5,81 г, 41,6 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) додавали алілбромід (3,56 г, 29,1 ммоль) та суміш нагрівали до 50 °C протягом 4 годин. Додаткову порцію алілброміду (850 мг, 6,95 ммоль) додавали та реакційній суміші дозволяли перемішуватись при кімнатній температурі протягом 72 годин. Суміш розділяли між діетиловим ефіром (200 мл) та 2М HCl. Органічну фазу додатково екстрагували 2М HCl (x2) та водну фазу промивали діетиловим ефіром (x2). Водну фазу охолоджували на льоду та робили основною твердим гідроксидом натрію. Водну фазу потім екстрагували дихлорметаном та органічні розчинники сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та леткі речовини видаляли під вакуумом для одержання названої сполуки у вигляді червоної олії (3,40 г, вихід 83 %). Спосіб 3 LCMS (ES+) RT 2,63 хвилин, 296/298 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>) 8,96 (s, 2H), 5,80-5,60 (m, 2H), 5,10-4,85 (m, 4H), 3,20-3,10 (m, 4H), 1,50 (s, 6H).

Проміжна сполука 214



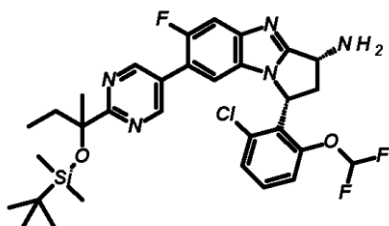
Трет-бутил-((1R, 3R)-7-(2-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)бутан-2-іл)піримідин-5-іл)-1-(2-хлор-6-(дифторметокси)феніл)-6-фтор-2,3-дигідро-1H-бензо[d]піроло[1,2-a]імідазол-3-іл)карбамат

Розчин 2-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)бутан-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідину [одержаного з 5-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)бутан-2-іл)піримідину (0,500 г, 1,45 ммоль), біс(пінаcolato)дибору (0,450 г, 1,74 ммоль), ацетату калію (0,426 г, 4,34 ммоль), комплексу дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) та дихлорметану (0,037 г, 0,043 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) при 95 °C протягом 2 годин] в 1,4-діоксані (10 мл) додавали до розчину проміжної сполуки 184 (0,650 г, 1,19 ммоль) в 1,4-діоксані (40 мл) в атмосфері аргону. Карбонат натрію (0,253 г, 2,38 ммоль), воду (1 мл) додавали та суспензію продували аргonom. Трис-(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,029 г, 0,030 ммоль) та додавали тетрафторборат три-трет-бутилфосфонію (0,035 г, 0,119 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при 95 °C протягом 3 годин перед охолодженням до кімнатної температури.

Воду (30 мл) додавали та одержану в результаті суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 30 мл). Об'єднані органічні фази промивали розсолom (20 мл), сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском. Одержаний в результаті залишок очищали флеш-хроматографією на SiO<sub>2</sub> з DCM/MeOH (100/0-98/2) як елюентом для одержання коричневої в'язкої олії. Очищення препаративною HPLC давало названу сполуку (0,310 г, вихід 36 %).

LCMS (Спосіб 20, ES+) RT 1,98 хв., 732 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 215



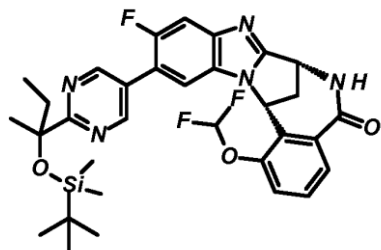
(1R, 3R)-7-(2-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)бутан-2-іл)піримідин-5-іл)-1-(2-хлор-6-(дифторметокси)феніл)-6-фтор-2,3-дигідро-1H-бензо[d]піроло[1,2-a]імідазол-3-амін

2Н розчин соляної кислоти в діетиловому ефірі (1,9 мл, 3,82 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 214 (0,280 г, 0,382 ммоль) в дихлорметані (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин.

Воду (30 мл) додавали та водну фазу обробляли 2Н водним розчином гідроксиду натрію до pH=12. Одержану в результаті суміш екстрагували дихлорметаном (2 × 30 мл), а потім EtOAc (2 × 30 мл). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском для одержання названої сполуки (0,200 г, вихід 78 %).

LCMS (Спосіб 16, ES+) RT 1,34 хв., 632 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 216



(7R, 14R)-11-(2-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)бутан-2-іл)піримідин-5-іл)-1-(дифторметокси)-10-фтор-6,7-дигідро-7,14-метанобензо[*f*]бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*][1,4]діазоцин-5(14H)-он

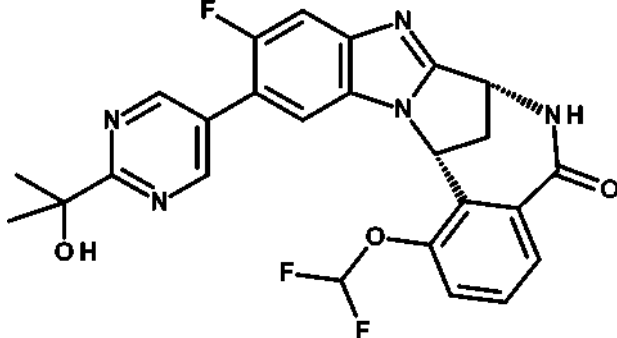
0,6M розчин фенолу в безводному DMSO (0,63 мл, 0,38 ммоль) додавали в розчин проміжної сполуки 215 (0,200 г, 0,32 ммоль) в безводному DMSO (6 мл). Карбонат калію (0,066 г, 0,47 ммоль), висушені 4Å молекулярні сита (0,240 г), дихлор- [біс(дициклогексилфосфіно)пропане]паладій(II) (0,019 г, 0,032 ммоль) додавали. Реакційну суміш нагрівали при 100 °C під тиском 3 бар монооксиду вуглецю протягом 24 годин.

EtOAc (100 мл) додавали та одержану в результаті суміш промивали водою (3 × 100 мл), розсоллом (100 мл), сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском. Одержаний в результаті неочищений залишок очищали флеш-хроматографією на SiO<sub>2</sub> з DCM/MeOH (98/2-95/5) як елюентом для одержання названої сполуки (0,176 г, вихід 89 %)

LCMS (Спосіб 20, ES<sup>+</sup>) RT 1,84 хв., 624 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 1

(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

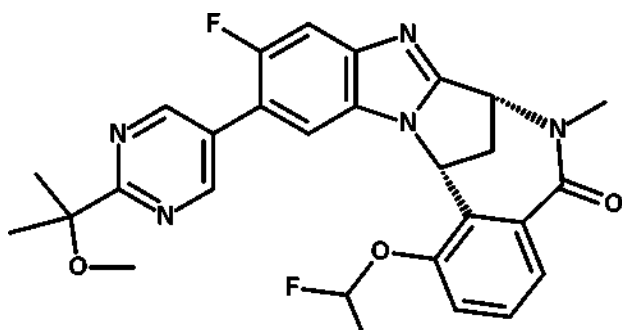


Проміжну сполуку 14 розчиняли за допомогою рTSA (2,092, 11,00 ммоль, 5 екв.) в метанолі (60 мл) та суміш перемішували протягом ночі при к.т. Реакційну суміш розводили EtOAc (200 мл) та додавали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> (200 мл). Водний шар екстрагували за допомогою 3 × 50 мл EtOAc та об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Одержаний залишок поглинали мінімумом EtOAc, розтирали та відфільтровували. Одержаний осад промивали EtOAc та сушили для одержання названої сполуки (1,6 г, 76 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (s, 2 H), 8,46 (d, J 8,0 Гц, 1 H), 7,59 (m, 2 H), 7,48 (m, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 6,84 (t, J 72,5 Гц, 1 H), 6,37 (d, J 7,0 Гц, 1 H), 5,00 (t, J 6,4 Гц, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,51 (dt, J 13,4, 7,0 Гц, 1 H), 2,90 (d, J 13,3 Гц, 1 H), 1,67 (s, 6 H). LCMS Спосіб 3 (ES<sup>+</sup>) RT 1,28 хв., 496,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 2

(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-метоксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он



Приклад 1 (8 мг, 0,01615 ммоль) розчиняли в 0,2 мл сухого THF. Гідрид натрію (60 % в мінеральній олії, 1,6 мг, 0,04037 ммоль) додавали та реакційну суміш нагрівали при 65 °C протягом 1,5 годин. Метилйодид (2,3 мг, 0,01615 ммоль) додавали при к.т. та суміш

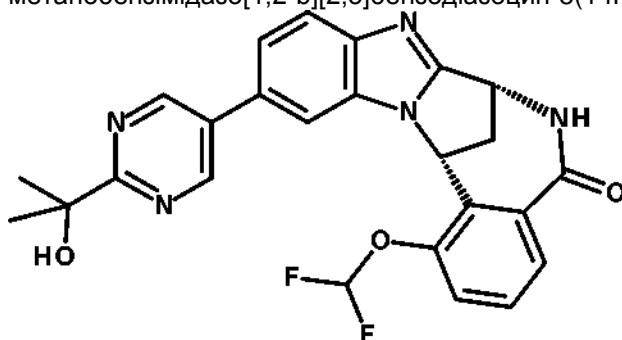
перемішували при к.т. протягом 16 годин.

Надлишок метилйодиду потім додавали у суміш та перемішували протягом 1 години. Воду додавали, суміш екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію та концентрували під вакуумом для одержання названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (3 мг, 35,7 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ частини на мільйон 8,93 (s, 2H), 8,51 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (t, J 8,2 Гц, 1H), 7,32 (d, J 8,1 Гц, 1H), 6,84 (t, J 72,8 Гц, 1H), 6,28 (d, J 7,2 Гц, 1H), 4,98 (d, J 7,1 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,90 (d, J 13,6 Гц, 1H), 1,70 (s, 6H). Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 1,39 хв., 524,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 3

(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

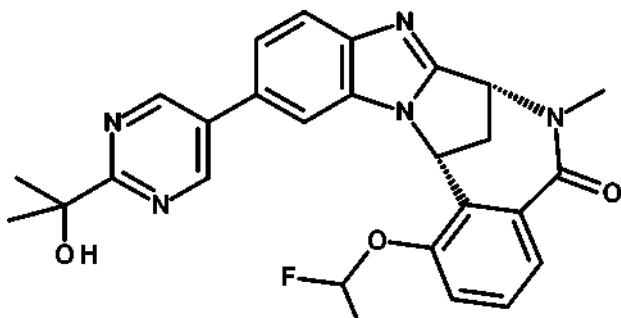


Проміжну сполуку 23 (525 мг, 0,8873 ммоль) розчиняли в 60 мл метанолу та охолоджували до 0 °C. рTSA (1 г, 0,7031 ммоль) додавали та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш охолоджували до 0 °C, рTSA (1 г, 0,7031 ммоль) додавали та реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 2 годин. Розчинник випаровували, залишок поглинали дихлорметаном та промивали насиченим водним гідрокарбонатом натрію. Водний шар екстрагували за допомогою DCM, об'єднані шари сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищену сполуку розтирали з EtOAc, відфільтровували, промивали мінімум холодного етилацетату та сушили під вакуумом для одержання названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (318 мг, 75 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ частини на мільйон 9,14 (d, J 6,9 Гц, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,25 (dd, J 4,6 Гц, J 4,1 Гц, 1H), 7,86-7,50 (m, 6H), 6,38 (d, J 7,0 Гц, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,92 (t, J 6,8 Гц, 1H), 3,49 (m, 1H), 2,77 (d, J 13,3 Гц, 1H), 1,54 (s, 6H). Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 1,26 хв., 478,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 4

(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

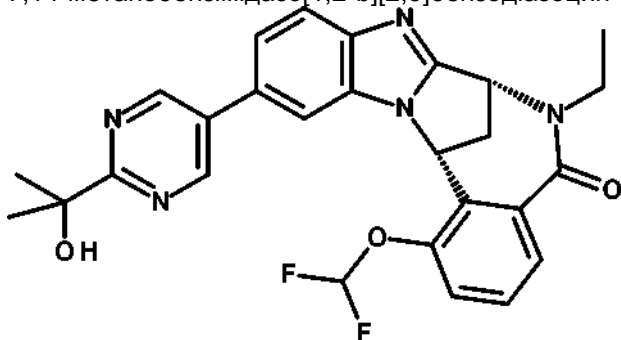


Проміжну сполуку 24 розчиняли в метанолі (20 мл/г), рTSA (0,600 г, 3,152 ммоль, 2,2 екв.) додавали та реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі. APTS (0,300 г, 1,176 ммоль, 1,1 екв.) додавали та реакційну суміш нагрівали при 40 °С протягом 2 годин, потім при 45 °С протягом 1 години, а потім при 50 °С протягом 15 хвилин до зникнення початкового матеріалу в LCMS. EtOAc (600 мл) додавали та суміш промивали послідовно насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) та насиченим розчином NaCl (200 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під вакуумом, розводили діетиловим ефіром (150 мл) та концентрували під вакуумом для одержання названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,701 г, 99 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (s, 2 H), 8,43 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 7,84 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,47 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,39 (t, J=8,2 Гц, 1 H), 7,26 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 6,79 (t, J=72,5 Гц, 1 H), 6,33 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 5,25 (d, J=7,1 Гц, 1 H), 3,55 (d, J=7,1 Гц, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 3,38 (d, J=6,7 Гц, 1 H), 2,89 (d, J=13,7 Гц, 1 H), 1,57 (s, 6 H). Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 1,30 хв., 492,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 5

(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-етил-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он



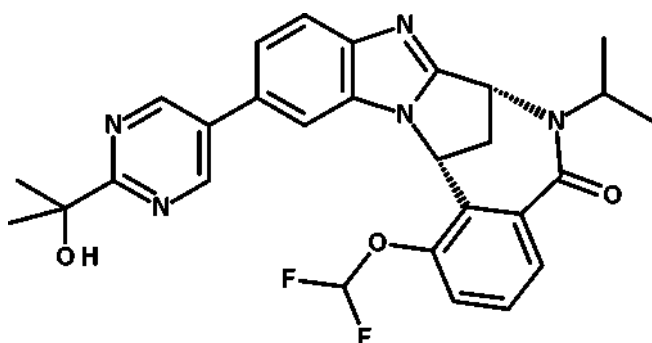
Проміжну сполуку 25 (69 мг, 0,1113 ммоль) розчиняли в 1 мл метанолу, рTSA (105,9 мг, 34,0908 ммоль) додавали та суміш перемішували при к.т. протягом 16 годин. EtOAc додавали, промивали насиченим водним гідрокарбонатом натрію та розсоллом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 75 % EtOAc у гептані) та розтирали з діетиловим ефіром для одержання названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (23 мг, 40,9 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ частини на мільйон 8,95 (s, 2 H), 8,56 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,54 (m, 1H), 7,48 (m, 1 H), 7,35 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 6,89 (t, J=72,3 Гц, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 5,25 (m, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 3,59 (m, 1 H), 2,93 (m, 1H), 1,68 (s, 6 H), 1,49 (m, 3 H). Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 1,36 хв., 506,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 6

(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6-(пропан-2-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он



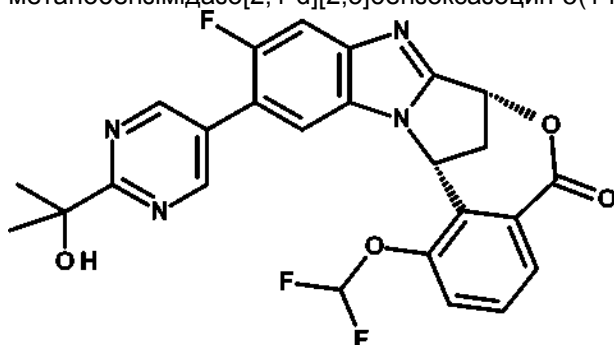


Проміжну сполуку 26 (10 мг, 0,0158 ммоль) розчиняли в MeOH (0,2 мл) та рTSA (6,6 мг, 0,0347 ммоль) додавали. Суміш перемішували при к.т. Через 16 годин знову додавали рTSA (6,6 мг, 0,0347 ммоль) та суміш нагрівали при 50 °С протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували, залишок розчиняли в EtOAc, промивали насиченим водним гідрокарбонатом натрію та розсоллом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, концентрували під вакуумом та розтирали з діетиловим ефіром для одержання названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (7 мг, вихід 85,4 %).

LCMS (ES<sup>+</sup>) Спосіб 3 RT 1,42 хв., 520,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 7

(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-7H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][2,5]бензоксазоцин-5(14H)-он

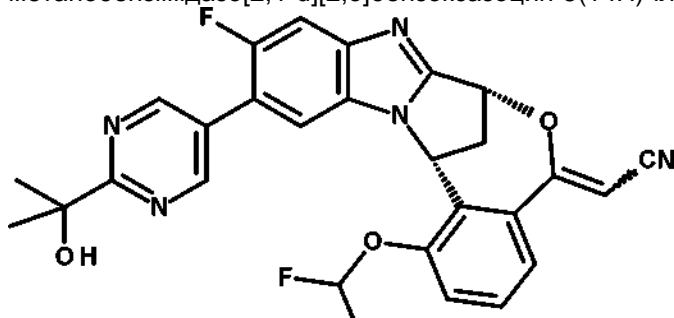


У суспензію проміжної сполуки 29 (50 мг, 0,0972 ммоль) в 1 мл толуолу додавали ціанометилентрибутилфосфоран (25,9 мг, 0,0282 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 16 годин. Суміш охолоджували до к.т., поглинали EtOAc та промивали 1N гідроксидом натрію. Органічний шар сушили над сульфатом магнію та концентрували під вакуумом та розтирали з діетиловим ефіром для одержання названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (3 мг, вихід 6,2 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ частини на мільйон 8,96 (s, 2 H), 8,08 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 7,76 (d, J=11,3 Гц, 1 H), 7,65 (t, J=73,8 Гц, 1 H), 7,61 (m, 2 H), 7,55 (m, 1 H), 6,47 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 6,10 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 5,17 (bs, 1 H), 3,61 (m, 1 H), 3,18 (d, J=14,7 Гц, 1 H), 1,49 (m, 6 H). Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 1,36 хв., 497,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 8

(2Z)-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-7H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][2,5]бензоксазоцин-5(14H)-іліден]ацетонітрил та (2E)-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-7H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][2,5]бензоксазоцин-5(14H)-іліден]ацетонітрил



У суспензію проміжної сполуки 29 (50 мг, 0,0972 ммоль) в 1 мл толуолу додавали ціанометилентрибутилфосфоран (25,9 мг, 0,0282 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при

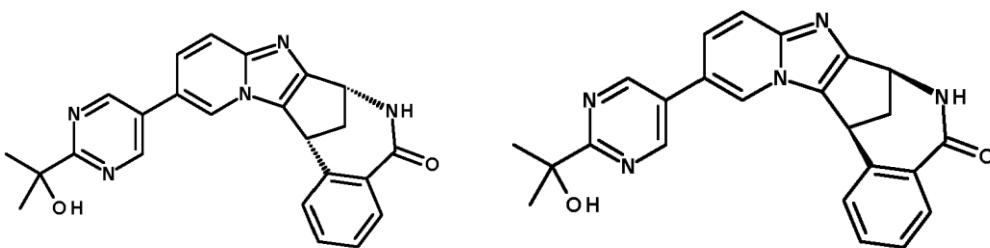
100 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом та залишок очищали обернено-фазовою препаративною LCMS (основні умови). Залишок розчиняли в 2 мл MeOH та пропускали крізь кислотну іонообмінну колонку (400 мг, обробка: MeOH 10мл), з наступним промиванням колони 10 мл метанолу. Сполуку вигражували зі смоли елюванням 10 мл аміаку (1 М в метанолі) та концентрували під вакуумом. Залишок очищали препаративною TLC з EtOAc - гексаном (8/2) для одержання названої сполуки у вигляді безбарвної олії (2,5 мг, вихід 4,95 %) у 6/4 суміші Z/E ізомерів.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ частини на мільйон 8,93 (s, 1,2 H), 8,90 (s, 0,8 H), 7,69 (t, J=11,5 Гц, 1 H), 7,60 (d, J=7,6 Гц, 0,6 H), 7,40 (m, 3 H), 7,25 (d, J=7,4 Гц, 0,4 H), 6,84 (t, J=72,5 Гц, 0,4 H), 6,83 (t, J=72,3 Гц, 0,6 H), 6,28 (m, 1 H), 6,01 (d, J=4,3 Гц, 0,4 H), 5,87 (d, J=4,1 Гц, 0,6 H), 5,34 (s, 0,6 H), 5,07 (s, 0,4 H), 3,32 (m, 1 H), 3,07 (d, J=14,1 Гц, 0,4 H), 3,02 (d, J=13,9 Гц, 0,6 H), 1,67 (s, 6 H).

Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 1,39 хв., 520,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 9

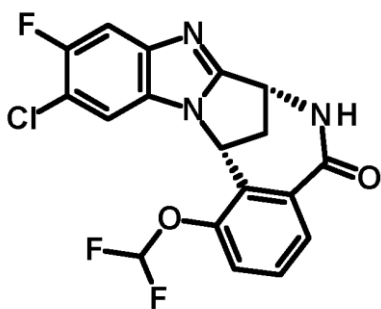
(7R, 14R) та (7S, 14S)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-7,14-дигідро-7,14-метанопіrido[1',2':1,2]імідазо[4,5-d][2]бензозоцин-5(6H)-он



та

Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 37 (300 мг, 0,71 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (378 мг, 3,57 ммоль) та дихлор[біс(дициклогексилфосфіно)пропан]паладію(II) [Pd-133 від компанії Johnson Matthey] (40 мг, 0,06 ммоль), 1,4-діоксану (9 мл) в атмосфері газоподібного CO (5 бар) при 150 °C протягом 15 годин, дотримуючись протоколу, описаного для проміжної сполуки 14 (5,5 мг, 2 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,10 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,70 (d, J 6,3 Гц, 1H), 8,28 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,95 (d, J 7,5 Гц, 1H), 7,66 (d, J 9,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J 9,4 Гц, 1H), 7,48 (t, J 7,4 Гц, 1H), 7,27 (t, J 7,7 Гц, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,75 (d, J 6,1 Гц, 1H), 4,69 (t, J 6,3 Гц, 1H), 2,44 (d, J 12,6 Гц, 2H), 1,54 (s, 6H). Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 1,64 хв., 412,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 10

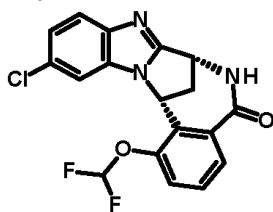


(7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-10-фтор-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

У реакторі високого тиску проміжну сполуку 41 (927 мг, 2,076 ммоль) розчиняли в сухому 1,4-діоксані (21 мл). Карбонат калію (1,4 г, 10,4 ммоль) додавали. Розчин ацетату паладію(II) (23,3 мг, 0,1038 ммоль) та 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену (61,9 мг, 0,1038 ммоль) в 1 мл сухого діоксану потім додавали. Реактор зачиняли та дегазували 3 послідовними циклами вакуум/азот, а потім за допомогою CO 3 послідовними циклами вакуум/CO. У реактор високого тиску вводили CO до тиску 8 фунтів/кв. дюйм та нагрівали при 110 °C протягом ночі. Реакційну суміш потім відфільтровували крізь набивку целіту та набивку промивали 50 мл EtOAc. Фільтрат концентрували під вакуумом та залишок очищали на гелі діоксиду кремнію за допомогою AcOEt / MeOH 10/0-9/1 для виходу 534 мг (65 %) названої сполуки у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. Основна LCMS: RT 1,97 хв. (ES<sup>+</sup>) 394/396 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO): 9,13 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 8,23 (dd, J1=6,9 Гц, J2=2,6 Гц, 1 H),

7,70 (d, J=10,1 Гц, 1 H), 7,60 (t, J=13,2 Гц, 1 H), 7,51 (m, 3 H), 6,30 (d, J=7,1 Гц, 1 H), 4,88 (t, J=6,8 Гц, 1 H), 3,45 (m, 1 H), 2,73 (d, J=13,4 Гц, 1 H).

Приклад 11



5 (7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Проміжну сполуку 40 (3,7 г, 8,6 ммоль), порошок активованого 4Å молекулярного сита (1,2 г), карбонат калію (1,5 екв., 13 ммоль), а потім дихлор[9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфіно)ксантен]паладій(II) (0,04 екв., 0,35 ммоль) виливали у центр 100 мл скляної реакційної ємності Пара. З цикли вакууму (~20 мм рт.ст.), а потім аргон використовували для зачиненого реактора.

Безводний диметилсульфоксид (35 мл) додавали, а потім 5М фенол в DMSO (1,1 екв., 9,5 ммоль). Розчин дегазували 3 циклами вакууму (~20 мм рт.ст.)/аргону, а потім 3 циклами вакууму/CO, що давало кінцевий тиск CO в 1 бар.

15 Суміш перемішували та нагрівали протягом ночі при 100 °C в атмосфері CO. Реакційну суміш охолоджували до 30 °C, реакційну ємність відкривали та EtOAc (40 мл) додавали. Одержану в результаті суміш відфільтровували крізь набивку целіту, випаровували під вакуумом для одержання зеленої олії.

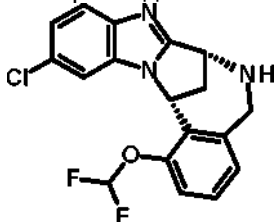
20 Залишок, щ обув одержаний таким чином, поглинали EtOAc (100 мл) та органічний шар промивали водою, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (насиченим водним розчином) та розсолон (насиченим водним розчином). Водний шар потім повторно екстрагували за допомогою EtOAc (1 × 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та випаровували до сухості. Одержану зелену тверду речовину (3,65 г) поглинали EtOAc, нерозчинний матеріал відфільтровували та промивали Et<sub>2</sub>O для одержання 1,06 г (33,1 %) названої сполуки у вигляді сірої твердої речовини.

25 Фільтрат можна очищати флеш-хроматографією для одержання додаткового продукту за необхідності:

Основна LCMS: MH+m/z=376, RT 1,90 хвилин.

30 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 9,12 (d, 1 H, J=6,7 Гц), 8,23 (dd, 1 H, J=7,0, 2,4 Гц), 7,60 (m, 5 H), 7,20 (dd, 1 H, J=8,7, 2,1 Гц), 6,29 (d, 1 H, J=7,1 Гц), 4,87 (dd, 1 H, J=6,7 Гц, 6,7 Гц), 3,46 (m, 1 H), 2,72 (d, 1 H, J=13,4 Гц).

Приклад 12

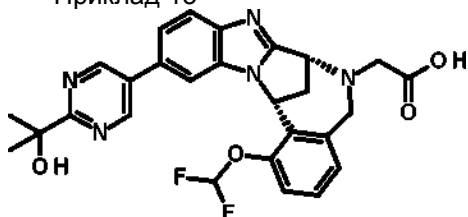


35 (7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин

40 Проміжну сполуку 45 (0,0525 ммоль) розчиняли в THF (0,5 мл) та етанолі (0,5 мл). Додавали ціаноборгідрид на полімерній підкладці (33 мг, 0,132 ммоль, 4 ммоль/г). Реакційну суміш піддавали дії орбітального шейкера протягом 2 годин. Реакційну суміш потім відфільтровували та випаровували під пониженим тиском. Неочищений матеріал очищали препаративною обернено-фазовою HPLC (основні умови) для одержання 7 мг (37 %) названої сполуки. Основна LCMS (ES+) RT 3,5 хв., 362/364(M+H)<sup>+</sup>. Кислотна LCMS (ES+) RT 2,12 хв., 362/364(M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (m, 1 H), 7,20 (m, 3 H), 7,13 (m, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 6,73 (m, 1 H), 6,10 (m, 1 H), 4,77 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 3,01 (d, 1 H, J=15,3 Гц), 2,94 (m, 1 H), 2,50 (m, 1 H).

Приклад 13

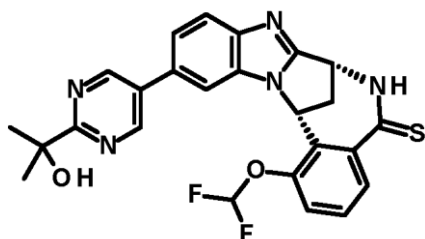


[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-5,14-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-6(7H)-іл]оцтова кислота

Проміжну сполуку 46 (34 мг, 0,076 ммоль), 2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-5-борної кислоти пінаколовий складний ефір (2,5 екв., 0,190 ммоль),  $K_3PO_4$  (2 екв., 0,152 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,05 екв., 0,0038 ммоль) та тетрафторборат трициклогексилфосфонію (0,12 екв., 0,0091 ммоль) розчиняли в дегазованій суміші 1,4-діоксану (0,9 мл) та воді (0,1 мл). Реакційну суміш нагрівали протягом ночі при 105 °C.

Суміш охолоджували до к.т.; воду додавали та суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Водний шар доводили до pH 2-3 за допомогою 1N HCl, екстрагували за допомогою EtOAc, сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали обернено-фазовою хроматографією для одержання 3 мг (7,5 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини з чистотою 90 %. LCMS (ES+) 522/523 (M+H)<sup>+</sup>

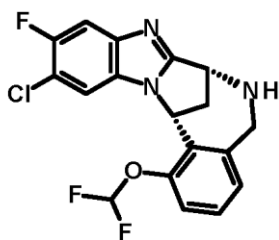
Приклад 14



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-тіон

До розчину проміжної сполуки 47 5 (15 мг, 0,025 ммоль) в MeOH (1 мл) додавали моногідрат *p*-толуолсульфонової кислоти (23,5 мг, 0,124 ммоль). Суспензію перемішували протягом ночі при к.т. Реакційну суміш швидко охолоджували  $NaHCO_3$  (10 % водним розчином) та екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 5 мл). Органічний шар сушили над  $MgSO_4$ , відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали препаративною TLC (DCM / MeOH 9/1), з наступним другим очищенням флеш-хроматографією на гелі діоксиду кремнію (DCM / MeOH 100 / 0-95 / 5) для одержання 9 мг (74 %) названої сполуки. Кислотна LCMS (ES+) RT 2,29 хв., 494 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 15

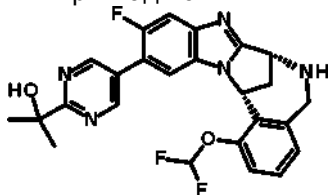


(7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-10-фтор-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин

Приклад 10 (178 мг, 0,452 ммоль) розчиняли в сухому THF (5 мл). При 0 °C додавали комплекс борандиметилсульфіду (340 мкл, 2M розчин в THF, 0,68 ммоль). Реакційній суміші дозволяли нагріватись до к.т. та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували під вакуумом, залишок поглинали MeOH, перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом та залишок очищали обернено-фазовою препаративною LCMS (основні умови) для одержання 65 мг (38 %) названої сполуки. Основна LCMS (ES+) RT 3,55 хв., 380/382 (M+H)<sup>+</sup>. Кислотна LCMS (ES+) RT 3,56 хв., 380/382 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ) δ частини на мільйон 7,52 (d, 1 H, J=9,6 Гц),

7,23 (m, 2 H), 7,12 (m, 1 H), 6,97 (d, 1 H, J=7,4 Гц), 6,71 (m, 1 H), 6,09 (d, 1 H, J=7,6 Гц), 4,70 (d, 2 H, J=5,9 Гц), 3,64 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 2,98 (d, 1 H, J=15,3 Гц), 2,48 (d, 1 H, J=12,6 Гц).

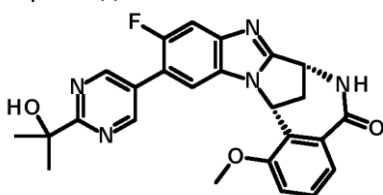
Приклад 16



5 2-[5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол

Приклад 15 (47 мг, 0,1237 ммоль), 2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1, 3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]пропан-2-ол (82 мг, 0,3105 ммоль), тетрафторборат трициклогексилфосфонію (5,524 мг, 0,01485 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (5,6 мг, 0,0061 ммоль) та  $K_3PO_4$  (52,5 мг, 0,248 ммоль) поміщали в пробірку та заповнювали аргоном. Дегазований 1,4-діоксан (1 мл) та воду (100 мкл) додавали та одержану в результаті суспензію перемішували при 105 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до к.т. перед додаванням EtOAc (2 мл) та води (2 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 2 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали обернено-фазовою препаративною LCMS (кислотні умови) для одержання TFA солі названої сполуки, яку розчиняли в EtOAc (2 мл) та промивали насиченим розчином  $NaHCO_3$ . Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 2 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання 33 мг (55 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. Основна LCMS (ES+) RT 3,69 хв., 482 (M+H)+. Кислотна LCMS (ES+) RT 1,91 хв., 482 (M+H)+.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ) δ частини на мільйон 8,87 (m, 2 H), 7,62 (m, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 6,72 (m, 1 H), 6,17 (m, 1 H), 4,78 (m, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,53 (m, 1 H), 1,65 (s, 6 H).

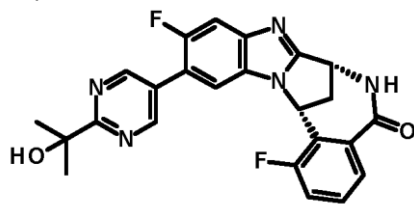
Приклад 17



25 (7R, 14R)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-метокси-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Проміжну сполуку 57 (145 мг, 0,31 ммоль) розчиняли в безводному DMA (3 мл) в 25 мл реакторі під тиском та додавали  $Na_2CO_3$  (165 мг, 1,56 ммоль). Суміш дегазували потоком азоту протягом 10 хвилин, потім ємність під тиском герметизували та піддавали трьом циклам вакууму/продувки азотом, перед повторенням процесу з монооксидом вуглецю та доведенням тиску до 3,0 бар. Суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім нагрівали до 150 °C та перемішували при цій температурі протягом ночі. Реактору дозволяли охолонути до к.т. Реакційну суміш розводили EtOAc (20 мл) та відфільтровували крізь набивку целіту, промивали надлишком EtOAc (20 мл). Фільтрат промивали водою (15 мл), потім розсолем (15 мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ) та концентрували до сухості під вакуумом для виходу 160 мг неочищеного залишку. Очищення обернено-фазовою хроматографією (елюючи 0-100 % MeCN (+0,1 %  $NH_4OH$ )/ $H_2O$  (+0,1 %  $NH_4OH$ )) давало 2,1 мг (1,5 %) названої сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. Спосіб 6 LCMS (ES+) RT 3,52 хв., 460,2 (M+H)+.  $^1H$ -ЯМР (500 МГц, MeOH- $d_4$ ) δ 8,95 (d, J=1,5 Гц, 2H), 8,04 (dd, J=8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,64 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J=11,2 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 6,62 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,96 (d, J=6,7 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,51 (dt, J=13,5, 6,9 Гц, 1H), 2,80 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,65 (s, 6H), 1,63-1,57 (m, 1H).

## Приклад 18

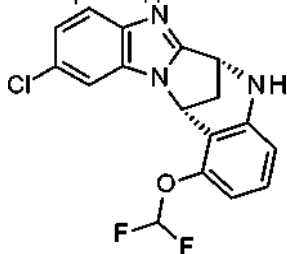


(7R, 14R)-1,10-дифтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

До розчину проміжної сполуки 58 (200 мг, 0,44 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали карбонат натрію (232 мг, 2,19 ммоль) дихлорпаладій; дициклогексил(3-дициклогексилфосфанілпропіл)-фосфан (53,8 мг, 0,0877 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 160 °C під тиском 5 бар CO протягом ночі. Реакційну суміш відфільтровували крізь набивку целіту та промивали етанолом (10 мл). Фільтрат випаровували та неочищений матеріал розчиняли в DCM (10 мл) та обробляли насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl (5 мл). Органічний шар концентрували під вакуумом та залишок очищали на гелі діоксиду кремнію (DCM/iPrOH/водн. NH<sub>3</sub> 90:9:1), що давало 32 мг (16 %) названої сполуки.

Спосіб 4 кислотної LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 2,06 хв., 448,2 (M+H)<sup>+</sup>

## Приклад 19

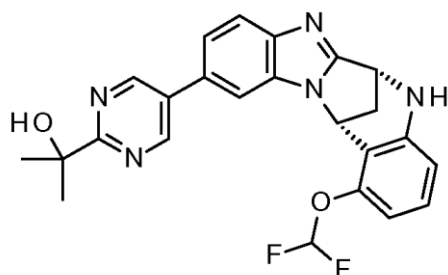


(6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-*c*][1,4]бензодіазепін

Суміш проміжної сполуки 40 (500 мг, 1,17 ммоль), карбонату калію (322 мг, 2,33 ммоль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену (69 мг, 0,12 ммоль) та ацетату паладію(II) (26 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-діоксані (16 мл) дегазували та перемішували при 110 °C в атмосфері азоту протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та в реакційну суміш додавали 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (69 мг, 0,12 ммоль) та ацетат паладію(II) (26 мг, 0,12 ммоль). Розчинник дегазували та суміш перемішували при 110 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, відфільтровували крізь целіт та останній промивали EtOAc. Об'єднаний фільтрат та змивки випаровували до сухості за допомогою масляного насоса для одержання олії, яку очищали флеш-хроматографією на гелі діоксиду кремнію (25-100 % EtOAc в гексанах) для одержання названої сполуки (249 мг, 0,71 ммоль, вихід 61 %) у вигляді коричневої твердої речовини. Спосіб 3 LC/MS: RT 2,29 хв. (pH 10), m/z 348 та 350.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ: 2,48 (d, J=11,2 Гц, 1H), 2,99 (dt, J=11,2, 4,5 Гц, 1H), 4,87 (m, 1H (перекривання із залишковою водою)), 5,93 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,40 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,96 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,6 Гц, 1H).

## Приклад 20

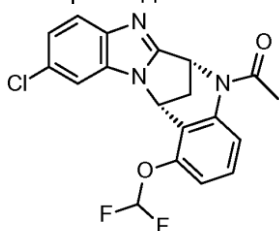


2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-*c*][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

Суміш 2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]пропан-2-олу (отриманого з комерційних джерел) (110,5 мг, 0,42 ммоль), приклад 19 (97 мг, 0,28 ммоль),  $K_3PO_4$  (118,3 мг, 0,56 ммоль) та тетрафторборат трициклогексилфосфонію (15,9 мг, 0,042 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (1,95 мл) та воді (0,19 мл) та суміш дегазували азотом перед додаванням трис(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (18,4 мг, 0,019 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 105 °C протягом 15 годин або до того, як LCMS не показувала завершення реакції. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та неочищену суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 10 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розсолем (2 × 10 мл), сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання олії, яку очищали препаративною HPLC (pH=10) для одержання названої сполуки (23 мг, 0,051 ммоль, вихід 18 %) у вигляді білої твердої речовини. Спосіб 3 LC/MS: RT 2,09 хв. (pH 10), m/z 450.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 1,54 (s, 6H), 2,38 (d, J=11,3 Гц, 1H), 2,94 (dt, J=11,3, 4,3 Гц, 1H), 4,91 (t, J=3,5 Гц, 1H), 5,11 (bs, 1H), 5,91 (d, J=4,3 Гц, 1H), 6,34 (t, J=8,3 Гц, 2H), 6,97 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,15 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7,38 Гц (dd, J=7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,68-7,72 (m, 2H), 9,06 (s, 2H).

Приклад 21

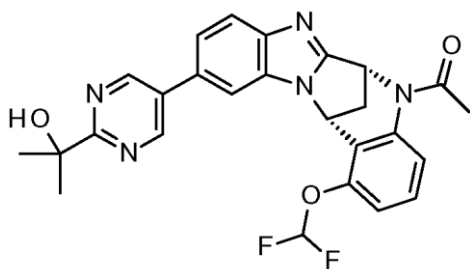


1-[(6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-7(12Н)-іл]етанон

Приклад 19 (245 мг, 0,7044 ммоль) розчиняли в піридині (2 мл) та оцтовому ангідриді (2 мл). Суміш перемішували при 110 °C протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та швидко охолоджували 2н водн. NaOH (2 мл). Неочищену суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 10 мл). Органічну фазу промивали насиченим розсолем (10 мл), об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання олії, яку очищали флеш-хроматографією на гелі діоксиду кремнію (0-100 % EtOAc в гексанах) для одержання названої сполуки (177 мг, вихід 65 %) у вигляді жовтої твердої речовини. Спосіб 3 LC/MS: RT 2,08 хв. (pH 10), m/z 390 та 392.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ: 2,66 (d, J=11,9 Гц, 1H), 2,69 (s, 3H), 3,20 (dt, J=11,9, 4,5 Гц, 1H), 5,99 (d, J=3,9 Гц, 1H), 6,10 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,08 (t, J=7,3, 4 Гц, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,53 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,22 (d, J=8,7 Гц, 1H).

Приклад 22

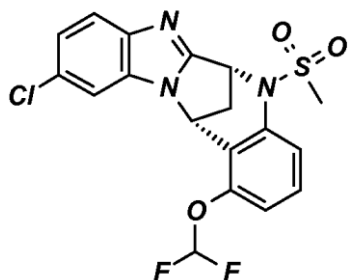


1-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-2-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-7(12Н)-іл]етанон

Названа сполука була одержана з 2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]пропан-2-олу (179,9 мг, 0,68 ммоль) та прикладу 21 згідно зі способом, що включає такі саме процедурні стадії, як описано для прикладу 20, для одержання після очищення препаративною HPLC (pH=10) білої твердої речовини (13 мг, 0,026 ммоль, вихід 5,8 %): LC/MS Спосіб 3: RT 1,93 хв. (pH 10), m/z 492.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 1,54 (s, 6H), 2,61 (d, J=12,4 Гц, 1H), 2,69 (s, 3H), 3,20 (dt, J=12,1, 4,5 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,00 (d, J=3,2 Гц, 1H), 6,08 (d, J=4,3 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,29 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 Гц (dd, J=7,2, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,76-7,80 (m, 2H), 8,21 (d, J=8,5 Гц, 1H), 9,07 (s, 2H).

## Приклад 23

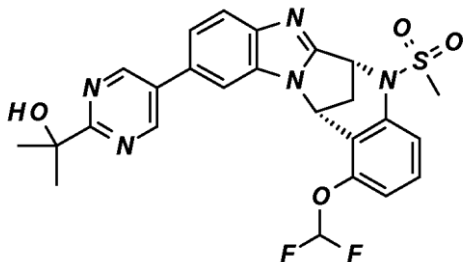


(6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-7-(метилсульфоніл)-7,12-дигідро-6Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін

У круглодонну колбу додавали проміжну сполуку 59 (2,80 г, 5,52 ммоль), ацетат паладію(II) (248 мг, 1,11 ммоль), (+/-)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (1,38 г, 2,21 ммоль) та карбонат калію (1,93 г, 13,8 ммоль). Суміш герметизували та продували 3 рази азотом. Тoluол (55 мл) додавали в реакційну суміш та ємність витримували в атмосфері азоту та перемішували протягом 15 годин при 110 °С. Потім реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, відфільтровували крізь целіт та останній промивали EtOAc. Об'єднані фільтрат та змивки випаровували до сухості за допомогою насоса для олії для одержання олії, яку очищали флеш-хроматографією на гелі діоксиду кремнію (0-100 % EtOAc в гексані) для одержання названої сполуки (1,87 г, 4,39 ммоль, вихід 79,5 %) у вигляді коричневої твердої речовини. Спосіб 3 LC/MS: RT 2,15 хв. (pH 10), m/z 426 та 428.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 2,64 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,18 (dt, J=12,0, 4,2 Гц, 1H), 5,92 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,08 (d, J=4,2 Гц, 1H), 6,94 (dd, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,34 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 (t, J=73,2 Гц, 1H), 7,47 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,6 Гц, 1H).

## Приклад 24

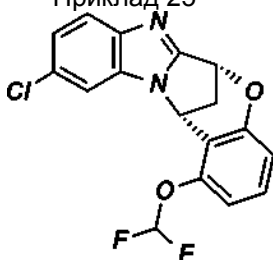


2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-7-(метилсульфоніл)-7,12-дигідро-6Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

Названа сполука була одержана з 2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]пропан-2-олу та прикладу 23 згідно зі способом, що включає такі саме процедурні стадії, як описано для прикладу 20, для одержання після очищення флеш-хроматографією на гелі діоксиду кремнію (0-100 % EtOAc в гексані) білої твердої речовини (542 мг, вихід 84 %). Спосіб 3 LC/MS: RT 2,04 хв. (pH 10), m/z 528.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 1,55 (s, 6H), 2,68 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,24 (dt, J=12,3, 4,5 Гц, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,96 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,13 (d, J=4,3 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,34 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 Гц (dd, J=72,4, 1,5 Гц, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,67 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,3 Гц, 1H), 9,07 (s, 2H).

## Приклад 25



(6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6Н-12Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензоксазепін

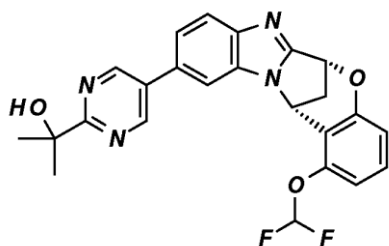
12Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензоксазепін



Суміш проміжної сполуки 60 (287 мг, 0,668 ммоль), карбонату цезію (440 мг, 1,33 ммоль), 8-гідроксигіноліну (10 мг, 0,068 ммоль) в толуолі (0,7 мл) дегазували, а потім додавали йодид міді(I) (6,5 мг, 0,033 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, відфільтровували крізь целіт та останній промивали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Об'єднані фільтрат та змивки випаровували до сухості за допомогою насоса для олії для одержання олії, яку очищали флеш-хроматографією на гелі діоксиду кремнію (0-75 % EtOAc в гексані) для одержання названої сполуки (40 мг, 0,1147 ммоль, вихід 17,17 %) у вигляді червоної твердої речовини. Спосіб 3 LC/MS: RT 2,51 хв. (pH 10), m/z 349 та 351.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ: 2,75 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,13 (ddd, J=12,4, 4,4, 1,4 Гц, 1H), 5,83 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,01 (d, J=4,4 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=8,4 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=8,3 Гц, 1H), 7,01 (t, J=73,4 Гц, 1H), 7,15 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,53 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,6 Гц, 1H).

Приклад 26

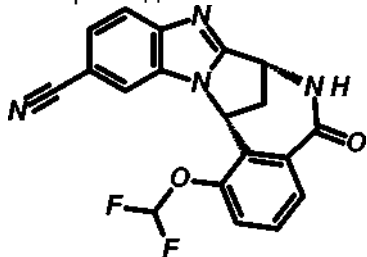


2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-6H, 12H-6J2-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензоксазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

Названа сполука була одержана з 2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]пропан-2-олу та прикладу 25 згідно зі способом, що включає такі саме процедурні стадії, як описано для прикладу 20, для одержання після очищення флеш-хроматографією на гелі діоксиду кремнію (0-100 % EtOAc в гексані) білої твердої речовини (4,5 мг, вихід 12 %). Спосіб 3 LC/MS: RT 2,02 хв. (pH 10), m/z 451.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 1,48 (s, 6H), 2,68 (d, J=12,9 Гц, 1H), 3,09 (ddd, J=12,9, 4,2, 1,5 Гц, 1H), 5,05 (s, 1H), 5,92 (d, J=1,5 Гц, 1H), 5,92 (d, J=4,2 Гц, 1H), 6,60 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,65 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,12 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=72,4, 1,5 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,74 (m, 2H), 9,01 (s, 2H).

Приклад 27

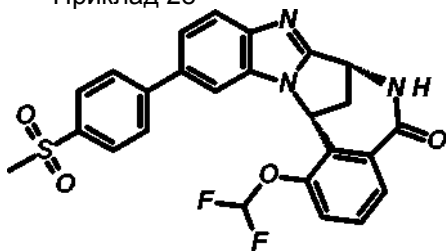


(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-11-карбонітрил

У суміш прикладу 11 (100 мг, 0,266 ммоль), ціаніду цинку (35 мг, 0,298 ммоль) та паладію тетракіс (трифенілфосфіну) (31 мг, 0,0266 ммоль) додавали N, N-диметилформамід (3 мл). Суміш дегазували протягом 3 хвилин перед нагріванням у мікрохвильовій печі при 180 °C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш розділяли між EtOAc (30 мл) та водою (40 мл), та органічні речовини промивали насиченим розсолон (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали препаративною HPLC (обернено-фазовою) для одержання названої сполуки (5,1 мг, вихід 5,2 %) у вигляді білої твердої речовини. Спосіб 3 LC/MS: ESI MH<sup>+</sup> 367, час витримки 1,69 хвилин (pH 10).

<sup>1</sup>H-ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 9,17 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,7-7,4 (m, 4H), 6,38 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,94 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,77 (d, J=13,5 Гц, 1H).

Приклад 28



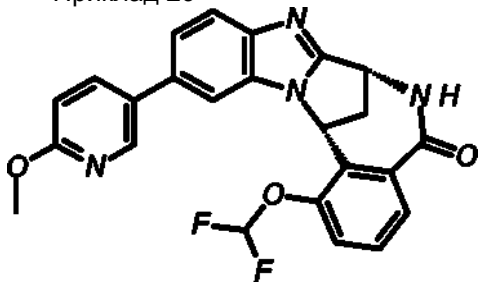
(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[4-(метилсульфоніл)феніл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була одержана з 4-метилсульфонілфеніл-борної кислоти, та прикладу 11 згідно зі способом, що включає такі саме процедурні стадії, як описано для прикладу 20, після очищення флеш-хроматографією на 100 г картриджі діоксиду кремнію SNAP Biotage, елюючи 0 % - 10 % MeOH/EtOAc, а потім препаративною HPLC (обернено-фазовою, 30 %-50 % MeCN/H<sub>2</sub>O, pH 10), для одержання (8,83 мг, 0,178 ммоль, 48 %) у вигляді білої твердої речовини.

Спосіб 3 LC/MS: ESI MH<sup>+</sup>496,0, час витримки 1,82 хвилин (pH 10).

<sup>1</sup>H-ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 9,14 (d, J=6,6 Гц, 1 H), 8,23 (dd, J=5,7, 3,8 Гц, 1 H), 8,00 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,9-7,4 (m, 9H), 6,37 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,89 (t, J=6,6 Гц, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,75 (d, J=13,4 Гц, 1H).

Приклад 29



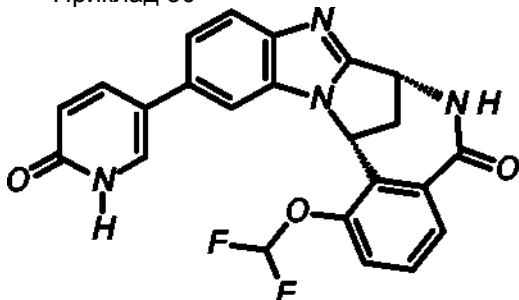
(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-(6-метоксипіридин-3-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була одержана з 2-метокси-5-піридинборної кислоти та прикладу 11 згідно зі способом, що включає такі саме процедурні стадії, як описано для прикладу 20, після очищення флеш-хроматографією для одержання (29 мг, 24 %) у вигляді білої твердої речовини.

Спосіб 3 LC/MS: ESI MH<sup>+</sup>449,0, час витримки 2,07 хвилин (pH 10).

<sup>1</sup>H-ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 9,13 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 8,42 (d, J=2,32 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=5,9, 3,4 Гц, 1 H), 7,9-7,4 (m, 7H), 6,93 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,35 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,88 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 2,73 (d, J=13,3 Гц, 1H).

Приклад 30



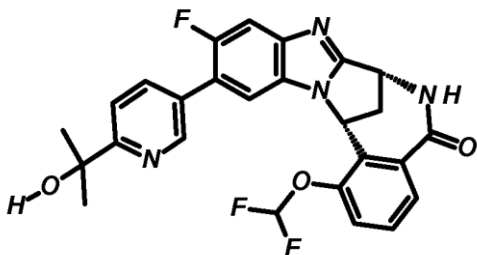
(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Суміш прикладу 29 (22,4 мг, 0,050 ммоль) та гідрохлориду піридину (29,0 мг, 0,246 ммоль) нагрівали при 160 °C протягом 5 хвилин та дозволяли охолонути до температури навколишнього середовища. Суміш потім розводили DCM/MeOH, концентрували та очищали препаративною HPLC (обернено-фазовою) для одержання бажаного продукту (22,0 мг, 0,051 ммоль, 78 %) у вигляді білої твердої речовини.

Спосіб 3 LC/MS: ESI MH<sup>+</sup>435,0, час витримки 1,34 хвилин (pH 10).

<sup>1</sup>H-ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 11,8 (br s, 1H), 9,11 (d, J=6,7 Гц, 1 H), 8,22 (m, 1 H), 7,9-7,3 (m, 8H), 6,44 (d, J=9,5 Гц, 1H), 6,31 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,86 (t, J=6,7 Гц, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,72 (d, J=13,4 Гц, 1H).

Приклад 31

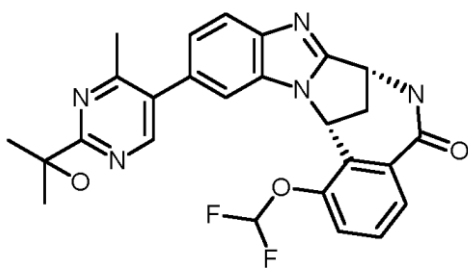


(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Дегазовану суміш прикладу 10 (299 мг, 0,56 ммоль), 6-(2-(триметилсилілокси)пропан-2-іл)піридин-3-борної кислоти піналового складного ефіру (295 мг, 0,84 ммоль), трис(дифенілденацетон)дипаладію(0) (26,0 мг, 0,03 ммоль), трьохосновного фосфату калію (296 мг, 1,40 ммоль) та трициклогексилфосфонію тетрафторборату (26,0 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-діоксані (4,5 мл) та воді (0,5 мл) нагрівали до 105 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до к.т., розводили EtOAc (50 мл) та промивали водою (2 × 50 мл). Органічний гар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишки розчиняли в DCM (4 мл) та додавали 4М HCl розчин (1,5 мл). Розчин перемішували при к.т. протягом 1 години. Насичений водний розчин карбонату натрію (50 мл) додавали та водний шар виділяли. Органічний шар промивали розсолем (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання неочищеної олії. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією, елюючи 0-100 % EtOAc в DCM, а потім 0-10 % MeOH в EtOAc, для одержання названої сполуки у вигляді не зовсім білого порошку (105 мг, вихід 38 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,15 (d, 1 H, J=6,8 Гц), 8,61 (s, 1 H), 8,26-8,21 (m, 1 H), 7,90 (dt, 1 H, J=1,9, 8,2 Гц), 7,77 (d, 1 H, J=8,2 Гц), 7,61 (t, 1 H, J=75 Гц), 7,61 (d, 1 H, J=11,5 Гц), 7,52-7,50 (m, 3 H), 6,34 (d, 1 H, J=7,1 Гц), 5,27 (s, 1 H), 4,91 (t, 1 H, J=6,8 Гц), 3,52-3,45 (m, 1 H), 2,75 (d, 1 H, J=13,4 Гц), 1,49 (s, 6 H). Спосіб 3 LCMS ESI MH<sup>+</sup>495,1

Приклад 32

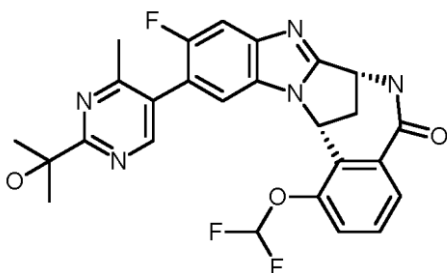


(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)-6-метил-піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була синтезована з прикладу 11 (240 мг, 0,639 ммоль) та проміжної сполуки 61 (213,2 мг, 0,7664 ммоль) згідно зі способом, що включає такі саме процедурні стадії, як описано для прикладу 20, для одержання після очищення колонковою флеш-хроматографією олії, яку потім сушили сублімацією для одержання білої твердої речовини (115 мг, 0,234 ммоль, 36 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,15 (d, 1 H, 6,6 Гц), 8,61 (s, 1 H), 8,23 (dd, 1 H, 4,8 Гц), 7,73 (d, 1 H, 8,3 Гц), 7,56 (m, 1H), 7,51 (m, 3 H), 7,22 (dd, 1 H, J=8,3, 1,7 Гц), 6,34 (d, 1 H, J=7,1 Гц), 5,07 (s, 1 H), 4,91 (t, 1 H, J=6,6 Гц), 3,50 (m, 1 H), 2,76 (d, 1 H, J=13,3 Гц), 2,46 (s, 3 H), 1,54 (s, 6 H). HPLC-MS Спосіб 3 (pH 10): MH+m/z=492,2, RT 1,81 хвилин; Спосіб 4 (pH 3): MH+m/z=492,2, RT 1,80 хвилин.

## Приклад 33

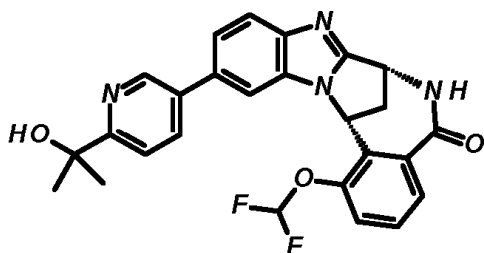


(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)-6-метил-піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

5 Названа сполука була синтезована з прикладу 10 (300 мг, 0,762 ммоль) та проміжної сполуки 61 (254,3 мг, 0,9142 ммоль) згідно зі способом, що включає такі самі процедурні стадії, як описано для прикладу 20, для одержання після очищення колонковою хроматографією олії, яку потім сушили сублімацією для одержання білої твердої речовини (125 мг, 0,245 ммоль, 32 %).

10 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,15 (d, 1 H, J=6,8 Гц), 8,62 (s, 1 H), 8,22 (dd, 1 H, J=6,2, 3,2 Гц), 7,65 (d, 1 H, J=10,8 Гц), 7,53 (d, 1H, 7,8 Гц), 7,52 (d, 1H, 7,8 Гц, ), 7,51 (t, 1H, 7,2 Гц), 7,39 (d, 1 H, J=6,6 Гц), 6,33 (d, 1 H, 7,1 Гц), 5,08 (s, 1 H), 4,87 (t, 1 H, J=6,8 Гц), 3,50 (dt, 1 H, 13,6, 6,8 Гц), 2,75 (d, 1 H, J=13,4 Гц), 2,33 (d, 3H, 1 Гц), 1,54 (s, 6 H). HPLC-MS Спосіб 3 (pH 10): MH+m/z=510,2, RT 1,88 хвилин; Спосіб 4 (pH 3): MH+m/z=510,2, RT 1,91 хвилин.

15 Приклад 34



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

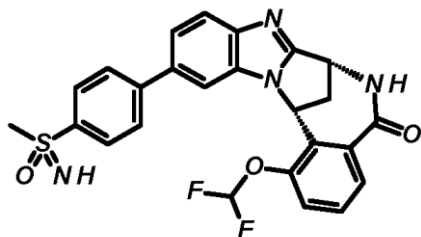
20 Приклад 11 (140 мг, 0,373 ммоль) та 6-(2-(триметилсилілокси)пропан-2-іл)піридин-3-борної кислоти пінаколовий складний ефір (171 мг, 0,484 ммоль) додавали до невеликої пробірки для мікрохвильової печі та трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (17,6 мг, 0,0186 ммоль) та тетрафторборат трициклогексилфосфонію (17,0 мг, 0,0447 ммоль) додавали з діоксаном (2 мл), а потім K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (158 мг, 0,745 ммоль) у воді (1 мл). Суміш дегазували та нагрівали до 105 °C протягом 18 годин. Суміш розводили EtOAc (30 мл) та промивали водою (10 мл). Органічні речовини концентрували під вакуумом, повторно розчиняли в DCM (10 мл) та 4,0M HCl в діоксані (5 мл) додавали та суміш перемішували при к.т. протягом 1 години. Суміш розділяли між DCM та карбонатом натрію (20 мл). Органічну фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтровували та концентрували під вакуумом.

30 Очищення препаративною HPLC давало названу сполуку (35 мг, 20 %) у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 МГц) δ: 1,48 (s, 6 H), 2,74 (d, 1H, J=13,3 Гц), 3,49 (m, 1H), 4,88 (t, 1H, J=6,7 Гц), 5,24 (s, 1H), 6,35 (d, 1H, J=7,0 Гц), 7,49-7,53 (m, 3H), 7,69-7,72 (m, 3H), 7,66 (t, 1H, J<sub>H-F</sub>=73,2 Гц), 7,97 (dd, 1H, J=5,6, 8,2 Гц), 8,21-8,24 (m, 1H), 8,73 (d, 1H, J=1,8 Гц), 9,13 (d, 1H, 6,8 Гц). Спосіб 3 LC/MS: RT 1,76 хв. (pH 10), m/z 477.

35

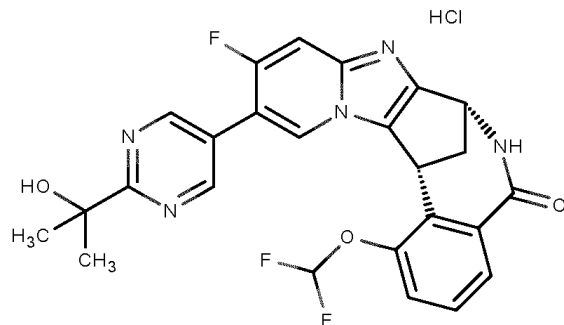
## Приклад 35



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[4-(S-метилсульфонімідоїл)феніл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Приклад 11 (200 мг, 0,532 ммоль) та імінометилорсо-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]-сульфан (210 мг, 0,745 ммоль), трис(добензиліденацетон)-дипаладій(0) (25,1 мг, 0,0266 ммоль) та тетрафторборат трициклогексилфосфонію (24,2 мг, 0,0639 ммоль) додавали до невеликої пробірки для мікрохвильової печі. 1,4-діоксан (2 мл) додавали, а потім  $K_3PO_4$  (226 мг, 1,06 ммоль) у воді (0,3 мл). Суміш дегазували, поміщали в атмосферу азоту та нагрівали до 105 °C протягом 18 годин. LCMS показала погану конверсію. Іншу ідентичну порцію каталізатора, ліганда та боронату, як зазначено вище, додавали разом із більшою кількістю діоксану (0,5 мл) та води (0,2 мл) та суміш нагрівали до 110 °C протягом ще 18 годин. Суміш розділяли між EtOAc та водою (по 50 мл кожного). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Матеріал піддавали дії колонкової хроматографії (діоксид кремнію, 0-20 % MeOH в DCM) та фракції, що містять продукт, концентрували під вакуумом для одержання коричневої твердої речовини, що після додаткового очищення препаративною HPLC давало названу сполуку (9,1 мг, 3,5 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1H$ -ЯМР: ( $d_6$ -DMSO, 300 МГц)  $\delta$ : 2,74 (d, 1H, J=13,3 Гц), 3,11 (d, 3H, J=0,8 Гц), 3,49-3,54 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,89 (t, 1H, J=6,7 Гц), 6,36 (d, 1H, J=7,0 Гц), 7,49-7,56 (m, 3H), 7,67 (dt, 1H,  $J_{H-F}$ =73,3, 1,0 Гц), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,80-7,83 (m, 2H), 7,98-8,01 (m, 2H), 8,21-8,24 (m, 1H), 9,14 (d, 1H, 6,7 Гц). Спосіб 3 LC/MS: RT 1,54 хв. (pH 10), m/z 495.

## Приклад 36



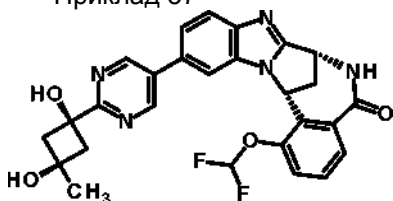
(1R, 11R)-18-(дифторметокси)-6-фтор-5-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-3,9,12-триазапентацикло[9.8.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>14,19</sup>]-ікоза-2(10),4,6,8,14(19),15,17-гептаєн-13-ону гідрохлорид

Проміжну сполуку 72 (260 мг, 0,52 ммоль),  $Na_2CO_3$  (274 мг, 2,59 ммоль) та 2,2-дихлор-1,1,3,3-тетрациклогексил-1 $\lambda^5$ ,3 $\lambda^5$ -дифосфа-2-паладациклогексан (28 мг, 0,04 ммоль) суспендували у дегазованому безводному диметилацетаміді (6 мл) в 25 мл ємності під тиском. Ємність герметизували та дегазували ретельно під вакуумом, потім поміщали в атмосферу азоту. Цей процес повторювали, потім ємність вакуумували та заповнювали газоподібним CO під тиском 3 бар. Суміш нагрівали до 140 °C протягом ночі, де внутрішній тиск досягав 4,8 бар. При охолодженні до к.т. суміш розводили DCM:MeOH (50 мл) та промивали водою (30 мл). Водний шар зворотно екстрагували DCM:MeOH (2 × 30 мл). Об'єднаний органічний шар відфільтровували крізь целіт та концентрували під пониженим тиском для одержання бежевої твердої речовини.

Очищення колонковою хроматографією (KP-NH, Biotage isolera), елюючи 0-100 % MeOH в DCM, а потім очищення за допомогою ахіральної SFC (20 % MeOH: 80 % CO<sub>2</sub> з 25 см колонкою Phenomenex Synergi 4u Polar RP при 15 мл/хв.) давали вільну основу 65 мг (25 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Суспендування в 1:1 MeCN:воді (3 мл) та обробка 1n водною HCl (129,5 мкл, 1 екв.), а потім сублімаційна сушка давали названу сполуку (67,5 мг, 25 %) у вигляді рихлої безбарвної твердої речовини. Спосіб 6 HPLC-MS: MH+m/z 496, RT 2,27 хв. (100 %),  $^1H$ -ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,98 (s, 2H), 8,88 (d, J=6,1 Гц, 1H), 8,27 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,22 (d,

J=7,8 Гц, 1H), 7,78-7,68 (m, 1H), 7,67-7,38 (m, 1H), 7,46-7,32 (m, 2H), 5,19 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,73 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,77-3,15 (m, 2H), 2,43 (d, J=13,0 Гц, 1H), 1,54 (s, 6H).

Приклад 37



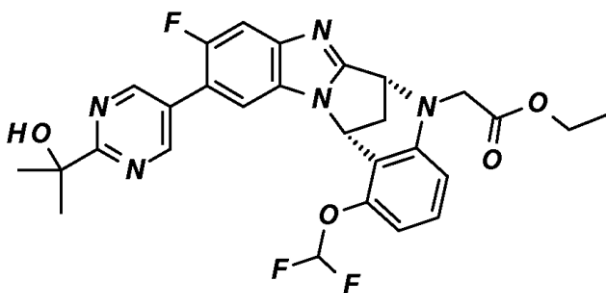
5 (1R, 14R)-1-(диформетокси)-11-[2-(цис-1,3-дигідрокси-3-метилциклобутил)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Проміжну сполуку 79 (500 мг, 1,34 ммоль), біс(пінаcolato)дибор (408,0 мг, 1,61 ммоль), тетрафторборат трициклогексилфосфонію (61,00 мг, 0,161 ммоль), карбонат калію (22 мг, 0,161 ммоль), ацетат калію (398 мг, 4,02 ммоль) поміщали в 8 мл ємність, заповнену азотом. Додавали 1,4-діоксан (4,8 мл) та розчин гомогенізували протягом 5 хвилин перед додаванням трис(добензіліденацетон)дипаладію(0) (63 мг, 0,067 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С, застосовуючи попередньо нагріту масляну баню, протягом 1 години. Реакційну суміш відфільтровували, що давало прозорий неочищений розчин борної кислоти, яку використовували без подальшого очищення. Основна LCMS RT 0,920 хв. (ES+) 339,0 (M+H)<sup>+</sup>

10 У приклад 11 (127 мг, 0,338 ммоль), трициклогексилфосфонію тетрафторборат (15,4 мг, 0,04055 ммоль), фосфат калію (143 мг, 0,676 ммоль) в ємності додавали вищеописаний неочищений розчин 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-метил-3-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]циклобутанолу та воду (0,12 мл). Суспензію дегазували перед додаванням трис(добензіліденацетон)дипаладію(0) (16 мг, 0,0169 ммоль). Одержаний в результаті розчин нагрівали при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш відфільтровували крізь сульфат натрію та промивали EtOAc (10 мл). Фільтрат випаровували, та залишок очищали на гелі діоксиду кремнію (100 %) EtOAc, що давало біло-жовте скло (192 мг). Основна LCMS (ES+) RT 2,35 хв., 635,0 (M+H)<sup>+</sup>

25 Вищезазначену проміжну сполуку (192 мг, 0,3029 ммоль) розчиняли в THF (1,8 мл) та фторид тетрабутиламонію (1 М в THF) (0,9 мл, 0,9 ммоль) додавали по краплях. Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 2 годин. Летючі речовини видаляли під вакуумом та залишок розділяли між дихлорметаном (20 мл) та водою (20 мл). Шар DCM промивали 2 × 20 мл водою. Об'єднані водні шари екстрагували за допомогою 2 × 20 мл DCM. Об'єднані органічні шари промивали 4 × 20 мл водою та розсолем (1 × 10 мл), сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання 109 мг білої твердої речовини. Білу тверду речовину перекристалізовували з 3 мл ізопропанолу, що давало 40 мг (26 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. Спосіб 3 основної LCMS (ES+) RT 1,49 хв., 520,4 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад 38



35 Етил-[(6R, 12R)-11-(диформетокси)-3-фтор-2-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-7(12H)-іл]ацетат

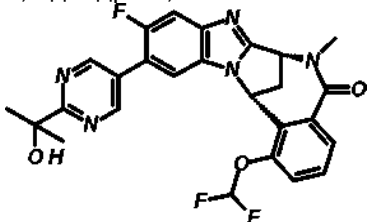
Розчин проміжної сполуки 93 (250 мг, 0,39 ммоль), (+/-)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (36 мг, 0,058 ммоль), карбонату цезію (261 мг, 0,80 ммоль) та ацетату паладію (12 мг, 0,053 ммоль) в толуолі (8 мл) дегазували та нагрівали до 110 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, розділяли між EtOAc (30 мл) та водою (30 мл) та фази розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 10 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розсолем (10 мл), сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання олії, яку очищали флеш-хроматографією на гелі діоксиду кремнію (0-100 % EtOAc в гексанах) для одержання названої сполуки (169 мг, вихід 78 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

Спосіб 3 LC/MS: RT 2,26 хв. (pH 10), m/z 554.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ: 1,20 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,66 (s, 6H), 2,69 (d, J=11,7 Гц, 1H), 3,01 (dt, J=11,7, 4,5 Гц, 1H), 4,44-4,15 (m, 4H), 4,96 (d, J=3,4 Гц, 1H), 6,11 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,41 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,54 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,12 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,05 Гц (t, J=73,8, 1,5 Гц, 1H), 7,50 (d, J=11,2 Гц, 1H), 7,65 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,97 (d, J=1,6 Гц, 2H).

Приклад 39

(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

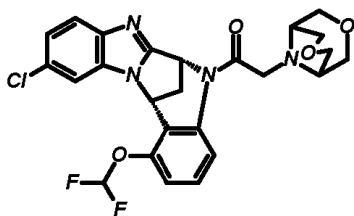


Названа сполука може бути синтезована з проміжної сполуки 158 та [2-(1-гідрокси-1-метил-етил)піримідин-5-іл]борної кислоти згідно зі способом, описаним для прикладу 20.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 8,95 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,7, 2,8 Гц, 1H), 7,9-7,3 (m, 5H), 6,29 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,27 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,84 (d, J=13,9 Гц, 1H), 1,55 (s, 6H).

LC/MS: Спосіб 3: МН<sup>+</sup>510,3, RT 2,04 хвилин.

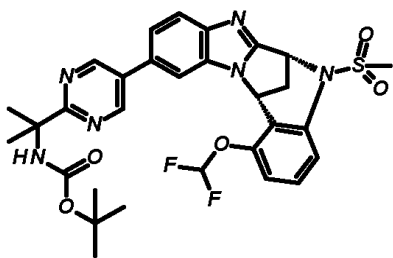
Приклад одержання 40



1-[(6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-7(12H)-іл]-2-(3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл)етанон

До розчину прикладу 19 (50 мг, 0,14 ммоль) у дихлорметані (1 мл) додавали триетиламін (24 мкл, 0,17 ммоль), а потім хлорацетилхлорид (12 мкл, 0,015 мл). Після перемішування протягом 1 години додаткові 0,11 екв. хлорацетилхлориду (1,2 мкл, 0,014 ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували протягом додаткових 20 хв. Триетиламін (24 мкл, 0,17 ммоль) додавали в реакційну суміш, а потім 3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан (11,5 мг, 0,168 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш безпосередньо очищали колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою гексану/етилацетату (0-100 %), а потім DCM/MeOH (від 0 до 20 %) як елюенту. Друге очищення препаративною HPLC (основні умови) давало 20 мг (27 %) названої сполуки. Спосіб 3 LCMS (ES<sup>+</sup>) RT 2,91 хв. [M+H]<sup>+</sup> = 517/519. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,12 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,51-7,41 (m, 1H), 7,34-7,19 (m, 2H), 6,97 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,07 (d, J=4,3 Гц, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,06 (s, 1H), 3,83 (s, 4H), 3,22 (d, J=12,1 Гц, 1H), 2,63 (d, J=12,1 Гц, 1H).

Приклад 41

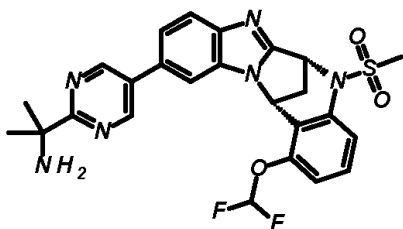


Трет-бутил-(2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-7-(метилсульфоніл)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-іл)карбамат

Названа сполука була одержана з трет-бутил-N-[1-метил-1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]етил]карбамату та прикладу 23 згідно зі способом, що

включає такі самі процедурні стадії, як описано для прикладу 20, для одержання після очищення препаративною HPLC названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (100,5 мг, вихід 48 %). Спосіб 3 LC/MS: RT 2,46 хв.,  $[M+H]^+ = 627$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,02 (s, 2H), 7,80 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,64-7,52 (m, 2H), 7,50 (t,  $J=73,5$  Гц, 1H), 7,38 (d,  $J=73,0$  Гц, 1H), 7,34 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,93 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,13 (d,  $J=4,3$  Гц, 1H), 5,95 (d,  $J=4,0$  Гц, 1H), 3,29-3,16 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,68 (d,  $J=12,1$  Гц, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,32 (bs, 9H).

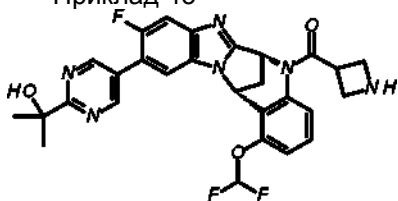
Приклад 42



2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-7-(метилсульфоніл)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-амін

До розчину прикладу 41 (98 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) додавали 4М HCl в діоксані (6 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, а потім розчинник випаровували та неочищений матеріал розчиняли в дихлорметані (5 мл) та насичений водний розчин  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  додавали до pH=8-9. Дві фази розділяли та водний шар екстрагували дихлорметаном (2 × 5 мл, ) об'єднані органічні шари промивали розсоллом, відфільтровували крізь розділювач фаз та розчинник випаровували. Одержану тверду речовину розтирали в ефірі та відфільтровували для одержання названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (49,2 мг, вихід 60 %). LC/MS Спосіб 3: RT 1,65 хв. (pH 10),  $[M+H]^+ = 527$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,04 (s, 2H), 7,85-7,71 (m, 2H), 7,64-7,46 (m, 2H), 7,50 (t,  $J=73,4$  Гц, 1H), 7,34 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,93 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,13 (d,  $J=4,3$  Гц, 1H), 5,95 (d,  $J=3,9$  Гц, 1H), 3,23 (dt,  $J=12,2, 4,5$  Гц, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,68 (d,  $J=12,3$  Гц, 1H), 2,31 (bs, 2H), 1,47 (s, 6H).

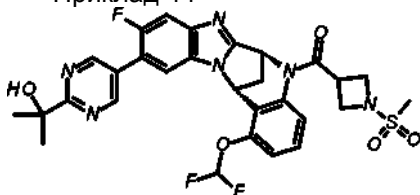
Приклад 43



Азетидин-3-іл[(6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-7(12H)-іл]метанон

У проміжну сполуку 95 (158 мг, 0,24 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) додавали 4М HCl в 1,4-діоксані (2мл) та реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин. Метанол (2 мл) додавали для підтримання суміші в розчині. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин перед випаровуванням розчинника. Неочищений матеріал очищали препаративною HPLC, що давало 22 мг (15 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS: RT 1,57 хв.,  $[M+H]^+ = 551$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,97 (d,  $J=1,7$  Гц, 2H), 8,22 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,70 (d,  $J=11,5$  Гц, 1H), 7,61 (d,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,43 (t,  $J=73,8$  Гц, 1H), 7,29 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,92 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,07 (d,  $J=4,2$  Гц, 1H), 5,61 (bs, 1H), 5,15 (bs, 1H), 4,38 (bs, 1H), 4,07 (bs, 1H), 3,84 (bs, 4H), 3,20-3,08 (m, 1H), 2,64 (d,  $J=12,1$  Гц, 1H), 1,56 (s, 6H).

Приклад 44



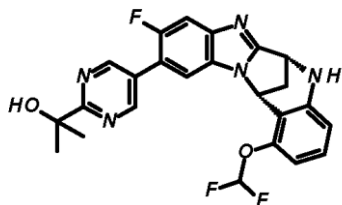
[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-2-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-7(12H)-іл][1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл]метанон

Метансульфонілхлорид (3 мкл, 0,038 ммоль) додавали до розчину прикладу 43 (17 мг, 0,03 ммоль), N, N-диізопропілетиламіну (6 мкл, 0,034 ммоль) в DCM (0,3 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 10 хвилин, а потім при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник випаровували та неочищений матеріал очищали препаративною



HPLC, що давало 1,5 мг (8 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS: RT 2,04 хв.,  $[M+H]^+ = 629$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,98 (d,  $J=1,6$  Гц, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (d,  $J=6,6$  Гц, 1H), 7,55 (d,  $J=11,1$  Гц, 1H), 7,29 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,15 (t,  $J=73,5$  Гц, 1H), 6,96 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,21 (d,  $J=4,4$  Гц, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,46 (dq,  $J=13,6, 6,2$  Гц, 2H), 4,31 (td,  $J=13,6, 12,0, 5,9$  Гц, 2H), 3,30-3,18 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,73 (d,  $J=12,1$  Гц, 1H), 1,66 (s, 6H). Сигнал ОН обмінювався з водою. Протон відсутній через перекриття з піком залишкового розчинника.

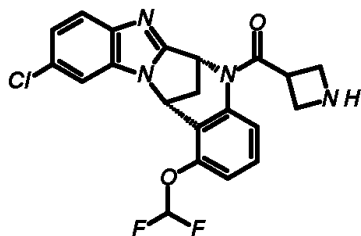
#### Приклад 45



2-{5[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримидин-2-іл}пропан-2-ол

Суміш проміжної сполуки 92 (500 мг, 0,9117 ммоль), карбонату цезію (594 мг, 1,82 ммоль), (+/-)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (80 мг, 0,13 ммоль) та ацетату паладію(II) (25 мг, 0,11 ммоль) в толуолі (18 мл) дегазували та перемішували при 110 °C в атмосфері азоту протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, відфільтровували крізь набивку целіту та промивали етилацетатом. Об'єднані фільтрат та змивки випаровували до сухості за допомогою насоса для одержання олії, яку очищали флеш-хроматографією на гелі діоксиду кремнію (25-100 % EtOAc в гексанах) для одержання названої сполуки (165 мг, 0,35 ммоль, вихід 39 %) у вигляді коричневої твердої речовини. Спосіб 3 LC/MS: RT 1,99 хв.,  $[M+H]^+ = 468$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,97 (d,  $J=1,7$  Гц, 2H), 7,61 (d,  $J=11,7$  Гц, 1H), 7,53 (d,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,17 (t,  $J=74,2$  Гц, 1H), 6,98 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,35 (t,  $J=8,6$  Гц, 1H), 5,90 (d,  $J=4,3$  Гц, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,92 (t,  $J=3,7$  Гц, 1H), 2,95 (dt,  $J=9,0, 4,3$  Гц, 1H), 2,37 (d,  $J=11,4$  Гц, 1H), 1,55 (s, 6H).

#### Приклад 46

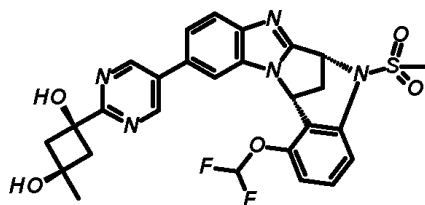


Азетидин-3-іл[(6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-7(12H)-іл]метанон

4M HCl у діоксані додавали до проміжної сполуки 97 (10 мг, 0,019 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) додавали 4M HCl в 1,4-діоксані (2 мл) та реакційну суміш перемішували протягом 5 годин перед випаровуванням розчинника. Неочищений матеріал очищали препаративною HPLC, що давало 3 мг (39 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Спосіб 3 LCMS: RT 2,12 хв.,  $[M+H]^+ = 431$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,21 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,64 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,46 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,42 (t,  $J=74,2$  Гц, 1H), 7,27 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,20 (dd,  $J=8,7, 2,1$  Гц, 1H), 6,92 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,03 (d,  $J=4,3$  Гц, 1H), 5,56 (d,  $J=3,9$  Гц, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 4,10-3,65 (m, 4H), 3,09 (dt,  $J=12,1, 4,3$  Гц, 1H), 2,60 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H).

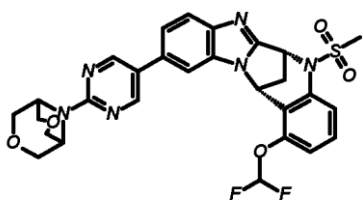
#### Приклад 47



Цис-1-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-7-(метилсульфоніл)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}-3-метилциклобутан-1,3-діол

Розчин фториду тетрабутиламонію (1М в THF, 0,36 мл, 0,36 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 98 (82 мг, 0,12 ммоль) в тетрагідрофурані (0,72 мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випаровували та залишок розділяли між дихлорметаном (20 мл) та розсоллом (20 мл). Два шари розділяли та водну фазу екстрагували дихлорметаном (2 × 20мл) та об'єднані органічні шари промивали розсоллом, відфільтровували крізь розділювач фаз та розчинник видаляли під вакуумом. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою гексану/етилацетату (0-100 %) як елюенту, що давало 47 мг (68 %) названої сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. Спосіб 3 LCMS: RT 1,61 хв. (pH 10), [M+H]<sup>+</sup> = 570. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,09 (s, 2H), 7,81 (dd, J=8,5, 0,7 Гц, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,62 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,50 (t, J=73,7 Гц, 1H), 7,34 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,13 (d, J=4,4 Гц, 1H), 5,96 (d, J=3,8 Гц, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,32-3,18 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,97-2,85 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,68 (d, J=12,1 Гц, 1H), 2,41 (d, 1,09 J=12,9 Гц, 2H).

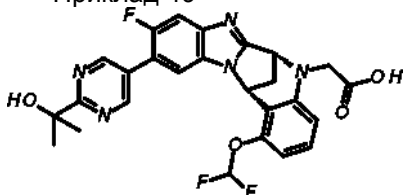
Приклад 48



(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-2-(2-[(1s, 5s)-3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл]піримідин-5-іл)-7-(метилсульфоніл)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін

Названа сполука була одержана з 9-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]-3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нонану та прикладу 23 згідно зі способом, що включає такі самі процедурні стадії, як описано для прикладу 20, для одержання після очищення колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою гексану/етилацетату (0-100 %) як елюенту названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (114 мг, вихід 58 %). Спосіб 3 LC/MS: RT 1,88 хв. (pH 10), [M+H]<sup>+</sup> = 597. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,71 (s, 2H), 7,77-7,68 (m, 1H), 7,65-7,53 (m, 2H), 7,49 (t, J=1,6 Гц, 1H), 7,46 (t, J=73,5 Гц, 1H), 7,33 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,92 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,10 (d, J=4,3 Гц, 1H), 5,93 (d, J=3,9 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,10-3,93 (m, 4H), 3,77 (dd, J=11,1, 2,7 Гц, 4H), 3,21 (dt, J=12,3, 4,4 Гц, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,66 (d, J=12,1 Гц, 1H).

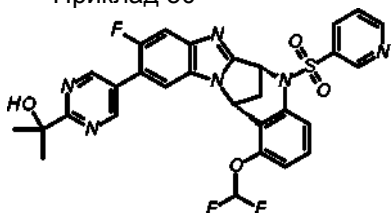
Приклад 49



[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-2-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-7(12H)-іл]оцтова кислота

Розчин 1М гідроксиду натрію у воді (30 мкл, 0,03 ммоль) додавали до розчину прикладу 38 (17 мг, 0,031 ммоль) в етанолі (30 мкл). Суміш перемішували протягом 3 годин, а потім очищали безпосередньо препаративною HPLC, одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (9 мг, 54 %). Спосіб 3 LC/MS: RT 1,68 хвилин, [M+H]<sup>+</sup> = 526. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,96 (d, J=1,7 Гц, 2H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,54 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,35 (t, J=74,2 Гц, 1H), 7,04 (t, J=8,3 Гц, 1H), 6,37 (dd, J=8,3, 4,7 Гц, 2H), 5,95 (d, J=4,3 Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,95 (d, J=3,4 Гц, 1H), 3,86 (d, J=4,1 Гц, 2H), 2,95 (dt, J=11,3, 4,3 Гц, 1H), 1,55 (s, 6H). Сигнал COOH обмінюється з водою DMSO, та один протон втрачається через перекриття із залишковим сигналом DMSO.

Приклад 50

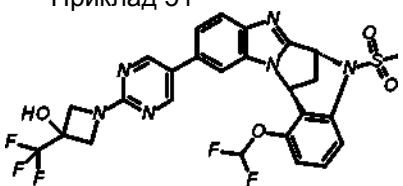


2-5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7-(піридин-3-ілсульфоніл)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

У проміжну сполуку 99 (275 мг, 0,40 ммоль) в пробірці Шленка додавали ацетат цезію (383 мг, 1,99 ммоль), йодид міді (155 мг, 0,79 ммоль) та диметилсульфоксид (0,4 мл) та суміш герметизували та продували 3 рази азотом. Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 18 годин перед додаванням води та етилацетату у реакційну суміш та два шари розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом (x2) та об'єднані органічні шари відфільтровували крізь розділювач фаз та розчинник випаровували. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою гексану/етилацетату (0-100 %) як елюенту, що давало 8 мг (3 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. Спосіб 4 LCMS: RT 2,15 хв. (pH 3), [M+H]<sup>+</sup>= 609.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,24 (dd, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 8,95 (d, J=1,7 Гц, 2H), 8,81 (dd, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,58 (ddd, J=8,2, 2,5, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J=11,3 Гц, 1H), 7,64 (ddd, J=8,2, 4,8, 0,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J=11,6 Гц, 1H), 7,41 (t, J=74,7 Гц, 1H), 7,27 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,36 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6,08 (d, J=4,3 Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,61 (d, J=12,3 Гц, 1H), 1,55 (s, 6H).

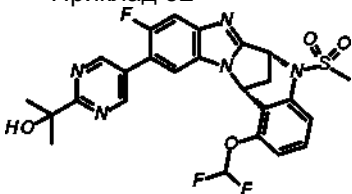
Приклад 51



1-5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-7-(метилсульфоніл)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}-3-(трифторметил)азетидин-3-ол

Названа сполука була одержана з прикладу 23 (149 мг, 0,35 ммоль) та проміжної сполуки 100 (186 мг, 0,54 ммоль) згідно зі способом, що включає такі саме процедурні стадії, як описані для прикладу 20. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 40-100 % EtOAc в гексані) та сушили сублімацією з ацетонітрилу/води для одержання названої сполуки (119 мг, 56 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. δ<sub>H</sub> (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,70 (s, 2 H), 7,71-7,75 (m, 1 H), 7,61 (d, 1 H, J 1,3 Гц), 7,57 (d, 1H, J 8,7 Гц), 7,49 (dd, 1 H, J 73,9, 72,5 Гц), 7,46 (dd, 1H, J 8,5, 1,7 Гц), 7,42 (s, 1 H), 7,33 (t, 1H, J 8,5 Гц), 6,92 (d, 1 H, J 8,2 Гц), 6,10 (d, 1 H, J 4,4 Гц), 5,93 (d, 1H, J 3,5 Гц), 4,34 (m, 2 H), 4,12 (d, 2 H, J 9,9 Гц), 3,17-3,25 (m, 1 H), 3,06 (s, 3H), 2,63-2,70 (m, 1 H). Спосіб 4 LCMS (ES<sup>+</sup>): 609 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,21 хвилин. Спосіб 5 LCMS (ES<sup>+</sup>): 609 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,17 хвилин.

Приклад 52



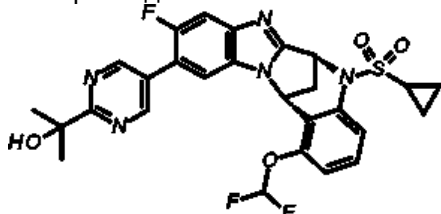
2-5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7-(метилсульфоніл)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 101 (192 мг, 0,31 ммоль), карбонату калію (107 мг, 0,77 ммоль), (+/-)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (92 мг, 0,15 ммоль), ацетату паладію(II) (24 мг, 0,11 ммоль) та толуолу (3 мл) згідно зі способом, описаним для прикладу 23. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 20-100 % EtOAc в гексані) та додатково очищали препаративною HPLC для одержання названої сполуки (40 мг, 24 %) у вигляді білої твердої речовини. δ<sub>H</sub> (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,97 (d, 2 H, J 1,7 Гц), 7,70-7,75 (m, 1 H), 7,62 (d, 1 H, J 6,8 Гц), 7,58 (d, 1H, J 8,6 Гц), 7,46 (dd, 1 H, J 74,1, 72,6 Гц), 7,35 (t, 1 H, J 8,5 Гц), 6,94 (d, 1H, J 8,1 Гц), 6,12 (d, 1H, J 4,3 Гц), 5,97 (d, 1H, J 3,6 Гц), 5,15 (s, 1 H), 3,19-3,28 (m, 1 H), 3,09 (s, 3 H), 2,68 (d, 1 H, J 12,1 Гц), 1,56 (s, 6 H).

Спосіб 5 LCMS (ES<sup>+</sup>): 546 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,07 хвилин.

Спосіб 4 LCMS (ES<sup>+</sup>): 546 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,13 хвилин.

Приклад 53



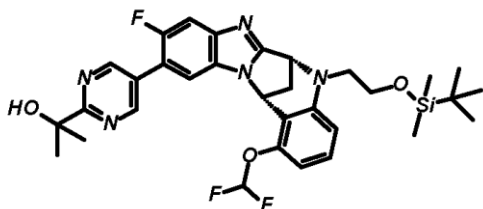
2-{5-[(6R, 12R)-7-(циклопропілсульфоніл)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

5 Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 102 (110 мг, 0,17 ммоль), карбонату калію (60 мг, 0,43 ммоль), (+/-)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (44 мг, 0,07 ммоль), ацетату паладію(II) (10 мг, 0,045 ммоль) та толуолу (2 мл) згідно зі способом синтезу для прикладу 23. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 20-100 % EtOAc в гексані) та додатково очищали препаративною HPLC для одержання названої сполуки (6 мг, 6 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.  $\delta_H$  (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,98 (d, 2 H, J 1,7 Гц), 7,71 (d, 1 H, J 11,4 Гц), 7,63 (s, 1 H), 7,60 (d, 1 H, J 2,1 Гц), 7,47 (dd, 1 H, J 74,3, 72,3 Гц), 7,33 (t, 1 H, J 8,5 Гц), 6,92 (d, 1 H, J 8,1 Гц), 6,11 (d, 1 H, J 4,3 Гц), 5,98 (d, 1 H, J 3,5 Гц), 5,15 (s, 1 H), 3,16-3,25 (m, 1 H), 2,85-2,95 (m, 1 H), 2,63-2,70 (m, 1 H), 1,56 (s, 6 H), 1,21-1,31 (m, 2 H), 0,94-1,05 (m, 2 H).

15 Спосіб 5 LCMS (ES<sup>+</sup>): 572 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,71 хвилин.

Спосіб 4 LCMS (ES<sup>+</sup>): 572 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,22 хвилин.

Приклад 54



20 2-{5-[(6R, 12R)-7-(2-[(трет-бутил(диметил)силіл)окси]етил)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

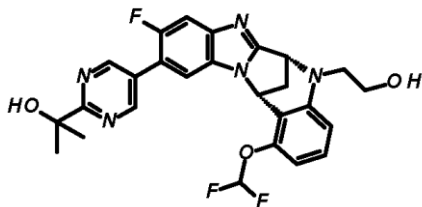
Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 103 (125 мг, 0,18 ммоль), карбонату цезію (117 мг, 0,36 ммоль), (+/-)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (16 мг, 0,026 ммоль) та ацетату паладію(II) (6 мг, 0,027 ммоль) та толуолу (5 мл) способом прикладу 38. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 20-50 % EtOAc в гексані) та сушили сублімацією з ацетонітрилу/води для одержання названої сполуки (84 мг, 76 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

25  $\delta_H$  (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,89 (d, 2 H, J 1,7 Гц), 7,55 (d, 1 H, J 11,4 Гц), 7,47 (d, 1 H, J 6,9 Гц), 7,29 (dd, 1 H, J 74,3, 73,0 Гц), 7,01 (t, 1 H, J 8,4 Гц), 6,54 (d, 1 H, J 8,6 Гц), 6,36 (d, 1 H, J 7,9 Гц), 5,88 (d, 1 H, J 4,4 Гц), 5,07 (s, 1 H), 4,93 (d, 1 H, J 3,3 Гц), 3,70-3,92 (m, 2 H), 3,33-3,52 (m, 2 H), 2,90-2,98 (m, 1 H), 2,31 (d, 1 H, J 11,7 Гц), 1,48 (s, 6 H), 0,81 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H).

30 Спосіб 5 LCMS (ES<sup>+</sup>): 626 (M+H)<sup>+</sup>, RT 3,37 хвилин.

Спосіб 4 LCMS (ES<sup>+</sup>): 626 (M+H)<sup>+</sup>, RT 3,41 хвилин.

Приклад 55



35 2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7-(2-гідроксиетил)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

До розчину прикладу 54 (78 мг) в THF (5 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1М в THF, 0,26 мл, 0,26 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього реакційну суміш концентрували під вакуумом та залишок розділяли між DCM (20 мл) та розсоллом (20 мл), шари розділяли та органічні речовини промивали розсоллом (2 × 20 мл), об'єднані водні шари екстрагували за допомогою DCM (2 × 20 мл). Об'єднані органічні речовини сушили (розділювач фаз) та леткі речовини концентрували під вакуумом.

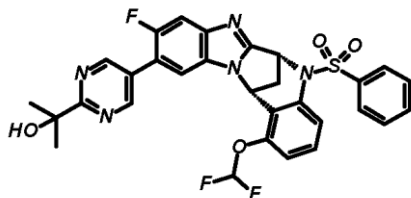
Неочищений матеріал очищали препаративною HPLC для одержання названої сполуки (45 мг, 71 %) у вигляді білої твердої речовини.

$\delta_H$  (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) 8,96 (d, 2 H, J 1,7 Гц), 7,64 (d, 1 H, J 11,5 Гц), 7,55 (d, 1 H, J 6,8 Гц), 7,36 (dd, 1 H, J 74,5, 72,8 Гц), 7,08 (t, 1 H, J 1,6 Гц), 6,59 (d, 1 H, J 8,5 Гц), 6,42 (d, 1 H, J 8,0 Гц), 5,95 (d, 1 H, J 4,4 Гц), 5,05-5,22 (m, 1 H), 5,01 (d, 1 H, J 3,2 Гц), 3,69-3,79 (m, 1 H), 3,54-3,65 (m, 1 H), 3,36-3,53 (m, 2 H), 3,12-3,21 (m, 1 H), 2,94-3,03 (m, 1 H), 2,44 (d, 1 H, J 11,3 Гц), 1,55 (s, 6 H).

Спосіб 5 LCMS (ES<sup>+</sup>): 512 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1,91 хвилин.

Спосіб 4 LCMS (ES<sup>+</sup>): 512 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1,91 хвилин.

Приклад 56



2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7-(фенілсульфоніл)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

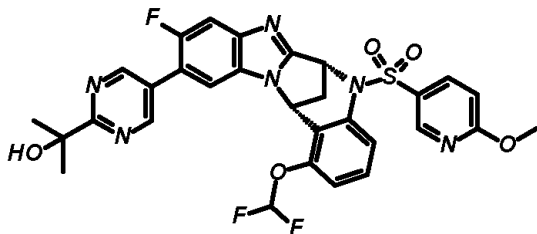
Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 104 (174 мг, 0,25 ммоль), карбонату калію (90 мг, 0,64 ммоль), (+/-)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (62 мг, 0,10 ммоль), ацетату паладію(II) (14 мг, 0,062 ммоль) та толуолу (3 мл) способом прикладу 23. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-100 % EtOAc в гексані) та додатково очищали препаративною HPLC для одержання названої сполуки (6 мг, 4 %) у вигляді білої твердої речовини.

$\delta_H$  (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) 8,96 (d, 2 H, J 1,6 Гц), 8,10-8,16 (m, 2 H), 7,77 (d, 1 H, J 11,3 Гц), 7,55-7,71 (m, 4 H), 7,40 (dd, 1 H, J 74,3, 72,1 Гц), 7,31-7,36 (m, 1 H), 7,21 (t, 1 H, J 8,4 Гц), 6,84 (d, 1 H, J 8,1 Гц), 6,34 (d, 1 H, J 3,6 Гц), 6,07 (d, 1 H, J 4,1 Гц), 5,03-5,27 (m, 1 H), 3,17-3,27 (m, 1 H), 2,51-2,56 (m, 1 H), 1,55 (s, 6 H).

Спосіб 5 LCMS (ES<sup>+</sup>): 608 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,45 хвилин.

Спосіб 4 LCMS (ES<sup>+</sup>): 608 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,48 хвилин.

Приклад 57



2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7-[(6-метоксипіридин-3-іл)сульфоніл]-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензодіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

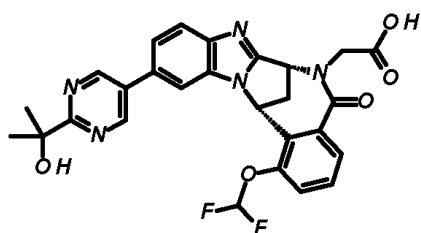
В ємність для мікрохвильової печі додавали проміжну сполуку 105 (146 мг, 0,20 ммоль), карбонат калію (71 мг, 0,51 ммоль), (+/-)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (51 мг, 0,08 ммоль), ацетат паладію(II) (11 мг, 0,05 ммоль) та толуол (2,5 мл). Реакційну суміш герметизували та дегазували азотом та нагрівали до 120 °C в мікрохвильовій печі протягом 2 годин. Після цього реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, відфільтровували крізь целіт та промивали EtOAc та DCM. Фільтрат концентрували під вакуумом та неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-100 % EtOAc в гексані) та додатково очищали препаративною HPLC для одержання названої сполуки (6 мг, 5 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

$\delta_H$  (300 МГц, DMSO- $d_6$ ) 8,95 (d, J 1,7 Гц, 2H), 8,88 (dd, J 2,7, 0,7 Гц, 1H), 8,45 (dd, J 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,74 (d, J 11,3 Гц, 1H), 7,56 (d, J 6,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J 8,6 Гц, 1H), 7,41 (dd, J 74,1, 72,2 Гц, 1H), 7,28 (t, J 8,5 Гц, 1H), 7,00 (dd, J 8,9, 0,7 Гц, 1H), 6,87 (d, J 8,2 Гц, 1H), 6,32 (d, J 3,8 Гц, 1H), 6,07 (d, J 4,3 Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,23 (dt, J 12,3, 4,4 Гц, 1H), 2,57 (d, J 12,3 Гц, 1H), 1,55 (s, 6H).

LCMS (ES<sup>+</sup>) Спосіб 5 639 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,36 хвилин.

LCMS (ES<sup>+</sup>) Спосіб 4 639 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,48 хвилин.

## Приклад 58

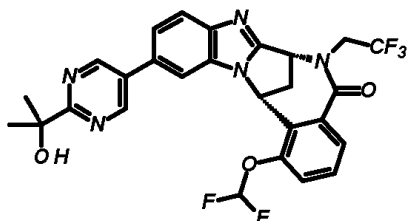


[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-5-оксо-5,14-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-6(7H)-іл]оцтова кислота

До розчину проміжної сполуки 106 (20,0 мг, 0,03 ммоль) в THF (1 мл) додавали розчин тетрабутиламонію фторид (0,4 мл, 0,4 ммоль, 1M в THF) при температурі навколишнього середовища та реакційну суміш перемішували протягом 72 годин. Реакційну суміш розділяли між водою (10 мл) та DCM (2 × 10 мл), та органічні речовини об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Очищення препаративною HPLC давало названу сполуку (3,0 мг, 19 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,06 (s, 2H), 8,27 (dd, J=6,3, 3,2 Гц, 1H), 7,84-7,56 (m, 3H), 7,55-7,40 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,31 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,22 (d, J=12 Гц, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,56 (d, J=16,3 Гц, 1H), 3,86 (d, J=16,1 Гц, 1H), 3,56 (dt, J=14,0, 7,2 Гц, 1H), 2,89 (d, J=13,8 Гц, 1H), 1,55 (s, 6H). LC/MS Спосіб 3: MH<sup>+</sup>536, час витримки 1,19 хвилин.

## Приклад 59

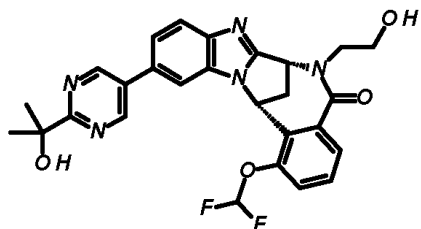


((7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6-(2,2,2-трифторетил)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

До розчину проміжної сполуки 107 (100,0 мг, 0,148 ммоль) в THF (10 мл) додавали HCl (20 мл, 40 ммоль, 2M в 1,4-діоксані), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш нейтралізували NaOH (10 % водним розчином) та екстрагували за допомогою DCM (2 × 10 мл), органічні речовини об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Очищення препаративною HPLC давало бажаний продукт (15,0 мг, 18 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,06 (s, 2H), 8,26 (dd, J=7,0, 2,5 Гц, 1H), 8,03-7,37 (m, 6H), 6,38 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,45 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,94-4,70 (m, 1H), 4,59 (dt, J=15,3, 9,3 Гц, 1H), 3,60 (dt, J=14,3, 7,3 Гц, 1H), 2,90 (d, J=13,9 Гц, 1H), 1,55 (s, 6H). LC/MS Спосіб 3: ESI MH<sup>+</sup>560, час витримки 2,19 хвилин.

## Приклад 60

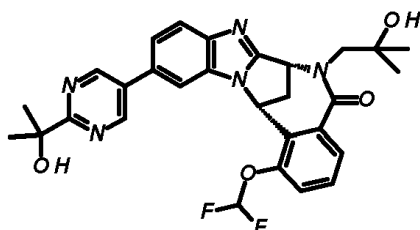


((7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-(2-гідроксиетил)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

До розчину проміжної сполуки 109 (60,0 мг, 0,094 ммоль) в THF (5,0 мл) додавали водну HCl (10 мл, 20 ммоль, 2M), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин перед завершенням реакції. Реакційну суміш нейтралізували 10 % водним розчином NaOH та екстрагували за допомогою DCM (2 × 10 мл). Органічні речовини об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Очищення препаративною HPLC (обернено-фазовою) давало названу сполуку (27,0 мг, 55 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8 9,06

(s, 2H), 8,31 (dd, J=5,5, 4,1 Гц, 1H), 7,99-7,39 (m, 6H), 6,32 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,38 (d, J=12 Гц, 1H), 4,01-3,88 (m, 2H), 3,88-3,71 (m, 4H), 3,54 (dt, J=14,1, 7,2 Гц, 1H), 2,85 (d, J=13,8 Гц, 1H), 1,55 (s, 6H). LC/MS Спосіб 3: ESI MH<sup>+</sup>522, час витримки 1,69 хвилин.

Приклад 61

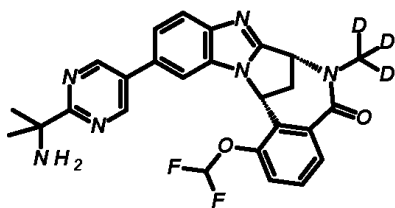


5

(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

До розчину проміжної сполуки 23 (120 мг, 0,2 ммоль) в DMF (4 мл) додавали карбонат цезію (320 мг, 1,01 ммоль) та 1-йод-2-метилпропан-2-ол (50,0 мкл, 0,41 ммоль), та суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 150 °C протягом 22 годин. Реакційну суміш розділяли між водою та DCM (2 × 10 мл), та органічні речовини об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Очищення препаративною HPLC (обернено-фазовою) давало названу сполуку (12,0 мг, 11 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,06 (s, 2H), 8,32 (dd, J=5,5, 4,0 Гц, 1H), 7,99-7,37 (m, 6H), 6,34 (d, J=6,9 Гц, 1H), 5,65 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,05 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,72 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,58 (dd, J=14,0, 7,0 Гц, 1H), 2,86 (d, J=13,8 Гц, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,21 (d, J=5,7 Гц, 6H). LC/MS Спосіб 3: ESI MH<sup>+</sup>550, час витримки 1,57 хвилин.

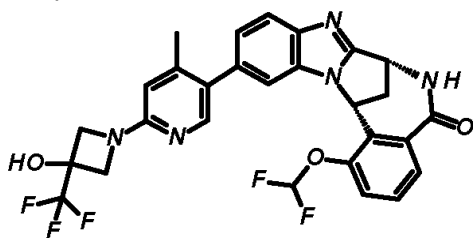
Приклад 62



(7R, 14R)-11-[2-(2-амінопропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-6-(тридейтеро)метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Проміжну сполуку 111 (36,0 мг, 0,06 ммоль) розчиняли у розчині HCl в діоксані (4 мл, 4 M) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували під вакуумом та очищали на діоксиді кремнію, елюючи 0-10 % MeOH/ DCM, для одержання названої сполуки (10 мг, 34 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,97 (s, 2H), 8,21 (dd, J=7,4, 2,0 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=1,7, 0,7 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=8,7, 0,7 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,50-7,36 (m, 1H), 7,15 (d, J=2,4 Гц, 2H), 6,64 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,51 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,59 (dt, J=14,4, 7,3 Гц, 1H), 3,03 (d, J=14,2 Гц, 1H), 1,75 (s, 6H). LC/MS Спосіб 3: ESI MH<sup>+</sup>494, час витримки 1,45 хвилин.

Приклад 63



30

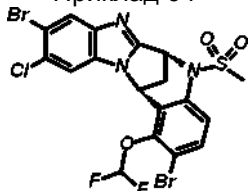
(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-{6-[3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-іл]-4-метилпіридин-3-іл}-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

До розчину проміжної сполуки 138 (300 мг, 0,84 ммоль) та прикладу 11 (350 мг, 0,93 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) та воді (0,4 мл) додавали K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (540 мг, 2,55 ммоль), тетрафторборат трициклогексилфосфонію (38 мг, 0,1 ммоль) та трис(дибензиліденацетон)-дипаладій(0) (40 мг, 0,042 ммоль). Суміш дегазували протягом 10 хвилин перед нагріванням при 105 °C протягом 17 годин. Реакційну суміш швидко охолоджували водою та екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи 0-10 % MeOH в

DCM, для одержання названої сполуки, яку потім обробляли HCl (1,1 екв., 0,5M) для утворення солі HCl (107 мг, 21 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,16 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,24 (dd, J=6,4, 3,1 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82-7,25 (m, 7H), 7,19 (dd, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,32 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,92 (t, J=6,7 Гц, 1H), 4,44 (d, J=10,2 Гц, 1H), 4,21 (d, J=10,1 Гц, 1H), 3,58-3,37 (m, 1H), 2,75 (d, J=13,2 Гц, 1H), 2,30-2,16 (s, 3H).

LC/MS Спосіб 3: ESI MH<sup>+</sup>572, час витримки 1,86 хвилин.

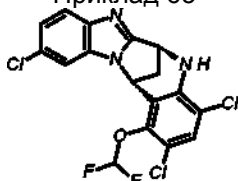
Приклад 64



(6R, 12R)-3,10-дибром-2-хлор-11-(дифторметокси)-7-(метилсульфоніл)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін

N-бромсукцинімід (19 мг, 0,11 ммоль) додавали до розчину прикладу 23 (35 мг, 0,08 ммоль) в DMF (3 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш залишали для перемішування протягом ночі. Додаткову кількість N-бромсукцинімиду (19 мг, 0,11 ммоль) додавали та реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували та концентрували під вакуумом до жовтої олії, доводили до азеотропної суміші гептаном для видалення надлишку DMF. Неочищений матеріал очищали хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи 0-50 % EtOAc в гексанах, для одержання прозорої олії. Матеріал сушили сублімацією (MeCN/вода) для одержання названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (20 мг, вихід 42 %). <sup>1</sup>H-ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ: 2,66 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,18 (dt, J=25,0, 8,3, 4,5 Гц, 1H), 5,93 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,10 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,31 (t, J=74,1 Гц, 1H), 7,62 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,65 (d, J=19,5 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,11 (s, 1H). LC/MS Спосіб 5 RT 2,87 хв., m/z 584 та 586.

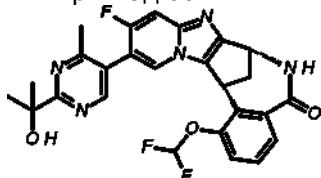
Приклад 65



(6R, 12R)-2,8,10-трихлор-11-(дифторметокси)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін

N-хлорсукцинімід (21 мг, 0,16 ммоль) додавали до розчину прикладу 19 (43 мг, 0,12 ммоль) в DMF (3 мл) при к.т. Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджували та концентрували під вакуумом до жовтої олії, доводячи до азеотропної суміші гептаном для видалення надлишку DMF. Неочищений матеріал піддавали хроматографії на діоксиді кремнію (0-50 % EtOAc в гексанах) та випаровували для одержання прозорої олії. Матеріал сушили сублімацією (MeCN/вода) для одержання названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (9 мг, вихід 17 %). <sup>1</sup>H-ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ: 2,35 (d, J=11,8 Гц, 1H), 3,00 (dt, J=16,0, 8,0, 4,0 Гц, 1H), 5,00 (d, J=3,7 Гц, 1H), 5,92 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (t, J=73,9 Гц, 1H), 7,29 (d, J=4,1 Гц, 1H), 7,42 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,60 (d, J=7,6 Гц, 1H). LC/MS Спосіб 5 RT 2,60 хв. (pH 10), m/z 417

Приклад 66



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)-4-метилпіримідин-5-іл]-7,14-дигідро-7,14-метанопіридо[1',2':1,2]імідазо[4,5-d][2]бензазоцин-5(6H)-он

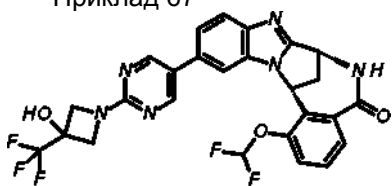
Проміжну сполуку 112 (150 мг, 0,29 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(тв.) (0,15 г, 1,45 ммоль) та 2,2-дихлор-1,1,3,3-тетрациклогексил-1λ<sup>5</sup>,3λ<sup>5</sup>-дифосфа-2-паладаціклогексан (0,02 г, 0,02 ммоль) суспендували в дегазованому безводному диметилацетаміді (3,0 мл) в 25 мл ємності під тиском. Ємність герметизували та дегазували ретельно під вакуумом, потім поміщали в атмосферу азоту. Цей процес повторювали двічі, потім ємність вакуумували та заповнювали газоподібним CO під тиском 3 бар. Суміш нагрівали до 150 °C протягом ночі, де внутрішній тиск досягав 5 бар. Після охолодження до кімнатної температури, суміш ретельно вакуумували,



розводили EtOAc (20 мл) та відфільтровували крізь набивку целіту, промивали фільтрувальний осад додатково кількістю EtOAc (2 × 50 мл). Фільтрат промивали водою (25 мл) та водну фазу повторно екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 50 мл). Об'єднану органічну фазу промивали розсолон (50 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання неочищеного продукту (165 мг) у вигляді коричневого скла. Колонкова хроматографія (C18, biotage isolera, 30 г), елюючи 0-45 % ацетонітрилом у воді, доповненим 0,1 % мурашиною кислотою, давала рацемічну ціль (30 мг, 19 %) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини.

Препаративна хіральна SFC за допомогою Chiralcel OD-H 25 см, елюючи 15 % метанолом: 85 % CO<sub>2</sub>, елюючи при 15 мл / хв., давала бажаний енантіомер, елюючи при 4,88 хвилин. Сублімаційна сушка з 1:1 MeCN-водою давала названу сполуку (6,9 мг, 5 %, хіральна чистота 92 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,87 (d, J=6,4 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,23 (dd, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,64 (d, J=11,1 Гц, 1H), 7,44 (t, J=75,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,37 (t, J=8,0 Гц, 1H), 5,13 (d, J=6,3 Гц, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,68 (t, J=6,4 Гц, 1H), 2,43-2,39 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). LCMS Спосіб 6: MH<sup>+</sup>/m/z 510, RT 2,37 хв.

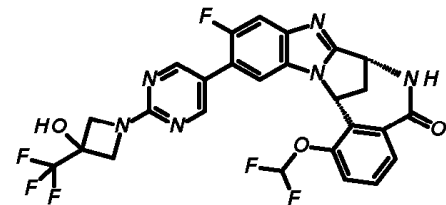
#### Приклад 67



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-{2-[3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-іл]піримідин-5-іл}-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була одержана з прикладу 11 (350 мг, 0,933 ммоль) та проміжної сполуки 100 (642 мг, 1,86 ммоль) згідно зі способом, що включає такі саме процедурні стадії, як описані для прикладу 20. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-100 % EtOAc в DCM, а потім 1-12 % MeOH в EtOAc) для одержання названої сполуки (305 мг, 59 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,13 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,22 (q, J=4,5 Гц, 1H), 7,73-7,64 (m, 1H), 7,60 (dd, J=1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,57-7,38 (m, 4H), 6,34 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,88 (t, J=6,7 Гц, 1H), 4,39-4,29 (m, 2H), 4,17-3,96 (m, 2H), 3,60-3,39 (m, 1H), 2,73 (d, J=13,3 Гц, 1H). Основна LCMS Спосіб 5 (ES<sup>+</sup>) RT 1,87 хв., 557 (M-H)<sup>+</sup>

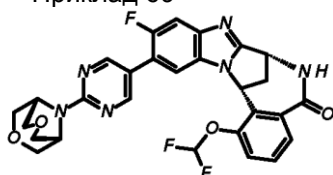
#### Приклад 68



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-{2-[3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-іл]піримідин-5-іл}-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була одержана з прикладу 10 (75 мг, 0,19 ммоль) та проміжної сполуки 100 (138мг, 0,40 ммоль) згідно зі способом, що включає такі саме процедурні стадії, як описані для прикладу 20. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-100 % EtOAc в DCM, а потім 1-12 % MeOH в EtOAc) для одержання названої сполуки (61 мг, 53 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,06 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,49 (d, J=1,7 Гц, 2H), 8,16 (dd, J=6,0, 3,4 Гц, 1H), 7,59-7,28 (m, 5H), 6,26 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,82 (t, J=6,8 Гц, 1H), 4,28 (d, J=10,3 Гц, 2H), 4,06 (d, J=10,1 Гц, 2H), 3,41 (dd, J=13,5, 6,8 Гц, 1H), 2,66 (d, J=13,4 Гц, 1H). LCMS спосіб 5: (ES<sup>+</sup>) RT 1,96 хв., 575 (M-H)<sup>+</sup>

#### Приклад 69

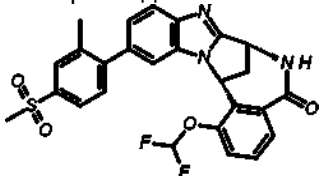


(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-{2-[(1s, 5s)-3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл]піримідин-5-іл}-10-фтор-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була одержана з прикладу 10 (75 мг, 0,19 ммоль) та [5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)піримідин-2-іл]-3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нонану (126 мг, 0,38 ммоль) шляхом каталізованого паладієм зв'язування Сузукі згідно зі способом, який включає такі саме процедурні стадії, як описано для прикладу 20. Неочищену сполуку очищали

5 препаративною обернено-фазовою HPLC для одержання названої сполуки (5 мг, 5 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,14 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,57 (d, J=1,7 Гц, 2H), 8,24 (dd, J=5,6, 3,9 Гц, 1H), 7,65-7,56 (m, 1H), 7,54-7,42 (m, 4H), 6,33 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,90 (t, J=6,6 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,03 (d, J=11,3 Гц, 4H), 3,82-3,74 (m, 4H), 3,48 (dt, J=13,5, 7,0 Гц, 1H), 2,74 (d, J=13,4 Гц, 1H). Основна LCMS Спосіб 5 (ES+) RT 1,79 хв., 565 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад 70



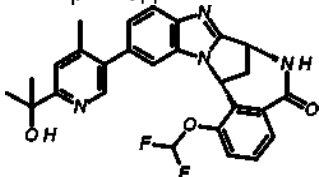
(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-метил-4-(метилсульфоніл)феніл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

(1-бром-4-метансульфоніл-2-метилбензол (483 мг, 1,86 ммоль), біс(пінаcolato)дибор (525 мг, 2,0 ммоль) та ацетат калію (369 мг, 3,7 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (15 мл) та суміш дегазували ретельно азотом. Комплекс дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) та дихлорметану (38 мг, 0,05 ммоль) потім додавали та суміш нагрівали протягом 2,5 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш розділяли між EtOAc (25 мл) та водою (25 мл). Органічний шар пропускали крізь розділювач фаз та випаровували під вакуумом.

Неочищений продукт вводили в реакцію Сузукі з прикладом 11 (350 мг, 0,93 ммоль), тетрафторборатом трициклогексилфосфонію (42 мг, 0,11 ммоль), трис(дибензиліденацетон)-дипаладієм(0) (56 мг, 0,060 ммоль) та K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (592 мг, 2,79 ммоль) в діоксані (5мл) плюс 2 краплі води. Суміш нагрівали в мікрохвильовій печі протягом 18 годин при 110 градусах. Після цього реакційну суміш розділяли між EtOAc (25 мл) та водою (25 мл) та органічний шар пропускали крізь розділювач фаз та випаровували під вакуумом. Одержаний в результаті залишок потім очищали флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-100 % EtOAc в DCM, а потім 1-10 % MeOH в EtOAc) для одержання головним чином чистого продукту (350 мг у вигляді коричневої твердої речовини з чистотою 90 %). Додаткове очищення флеш-хроматографією на гелі діоксиду кремнію 1-10 % MeOH в DCM давало названу сполуку у вигляді не зовсім білого порошку (45 мг, 10 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,15 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,31-8,18 (m, 1H), 7,89 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,87-7,65 (m, 2H), 7,59-7,38 (m, 4H), 7,45 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,36-7,15 (m, 1H), 6,31 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,89 (t, J=6,7 Гц, 1H), 3,49 (dt, J=13,6, 7,1 Гц, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,74 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H). Основна LCMS Спосіб 5 (ES+) RT 1,83 хв., 510 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 71

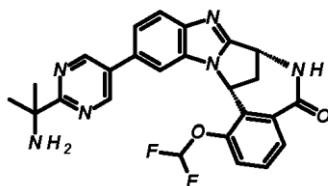


(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[6-(2-гідроксипропан-2-іл)-4-метилпіридин-3-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Проміжну сполуку 113 (650 мг, 0,97 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (6 мл) та обробляли розчином фториду тетрабутиламонію (1M в THF, 2,90 мл, 2,90 ммоль) по краплях та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш випаровували під вакуумом та розділяли між водою та DCM. Органічну фазу випаровували під вакуумом та обробляли 2M HCl (водн.) (20 мл) та THF (5мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі та додавали додаткові 20 мл 2M HCl (водн.). Через ще 18 годин реакційну суміш розводили водою (75 мл), а потім випаровували під вакуумом для видалення летючих речовин. Водну фазу промивали DCM (4 × 50 мл) для видалення домішок, а потім розчин робили основним за допомогою насиченого розчину карбонату натрію та екстрагували в DCM (2 × 75 мл). Об'єднані органічні речовини промивали водою (50 мл), сушили (сульфат натрію), відфільтровували та випаровували під вакуумом. Тверду речовину потім розчиняли в 0,5н HCl (водн.) та сушили сублімацією для одержання названої сполуки у вигляді солі HCl (332 мг, 70 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,20 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (dt, J=8,6, 4,3 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,40-7,32 (m, 1H), 6,37 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,97 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,58-3,43 (m, 1H), 2,78 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,65 (s, 6H). Основна LCMS Спосіб 5 (ES+) RT 1,62 хв., 491 (M+H)<sup>+</sup>

5 Приклад 72

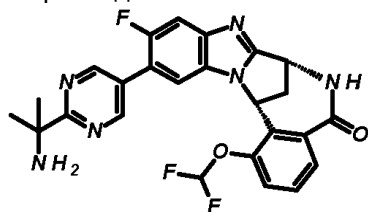


(7R, 14R)-11-[2-(2-амінопропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

10 Проміжну сполуку 115 (154 мг, 0,21 ммоль) розчиняли в розчині 4М НСІ в діоксані (10 мл) та перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Після цього суміш випаровували під вакуумом та розділяли між EtOAc (50 мл) та карбонатом натрію (50 мл), водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл) та об'єднані органічні речовини сушили (крізь розділювач фаз) та випаровували під вакуумом. Неочищену сполуку очищали препаративною

15 обернено-фазовою HPLC для одержання названої сполуки (21 мг, 27 %).  
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,14 (d, J=6,8 Гц, 1H), 9,02 (s, 2H), 8,23 (dd, J=6,0, 3,4 Гц, 1H), 7,80-7,65 (m, 3H), 7,59 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,55-7,41 (m, 2H), 6,36 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,90 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,49 (dt, J=13,9, 7,1 Гц, 1H), 2,75 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,10 (s, 2H), 1,46 (s, 6H). Основна LCMS Спосіб 5 (ES+) RT 1,30 хв., 477,2 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад 73

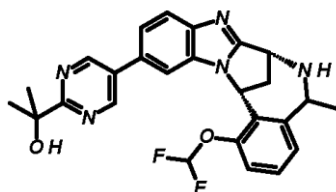


20

(7R, 14R)-11-[2-(2-амінопропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-10-фтор-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

25 Проміжну сполуку 116 розчиняли в суміші діоксану (5 мл) та 4М НСІ в діоксані (5 мл). Суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі перед випаровуванням під вакуумом. Реакційну суміш потім розділяли між EtOAc (25 мл) та 1М НСІ (20мл). Кислотний шар робили основним насиченим розчином карбонату натрію та екстрагували за допомогою DCM (3 × 25мл). Об'єднані органічні шари сушили (розділювач фаз) та випаровували під вакуумом для одержання названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (25 мг, 40 % за дві стадії).  
30 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,16 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,92 (d, J=1,7 Гц, 2H), 8,24 (p, J=4,2 Гц, 1H), 7,71-7,60 (m, 1H), 7,58-7,46 (m, 4H), 6,35 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,92 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,50 (dt, J=13,5, 7,0 Гц, 1H), 2,75 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,15 (s, 2H), 1,48 (s, 6H). Основна LCMS Спосіб 5 (ES+) RT 1,45 хв., 495,2 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад 74



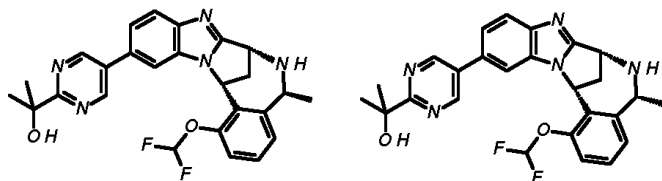
35

2-[5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-метил-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол

40 Проміжну сполуку 119 (150 мг, 0,3991 ммоль), 2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]пропан-2-ол (105 мг, 0,3976 ммоль), карбонат цезію (0,260 г, 0,797 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (18,3 мг, 0,020 ммоль) та тетрафторборат трициклогексилфосфонію (17,8 мг, 0,0479 ммоль) розчиняли в дегазованій суміші 1,4-діоксану (2 мл) та води (0,5 мл). Реакційну суміш нагрівали протягом 3 годин при 105 °С. Суміш охолоджували до кімнатної температурі та додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під

вакуумом. Неочищений продукт очищали препаративною HPLC-LCMS (основні умови; Gr 5-70 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) для одержання 36 мг (19 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. LCMS Спосіб 3 (ES+) RT 1,76 хв., 478,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 75



5

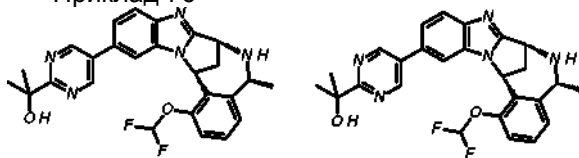
або

2-[5-[(5R або 5S, 7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-метил-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол

10 Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 120 (40 мг, 0,106 ммоль) та 2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]пропан-2-олу згідно зі способом, що включає такі саме процедурні стадії, як описано для прикладу 20, для одержання названої сполуки 24 мг (47 %).

15 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ частини на мільйон 8,91 (s, 2 H), 7,91 (d, 1 H, J=9,2 Гц), 7,46 (m, 2 H), 7,27 (t, 1 H, J=8,3 Гц), 7,15 (m, 2 H), 6,74 (t, 1 H, J=73,8 Гц), 6,29 (d, 1 H, J=7,5 Гц), 4,73 (d, 1 H, J=5,8 Гц), 4,68 (s, 1 H), 3,18 (m, 1 H), 2,90 (q, 1 H, J=6,3 Гц), 2,47 (d, 1 H, J=12,4 Гц), 2,42 (s, 1 H), 1,64 (s, 6 H), 1,41 (d, 3 H, J=6,4 Гц). LCMS Спосіб 3 (ES+) RT 2,36 хв., 478,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 76



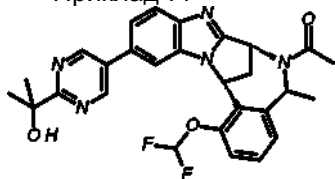
або

20 2-[5-[(5R або 5S, 7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-метил-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол

25 Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 121 (40 мг, 0,106 ммоль) та 2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]пропан-2-олу згідно зі способом, що включає такі саме процедурні стадії, як описано для прикладу 20, для одержання названої сполуки 25 мг (49 %).

30 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ частини на мільйон 8,94 (s, 2 H), 7,87 (d, 1 H, J=8,4 Гц), 7,56 (d, 1 H, J=1,4 Гц), 7,45 (dd, 1 H, J=8,5, 1,7 Гц), 7,23 (t, 1 H, J=8,1 Гц), 7,09 (d, 1 H, J=8,1 Гц), 7,02 (d, 1 H, J=7,6 Гц), 6,77 (t, 1 H, J=73,5 Гц), 6,25 (d, 1 H, J=7,6 Гц), 4,71 (m, 2 H), 4,50 (q, 1 H, J=7,5 Гц), 3,24 (ddd, 1 H, J=13,0, 7,5, 6,0 Гц), 2,61 (d, 1 H, J=12,6 Гц), 2,01 (s, 1 H), 1,65 (s, 6 H), 0,45 (d, 3 H, J=7,4 Гц). LCMS Спосіб 4 (ES+) RT 1,83 хв., 478,2 (M+H)<sup>+</sup>.

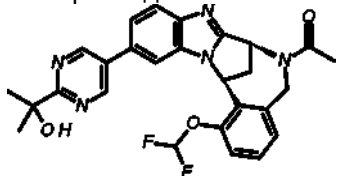
#### Приклад 77



35 1-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-5-метил-5,14-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-6(7H)-іл]етанон

До розчину прикладу 74 (30 мг, 0,063 ммоль) в дихлорметані (0,5 мл) додавали піридин (50 мкл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та оцтовий ангідрид (0,5 мл) додавали по краплях. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Воду та твердий NaHCO<sub>3</sub> додавали та суміш екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання 24 мг (74 %) названої сполуки у вигляді суміші діастереоізомерів. LCMS Спосіб 3 (ES+) RT 3,53 хв. та 3,70 хв., 520,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 78



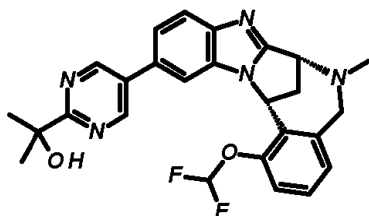
1-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-5,14-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-6(7H)-іл]етанон

До розчину проміжної сполуки 128 1 (300 мг, 0,48 ммоль) в метанолі (7 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (460 мг, 2,42 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Метанол випаровували під вакуумом. Залишок розчиняли в DCM (2 мл). Органічний шар промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (3 × 1 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали препаративною основною обернено-фазовою HPLC-MS для одержання 150 мг (61 %) названої сполуки у вигляді білого порошку.

Основна LCMS Спосіб 3 (ES+) RT 3,71 хв., 506 (M+H)<sup>+</sup>.

Кислотна LCMS Спосіб 4 (ES+) RT 3,88 хв., 506 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 79

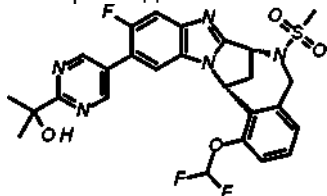


2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

Проміжну сполуку 129 (80 мг, 0,135 ммоль) обробляли згідно з процедурою синтезу, описаною для прикладу 78. Неочищений матеріал очищали препаративною основною обернено-фазовою HPLC-MS, що давало 2,4 мг (4 %) названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

Основна LCMS Спосіб 3 (ES+) RT 3,83 хв., 478,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 80



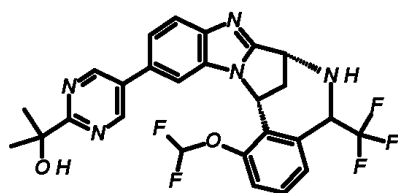
2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

Приклад 16 (14,3 мг, 0,03 ммоль) розчиняли в DCM (0,6 мл). Розчин охолоджували при -60 °C перед наступним додаванням триетиламіну (8,34 мкл, 0,06 ммоль) та розчину метансульфонілхлориду (2,31 мкл, 0,03 ммоль) в DCM (20 мкл). Розчин повільно нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш швидко охолоджували додаванням насиченого водного розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 мл) та розводили DCM (2 мл). Органічний шар промивали послідовно насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 × 1 мл) та насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (2 × 1 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали обернено-фазовою основною препаративною HPLC-MS, що давало 11 мг (66 %) названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

LCMS Спосіб 3 (ES+) RT 4,07 хв., 560,13 (M+H)<sup>+</sup>.

LCMS Спосіб 4 (ES+) RT 4,24 хв., 560,13 (M+H)<sup>+</sup>.

## Приклад 81



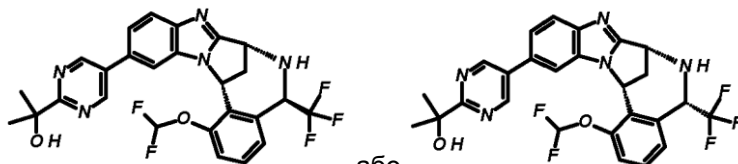
2-(5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-(трифторметил)-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

До розчину проміжної сполуки 130 (7 мг, 0,011 ммоль) в метанолі (0,5 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (10 мг, 0,053 ммоль) та одержану в результаті суспензію перемішували протягом ночі. Реакційну суміш потім розводили дихлорметаном та водним насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Дві фази розділяли та водний шар додатково екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском. Неочищений матеріал очищали препаративною основною обернено-фазовою HPLC-MS, що давало 2,8 мг (49 %) названої сполуки у співвідношенні діастереоізомерів 83/17.

LCMS Спосіб 3 (ES+) RT 4,1 хв., 532,2 (M+H)<sup>+</sup>.

LCMS Спосіб 4 (ES+) RT 2,66 хв., 532,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Приклад 82



або

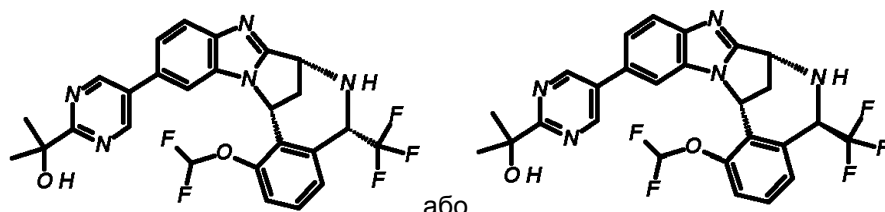
2-(5-[(5R, 7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-(трифторметил)-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

або

2-(5-[(5S, 7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-(трифторметил)-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

До розчину проміжної сполуки 131 (4,8 мг, 0,0074 ммоль) в метанолі (0,5 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (7,1 мг, 0,037 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Метанол випаровували при кімнатній температурі під вакуумом. Неочищений матеріал очищали препаративною основною обернено-фазовою HPLC-MS, що давало 3,9 мг (99 %) названої сполуки у вигляді блідо-жовтої олії. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,72 (m, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,03 (m, 4H), 6,86 (m, 2 H), 6,38 (m, 1 H), 5,32 (m, 1H), 4,61 (m, 1 H), 4,51 (m, 1 H), 3,48 (m, 1 H), 2,83 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 1,62 (m, 6 H). LCMS Спосіб 3 (ES+) RT 2,33 хв., 532,2 (M+H)<sup>+</sup>. LCMS Спосіб 4 (ES+) RT 2,35 хв., 532,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Приклад 83



або

2-(5-[(5R, 7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-(трифторметил)-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

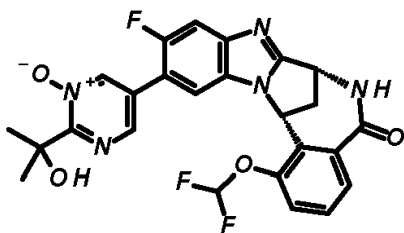
або

2-(5-[(5S, 7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-(трифторметил)-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

До розчину проміжної сполуки 132 (23 мг) в метанолі (1 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (34 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Метанол випаровували при кімнатній температурі під вакуумом. Неочищений матеріал очищали препаративною основною обернено-фазовою HPLC-MS, що давало 15 мг (80 %) названої сполуки у вигляді блідо-жовтої олії.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,8,93 (m, 2 H), 7,97 (m, 1 H), 7,51 (m, 2 H), 7,33 (m, 2 H), 7,23 (m, 1 H), 6,77 (m, 1 H), 6,32 (m, 1 H), 4,91 (m, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 3,39 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 2,67 (m, 1 H), 2,54 (m, 1 H), 1,63 (m, 6 H). LCMS Спосіб 4 (ES+) RT 2,33 хв., 532,2 (M+H)<sup>+</sup>. LCMS Спосіб 3 (ES+) RT 2,59 хв., 532,2 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Приклад 84



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)-1-оксидопіримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

10 До розчину прикладу 1 (10 мг, 0,02 ммоль) в DCM (0,5 мл) додавали м-хлорпербензойну кислоту (57 мг, 0,33 ммоль) та NaHCO<sub>3</sub> (14 мг, 0,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 24 годин. Суміш розводили DCM (1 мл) та промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (1 мл) та розсолем (1 мл), та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали LC-2D MS хроматографією в кислотному режимі (мурашина кислота) для одержання 0,5 мг (5 %) названої сполуки. LCMS Спосіб 4 (ES+) RT 5,30

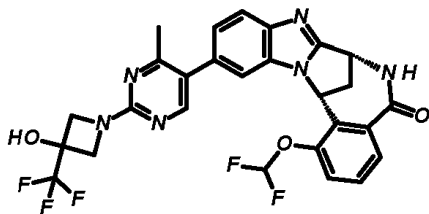
15 хвилин, 512,2 (M+H)<sup>+</sup>. Аналітичний спосіб, який використовували для розділення:

Колонка для напівпрепаративної HPLC: Колонка для препаративної HPLC Sunfire C18 5 мкм 10 × 150 мм

20 Градієнт: від 98 % розчинника А (вода, ацетонітрил, мурашина кислота (95/5/0,5, об./об./об.)) до 90 % розчинника В (ацетонітрил, мурашина кислота (99,3/0,7, об./об.)) за 9 хвилин з витримкою при 90 % В 4 хвилини.

Швидкість потоку: 7 мл/ хв.

Приклад 85

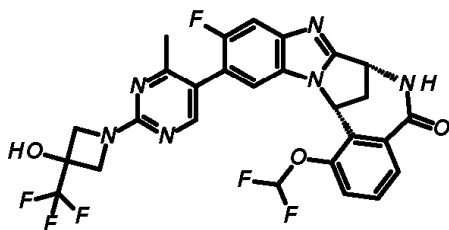


25 (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-{2-[3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-іл]-4-метилпіримідин-5-іл}-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

30 Приклад 11 (350 мг, 0,93 ммоль) та неочищену проміжну сполуку 133 (1,00 г, 2,8 ммоль) розчиняли в діоксані (10 мл) та додавали K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (592 мг, 2,79 ммоль) у воді (1 мл), дегазували та поміщали в атмосферу азоту перед додаванням трис(добензіліденацетон)дипаладію(0) (44 мг, 0,047 ммоль) та тетрафторборату трициклогексилфосфонію (42 мг, 0,11 ммоль). Суміш нагрівали до 105 °C в атмосфері азоту протягом 18 годин. Суміш розділяли між EtOAc та водою (по 50 мл кожного), розділяли та органічну фазу сушили (сульфат магнію), відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією (діоксид кремнію 25 г, 0-15 % градієнт метанолу в дихлорметані) для одержання названої сполуки у вигляді не зовсім білої

35 твердої речовини (240 мг, вихід 45 %). LC/MS Спосіб 3: RT 1,90 хв., m/z 573. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,9,13 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,31-8,13 (m, 2H), 7,89-7,24 (m, 6H), 7,18 (dd, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 6,30 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,88 (t, J=6,7 Гц, 1H), 4,31 (d, J=10,5 Гц, 2H), 4,08 (d, J=10,2 Гц, 2H), 3,48 (dt, J=13,6, 7,0 Гц, 1H), 2,73 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H).

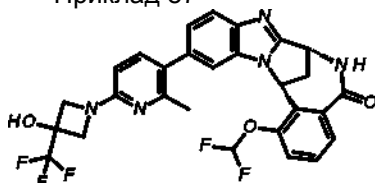
## Приклад 86



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-{2-[3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-іл]-4-метилпіримідин-5-іл}-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он

Названа сполука була одержана з прикладу 10 та проміжної сполуки 133 згідно з процедурою синтезу, описаною для прикладу 85, для одержання не зовсім білої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,44 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,53-7,41 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,16 (br s, 1H), 6,77 (t, J=72,6 Гц, 1H), 6,32 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,52 (d, J=10,1 Гц, 2H), 4,24 (d, J=10,2 Гц, 2H), 3,57-3,40 (m, 1H), 2,87 (d, J=13,3 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H). LCMS; Спосіб 8, RT=2,78 хв., m/z=591,0.

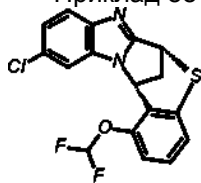
## Приклад 87



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-{6-[3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-іл]-2-метилпіридин-3-іл}-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он

Проміжну сполуку 135 (500 мг, 1,39 ммоль) та приклад 11 (300 мг, 0,80 ммоль) обробляли згідно з процедурою синтезу, описаною для прикладу 86. Після очищення препаративною HPLC названу сполуку була одержана у вигляді білої твердої речовини (30мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,14 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,24 (dd, J=5,9, 3,5 Гц, 1H), 7,76-7,24 (m, 7H), 7,13 (dd, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 6,44 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,29 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,88 (t, J=6,7 Гц, 1H), 4,24 (d, J=9,6 Гц, 2H), 3,98 (d, J=9,6 Гц, 2H), 3,48 (dt, J=13,5, 6,9 Гц, 1H), 2,73 (d, J=13,3 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H). LC/MS Спосіб 3: RT 2,02 хвилин, m/z 572.

## Приклад 88

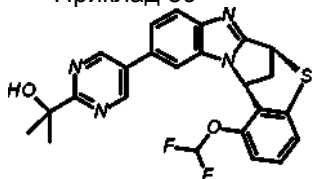


(6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6Н, 12Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензотіазепін

Проміжну сполуку 136 (1,90 г, 3,35 ммоль) розчиняли в сухому THF (20мл), охолоджували до 0 °С в атмосфері азоту та додавали N, N-диізопропілетиламін (0,76 мл, 4,4 ммоль), а потім метансульфонілхлорид (0,31 мл, 4,0 ммоль) та суміш перемішували протягом 1 години, доки аналіз TLC не показав перетворення до мезилату більш швидкого одержання. 21 мас. % розчин етоксиду натрію в етанолі (2,5 мл, 6,7 ммоль) додавали та суміші дозволяли нагрітись до температури навколишнього середовища при перемішуванні протягом ночі. Додаткову порцію розчину етоксиду натрію (2,5 мл) додавали та перемішували протягом ще 48 годин. Суміш концентрували під вакуумом, потім розділяли між дихлорметаном та водним розчином бікарбонату натрію (кожний по 75 мл). Органічну фазу сушили (сульфат натрію), відфільтровували та концентрували під вакуумом. Очищення хроматографією (діоксид кремнію, градієнт ізогексан/DCM 0-100 %, потім 0-10 % етилацетат в DCM) давало названу сполуку у вигляді рожевої твердої речовини (670 мг, вихід 55 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77-7,46 (m, 2H), 7,49 (t, 1H, J<sub>H-F</sub>=73,4 Гц), 7,35 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,31-7,11 (m, 2H), 7,01-6,89 (m, 1H), 6,01 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,97 (d, J=5,0 Гц, 1H), 3,50-3,34 (m, 1H), 2,66 (d, J=12,2 Гц, 1H). LC/MS Спосіб 3: RT 2,16 хвилин, m/z 365/367.



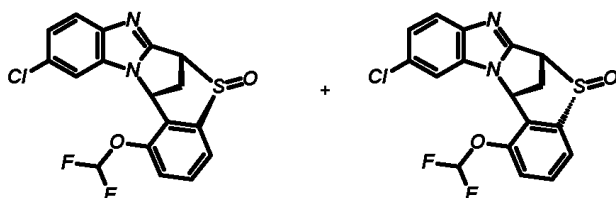
Приклад 89



2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-6Н, 12Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензотіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

Приклад 88 (100 мг, 0,25 ммоль) та трис(добензіліденацетон)дипаладій(0) (13 мг, 0,014 ммоль), тетрафторборат трициклогексилфосфонію (13 мг, 0,033 ммоль) та 2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-5-борної кислоти пінаколовий складний ефір (116 мг, 0,44 ммоль) додавали у пробірку для мікрохвильової печі, додавали діоксан (3 мл), а потім додавали  $K_3PO_4$  (174 мг, 0,82 ммоль), розчинений у воді (300 мкл), та ємність поміщали в атмосферу азоту. Суміш нагрівали до 140 °С в атмосфері азоту в мікрохвильовій печі (3 бар тиску), доки LCMS не показала завершення реакції (зазвичай 1 година). Очищення хроматографією (діоксид кремнію, 0-10 % градієнт метанолу в дихлорметані), а потім додаткова колонкова хроматографія (діоксид кремнію, EtOAc, 0-7 % градієнт метанолу) давало названу сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (105 мг, вихід 82 %).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,07 (s, 2H), 7,82-7,35 (m, 4H), 7,26 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,96 (dd, J=8,1, 4,2 Гц, 2H), 6,08 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,06-4,97 (m, 1H), 3,47 (dt, J=12,2, 5,4 Гц, 1H), 2,71 (d, J=12,3 Гц, 1H), 1,55 (s, 6H). LC/MS Спосіб 3: RT 2,02 хвилин, m/z 467,0.

Приклад 90 та Приклад 91



Приклад 90: (6R, 7R, 12S)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6Н, 12Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензотіазепіну 7-оксид

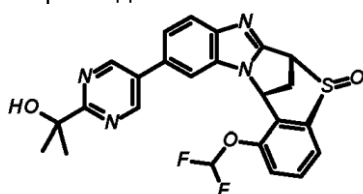
Приклад 91: (6R, 7R, 12S)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6Н, 12Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензотіазепіну 7-оксид

Приклад 88 (1,00 г, 2,741 ммоль) розчиняли в дихлорметані (15 мл), додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (5 мл) та перемішували енергійно, додавали 3-метаклорпероксибензойну кислоту (645 мг, 2,88 ммоль, 77 %) та суміш перемішували протягом 2 годин. Шари розділяли та органічну фазу сушили (сульфат натрію), відфільтровували та концентрували під вакуумом. Очищення хроматографією (діоксид кремнію, дихлорметан 0-5 % метанол) давало названі сполуки. Основний діастереоізомер, приклад 90, елюювали спочатку (771 мг, 74 %), а потім діастереоізомер у меншій кількості, приклад 91 (44 мг, 4 %).

Приклад 90, основний діастереоізомер:  $^1H$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,61 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,54-7,42 (m, 2H), 7,37 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,32-7,15 (m, 2H), 6,77 (dd, J=72,7, 71,8 Гц, 1H), 5,98 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,90 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3,70 (d, J=13,0 Гц, 1H), 3,43 (dt, J=13,1, 5,4 Гц, 1H). LC/MS Спосіб 3: RT 1,93 хвилин, m/z 381,0/383,0.

Приклад 91, діастереоізомер у меншій кількості:  $^1H$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,73-7,60 (m, 2H), 7,47 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,39 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 6,77 (dd, J=72,7, 71,8 Гц, 1H), 5,95 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,08 (d, J=6,3 Гц, 1H), 3,44 (dt, J=13,6, 6,0 Гц, 1H), 2,85 (d, J=13,5 Гц, 1H). LC/MS Спосіб 3: RT 1,80 хвилин, m/z 381,0/383,0.

Приклад 92

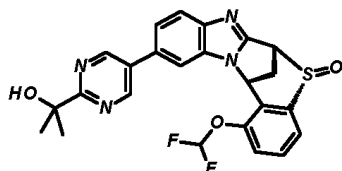


2-{5-[(6R, 7R, 12S)-11-(дифторметокси)-7-оксидо-6Н, 12Н-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензотіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

Приклад 90 (56 мг, 0,147 ммоль) та 2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-5-борної кислоти пінаколовий складний ефір обробляли згідно з процедурою синтезу, описаною для прикладу 89. Колонкова флеш-хроматографія (діоксид кремнію, 0-5 % градієнт метанолу в дихлорметані) давала названу сполуку у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (12 мг, вихід 17 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,98 (s, 2H), 7,79-7,60 (m, 2H), 7,58-7,44 (m, 4H), 7,34 (q, J=4,3 Гц, 1H), 6,10 (d, J=4,7 Гц, 1H), 5,22 (d, J=4,5 Гц, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,51-3,30 (m, 2H), 1,47 (s, 6H). LC/MS Спосіб 3: RT 1,59 хвилин, m/z 483,0

Приклад 93

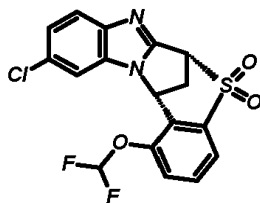


2-{5-[(6R, 7S, 12S)-11-(дифторметокси)-7-оксидо-6H, 12H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензотіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

Приклад 91 (44 мг, 0,15 ммоль) та 2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-5-борної кислоти пінаколовий складний ефір обробляли згідно з процедурою синтезу, описаною для прикладу 89. Колонкова флеш-хроматографія (діоксид кремнію, 0-5 % градієнт метанолу в дихлорметані) давала названу сполуку у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (15 мг, вихід 27 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,08 (s, 2H), 7,89-7,49 (m, 6H), 7,40-7,23 (m, 1H), 6,08 (d, J=5,5 Гц, 1H), 5,46 (d, J=6,2 Гц, 1H), 5,12 (s, 1H), 3,44 (dt, J=13,6, 6,0 Гц, 1H), 2,93 (d, J=13,8 Гц, 1H), 1,55 (s, 6H). LC/MS Спосіб 3: RT 1,56 хвилин, m/z 483,0.

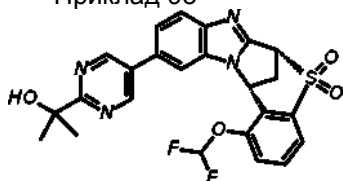
Приклад 93



(6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6H, 12H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензотіазепіну 7,7-діоксид

Приклад 88 (240 мг, 0,66 ммоль) обробляли згідно з процедурою синтезу, описаною для прикладу 90/91 з 2 екв. mCPBA. Названа сполука була одержана після хроматографії у вигляді білої твердої речовини (196 мг, вихід 76 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,75-7,60 (m, 3H), 7,56 (t, 1H, J<sub>H-F</sub>=72,7 Гц), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,41 (dd, J=2,1, 0,5 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 6,12 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,61 (d, J=5,7 Гц, 1H), 3,75 (dt, J=13,6, 5,8 Гц, 1H), 3,52 (d, J=13,6 Гц, 1H). LC/MS Спосіб 3: RT 1,86 хвилин, m/z 397,0/399,0.

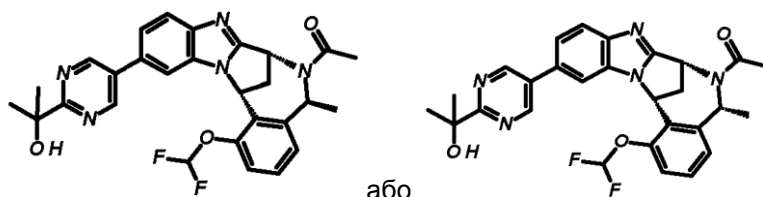
Приклад 95



2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-7,7-діоксидо-6H, 12H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензотіазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

Приклад 94 (198 мг, 0,50 ммоль) та 2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-5-борної кислоти пінаколовий складний ефір обробляли згідно з процедурою синтезу, описаною для прикладу 89, для одержання названої сполуки після хроматографії у вигляді не зовсім білої твердої речовини (90 мг, вихід 36 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,08 (s, 2H), 7,91-7,79 (m, 1H), 7,74-7,58 (m, 5H), 7,54-7,41 (m, 1H), 6,17 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,63 (d, J=5,7 Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,87-3,70 (m, 1H), 3,56 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,55 (s, 6H). LC/MS Спосіб 3: RT 1,72 хвилин, m/z 499,0.

## Приклад 96



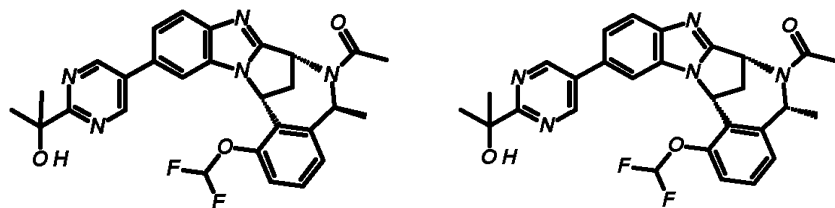
1-[(5R, 7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-5-метил-5,14-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-6(7H)-іл]етанон

5

або  
1-[(5R, 7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-5-метил-5,14-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-6(7H)-іл]етанон

До розчину прикладу 76 (22 мг, 0,046 ммоль) та піридину (5 мкл, 0,06 ммоль) в дихлорметані (0,5 мл), охолоджений при 0 °С, додавали оцтовий ангідрид (460 мкл; 4,6 ммоль). Реакційній суміші дозволяли досягти температури навколишнього середовища та перемішували протягом ночі. Неочищену реакційну суміш виливали у крижану воду (2 мл), перед нейтралізацією твердим  $\text{NaHCO}_3$ . Водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 2 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок поглинали діізопропіловим ефіром та концентрували під вакуумом. Одержану в результаті тверду речовину розчиняли в 1-4 діоксані/воді (суміші 1:1, загальний об'єм 5 мл) перед сублімаційною сушкою для виходу 21 мг (90 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. LCMS Спосіб 3 ( $\text{ES}^+$ ): RT 2,18 хв.,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 520,2$

## Приклад 96



1-[(5R, 7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-5-метил-5,14-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-6(7H)-іл]етанон

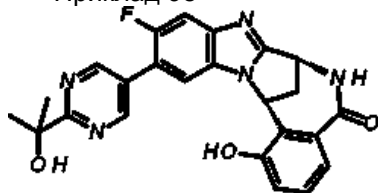
20

або  
1-[(5R, 7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-5-метил-5,14-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-6(7H)-іл]етанон

25

Названа сполука була одержана з прикладу 75 (2,3 мг, 4,8 мкмоль) способом прикладу 96. Неочищений матеріал очищали препаративною основною обернено-фазовою HPLC-MS, що давало 2,1 мг (90 %) названої сполуки у вигляді безбарвної олії. LCMS Спосіб 3 ( $\text{ES}^+$ ): RT 2,20 хв.,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 520,2$ .

## Приклад 98



30

(7R, 14R)-10-фтор-1-гідрокси-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

35

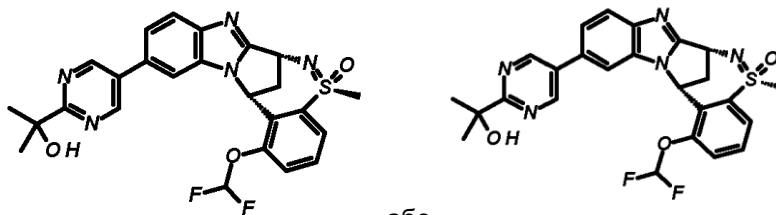
Приклад 1 (300 мг, 0,61 ммоль) розчиняли в сухому тетрагідрофурані (10 мл/ммоль). Розчин охолоджували до 0 °С та додавали біс(триметилсиліл)амід натрію (5 екв., 3,03 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин та протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С та швидко охолоджували водою (5 мл). Тетрагідрофуран випаровували; водний шар доводили до рН 6-7 додаванням 0,1н  $\text{HCl}$  та екстрагували етилацетатом (3 × 10 мл). Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали на гелі діоксиду кремнію (5-10 %  $\text{MeOH}$  в  $\text{DCM}$ ), що давало 85 мг (31 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини.

40

LCMS спосіб 3 ( $\text{ES}^+$ ): RT 1,64 хв.,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446,2$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  частини на мільйон 10,56 (s, 1 H), 8,97 (d,  $J=1,5$  Гц, 2 H), 8,93 (d,  $J=7,0$  Гц, 1 H), 7,79 (dd,  $J_1=8,0$  Гц,  $J_2=1,0$

Гц, 1 H), 7,71 (d, J=7,0 Гц, 1 H), 7,63 (d, J=11,5 Гц, 1 H), 7,20 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,10 (dd, J1=8,0 Гц, J2=1,2 Гц, 1 H), 6,41 (d, J=7,0 Гц, 1 H), 5,14 (s, 1H), 4,87 (t, J=6,9 Гц, 1 H), 3,42 (m, 1 H), 2,68 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 1,56 (s, 6 H).

Приклад 99



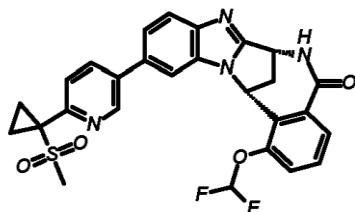
або

2-(5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-метил-5-оксидо-7,14-дигідро-7,14-метано-5λ-4-бензімідазо[2,1-d][1,2,5]бензотіадіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл)пропан-2-ол

До розчину проміжної сполуки 142 (8 мг) в MeOH (5 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонові кислоти (18,6 мг, 0,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Метанол випаровували та залишок поглинали DCM (5 мл). Органічний шар промивали сумішшю насиченого водного розчину бікарбонату натрію та води ~50/50 (3мл). Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали обернено-фазовою препаративною LCMS, що давало 3,7 мг (57 %) названої сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

LCMS спосіб 3 (ES<sup>+</sup>): RT 2,02 хвилин, [M+H]<sup>+</sup>= 512,1. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 9,04 (s, 2 H), 7,99 (d, J=8,7 Гц, 1 H), 7,94 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,84 (dd, J1=6,4 Гц, J2=2,4 Гц, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,69 (d, J=6,4 Гц, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,36 (t, J=72,6 Гц, 1 H), 6,87 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 5,34 (d, J=5,1 Гц, 2 H), 3,61 (m, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 2,95 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 1,65 (s, 6 H).

Приклад 100

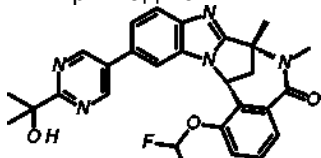


(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-{6-[1-(метилсульфоніл)циклопропіл]піридин-3-іл}-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Приклад 11 (30 мг, 0,08 ммоль), біс(пінаcolato)дибор (25 мг, 0,096 ммоль), ацетат калію (24 мг, 0,24 ммоль), тетрафторборат трициклогексилфосфонію (7 мг, 0,019 ммоль) та трис(дibenзоліліденацетон)дипаладій(0) (7мг, 0,008 ммоль) змішували в дегазованому діоксані (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 24 годин. Проміжну сполуку 143 (29 мг, 0,08 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (4 мг, 0,006 ммоль), карбонат цезію (52 мг, 0,16 ммоль) та воду (0,11 мл) додавали та реакційну суміш перемішували при 95 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом та неочищений матеріал очищали обернено-фазовою основною препаративною LCMS, що давало 8 мг (19 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. LCMS спосіб 3 (ES<sup>+</sup>): RT 1,19 хв., [M+H]<sup>+</sup>= 537,1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,90 (s, 1 H), 8,36 (dd, J=7,0, 1,3 Гц, 1 H), 8,23 (dd, J=8,2, 1,7 Гц, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,88 (m, 3 H), 7,55 (m, 2 H), 7,35 (t, J=72,8 Гц, 1 H), 6,74 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 5,27 (d, J=6,7 Гц, 1 H), 3,67 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 3,01 (d, J=13,6 Гц, 1 H), 1,87 (s, 2 H), 1,58 (m, 2 H).

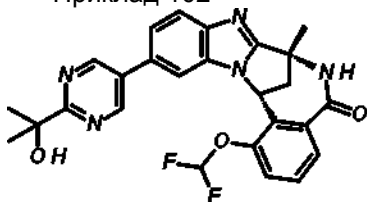
Приклад 101



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6,7-диметил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Проміжну сполуку 149 (55 мг, 0,14 ммоль), 2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-5-борної кислоти пінаколовий складний ефір (75 мг, 0,27 ммоль), тетрафторборат трициклогексилфосфонію (12 мг, 0,033 ммоль), трис(дибензолілденацетон)дипаладій(0) (12 мг, 0,014 ммоль), трифосфат калію (60 мг, 0,27 ммоль) та воду (0,22 мл) змішували в дегазованому 1,4-діоксані (2,2 мл). Реакційну суміш перемішували при 130 °C в атмосфері азоту протягом 3 годин. Неочищену реакційну суміш частково концентрували та очищали на гелі діоксиду кремнію (гептан: EtOAc 75-100 %), що давало 63 мг (93 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. LCMS Спосіб 3 (ES<sup>+</sup>): RT 2,19 хв., [M+H]<sup>+</sup> = 506,2. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,96 (s, 2 H), 8,55 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,93 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,54 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 7,49 (t, J=8,5 Гц, 1 H), 7,35 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 6,90 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 6,23 (d, J=6,0 Гц, 1 H), 4,70 (bs, 1 H), 3,46 (m, 4 H), 3,14 (d, J=13,5 Гц, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 1,68 (s, 6 H).

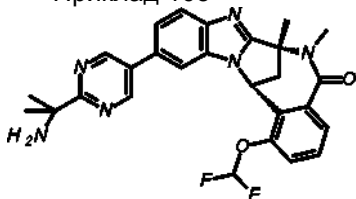
Приклад 102



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-7-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 148 (29 мг, 0,08 ммоль) та 2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-5-борної кислоти пінаколового складного ефіру (41 мг, 0,15 ммоль), дотримуючись процедури, яку використовували для прикладу 101. Неочищений матеріал очищали обернено-фазовою основною препаративною HPLC, що давало 6 мг (13 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. LCMS спосіб 3 (ES<sup>+</sup>): RT 2,05 хвилин, [M+H]<sup>+</sup> = 492. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,95 (s, 2 H), 8,48 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,04 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,66 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 7,55 (t, J=8,3 Гц, 1 H), 7,45 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 6,93 (t, J=7,2,8 Гц, 1 H), 6,52 (d, J=4,3 Гц, 1 H), 3,67 (s, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 3,09 (d, J=13,3 Гц, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 1,68 (s, 6 H).

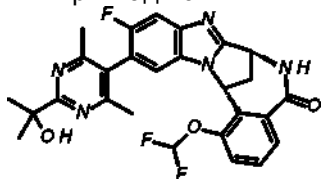
Приклад 103



(7R, 14R)-11-[2-(2-амінопропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-6,7-диметил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

До розчину проміжної сполуки 150 (13 мг, 0,022 ммоль) в DMF (0,5 мл) при 0 °C додавали гідрид натрію (60 % в мінеральній олії) (0,88 мг, 0,022 ммоль) при 0 °C та перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Йодметан (3 мг, 0,022 ммоль) потім додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш очищали обернено-фазовою основною препаративною HPLC-MS для виходу 7 мг (0,012 ммоль, 53 %) білої твердої речовини. Проміжну сполуку додавали в розчин DCM / трифтороцтової кислоти (1:1, 0,25 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години перед додаванням насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub> (1 мл). Водний шар екстрагували за допомогою DCM (2 × 2 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали обернено-фазовою основною препаративною HPLC-MS, що давало 2,2 мг (38 %) названої сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. LCMS спосіб 3 (ES<sup>+</sup>): RT 1,99 хвилин, [M+H]<sup>+</sup> = 505.

Приклад 104

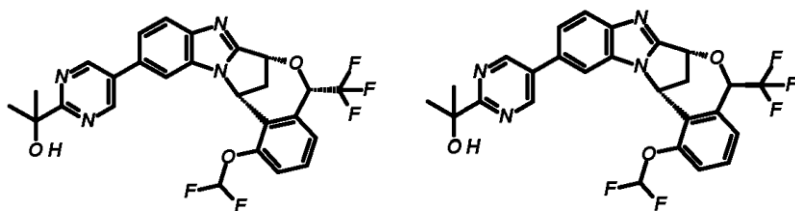


(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)-4,6-диметилпіримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Приклад 1 (25 мг, 0,052 ммоль) розчиняли в суміші 1:1 TFA/MeCN (0,53 мл) в 4 мл скляній ємності.  $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbpy})]\text{PF}_6$  (1,175 мг, 0,00105 ммоль, Aldrich) та трет-бутилпероксиацетат (41,5 мг, 0,16 ммоль, 50 % розчин у вайт-спіриті, 3,0 екв., Aldrich) потім додавали. Суміш дегазували аргоном протягом 5 хвилин, потім опромінювали випромінюючими синє світло діодами (460 нм видиме світло, OSRAM Oslon SSL 80 royal-blue on Star, 1000 мА, ~1 Вт), доки аналіз UPLC-MS не показав повну витрату початкового матеріалу (12 годин). Розчинники видаляли випарюванням для одержання помаранчевої олії. Очищення обернено-фазовою препаративною хроматографією (кислотний режим, градієнт з 30 % MeCN в 0,1 % TFA у воді до 95 % MeCN) давало названу сполуку у вигляді безбарвної олії (5,8 мг, вихід 21 %).

LCMS спосіб 4 (ES+): RT: 2,41 хв.,  $[\text{M}+\text{H}]^+= 524,2$ . LCMS Спосіб 3 (ES+): RT: 2,21 хв.,  $[\text{M}+\text{H}]^+= 524,2$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8,26 (t, J=4,7 Гц, 1 H), 7,52 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 7,42 (m, 3 H), 7,05 (dd, J=73,6, 72,1 Гц, 1 H), 6,43 (d, J=7,1 Гц, 1 H), 4,97 (d, J=6,7 Гц, 2 H), 3,54 (s, 1 H), 3,49 (m, 1 H), 2,80 (d, J=13,6 Гц, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 1,59 (s, 6 H).

Приклад 105 та Приклад 106



та  
2-(5-[(5R, 7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-(трифторметил)-5,14-дигідро-7Н-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][2,5]бензоксазоцин-11-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол

та  
2-(5-[(5S, 7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-(трифторметил)-5,14-дигідро-7Н-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][2,5]бензоксазоцин-11-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол

Проміжну сполуку 155 (50 мг, 0,091 ммоль) розчиняли в толуолі (1 мл), додавали ціанометилентрибутилфосфоран (100 мкл, 0,1 ммоль). Суспензію перемішували протягом ночі при 100 °С. Додаткову кількість ціанометилентрибутилфосфорану (100 мкл, 0,1 ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100 °С до завершення реакції. Розчинник випаровували та неочищений матеріал розділяли в EtOAc (2 мл) та воду (1 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 1 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтровували та концентрували під пониженим тиском. Залишок очищали обернено-фазовою основною HPLC-MS, а потім обернено-фазовим кислотним HPLC-MS очищенням. Кожний діастереоізомер поглинали EtOAc (1 мл) та нейтралізували насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (1 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 1 мл). Органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтровували та концентрували під пониженим тиском для одержання наступних діастереоізомерів.

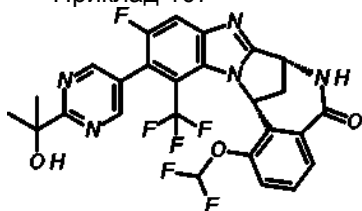
3 мг (6 %) діастереоізомеру А виділяли у вигляді білої твердої речовини. LCMS Спосіб 3 (ES+): RT 2,39 хв., 533 (M+H)+. LCMS Спосіб 4 (ES+): RT 2,54 хв., 533 (M+H)+.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,95 (s, 2 H), 7,91 (m, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,23 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 6,85 (m, 1 H), 6,23 (m, 1 H), 5,60 (d, J=4,4 Гц, 1 H), 5,49 (m, 1 H), 4,70 (m, 1 H), 3,20 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 1,66 (s, 6 H).

9 мг (19 %) діастереоізомеру В виділяли у вигляді не зовсім білої твердої речовини. LCMS Спосіб 3 (ES+): RT 2,59 хв., 533 (M+H)+. LCMS спосіб 4 (ES+): RT 2,76 хв., 533 (M+H)+.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,93 (m, 2 H), 8,02 (m, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,35 (d, J=5,3 Гц, 2 H), 7,29 (m, 1 H), 6,79 (m, 1 H), 6,40 (m, 1 H), 5,71 (m, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 3,84 (m, 1 H), 3,12 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 1,65 (s, 6 H).

Загальна процедура для трифторметилування останньої стадії

До розчину прикладу 1 (600 мг, 1,211 ммоль) у дегазованому ацетонітрилі (1мл) та TFA (1 мл) додавали трифторметансульфонілхлорид (65 мкл, 0,6045 ммоль), а потім  $[\text{Ir}\{\text{DF}(\text{CF}_3)\text{PPY}\}_2(\text{DTBPPY})]\text{PF}_6$  (4,5 мг, 0,0040 ммоль) в атмосфері аргону. Суспензію перемішували протягом ночі в світлі випромінюючих синє світло діодів (460 нм видиме світло, OSRAM Oslon SSL 80 royal-blue on Star, 1000 мА, ~1 Вт). Реакцію проводили в 6 ємностях з 100 мг порціями прикладу 1. Шість неочищених сумішей збирали та розводили EtOAc (10 мл) та промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (2 × 5 мл). Водний шар зворотно екстрагували EtOAc (5 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтровували та концентрували під пониженим тиском. Залишок очищали обернено-фазовою основною LCMS для одержання суміші бажаних ізомерів у вигляді жовтої твердої речовини (218 мг, вихід 33 %).

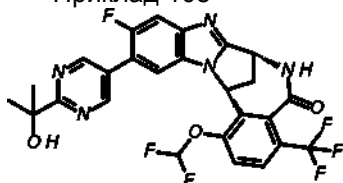
Приклад 107



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-12-(трифторметил)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

1,1 мг (0,5 %) названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини виділяли з вищеописаної суміші діастереоізомерів за допомогою LC-2D MS хроматографії в кислотному режимі (мурашина кислота) Спосіб 14. LCMS Спосіб 15 (ES+) RT 5,82 хв., 564 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,99 (d, J=6,2 Гц, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,10, 1H) 8,06 (d, J=8,06 Гц, 1H), 7,51 (t, J=7,51 Гц, 1H), 7,44 (d, J=7,44 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=73,9, 72,3 Гц, 1H), 6,46 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,92 (t, J=6,3 Гц, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,67 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,54 (s, 6H).

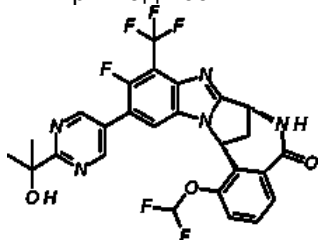
Приклад 108



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-4-(трифторметил)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

77,1 мг (35 %) названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини виділяли з вищеописаної суміші діастереоізомерів за допомогою LC-2D MS хроматографії в кислотному режимі (мурашина кислота) Спосіб 14. LCMS Спосіб 15 (ES+) RT 5,90 хв., 564 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,97 (d, J=1,5 Гц, 2 H), 8,85 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 7,54 (m, 2 H), 6,29 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 5,16 (m, 1 H), 4,90 (t, J=5,8 Гц, 1 H), 3,49 (m, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 1,56 (s, 6 H).

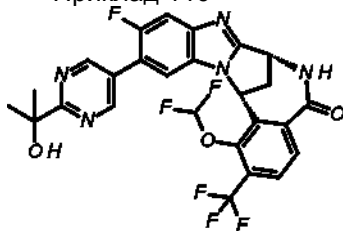
Приклад 109



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-9-(трифторметил)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

16,6 мг (7,6 %) названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини виділяли з вищеописаної суміші діастереоізомерів за допомогою LC-2D MS хроматографії в кислотному режимі (мурашина кислота) Спосіб 14. LCMS Спосіб 15 (ES+) RT 5,95 хв., 564 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,20 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 8,99 (m, 2 H), 8,25 (m, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 7,52 (m, 3 H), 6,42 (m, 1 H), 5,23 (m, 1 H), 4,99 (m, 1 H), 3,53 (d, J=6,7 Гц, 1 H), 2,80 (m, 1H), 1,56 (s, 6 H).

Приклад 110

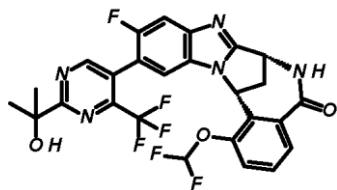


(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-2-(трифторметил)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

28,6 мг (13 %) названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини виділяли з вищеописаної суміші діастереоізомерів за допомогою LC-2D MS хроматографії в кислотному режимі (мурашина кислота) Спосіб 14. LCMS Спосіб 15 (ES+) RT 5,96 хв., 564 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР

(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,42 (m, 1 H), 8,89 (m, 2 H), 8,44 (m, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 6,39 (m, 1 H), 5,17 (m, 1 H), 4,97 (m, 1 H), 3,59 (m, 1 H), 2,87 (m, 1H), 1,55 (s, 6 H).

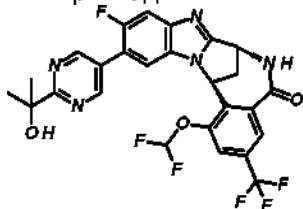
Приклад 111



5 (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)-4-(трифторметил)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

9,8 мг (5 %) названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини виділяли з вищеописаної суміші діастереоізомерів за допомогою LC-2D MS хроматографії в кислотному режиму (мурашина кислота) Спосіб 14. LCMS Спосіб 15 (ES+) RT 5,91 хв., 564 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,19 (m, 1 H), 9,10 (m, 1 H), 8,25 (m, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,49 (m, 4 H), 6,32 (s, 1 H), 5,40 (m, 1 H), 4,92 (m, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 1,60 (s, 6 H)

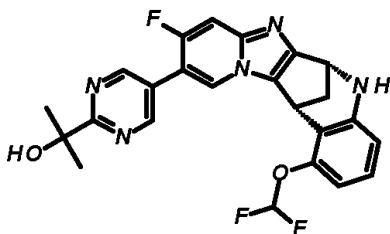
Приклад 112



15 (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-3-(трифторметил)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

9,8 мг (5 %) названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини виділяли з вищеописаної суміші діастереоізомерів за допомогою LC-2D MS хроматографії в кислотному режиму (мурашина кислота) Спосіб 14. LCMS Спосіб 15 (ES+) RT 6,07 хв., 564 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,45 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 8,98 (m, 2 H), 8,52 (m, 1 H), 7,88 (m, 2 H), 7,70 (m, 1 H), 7,57 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 6,42 (m, 1 H), 5,17 (m, 1 H), 4,97 (m, 1 H), 3,52 (m, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 1,56 (s, 6 H).

Приклад 113



25 2-{5-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-3-фтор-7,12-дигідро-6H-6,12-метанопіридо[1',2':1,2]імідазо[4,5-с][1]бензазепін-2-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

До розчину проміжної сполуки 157 (69 мг, 0,12 ммоль) в THF (3 мл) додавали хлорид тетрабутиламонію (0,25 мл, 0,25 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом та залишок розчиняли в EtOAc (30 мл) та органічну фазу промивали водою (2 × 30 мл), розсолем (30 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-20 % MeOH в DCM) та додатково очищали препаративною HPLC-MS для одержання названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (2 мг, 3,6 %).

35 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,97 (s, 2H), 8,38 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,38 (d, J=11,0 Гц, 1H), 6,96 (t, J=74,3 Гц, 1H), 6,88 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,33 (dd, J=13,6, 8,3 Гц, 2H), 4,85-4,72 (m, 2H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,21 (d, J=10,3 Гц, 1H), 1,66 (s, 6H)

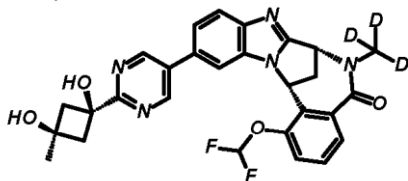
LCMS Спосіб 3 (ES+) 468 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1,94 хвилини.

LCMS Спосіб 4 (ES+) 468 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1,76 хвилини.

40



## Приклад 114



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(цис-1,3-дигідрокси-3-метилциклобутил)піримідин-5-іл]-6-тридейтерометил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

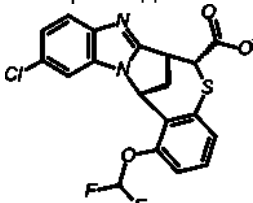
До розчину проміжної сполуки 160 (220 мг, 0,34 ммоль) в THF (3 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1 мл, 1,0M в THF) та реакційну суміш перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш розводили DCM (25 мл) та промивали водою (3 × 25 мл), водну фазу екстрагували за допомогою DCM (3 × 25 мл), об'єднані органічні речовини промивали розсолон та сушили (шляхом пропускання крізь картридж розділювача фаз) та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, градієнтне елювання DCM/MeOH/ 0,88 водним NH<sub>3</sub>: 97,5 %:2,25 %:0,25 % до 87,5 %:11,25 %:1,25 %) для одержання названої сполуки (134 мг, 74 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,08 (s, 2H), 8,28 (dd, J=5,6, 3,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,76 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,69 (t, J=73,6 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 6,32 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,26 (d, J=12 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,53 (dt, J=14,2, 7,3 Гц, 1H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,85 (d, J=13,8 Гц, 1H), 2,42 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1,09 (s, 3H).

LCMS: Спосіб 3 (ES+) 537 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1,53 хвилин.

LCMS: Спосіб 4 (ES+) 537 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1,54 хвилин.

## Приклад 115



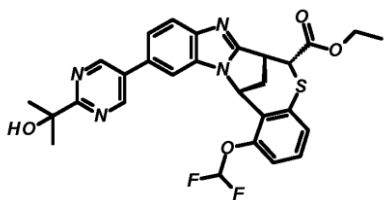
Етил-(7R, 14S)-11-хлор-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][1,5]бензотіазоцин-6-карбоксилат

До розчину проміжної сполуки 188 (1,57 г, 2,87 ммоль) в THF (30 мл) при 0 °C додавали біс(триметилсиліл)амід калію (4,4 мл, 4,4 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. Реакційну суміш швидко охолоджували водою (50 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (4 × 100 мл), об'єднані органічні речовини сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання помаранчевої олії. Очищення колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 11-22 % EtOAc в DCM) та сублімаційна сушка з ацетонітрилу/води давало названу сполуку (607 мг, 47 %) у вигляді помаранчевої твердої речовини.

LCMS: Спосіб 3 (ES+) 451 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,51 хвилин.

LCMS: Спосіб 4 (ES+) 451 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,49 хвилин.

## Приклад 118



Етил-(7R, 14S)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][1,5]бензотіазоцин-6-карбоксилат

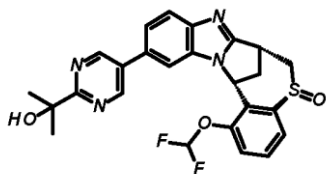
Названа сполука була одержана згідно зі способом, описаним для прикладу 88 з прикладу 115 (200 мг, 0,44 ммоль), трис(добензиліденацетон)паладію(0) (21 мг, 0,022 ммоль), тетрафторборату трициклогексилфосфонію (21 мг, 0,055 ммоль) та 2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-5-борної кислоти піналового складного ефіру (190 мг, 0,72 ммоль) та K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (282 мг, 1,33 ммоль). Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 0-20 % MeOH в DCM) та додатково очищали препаративною HPLC для одержання прикладу 118 (3 мг, 1,2 %) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 118 - Етил-(7R, 14S)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][1,5]бензотіазоцин-6-карбоксилат

LCMS: Спосіб 3 (ES+) 553 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,18 хвилин

LCMS: Спосіб 4 (ES+) 553 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,18 хвилин

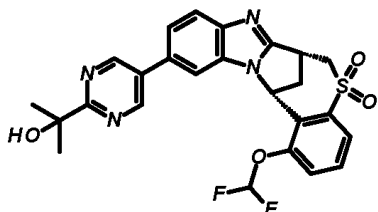
Приклад 119



5 2-(5-[(5R, 7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-оксидо-6,7-дигідро-14Н-7,14-метанобензімідазо[2,1-  
d][1,5]бензотіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол

Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 163 (45 мг, 0,1 ммоль),  
трис(дифензиліденацетон)дипаладію(0) (6 мг, 0,0064 ммоль), тетрафторборату  
трициклогексилфосфонію (6 мг, 0,016 ммоль) та 2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-5-борної  
10 кислоти піналового складного ефіру (43 мг, 0,16 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (64 мг, 0,30 ммоль),  
розчиненого у воді (40 мкл), та 1,4-діоксану (1 мл) способом прикладу 89. Реакційну суміш  
розводили водою (15 мл) та DCM (50 мл), підкислювали до рН 4 оцтовою кислотою, шари  
розділяли та водну фазу екстрагували за допомогою DCM (4 × 15 мл). Об'єднані органічні фази  
сушили (розділювач фаз) та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал потім  
15 розчиняли в DMSO (450 мкл) та воді (50 мкл) та хлорид літію (20 мг, 0,47 ммоль) додавали та  
реакційну суміш нагрівали при 130 °C у герметичній мікрохвильовій ємності протягом 1,5 годин.  
Матеріал очищали препаративною HPLC для одержання названої сполуки (9 мг, 19 %) у вигляді  
білої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,03 (s, 2H), 7,82 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,71-  
7,65 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,48 (t, J=73,2 Гц, 1H), 6,21 (d, J=8,3 Гц, 1H),  
20 5,07 (s, 1H), 4,01 (t, J=6,7 Гц, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,78 (d, J=12,3 Гц, 1H), 3,41-3,30 (m, 1H),  
2,51 (d, J=1,8 Гц, 1H), 1,51 (s, 6H). LCMS: Спосіб 3 (ES+) 497 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1,63 хвилин. LCMS:  
Спосіб 4 (ES+) 497 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1,60 хвилин

Приклад 120

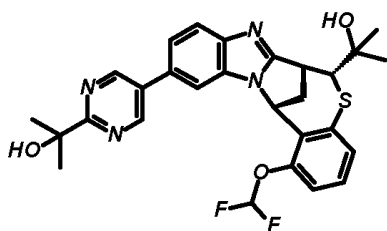


25 2-(5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5,5-діоксидо-6,7-дигідро-14Н-7,14-метанобензімідазо[2,1-  
d][1,5]бензотіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл]пропан-2-ол

Названа сполука может бути одержана з проміжної сполуки 162 та 2-(1-гідрокси-1-  
метилетил)піримідин-5-борної кислоти піналового складного ефіру способом прикладу 89 для  
одержання після очищення колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 80-100 % EtOAc у DCM, а потім  
30 0-10 % MeOH в EtOAc) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Примітка: Складний ефір, як спостерігають, декарбоксилюється при реакційних умовах для  
одержання бажаного продукту. Якщо декарбоксилювання неповне, його можна додатково  
полегшити гідролізом складного ефіру в карбонову кислоту, а потім декарбоксилюванням,  
каталізованим кислотою. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,05 (s, 2H), 7,94 (dd, J=6,6, 2,5 Гц, 1H),  
35 7,72 (q, J=8,5 Гц, 2H), 7,63 (t, J=72 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J=1,2 Гц, 2H), 6,34  
(d, J=8,5 Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,37 (dd, J=14,6, 2,0 Гц, 1H), 4,18-3,95 (m, 2H), 3,56-3,43 (m, 1H),  
2,77 (d, J=13,2 Гц, 1H), 1,53 (s, 6H). LCMS: Спосіб 3 (ES+) 513 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1,65 хвилин. LCMS:  
Спосіб 4 (ES+) 513 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1,62 хвилин

Приклад 121



40

2-{5-[(5R, 7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-(2-гідроксипропан-2-іл)-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][1,5]бензотіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

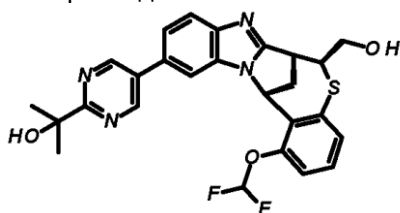
Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 164 (27 мг, 0,062 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (3 мг, 0,0032 ммоль), тетрафторборату трициклогексилфосфонію (2,8 мг, 0,007 ммоль) та 2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-5-борної кислоти пінаколового складного ефіру (27 мг, 0,10 ммоль),  $K_3PO_4$  (40 мг, 0,19 ммоль), суспендованого в суміші води (40 мкл) та 1,4-діоксану (220 мкл), згідно зі способом прикладу 89. Реакційну суміш розділяли між DCM (10 мл) та насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10 мл), шари розділяли та водну фазу екстрагували за допомогою DCM (3 × 10 мл). Об'єднані органічні фази сушили (розділювач фаз) та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали препаративною HPLC-MS для одержання названої сполуки (2 мг, 6 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

$^1H$ -ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,96 (s, 2H), 7,80 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=8,9, 1,8 Гц, 2H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,15 (t, J=73,0 Гц, 1H), 6,40 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,36 (d, J=7,4 Гц, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,51 (dt, J=12,4, 7,8 Гц, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,32 (d, J=12,9 Гц, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

LCMS: Спосіб 3 (ES+) 539 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,07 хвилин.

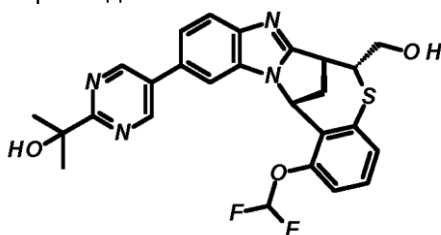
LCMS: Спосіб 4 (ES+) 539 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1,99 хвилин.

Приклад 122



2-{5-[(6S, 7R, 14S)-1-(дифторметокси)-6-(гідроксиметил)-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][1,5]бензотіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

Приклад 123



2-{5-[(6R, 7R, 14S)-1-(дифторметокси)-6-(гідроксиметил)-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][1,5]бензотіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

Проміжну сполуку 165 (30 мг, 0,07 ммоль), 2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-5-борної кислоти пінаколовий складний ефір (33 мг, 0,12 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (4 мг, 0,01 ммоль), тетрафторборат трициклогексилфосфонію (4 мг, 0,01 ммоль) та 1,4-діоксан (0,25 мл) додавали в пробірку для мікрохвильової печі, дегазували, потім додавали  $K_3PO_4$  (50 мг, 0,23 ммоль), розчинений у воді (40 мкл), суміш дегазували та потім нагрівали при 130 °C в атмосфері азоту в мікрохвильовій печі протягом 2 годин. Реакційну суміш розділяли між водою (10 мл) та DCM (10 мл), шари розділяли та водну фазу екстрагували за допомогою DCM (3 × 10 мл). Об'єднані органічні фази сушили (розділювач фаз) та концентрували під вакуумом. Очищення колонковою хроматографією ( $SiO_2$ , 50-100 % EtOAc в гексані, а потім 0-20 % MeOH в EtOAc) давало приклад 122 (7 мг, 19 %) у вигляді білої твердої речовини та приклад 123 (3 мг, 8 %) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 122: 2-{5-[(6S, 7R, 14S)-1-(дифторметокси)-6-(гідроксиметил)-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][1,5]бензотіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

$^1H$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,00 (s, 2H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,50 (t, J=73,6 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,27-7,19 (m, 3H), 6,23 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,29-5,22 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,01 (dd, J=7,6, 4,6 Гц, 1H), 3,81 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,45 (dt, J=9,7, 5,4 Гц, 1H), 3,26-3,13 (m, 1H), 2,53 (d, J=9,6 Гц, 1H), 1,52 (s, 6H).

LCMS: Спосіб 3 (ES+) 511 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1,81 хвилин.

LCMS: Спосіб 4 (ES+) 511 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1,75 хвилин.

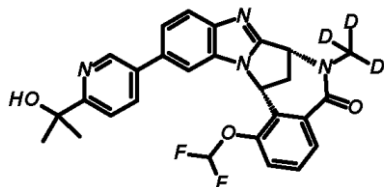
Приклад 123: 2-{5-[(6R, 7R, 14S)-1-(дифторметокси)-6-(гідроксиметил)-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо[2,1-d][1,5]бензотіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ол

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,99 (s, 2H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,50 (t, J=73,5 Гц, 1H) 7,38 (s, 1H), 7,26 (d, J=4,2 Гц, 3H), 6,26 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,01 (d, J=6,5 Гц, 1H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,87-3,71 (m, 1H), 3,66-3,51 (m, 1H), 3,53-3,39 (m, 1H), 2,35 (d, J=13,2 Гц, 1H), 1,52 (s, 6H).

LCMS: Спосіб 3 (ES+) 511 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1,84 хвилини.

LCMS: Спосіб 4 (ES+) 511 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1,77 хвилини.

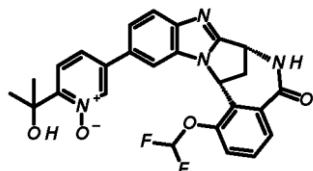
Приклад 124



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-тридейтерометил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Проміжну сполуку 166 (750 мг, 1,37 ммоль) розчиняли в безводному тетрагідрофурані (20 мл) та охолоджували до -78 °С в атмосфері азоту. Біс(триметилсиліл)амід калію (1,50 мл, 1,50 ммоль, 1 моль/л) додавали по краплях при -78 °С та перемішували протягом 30 хвилин перед додаванням йодтридейтерометану (0,13 мл, 2,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при нагріванні до кімнатної температури. 2М НСІ (водн.) (10 мл) додавали та суміш перемішували протягом 2 годин для видалення триметилсилільної захисної групи. Суміш обробляли 2М NaOH (15 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл). Органічний шар сушили (сульфат натрію), відфільтровували та концентрували під вакуумом. Очищення хроматографією (діоксид кремнію, 0-10 % MeOH в дихлорметані) давало названу сполуку у вигляді білої твердої речовини після сушки під вакуумом (500 мг, вихід 74 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,74 (dd, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,34-8,20 (m, 1H), 7,99 (dd, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,80-7,68 (m, 3H), 7,67 (t, 1H, J<sub>H-F</sub> 75 Гц), 7,60-7,46 (m, 3H), 6,29 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,24 (d, J=6,9 Гц, 2H), 3,52 (dt, J=14,1, 7,2 Гц, 1H), 2,83 (d, J=13,8 Гц, 1H), 1,48 (s, 6H). LC/MS Спосіб 3: RT 1,77 хвилини, m/z 494.

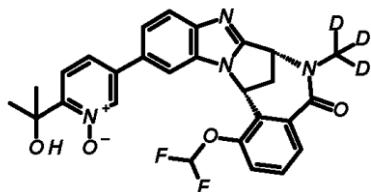
Приклад 125



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[6-(2-гідроксипропан-2-іл)-1-оксидопіридин-3-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Проміжну сполуку 166 (240 мг, 0,437 ммоль) розчиняли в THF (20 мл) та 2 мл 2М водної НСІ додавали та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. LCMS показала повне видалення TMS-групи. Суміш розділяли між DCM та насиченим водним розчином карбонату натрію та концентрували під вакуумом. Залишок повторно розчиняли в DCM (10 мл) та додавали mCPBA (103 мг, 0,46 ммоль) та суміш перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш промивали 2М гідроксидом натрію (10 мл) та органічний шар концентрували під вакуумом. Залишкову тверду речовину очищали хроматографією (діоксид кремнію 10 г, 0-15 % MeOH в DCM градієнт) для одержання названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (100 мг, вихід 46 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,14 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,54 (t, J=1,1 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,1, 3,3 Гц, 1H), 7,77-7,68 (m, 4H), 7,66 (t, 1H, J<sub>H-F</sub> 73,5 Гц) 7,56-7,45 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,36 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,89 (m, 1H) 3,49 (dt, J=13,7, 7,0 Гц, 1H), 2,75 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,61 (s, 6H). LC/MS Спосіб 3: RT 1,57 хвилини, m/z 493.

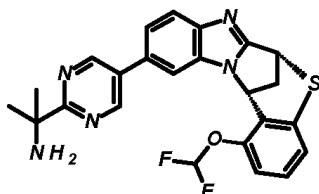
Приклад 126



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[6-(2-гідроксипропан-2-іл)-1-оксидопіридин-3-іл]-6-тридейтерометил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Приклад 124 (276 мг, 0,56 ммоль) розчиняли в дихлорметані (15 мл) та 3-хлорпероксибензойну кислоту (1,05 екв., 0,59 ммоль, 77 %) додавали та суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Суміш потім розводили дихлорметаном (50 мл), промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл), та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією (діоксид кремнію, 0-15 % градієнт метанолу в дихлорметані). Продукційні фракції концентрували під вакуумом та залишки сушили сублімацією з ацетонітрилу/води для одержання названої сполуки у вигляді білої твердої речовини, (165 мг, вихід 58 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,54 (t,  $J=1,1$  Гц, 1H), 8,34-8,18 (m, 1H), 7,97-7,34 (m, 8H), 6,99 (s, 1H), 6,30 (d,  $J=7,1$  Гц, 1H), 5,25 (d,  $J=7,1$  Гц, 1H), 3,52 (dt,  $J=14,2$ , 7,3 Гц, 1H), 2,83 (d,  $J=13,8$  Гц, 1H), 1,61 (s, 6H). LC/MS Спосіб 3: RT 1,67 хвилин, m/z 510.

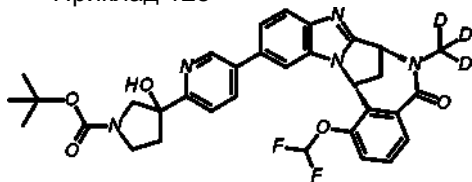
Приклад 127



2-(5-((6R, 12R)-11-(дифторметокси)-6H, 12H-6,12-метанобензімідазо[2,1-c][1,4]бензотіазепін-2-іл)піримідин-2-іл)пропан-2-амін, дигідрохлоридна сіль

Проміжну сполуку 114 (300 мг, 0,95 ммоль), комплекс дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) та дихлорметану (0,05 екв., 0,0474 ммоль), ацетат калію (4 екв., 3,80 ммоль) та біс(пінаcolato)дйбор (292 мг, 1,14 ммоль) розчиняли в сухому діоксані (10 мл) та суміш нагрівали до кипіння протягом 2 годин. Суміш розділяли між дихлорметаном та водою та органічний шар концентрували під вакуумом для одержання неочищеного боронату. Проміжну сполуку розчиняли в 1,4-діоксані (2,5 мл) та додавали в пробірку для мікрохвильової печі, що містить приклад 88 (300 мг, 0,822 ммоль), трис(добензіліденацетон)-дипаладій(0) (39 мг, 0,041 ммоль), тетрафторборат трициклогексилфосфонію (38 мг, 0,1 ммоль) та розчин фосфату калію (523 мг, 2,47 ммоль) у воді (0,5 мл). Суміш дегазували та повторно заповнювали азотом двічі потім нагрівали до 140 °C у мікрохвильовій печі протягом 2 годин. Після охолодження суміш розділяли між дихлорметаном (50 мл) та водою (50 мл) та органічний шар сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією (діоксид кремнію, 0-100 % градієнт  $\text{EtOAc}$  в  $\text{DCM}$ ) для одержання захищеного BOC аміну названої сполуки у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в 1,4-діоксані (2 мл) та 4,0M  $\text{HCl}$  в 1,4-діоксані (10 мл) додавали та суміш перемішували протягом 2 годин. Розчинник видаляли під вакуумом та залишок розділяли між  $\text{DCM}$  та водою. Водний шар промивали  $\text{DCM}$  (5 мл) та водну фазу сушили сублімацією для одержання названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини, (330 мг, вихід 75 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,20 (s, 2H), 8,89-8,54 (br m, 3H,  $\text{R-NH}_3^+$ ), 7,95-7,66 (m, 3H), 7,58 (dt,  $J_{\text{H-F}}=75$  Гц, 1,8 Гц, 1H), 7,39-7,21 (m, 1H), 6,98 (dd,  $J=8,1$ , 2,6 Гц, 2H), 6,14 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 5,11 (d,  $J=5,0$  Гц, 1H), 3,55-3,43 (m, 1H), 2,73 (d,  $J=12,3$  Гц, 1H), 1,71 (s, 6H). LC/MS Спосіб 3: RT 1,62 хвилин, m/z 466.

Приклад 128

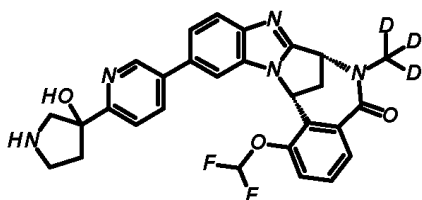


Трет-бутил-3-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-тридейтерометил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піридин-2-іл}-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилат

У суміш проміжної сполуки 159 (200 мг, 0,41 ммоль), трис(добензіліденацетон)дипаладій(0) (19 мг, 0,021 ммоль), тетрафторборату трициклогексилфосфонію (16 мг, 0,041 ммоль) та проміжної сполуки 167 (170 мг, 0,50 ммоль) в 1,4-діоксані (1,5 мл) додавали розчин трьохосновного фосфату калію (271 мг, 1,24 ммоль) у воді (0,15 мл). Реакційну суміш нагрівали при 110 °C в мікрохвильовій печі протягом 3 годин, охолоджували, розділяли між  $\text{EtOAc}$  (100 мл) та водою (100 мл) та органічний шар сушили (сульфат натрію), відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією (діоксид кремнію, 100 %  $\text{EtOAc}$ , потім градієнтом до 7 %  $\text{MeOH}$  в  $\text{EtOAc}$ ) для одержання названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (128 мг, вихід 50 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,79 (s, 1H), 8,27 (dd,

J=5,8, 3,6 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,85-7,68 (m, 3H), 7,67 (t,  $J_{H-F}=73,4$  Гц, 1H), 7,60-7,45 (m, 3H), 6,30 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,24 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,72 (t, J=10,6 Гц, 1H), 3,64-3,38 (m, 2H), 2,83 (d, J=13,7 Гц, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,40 (9H, s), 1,33-1,06 (m, 2H). LC/MS спосіб 3: RT 2,18 хвилин, m/z 621.

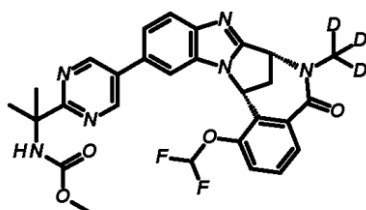
5 Приклад 129



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[6-(3-гідроксипіролідін-3-іл)піридин-3-іл]-6-тридейтерометил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он, дигідрохлоридна сіль

10 Приклад 128 (120 мг, 0,193 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (5 мл) та 4M HCl в 1,4-діоксані (5 мл) додавали та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після видалення розчинника під вакуумом залишок обробляли діетиловим ефіром (5 мл) та ізогексанами (5 мл). Одержану в результаті тверду речовину відфільтровували, промивали діетиловим ефіром (10 мл) та сушили під високим вакуумом протягом 1 години для одержання названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (88 мг, 72 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,56 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,88-8,76 (m, 1H), 8,28 (dd, J=6,0, 3,4 Гц, 1H), 8,21-8,04 (m, 1H), 7,98-7,32 (m, 4H), 7,68 (t,  $J_{H-F}=73,5$  Гц, 1H), 6,34 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,31 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,76-3,27 (m, 4H), 2,87 (d, J=13,8 Гц, 1H), 2,40 (t, J=11,1 Гц, 1H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 1H). LC/MS Спосіб 3: RT 1,32 хвилин, m/z 521.

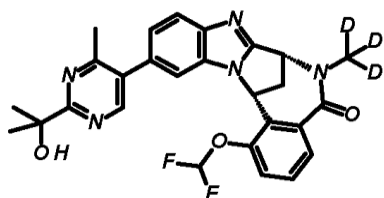
20 Приклад 130



Метил-(2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-тридейтерометил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-іл)карбамат

25 Проміжну сполуку 168 (226 мг, 0,826 ммоль) та проміжну сполуку 159 (200 мг, 0,4130 ммоль) поєднували згідно зі способом прикладу 128. Очищення хроматографією (діоксид кремнію, 0-10 % MeOH в DCM) та сушка сублімацією залишку давали названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (197 мг, вихід 87 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,01 (s, 2H), 8,37-8,19 (m, 1H), 7,81-7,71 (m, 2H), 7,68 (dd,  $J_{H-F}=72,6, 73,8$  Гц, 1H), 7,62 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, J=4,9 Гц, 2H), 6,31 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,25 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,84 (d, J=13,8 Гц, 1H), 1,61 (s, 6H). LC/MS Спосіб 3: RT 1,95 хвилин, m/z 552.

30 Приклад 131

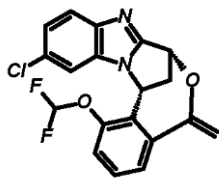


(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)-4-метилпіримідин-5-іл]-6-тридейтеро-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

35 Названа сполука була синтезована з проміжної сполуки 110 (400 мг, 1,018 ммоль) та проміжної сполуки 62 (1,2 еквіваленти) згідно зі способом, описаним для прикладу 128. Очищенням колонковою хроматографією (діоксид кремнію, DCM/EtOAc градієнт) давало бажаний продукт у вигляді білої твердої речовини.

40  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,59 (s, 1H), 8,28 (dt, J=8,3, 4,2 Гц, 1H), 7,86-7,24 (m, 6H), 6,27 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,25 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,06 (s, 1H), 3,61-3,40 (m, 1H), 2,83 (d, J=13,8 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). LC/MS: Спосіб 3 ESI MH $^+$ 509, час витримки 1,85 хвилин.

## Приклад 132

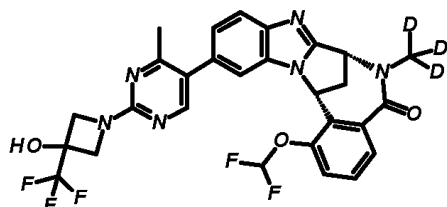


(7R, 14R)-11-хлор-1-(дифторметокси)-5-метиліден-5,14-дигідро-7Н-7,14-метанобензімідазо[2.1-*d*][2,5]бензоксазоцин

Проміжну сполуку 169 (37,0 мг, 0,08 ммоль) розчиняли в THF (2 мл) та гідрид натрію (20,0 мг, 0,83 ммоль) додавали при 0 °С та суміш перемішували протягом 1 години. Воду додавали для швидкого охолодження реакційної суміші та суміш розділяли між водою та DCM (2 × 10 мл). Органічні речовини об'єднували, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали препаративною HPLC-MS для одержання О-алкільного продукту (3,5 мг, 12 %).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,78-7,65 (m, 2H), 7,53-7,14 (m, 5H), 6,19 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,68 (d, J=4,1 Гц, 1H), 4,73 (dd, J=13,8, 0,9 Гц, 2H), 3,27-3,13 (m, 1H), 2,79 (d, J=13,7 Гц, 1H). LC/MS: Спосіб 3 ESI MH<sup>+</sup>375, час витримки 2,36 хвилин.

## Приклад 133

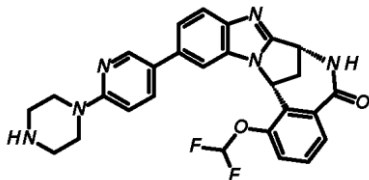


(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-{2-[3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-іл]-4-метилпіримідин-5-іл}-6-тридейтеро-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он

Суміш проміжної сполуки 133 (600 мг, 0,84 ммоль), проміжної сполуки 110 (314 мг, 0,80 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (594 мг, 2,80 ммоль), тетрафторборату трициклогексилфосфонію (37 мг, 0,1 ммоль) та трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (90 мг, 0,1 ммоль) суспендували в суміші 1,4-діоксану (5 мл) та води (0,4 мл). Суміш дегазували та продували N<sub>2</sub> перед нагріванням в мікрохвильовій печі при 140 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш швидко охолоджували водою та екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 10 мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (0-10 % MeOH в DCM) для одержання названої сполуки (200 мг, 42 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,28 (dd, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80-7,31 (m, 6H), 7,20 (dd, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 6,25 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,24 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,31 (d, J=10,1 Гц, 2H), 4,09 (d, J=10,1 Гц, 2H), 3,52 (dt, J=14,1, 7,3 Гц, 1H), 2,82 (d, J=13,7 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H).

LC/MS: Спосіб 3 ESI MH<sup>+</sup>590, час витримки 1,97 хвилин.

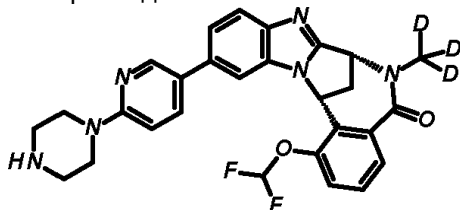
## Приклад 134



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[6-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он Суміш 1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-піридил]піперазину (277 мг, 0,96 ммоль), прикладу 11 (300 мг, 0,79 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (600 мг, 2,83 ммоль), тетрафторборату трициклогексилфосфонію (37 мг, 0,1 ммоль) суспендували в суміші 1,4-діоксану (3 мл) та води (0,3 мл). Суміш дегазували та продували N<sub>2</sub> перед додаванням трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (75 мг, 0,08 ммоль). Суміш дегазували протягом 10 хвилин перед нагріванням в мікрохвильовій печі при 105 °С протягом 1 години. Реакційну суміш швидко охолоджували водою та екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 10 мл). Водну фазу робили основною насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> та екстрагували за допомогою DCM (3 × 10 мл). Органічні речовини об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали

колонковою хроматографією (0-30 % MeOH в DCM) для одержання названої сполуки (57 мг, 14 %). HCl сіль одержували додаванням 2 еквівалентів HCl, а потім сушили сублімацією. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, оксид дейтерію) δ 8,13 (dd, J=12, 2,3 Гц, 1H), 8,06 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,85 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,48-7,27 (m, 3H), 7,00 (d, J=9,4 Гц, 2H), 6,54 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,17 (d, J=6,6 Гц, 1H), 3,82 (t, J=5,4 Гц, 4H), 3,56-3,34 (m, 5H), 2,90 (d, J=13,8 Гц, 1H). LC/MS: Спосіб 3 ESI MH<sup>+</sup>503, час витримки 1,41 хвилини.

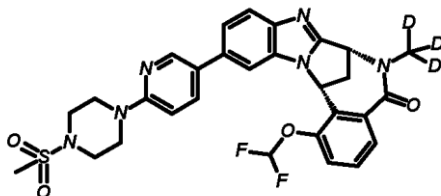
Приклад 135



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-тридейтеро-метил-11-[6-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Суміш 1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-піридил]піперазину (277 мг, 0,96 ммоль), проміжної сполуки 110 (300 мг, 0,80 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (600 мг, 2,83 ммоль), тетрафторборату трициклогексилфосфонію (37,0 мг, 0,1 ммоль) суспендували в суміші 1,4-діоксану (3 мл) та води (0,3 мл). Суміш дегазували та продували N<sub>2</sub> перед додаванням трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (75 мг, 0,08 ммоль). Суміш дегазували протягом 10 хв. перед нагріванням в мікрохвильовій печі при 105 °C протягом 1 години. Реакційну суміш швидко охолоджували насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> та екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 10 мл). Об'єднані органічні фази підкислювали водною HCl (2N), екстрагували водою (3 × 10 мл), та водну фазу нейтралізували розчином NaOH (10 %) та екстрагували за допомогою DCM (3 × 10 мл). Органічні речовини об'єднували, сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання названої сполуки (170 мг, 43 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,38 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,33-8,22 (m, 1H), 7,94-7,36 (m, 7H), 6,88 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,27 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,21 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,60-3,39 (m, 5H), 2,88-2,68 (m, 5H). LC/MS: Спосіб 3 ESI MH<sup>+</sup>520, час витримки 1,45 хвилини.

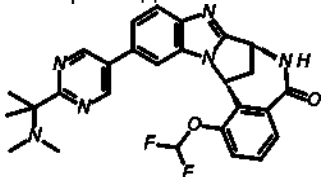
Приклад 136



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-тридейтерометил-11-[6-[4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Приклад 135 (80 мг, 0,15 ммоль) розчиняли в DCM (5 мл) та N, N-діізопропілетиламін (55 мкл, 0,31 ммоль) додавали в суміш при 0 °C. Суміш перемішували протягом 5 хвилин перед додаванням метансульфонілхлориду (18 мкл, 0,23 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години перед завершенням реакції. Суміш швидко охолоджували насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl та екстрагували за допомогою DCM (3 × 10 мл). Органічні фази об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали препаративною HPLC-MS для одержання названої сполуки (30 мг, 32 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,27 (dd, J=6,0, 3,5 Гц, 1H), 7,97-7,39 (m, 7H), 7,01 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,27 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,22 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,69 (t, J=5,1 Гц, 4H), 3,50 (dt, J=14,2, 7,3 Гц, 1H), 3,21 (t, J=5,1 Гц, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,81 (d, J=13,8 Гц, 1H). LC/MS: Спосіб 3 ESI MH<sup>+</sup>598, час витримки 1,95 хвилини.

Приклад 137

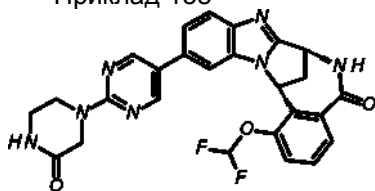


(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-[2-(диметиламіно)пропан-2-іл]піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он



Розчин проміжної сполуки 171 (175 мг, 0,37 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) додавали в суміш проміжної сполуки 170 (120 мг, 0,49 ммоль), комплексу 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) та дихлорметану (16,0 мг, 0,0196 ммоль), трьохосновного фосфату калію (240 мг, 1,11 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) та воді (0,3 мл). Суміш дегазували та продували N<sub>2</sub> перед нагріванням при 110 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш швидко охолоджували насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> та екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 10 мл). Органічні речовини об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (0-40 % MeOH в DCM (1 % Et<sub>3</sub>N)) для одержання названої сполуки (18 мг, 9 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,16 (d, J=6,9 Гц, 1H), 9,05 (s, 2H), 8,23 (dd, J=6,3, 3,1 Гц, 1H), 8,03-7,37 (m, 6H), 6,37 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,90 (t, J=6,7 Гц, 1H), 3,59-3,39 (m, 1H), 2,75 (d, J=13,5 Гц, 1H), 2,13 (s, 6H), 1,51 (s, 6H). LC/MS: Спосіб 3 ESI MH<sup>+</sup>505, час витримки 1,44 хвилини.

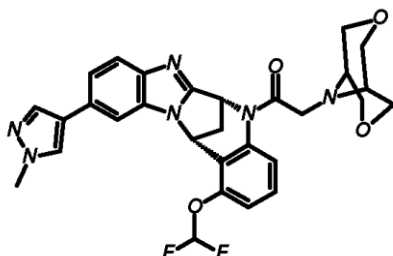
Приклад 138



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(3-оксопіперазин-1-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-б][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Суміш [2-(3-оксопіперазин-1-іл)піримідин-5-іл]борної кислоти (310 мг, 1,40 ммоль), прикладу 11 (350 мг, 0,93 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (592 мг, 2,80 ммоль), тетрафторборату трициклогексилфосфонію (36 мг, 0,1 ммоль) та трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (85 мг, 0,1 ммоль) суспендували в суміші 1,4-діоксану (10 мл) та води (0,5 мл). Суміш дегазували та продували N<sub>2</sub> перед нагріванням на масляній бані при 105 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш швидко охолоджували водою та екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 10 мл), та об'єднані органічні речовини сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та концентрували під вакуумом. Очищення колонковою хроматографією (0 %-10 % MeOH в DCM) давало названу сполуку (130 мг, 27 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,12 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,29-8,16 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,74-7,63 (m, 2H), 7,60 (dd, J=1,8, 0,7 Гц, 1H), 7,55-7,39 (m, 3H), 6,33 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,87 (t, J=6,7 Гц, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,96 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,47 (dt, J=13,5, 6,9 Гц, 2H), 2,73 (d, J=13,3 Гц, 1H). LC/MS: Спосіб 3 ESI MH<sup>+</sup>518, час витримки 1,54 хвилини.

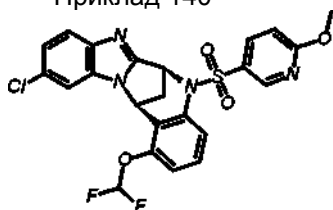
Приклад 139



1-[(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-7(12H)-іл]-2-(3,7-діокса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл)етанон

Названа сполука була одержана з 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу та прикладу одержання 40 згідно зі способом, описаним для прикладу 20, для одержання після очищення препаративною HPLC білої твердої речовини (2 мг, вихід 4 %). LC/MS: Спосіб 3 RT 1,72 хв., [M+H]<sup>+</sup>= 563. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,19 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70-7,55 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,25 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,13 (t, J=73,5 Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,35 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6,14 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,24 (d, J=11,6 Гц, 2H), 4,11 (d, J=11,5 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,86 (dd, J=11,5, 6,7 Гц, 4H), 3,29-3,20 (m, 1H), 2,76-2,62 (m, 3H).

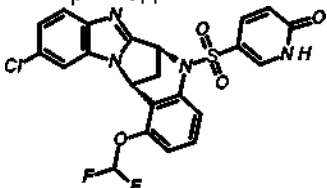
Приклад 140



(6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-7-[(6-метоксипіридин-3-іл)сульфоніл]-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін

До проміжної сполуки 172 (630 мг, 1,050 ммоль) додавали безводний ацетат цезію (2000 мг, 10,41 ммоль), йодид міді (510 мг, 2,62 ммоль) та диметилсульфоксид (1,0 мл). Суміш герметизували та продували 3 рази азотом. Реакційну суміш перемішували протягом 45 хвилин при 160 °С. Реакційну суміш охолоджували при кімнатній температурі, тверду речовину відфільтровували та фільтрат випаровували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою гексану/етилацетату (0-100 %) як елюенту, що давало 133 мг (вихід 25 %) названої сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. LCMS Спосіб 3: RT 2,07 хв.,  $[M+H]^+ = 519$ ,  $\delta$   $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,86 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,39 (dd, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,40 (t, J=73,3 Гц, 1H), 7,27 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,21 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,89 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,28 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6,04 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,54 (d, J=11,9 Гц, 1H).

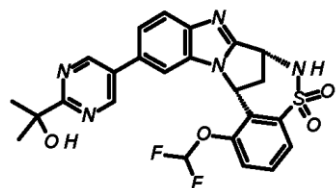
Приклад 141



5-[[[(6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-7(12H)-іл]сульфоніл}піридин-2(1H)-он

До розчину прикладу 140 (120 мг, 0,23 ммоль) в ацетонітрилі (3,4 мл) додавали хлорметилтриметилсилан (0,15 мл, 1,2 ммоль) в ацетонітрилі (3,4 мл) та йодид калію (195 мг, 1,17 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували під пониженням тиском, залишок розводили EtOAc, промивали водою та 10 % водн. розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Об'єднані органічні шари промивали розсолем та відфільтровували крізь розділювач фаз та випарювали під вакуумом. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою гексану/етилацетату (0-100 %) як елюенту, що давало 106 мг (вихід 91 %) названої сполуки у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. LCMS спосіб 3: RT 2,06 хв.,  $[M-H]^+ = 503/505$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$   $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,46 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72-7,62 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 2H), 7,41 (t, J=73,3 Гц, 1H), 7,33-7,13 (m, 2H), 6,89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,28 (d, J=9,7 Гц, 1H), 6,16 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6,03 (d, J=4,3 Гц, 1H), 3,17 (d, J=12,4 Гц, 1H), 2,56 (d, J=12,4 Гц, 1H).

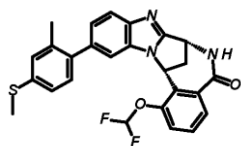
Приклад 142



2-(5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5,5-діоксидо-6,7-дигідро-14H-7,14-метанобензімідазо[2,1-д][1,2,5]бензотіадіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл)пропан-2-ол

До розчину проміжної сполуки 175 (10 мг, 0,024 ммоль) в 1,4-діоксані (0,1 мл) додавали 2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]пропан-2-ол (9,6 мг, 0,036 ммоль), фосфат калію (13 мг, 0,061 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (1,2 мг, 0,0013 ммоль), трифторборат трициклогексилфосфонію (1,1 мг, 0,003 ммоль) та воду (10 мкл). Реакційну суміш дегазували та перемішували при 140 °С протягом 5 годин у мікрохвильовій печі. Реакційну суміш відфільтровували крізь набивку целіту та залишок промивали послідовно EtOAc та 20 % MeOH в DCM. Фільтрат випаровували під вакуумом та неочищений матеріал очищали препаративною HPLC-MS (pH 10), що давало 1,2 мг (вихід 16 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. LCMS Спосіб 3: RT 1,42 хв.,  $[M-H]^+ = 514$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,03 (s, 2H), 7,89 (dd, J=6,9, 2,2 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,70 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,67-7,55 (m, 3H), 7,30 (t, J=72,8 Гц, 1H), 6,60 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,02 (d, J=4,9 Гц, 1H), 3,44 (ddd, J=13,2, 7,8, 5,0 Гц, 1H), 3,07 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,64 (s, 6H). (Сигнали OH та NH втрачені).

## Приклад 143

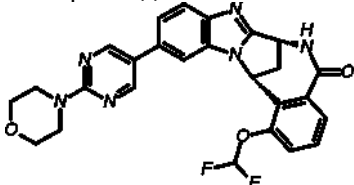


(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-метил-4-(метилсульфаніл)феніл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

5 До розчину 4-бром-3-метилтіоанізолу (500 мг, 2,23 ммоль) в 1,4-діоксані (8 мл) додавали біс(пінаколато)дйбор (1,2 г, 4,46 ммоль), ацетат калію (885 мг, 8,92 ммоль), комплекс дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) та дихлорметану (92 мг, 0,11 ммоль) та розчин дегазували та нагрівали при 100 °С, застосовуючи попередньо нагріту масляну баню, протягом 1 години. Реакційну суміш швидко охолоджували додаванням води та суміш екстрагували за допомогою EtOAc (x3). Об'єднані органічні шари відфільтровували крізь розділювач фаз та розчинник випаровували для одержання 590 мг (99 %) 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метил-4-метилсульфаніл-феніл)-1,3,2-діоксаборолану, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. LCMS (ES+) спосіб 3: 265 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1,70 хвилин.

15 До розчину 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метил-4-метилсульфаніл-феніл)-1,3,2-діоксаборолану (590 мг, 2,23 ммоль) в 1,4-діоксані (3,8 мл) додавали приклад 11 (400 мг, 1,06 ммоль), фосфат калію (567 мг, 2,67 ммоль), тетрафторборат трициклогексилфосфонію (52 мг, 0,138 ммоль) та трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (108 мг, 0,114 ммоль). Реакційну суміш дегазували протягом 10 хв. перед нагріванням до 140 °С у мікрохвильовій печі протягом 2 годин. Реакційну суміш швидко охолоджували водою та екстрагували за допомогою EtOAc (x3). Об'єднані органічні шари відфільтровували крізь розділювач фаз та розчинник випаровували для одержання неочищеного залишку. Очищення колонковою хроматографією на діоксиді кремнію, елююючи EtOAc:MeOH (0-20 %), давало названу сполуку (80 мг) у вигляді білої твердої речовини. LCMS (ES+) Спосіб 3: 478 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2,42 хвилин. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,14 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,24 (dd, J=5,8, 3,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=8,4, 0,7 Гц, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,48 (t, J=83,2 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=1,7, 0,7 Гц, 1H), 7,23-7,08 (m, 4H), 6,29 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,87 (t, J=6,7 Гц, 1H), 3,48 (dt, J=13,5, 7,0 Гц, 1H), 2,72 (d, J=13,3 Гц, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,19 (d, J=0,6 Гц, 3H).

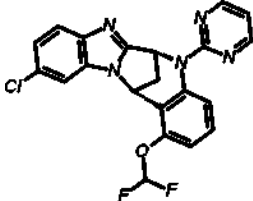
## Приклад 144



30 (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(морфолін-4-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була одержана з прикладу 11 (450 мг, 1,20 ммоль) та 2-морфолінопіримідин-5-іл)борної кислоти (380 мг, 1,82 ммоль) згідно зі способом, описаним для прикладу 20, для одержання після очищення колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою гексану/етилацетату (0-100 %), потім DCM:MeOH (0-20 %) як елюенту названої сполуки (300 мг, вихід 50 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. LCMS (ES+) спосіб 3: 505 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1,89 хвилин. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,12 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,22 (t, J=4,7 Гц, 1H), 7,68 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,65 (t, J=79,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,54-7,40 (m, 3H), 6,33 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,87 (t, J=6,7 Гц, 1H), 3,80-3,65 (m, 8H), 3,58-3,39 (m, 1H), 2,73 (d, J=13,3 Гц, 1H).

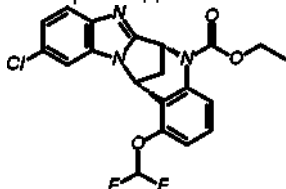
## Приклад 145



(6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-7-(піримідин-2-іл)-7,12-дигідро-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-*c*][1,4]бензодіазепін

До проміжної сполуки 176 (200 мг, 0,39 ммоль) додавали безводний ацетат цезію (600 мг, 3,12 ммоль), йодид міді (192 мг, 1,0 ммоль) та диметилсульфоксид (0,4 мл). Суміш герметизували та продували 3 рази азотом. Реакційну суміш перемішували протягом 45 хвилин при 160 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатній температурі, тверду речовину відфільтровували та фільтрат випаровували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою гексану/етилацетату (0-100 %) як елюенту, а потім другим очищенням препаративною HPLC, що давало 2 мг (вихід 1 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. LCMS спосіб 3: RT 2,37 хв.,  $[M+H]^+ = 426$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,71 (d,  $J=4,8$  Гц, 2H), 8,00 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,59-7,43 (m, 2H), 7,42 (t,  $J=73,7$  Гц, 1H), 7,28-7,11 (m, 3H), 6,82 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,08 (d,  $J=4,3$  Гц, 1H), 3,17 (d,  $J=11,9$  Гц, 1H), 2,60 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H).

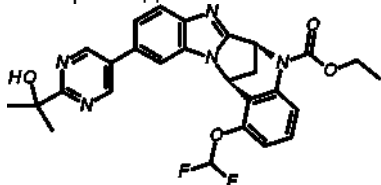
Приклад 146



Етил-(6R, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-7(12H)-карбоксилат

До проміжної сполуки 177 (260 мг, 0,52 ммоль) додавали ацетат натрію (167 мг, 2,04 ммоль), йодид міді (101 мг, 0,52 ммоль) та диметилсульфоксид (6,4 мл). Суміш герметизували та продували 3 рази азотом. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100 °С. Додаткову кількість ацетату натрію (167 мг, 2,03 ммоль) та йодиду міді (101 мг, 0,52 ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували при 160 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, твердої речовини відфільтровували та фільтрат випаровували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію за допомогою гексану/етилацетату (0-100 %) як елюенту, потім другим очищенням препаративною HPLC, що давало 12 мг (вихід 6 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. LCMS Спосіб 3: RT 2,47 хв.,  $[M+H]^+ = 420/422$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,02 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,63 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,45 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,42 (t,  $J=73,5$  Гц, 1H), 7,29 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,19 (dd,  $J=8,7$ , 2,1 Гц, 1H), 6,90 (dd,  $J=8,4$ , 1,0 Гц, 1H), 6,04 (m, 2H), 4,38-4,23 (m, 2H), 3,10 (dt,  $J=12,1$ , 4,4 Гц, 1H), 2,56 (d,  $J=12,1$  Гц, 1H), 1,38 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H).

Приклад 147

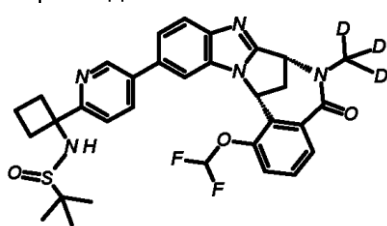


Етил-(6R, 12R)-11-(дифторметокси)-2-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-6H-6,12-метанобензімідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін-7(12H)-карбоксилат

Названа сполука була одержана з 2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-5-борної кислоти пінаколового складного ефіру та прикладу 146 згідно зі способом для прикладу 20 для одержання, після очищення препаративною HPLC білої твердої речовини (1,2 мг, вихід 8 %). LC/MS спосіб 3: RT 2,18 хв.,  $[M+H]^+ = 522$

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,05 (s, 2H), 8,17 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,87-7,73 (m, 2H), 7,58 (dd,  $J=8,5$ , 1,7 Гц, 1H), 7,25 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,14 (t,  $J=73,3$  Гц, 1H), 6,93-6,84 (m, 1H), 6,20 (d,  $J=4,3$  Гц, 2H), 4,43 (m, 2H), 3,20 (dt,  $J=12,1$ , 4,4 Гц, 1H), 2,65 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 1,65 (s, 6H), 1,49 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H).

Приклад 148

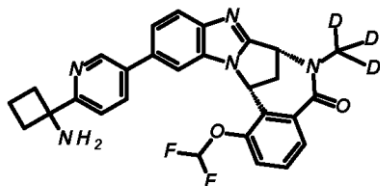


N-(1-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-тридейтерометил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піридин-2-іл}циклобутил)-2-метилпропан-2-сульфінамід

Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 178 (300 мг, 0,91 ммоль) та проміжної сполуки 159 (751 мг, 1,09 ммоль) згідно зі способом, описаним для прикладу 20, для одержання після очищення колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію (гексан: EtOAc (від 0 до 100 %), потім DCM:MeOH (від 0 до 15 %)) жовтої твердої речовини (600 мг, вихід 98 %). LC/MS Спосіб 3: RT 2,03 хвилин,  $[M+H]^+ = 609$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,81 (s, 1H), 8,32-8,25 (m, 1H), 8,01 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,76 (t, J=73,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,57 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 6,31 (d, J=6,9 Гц, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 2,84 (d, J=13,9 Гц, 1H), 2,41-2,45 (m, 2H), 1,75-1,8 (m, 2H), 1,97-2,03 (m, 2H), 1,15 (s, 9H).

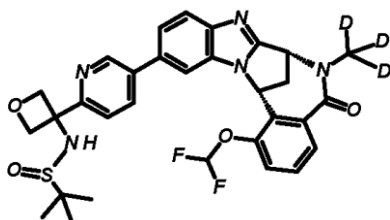
Приклад 149



(7R, 14R)-11-[6-(1-аміноциклобутил)піридин-3-іл]-1-(дифторметокси)-6-тридейтерометил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Приклад 148 (600 мг, 0,89 ммоль) розчиняли в метанолі (4,5 мл) та 4н HCl в діоксані (0,50 мл, 2,0 ммоль) додавали при кімнатній температурі, реакційну суміш перемішували протягом 5 годин. Розчинник випаровували та неочищену суміш розчиняли у воді та DCM. Водний шар екстрагували дихлорметаном (x2), а потім сушили сублімацією для одержання названої сполуки у вигляді солі HCl та білої твердої речовини (460 мг, вихід 99 %). LC/MS Спосіб 3: RT 1,65 хвилин,  $[M+H]^+ = 505$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,91 (dd, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,89 (bs, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 8,34-8,15 (m, 2H), 7,96-7,76 (m, 3H), 7,73-7,63 (m, 1H), 7,69 (t, J=73,3 Гц, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H), 6,36 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,34 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,56 (dt, J=14,2, 7,3 Гц, 1H), 2,88 (d, J=13,8 Гц, 1H), 2,63 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,35-2,12 (m, 2H), 2,11-1,93 (m, 2H).

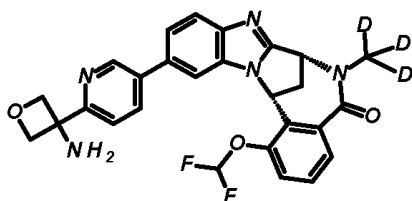
Приклад 150



N-(3-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-тридейтерометил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піридин-2-іл}оксетан-3-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід

Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 159 (890 мг, 1,65 ммоль), та проміжної сполуки 179 (500 мг, 1,5 ммоль) згідно зі способом, описаним для прикладу 20, для одержання після очищення колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію (гексани: EtOAc від 0 до 100 % потім DCM:MeOH від 0 до 15 %), жовтої твердої речовини (750 мг, 82 %). LC/MS Спосіб 3: RT 1,82 хвилин,  $[M+H]^+ = 611$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,88 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,34-8,22 (m, 1H), 8,08 (dd, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=5,1, 3,3 Гц, 2H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,67 (t, J=73,3 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,49 (d, J=5,0 Гц, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,31 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,24 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,17 (d, J=6,1 Гц, 1H), 5,04-4,75 (m, 3H), 3,53 (dt, J=14,3, 7,4 Гц, 1H), 2,83 (d, J=13,8 Гц, 1H), 1,17 (d, J=1,2 Гц, 9H).

Приклад 151

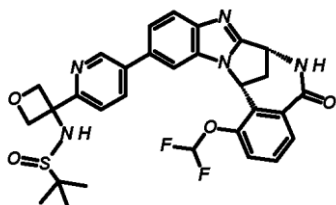


(7R, 14R)-11-[6-(3-амінооксетан-3-іл)піридин-3-іл]-1-(дифторметокси)-6-тридейтерометил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Приклад 150 (249 мг, 0,4077 ммоль) розчиняли в метанолі (8 мл) та 4н HCl в діоксані (0,2 мл, 0,8 ммоль) додавали при 0 °C та реакційну суміш витримували в холодильнику протягом ночі.

5 Насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> додавали при 0 °C та реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари відфільтровували крізь розділювач фаз та розчинник випаровували для одержання названої сполуки (120 мг, 58 %) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. LC/MS Спосіб 3: RT 1,49 хв., [M+H]<sup>+</sup> = 507. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,85 (dd, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,34-8,21 (m, 1H), 8,05 (dd, J=8,3, 2,5 Гц, 1H), 7,80-7,71 (m, 3H), 7,67 (t, J=73,3 Гц, 1H), 7,61-7,44 (m, 3H), 6,30 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,24 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,93 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,59 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,60-3,44 (m, 1H), 2,83 (d, J=13,8 Гц, 1H).

Приклад 152

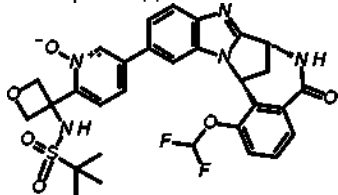


15 N-(3-(5-((7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл)піридин-2-іл)оксетан-3-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід

Названа сполука була одержана у вигляді побічного продукту одержання прикладу 150. LC/MS: RT 1,75 хв. (pH 10), [M+H]<sup>+</sup> = 594.

20 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,14 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,78-7,63 (m, 2H), 7,69 (t, J=73,3 Гц, 1H), 7,62-7,40 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,37 (d, J=6,9 Гц, 1H), 5,17 (d, J=6,3 Гц, 1H), 4,93-4,81 (m, 4H), 3,28 (s, 2H), 3,56 (m, 1H), 2,75 (d, J=13,2 Гц, 1H), 1,17 (s, 9H).

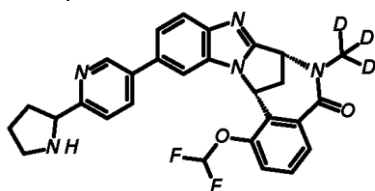
Приклад 153



25 N-(3-(5-((7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл)-1-оксидопіридин-2-іл)оксетан-3-іл)-2-метилпропан-2-сульфонамід

До розчину прикладу 152 (18 мг, 0,03 ммоль) в дихлорметані (0,3 мл) додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (5,2 мг, 0,03 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі. Ще 3-хлорпероксибензойну кислоту (10,4 мг, 0,060 ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували протягом 48 годин. Реакційну суміш безпосередньо очищали колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію (гексани:EtOAc від 0 до 100 %, потім DCM:MeOH від 0 до 15 %) для одержання названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (12 мг, вихід 63 %). LC/MS Спосіб 3: RT 1,78 хв., [M+H]<sup>+</sup> = 626. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,16 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,27-8,18 (m, 1H), 7,89 (d, J=13,7 Гц, 1H), 7,77-7,64 (m, 3H), 7,67 (t, J=73,3 Гц, 1H), 7,63-7,46 (m, 2H), 6,36 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,02-4,88 (m, 2H), 4,87 (d, J=7,8 Гц, 3H), 3,56 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 1,14 (s, 9H).

Приклад 154

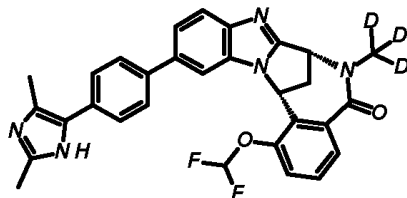


40 (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[4-(2,4-диметил-1H-імідазол-5-іл)феніл]-6-тридейтерометил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 159 (600мг, 1,24 ммоль) та 5-бром-2-піролідін-2-іл-піридину (352 мг, 1,55 ммоль) згідно зі способом, описаним для прикладу 20, для одержання після очищення колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію (гексан: EtOAc від 0 до 100 %, потім DCM:MeOH з 2 % NH<sub>3</sub> від 0 до 20 %) та наступним очищенням SCF, білої

твердої речовини (20 мг, вихід 3,2 %). LC/MS спосіб 3: RT 1,62 хвилин,  $[M+H]^+ = 505$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,74 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,27 (dd,  $J=5,9$ , 3,6 Гц, 1H), 8,01-7,93 (m, 1H), 7,78-7,58 (m, 2H), 7,67 (t,  $J=73,3$  Гц, 1H), 7,58-7,44 (m, 4H), 6,29 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 5,24 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,24 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 3,52 (dt,  $J=14,0$ , 7,3 Гц, 1H), 3,11-2,87 (m, 2H), 2,83 (d,  $J=13,7$  Гц, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,74 (m, 2H).

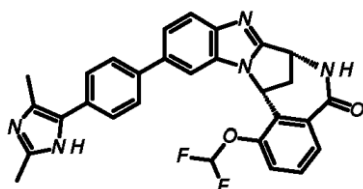
Приклад 155



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[4-(2,4-диметил-1H-імідазол-5-іл)феніл]-6-тридейтерометил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 159 (466 мг, 0,9622 ммоль) та проміжної сполуки 180 (200 мг, 0,789 ммоль) згідно зі способом, описаним для прикладу 20. Реакційну суміш відфільтровували та тверду речовину промивали дихлорметаном та водою для одержання названої сполуки (110 мг, вихід 27 %) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS спосіб 3: RT 1,72 хв.,  $[M+H]^+ = 529$ . Вільна основа:  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,32-8,23 (m, 1H), 7,75-7,64 (m, 2H), 7,68 (t,  $J=73,3$  Гц, 1H), 7,63 (s, 4H), 7,57-7,46 (m, 3H), 6,29 (d,  $J=7,1$  Гц, 1H), 5,23 (d,  $J=7,1$  Гц, 1H), 3,58-3,46 (m, 1H), 2,82 (d,  $J=13,8$  Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Приклад 156

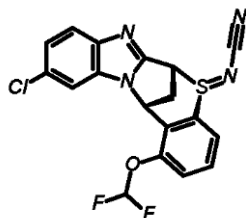


(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[4-(2,4-диметил-1H-імідазол-5-іл)феніл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 171 (114 мг, 0,2196 ммоль), та проміжної сполуки 180 (50 мг, 0,2 ммоль) згідно зі способом, описаним для прикладу 20. Реакційну суміш розводили дихлорметаном:MeOH (10 %) та екстрагували водою. Водний шар екстрагували дихлорметаном:MeOH (10 %) п'ять разів та об'єднаний органічний шар відфільтровували крізь розділювач фаз та розчинник випаровували під вакуумом. Одержану в результаті тверду речовину розтирали в дихлорметані та воді для одержання названої сполуки (75 мг, вихід 73 %) у вигляді жовтої твердої речовини. HCl в метанолі додавали та тверду речовину сушили сублімацією для одержання солі HCl названої сполуки. LC/MS Спосіб 3: RT 1,65 хв.,  $[M+H]^+ = 512$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14,24 (s, 1H), 14,13 (s, 1H), 9,15 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 8,24 (t,  $J=4,7$  Гц, 1H), 7,85-7,64 (m, 5H), 7,68 (t,  $J=73,3$  Гц, 1H), 7,62-7,47 (m, 3H), 6,37 (d,  $J=6,9$  Гц, 1H), 4,91 (t,  $J=6,6$  Гц, 1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

Приклад 157

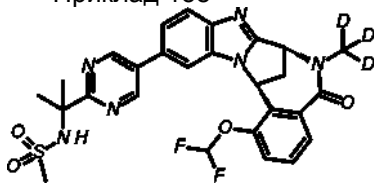


[(6R, 7E, 12R)-2-хлор-11-(дифторметокси)-6H-6,12-метано-7λ-4-бензімідазо[2,1-c][1,4]бензотіазепін-7(12H)-іліден] ціанамід

До розчину прикладу 88 (200 мг, 0,55 ммоль) та ціанаміду (34 мг, 0,81 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) при 0 °C додавали йодбензолдіацетат (388 мг, 1,21 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при 0 °C. Розчинник випаровували та неочищену суміш очищали колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію, гексан:EtOAc (0-100 %) для одержання названої сполуки (145 мг) у вигляді жовтої твердої речовини. LC/MS Спосіб 3: RT

1,98 хв.,  $[M+H]^+ = 405$ .  $^1H$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,75-7,62 (m, 3H), 7,57 (t,  $J=73,1$  Гц, 1H), 7,68-7,50 (m, 1H), 7,43 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,27 (dd,  $J=8,7, 2,1$  Гц, 1H), 6,24 (t,  $J=2,9$  Гц, 1H), 5,85 (dd,  $J=3,2, 2,1$  Гц, 1H), 3,60 (t,  $J=3,5$  Гц, 2H).

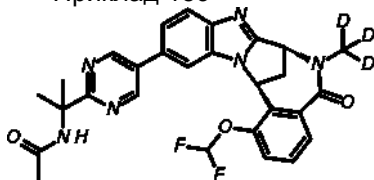
## Приклад 158



N-(2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-іл)метансульфонамід

До розчину прикладу 62 (350 мг, 0,66 ммоль), охолоджений до 0 °С, в DCM (5мл) додавали послідовно 4-диметиламінопіридин (0,1 екв., 0,066 ммоль), діізопропілетиламін (2,2 екв., 1,45 ммоль), а потім по краплях додавали метансульфонілхлорид (1,1 екв., 0,73 ммоль) та суміші дозволяли перемішуватись при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин. Реакційну суміш швидко охолоджували додаванням води (20 мл), органічну фазу виділяли, сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та розчинники видаляли під вакуумом. Неочищений залишок очищали препаративною HPLC для одержання названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (200 мг).  $^1H$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,08 (s, 2H), 8,27 (t,  $J=4,7$  Гц, 1H), 8,01-7,72 (m, 2H), 7,71-7,59 (m, 1H), 7,57-7,35 (m, 3H), 6,31 (d,  $J=7,1$  Гц, 1H), 5,25 (d,  $J=7,1$  Гц, 1H), 3,53 (dt,  $J=14,1, 7,3$  Гц, 1H), 2,86 (m, 4H), 1,70 (s, 6H). LCMS Спосіб 3 RT=1,85 хвилин  $(M+H)^+ 572$ , LCMS Спосіб 4 RT=1,79 хвилин  $(M+H)^+ 572$ .

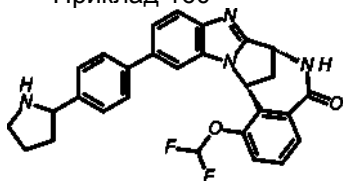
## Приклад 159



N-(2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-іл)ацетамід

Названа сполука була синтезована з прикладу 62 (350 мг, 0,66 ммоль) та ацетилхлориду (1,1 екв., 0,73 ммоль) згідно зі способом, описаним для прикладу 158. Очищення препаративною HPLC давало не зовсім білу тверду речовину (50 мг).  $^1H$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,99 (s, 2H), 8,39-8,13 (m, 2H), 8,01-7,66 (m, 3H), 7,61 (dd,  $J=8,5, 1,8$  Гц, 1H), 7,53-7,41 (m, 2H), 6,30 (d,  $J=7,1$  Гц, 1H), 5,25 (d,  $J=7,1$  Гц, 1H), 3,53 (dt,  $J=14,1, 7,3$  Гц, 1H), 2,84 (d,  $J=13,8$  Гц, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,60 (s, 6H). LCMS Спосіб 4 RT=1,62 хвилин 536  $(M+H)^+$ . LCMS Спосіб 3 RT=1,68 хвилин 536  $(M+H)^+$ .

## Приклад 160

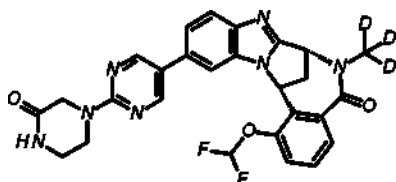


(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[4-(піролідин-2-іл)феніл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Проміжну сполуку 182 (275 мг, 0,42 ммоль) розчиняли в HCl/діоксані (4M) (10 мл) та перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Після цього розчин випаровували під вакуумом. Суміш розділяли між DCM (20 мл) та водною HCl (0,5M) (20 мл) та шар DCM відкидали. Водний шар потім робили основним розчином карбонату натрію, а потім екстрагували в DCM (2 × 50 мл) та об'єднані органічні речовини сушили (розділювач фаз) та випаровували під вакуумом, для одержання названої сполуки у вигляді солі HCl (90 мг, 44 %).  $^1H$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,13 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 8,23 (dd,  $J=5,9, 3,6$  Гц, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,60-7,37 (m, 7H), 6,33 (d,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,87 (t,  $J=6,7$  Гц, 1H), 4,06 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 3,48 (dt,  $J=13,5, 7,2$  Гц, 1H), 3,11-2,82 (m, 1H), 2,73 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 2,14 (dtd,  $J=12,1, 7,5, 4,8$  Гц, 1H), 1,77 (dq,  $J=13,2, 7,8, 7,4$  Гц, 1H), 1,60-1,41 (m, 1H), 0,91-0,76 (m, 1H). LC/MS Спосіб 3: RT 1,76 хвилин, m/z 487,2

## Приклад 161

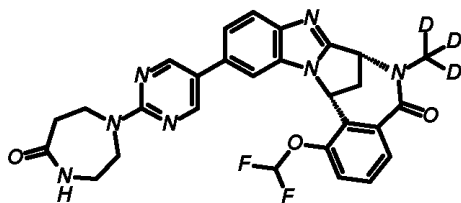




(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-тридейтеро-метил-11-[2-(3-оксопіперазин-1-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 110 (350 мг, 0,89 ммоль) та [2-(3-оксопіперазин-1-іл)піримідин-5-іл]борної кислоти (296 мг, 1,33 ммоль) згідно зі способом, описаним для прикладу 20. Продукт очищали кристалізацією з EtOAc для одержання названої сполуки (245 мг, 51 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,69 (s, 2H), 8,26 (dd, *J*=6,2, 3,2 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,60 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 7,56-7,41 (m, 3H), 6,28 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 5,23 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,96 (t, *J*=5,4 Гц, 2H), 3,60-3,42 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,82 (d, *J*=13,7 Гц, 1H). LC/MS Спосіб 3: RT 1,50 хвилин, *m/z* 535,2

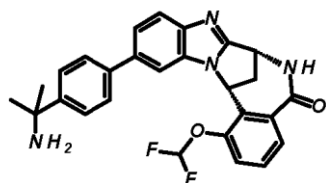
Приклад 162



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-метил-11-2-(5-оксо-1,4-діазепан-1-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 110 (350 мг, 0,89 ммоль) та [2-(5-оксо-1,4-діазепан-1-іл)піримідин-5-іл]борної кислоти (315 мг, 1,33 ммоль) згідно зі способом, описаним для прикладу 20. Очищення флеш-хроматографією на гелі діоксиду кремнію (0-10 % градієнт MeOH в DCM), а потім кристалізація з EtOAc давали названу сполуку (245 мг, 51 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,67 (s, 2H), 8,27 (dd, *J*=5,9, 3,5 Гц, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,60 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 7,56-7,40 (m, 3H), 6,27 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 5,22 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 3,97 (q, *J*=4,3, 3,8 Гц, 4H), 3,50 (dt, *J*=14,1, 7,2 Гц, 1H), 3,24 (d, *J*=6,9 Гц, 2H), 2,82 (d, *J*=13,8 Гц, 1H), 2,54 (s, 2H). LC/MS Спосіб 3: RT 1,63 хвилин, *m/z* 549,2.

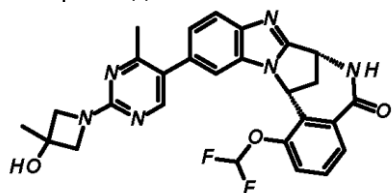
Приклад 163



(7R, 14R)-11-[4-(2-амінопропан-2-іл)феніл]-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Проміжну сполуку 182(а) (0,10 г, 0,13 ммоль) (чистотою 75 %) розчиняли в HCl діоксані (4M, 10 мл) та перемішували протягом 18 годин при к.т. та перед випаровуванням під вакуумом. Суміш розділяли між DCM (20 мл) та карбонатом натрію (20 мл) та органічний шар потім сушили (розділювач фаз) та випаровували під вакуумом. Очищали флеш-хроматографією на гелі діоксиду кремнію (0-10 % градієнт MeOH в DCM) та сушили сублімацією з HCl (0,5M) для одержання солі HCl названої сполуки у вигляді білого порошку. (36 мг, 58 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,13 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 8,23 (dd, *J*=6,0, 3,5 Гц, 1H), 7,72-7,54 (m, 5H), 7,59-7,32 (m, 7H), 6,34 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 4,87 (t, *J*=6,7 Гц, 1H), 3,60-3,43 (m, 1H), 2,73 (d, *J*=13,2 Гц, 1H), 1,44 (s, 6H), 1,24 (s, 1H). LC/MS Спосіб 3: RT 1,80 хвилин, *m/z* 475,2

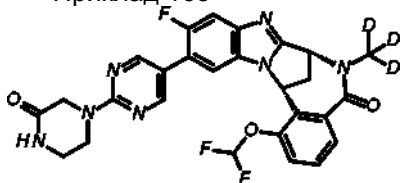
Приклад 164



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)-4-метилпіримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука може бути одержана з проміжної сполуки 111 (0,35 г, 0,93 ммоль, 1 екв.) та 1-(5-бром-4-метил-піримідин-2-іл)-3-метил-азетидин-3-олу (1 екв.) згідно зі способом, описаним для прикладу 137. Продукт очищали колонковою хроматографією на гелі діоксиду кремнію (EtOAc в DCM (градієнт 0-100 %), а потім MeOH в EtOAc (градієнт 0-15 %)) для одержання вільної основи названої сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. Тверду речовину можна додатково очищати розчиненням в водній 0,5M HCl (20 мл), а потім промиванням водним розчином з DCM (2 × 25мл). Розчин карбонату калію потім додавали, доки не спостерігали осадження, та суміш екстрагували в DCM (3 × 50мл). Органічні речовини сушили (розділювач фаз) та випаровували під вакуумом перед тим як знову розчиняли в водній 0,5M HCl та сушили сублімацією для одержання солі HCl названої сполуки (215 мг, 42 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,14 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=5,8, 3,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,71-7,45 (m, 4H), 7,41-7,27 (m, 1H), 7,17 (dd, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 6,31 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,90 (t, J=6,7 Гц, 1H), 3,93 (d, J=1,9 Гц, 4H), 3,60-3,32 (m, 1H), 2,74 (d, J=13,3 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,45 (s, 3H). LC/MS Спосіб 3: RT 1,58 хвилин, m/z 519,2.

Приклад 165

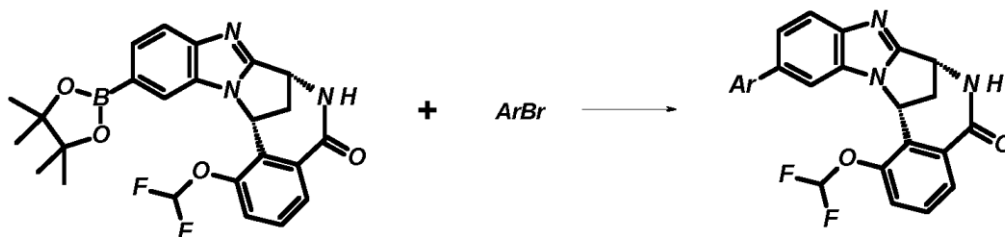


(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-6-тридейтерометил-11-[2-(3-оксопіперазин-1-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Проміжну сполуку 187 (120 мг, 0,18 ммоль) суспендували в 2-пропанолі (20 мл) та обробляли соляною кислотою (5 мл, 20 ммоль, 4M в 1,4-діоксан) та перемішували протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища. Розчинник видаляли під вакуумом та залишкову тверду речовину використовували без подальшого очищення.

Залишок суспендували в ацетонітрилі (10 мл), охолоджували до 0 °C та додавали 4-метилморфолін (0,1 мл, 0,9 ммоль), а потім COMU (87 мг, 0,197 ммоль) та суміші дозволяли перемішуватись та досягти температури навколишнього середовища. Через 1 годину суміш розводили водою (25 мл) та екстрагували в EtOAc (3 × 20 мл). Об'єднані органічні речовини промивали водою (20 мл) та сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтровували та концентрували під вакуумом для одержання неочищеної бежевої твердої речовини. Очищення колонковою хроматографією, елюючи 0-100 % DCM/EtOAc, а потім градієнтом DCM/MeOH 1-10 % перед сушкою сублімацією давало названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (46 мг, 47 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,56 (t, J=1,7 Гц, 2H), 8,27 (dd, J=7,0, 2,5 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,56-7,35 (m, 3H), 6,27 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,24 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,96 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,50 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,82 (d, J=13,8 Гц, 1H). LC/MS Спосіб 3: RT 1,52 хвилин, m/z 553,2

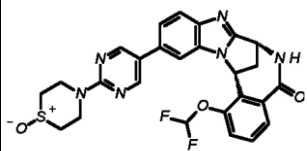
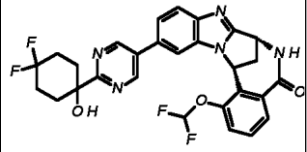
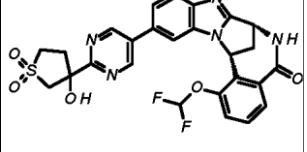
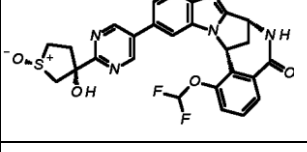
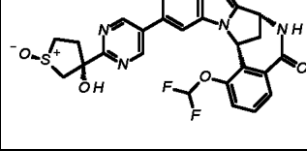
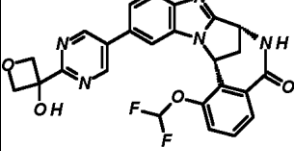
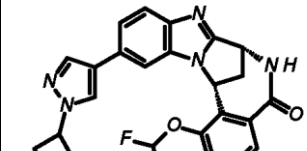
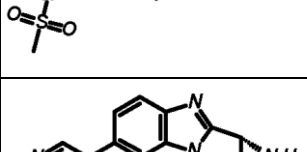
Загальний спосіб А: Зв'язування Сузукі між проміжною сполукою 171 та арилбромідами



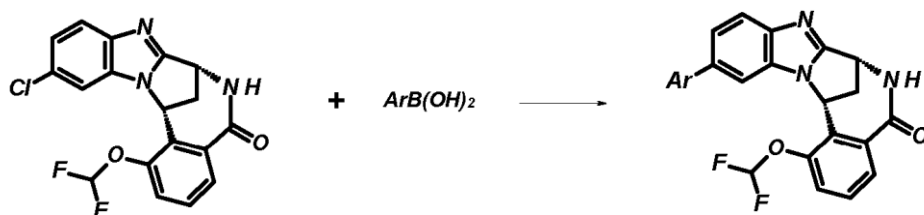
До дегазованої суспензії проміжної сполуки 171 (0,08 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (5 мольн. %), тетрафторборату трициклогексилфосфонію (12 мольн. %) та K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,5 екв.) в 1,4-діоксані/воді (2 мл/0,1 мл) додавали відповідний арилбромід (1,5 екв.). Одержану в результаті суміш перемішували в мікрохвильовій печі Anton Paar при 110 °C протягом 2 годин, а потім концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в EtOAc, промивали водою, концентрували під вакуумом та потім очищали препаративною HPLC в основному режимі для одержання названих сполук, описаних в таблиці 1.

Таблиця 1

## Приклади 166-173

Приклад	Структура	Назва за IUPAC	LCMS Спосіб 4	
			Маса	RT (хв.)
166		(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он	537,1	3,6
167		(7R, 14R)-11-[2-(4,4-дифтор-1-гідроксициклогексил)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он	554,1	4,67
168		(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-3-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он	554,1	3,66
169		(3R)-3-[5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл]-3-гідрокситетрагідротіофеній-1-олат	538,1	3,35
170		(3S)-3-[5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл]-3-гідрокситетрагідротіофеній-1-олат	538,1	3,33
171		(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(3-гідроксиоксетан-3-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он	492,1	3,58
172		(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-{1-[1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл}-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он	541,1	3,8
173		(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-(2-гідроксипіримідин-5-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он	436,1	3,06

Загальний спосіб В: Зв'язування Сузукі між прикладом 11 та арилборними кислотами



До дегазованої суспензії прикладу 11 (0,1 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (5 мольн. %), тетрафторборату трициклогексилфосфонію (12 мольн. %) та K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,5 екв.) в 1,4-діоксані/воді (2 мл/0,1 мл) додавали відповідну арилборну кислоту та складний пінаколатовий ефір (1,5 екв.). Одержану в результаті суміш перемішували в мікрохвильовій печі Anton Paar при 110 °C протягом 2 годин та потім концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в EtOAc, промивали водою, концентрували під вакуумом та потім очищали препаративною HPLC в основному режимі для одержання названих сполук, описаних в таблиці 2.

Таблиця 2

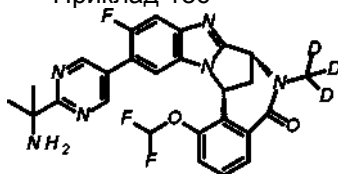
Приклади 174-185

Приклад	Структура	Назва за IUPAC	LCMS Спосіб 4	
			Маса	RT (хв.)
174		(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(1,4-дигідрокси-4-метилциклогексил)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он	548,1	3,88
175		2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}-2-метилпропаненітрил	487,2	4,49
176		1-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}-3-метилазетидин-3-карбонітрил	514,2	4,18
177		(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-{2-[(1S, 4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил]піримідин-5-іл}-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он	517,1	3,94
178		(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(тіоморфолін-4-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он	521,1	4,86

Таблиця 2 (продовження)

Приклад	Структура	Назва за IUPAC	LCMS Спосіб 4	
			Маса	RT (хв.)
179		(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-{2-[3-(2-гідроксипропан-2-іл)азетидин-1-іл]піримідин-5-іл}-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он	533,2	3,86
180		(7R, 14R)-11-[2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он	511,1	4,47
181		(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(3-окса-8-азабіцкло[3.2.1]окт-8-ил)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он	531,2	4,39
182		(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(7-оксо-3,6-діазабіцкло[3.2.2]нон-3-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он	558,2	3,73
183		(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он	553,1	4,02
184		(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он	449,1	3,48
185		(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он	504,1	4,05

Приклад 186



5 (7R, 14R)-11-[2-(2-амінопропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-10-фтор-6-тридейтерометил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14Н)-он

Проміжну сполуку 191 (420 мг, 0,70 ммоль) розчиняли в HCl (4М в 1,4-діоксані) 10мл та перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Через 3 години розчин концентрували під вакуумом.

Суміш розділяли між DCM та водною HCl (0,5M) та шар DCM відкидали. Водний шар потім робили основним розчином карбонату натрію, а потім екстрагували за допомогою DCM (3 × 50мл) та об'єднані органічні речовини сушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтровували та випаровували під вакуумом. Продукт очищали колонковою хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи 0-15 %

MeOH в DCM для одержання не зовсім білої твердої речовини. Сполуку сушили сублімацією з еквівалентом соляної кислоти для одержання названої сполуки у вигляді солі HCl (275 мг, 72 %).

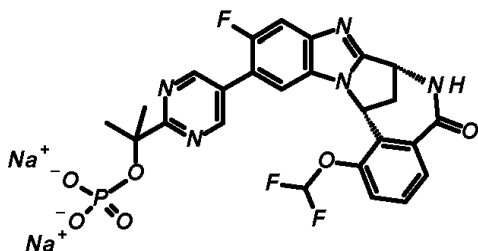
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,10 (d, J=1,6 Гц, 2H), 8,61 (bs, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 8,29 (dd, J=7,5, 1,9

Гц, 1H), 7,82-7,70 (m, 1H), 7,60 (d, J=6,7 Гц, 2H), 7,57-7,45 (m, 2H), 6,29 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,29 (d,

J=12 Гц, 1H), 3,54 (dt, J=14,0, 7,5 Гц, 1H), 2,86 (d, J=13,8 Гц, 1H), 1,70 (s, 6H). LC/MS Спосіб 3: RT

1,67 хвилин, m/z 512,2

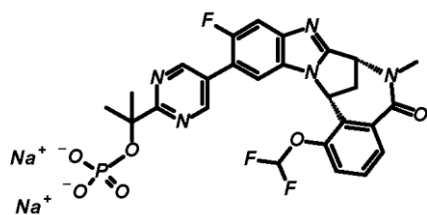
Приклад 187



2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ілфосфат, динатрієва сіль

До розчину проміжної сполуки 192 (31,0 г, 41,0 ммоль) у суміші етанолу (450 мл) та гідроксиду натрію (410 мл, 82,0 ммоль, 0,200 моль/л) додавали 10 % Pd/C (3,10 г). Реакційну суміш дегазували під вакуумом та поміщали в атмосферу водню за допомогою балона. Реакційну суміш перемішували енергійно, доки аналіз LCMS не показав завершення реакції. Було необхідно додавати додаткову порцію каталізатора Pd/C (775 мг, 2,5 % мас./мас.) через 1 годину та перемішувати суміш в атмосфері водню протягом ще 30 хвилин. Реакційну суміш дегазували азотом, відфільтровували крізь набивку целіту, яку промивали EtOH/H<sub>2</sub>O (1/1, 1000 мл), збираючи безбарвний елюент. Етанол видаляли під вакуумом та водну фазу зменшували до об'єму ~400 мл під вакуумом. Водну фазу промивали дихлорметаном (3 × 250 мл), який відкидали перед додатковим концентруванням водного розчину під вакуумом до об'єму 200 мл. Водний шар перемішували з фосфоровою смолою MTU (15 г) протягом 2,5 годин для видалення залишків паладію. Після фільтрації для видалення смоли, водний шар концентрували до ~100 мл під вакуумом, а потім сушили сублімацією для одержання названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (23,15 г, 91 %). <sup>1</sup>H-ЯМР: (D<sub>2</sub>O, 300 МГц) 1,76 (s, 6H), 2,61 (d, 1H, J=13,6 Гц), 3,16 (m, 1H), 4,83 (d, 1H, J=6,5 Гц), 6,19 (d, 1H, J=7,0 Гц), 6,84 (m, 1H), 7,05 (t, 1H, J=73,3 Гц), 7,12 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H, J=8,2, 0,9 Гц), 8,56 (d, 2H, J=1,2Гц). LC/MS Спосіб 3: RT 1,00 хвилин, m/z 576.

Приклад 188

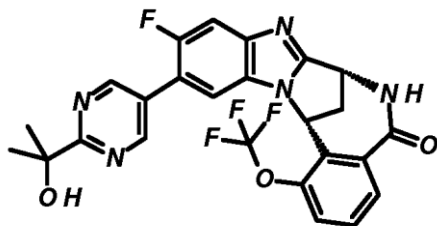


2-{5-[(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-6-метил-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-11-іл]піримідин-2-іл}пропан-2-ілфосфат, динатрієва сіль

До розчину проміжної сполуки 193 (3,2 г, 4,2 ммоль) в суміші етанолу (60 мл) та розчину гідроксиду натрію (330 мг в 42 мл води) додавали 10 % Pd/C (480 мг). Реакційну суміш дегазували та поміщали в атмосферу водню та перемішували енергійно протягом 40 хвилин перед завершенням реакції. Реакційну суміш відфільтровували крізь набивку целіту, промивали EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1, 200 мл) та більшу частину EtOH видаляли під вакуумом. Водний шар промивали DCM (5 × 50 мл) перед додатковим концентруванням під вакуумом та обробляли MTU смолою (1,5 г) для видалення домішок паладію та перемішували протягом 1,5 годин перед фільтрацією крізь набивку целіту. Воду видаляли під вакуумом та додатково сушили в холодильнику-сушарці

для одержання бажаного продукту у вигляді динатрієвої солі (2,43 г, 92 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,65 (s, 2H), 8,01 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,43 (d,  $J=6,7$  Гц, 1H), 7,3-6,9 (m, 4H), 6,16 (d,  $J=7,1$  Гц, 1H), 5,04 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,67 (d,  $J=14,0$  Гц, 1H), 1,76 (s, 6H). LC/MS Спосіб 3:  $\text{ES}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  590, час витримки 0,91 хвилини.

5 Приклад 189



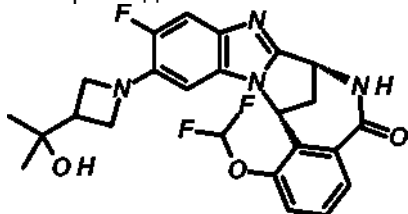
(7R, 14R)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(трифторметокси)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

0,6М розчин фенолу в безводному DMSO (1,15 мл, 0,69 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 206 (0,300 г, 0,57 ммоль) у безводному DMSO (5 мл). Карбонат калію (0,120 г, 0,86 ммоль), висушені 4Å молекулярні сита (0,360 г), дихлор-  
10 [біс(дициклогексилфосфіно)пропан]паладій(II) (0,035 г, 0,057 ммоль) додавали та реакційну суміш нагрівали до 100 °C під 3 бар монооксиду вуглецю протягом 48 годин.

Воду (50 мл) додавали та одержану суміш екстрагували EtOAc (1 x 150 мл). Органічну фазу  
15 потім промивали розсолон (2 x 300 мл), сушили над сульфатом натрію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском. Одержаний в результаті неочищений залишок очищали флеш-хроматографією на  $\text{SiO}_2$  з DCM/MeOH (100/0-95/5) як елюентом для одержання коричневої твердої речовини. Тверду речовину обробляли  $i\text{Pr}_2\text{O}$  (10 мл), відфільтровували та сушили під пониженим тиском при 45 °C для одержання названої сполуки (0,110 г, вихід 37 %).

LCMS (спосіб 20,  $\text{ES}^+$ ) RT 1,02 хв., 514  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 1,55 (s, 6 H),  
20 2,82 (d,  $J=13,5$  Гц, 1 H), 3,51 (m, 1 H), 4,95 (t,  $J=6,9$  Гц, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 6,32 (d,  $J=7,2$  Гц, 1 H), 7,42 (d,  $J=6,8$  Гц, 1 H), 7,58 (t,  $J=8,3$  Гц, 1 H), 7,69 (d,  $J=11,5$  Гц, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 8,38 (dd,  $J=1,3$  та 8,3 Гц, 1 H), 8,92 (d,  $J=1,8$  Гц, 2 H), 9,21 (d,  $J=6,9$  Гц, 1 H).

Приклад 190



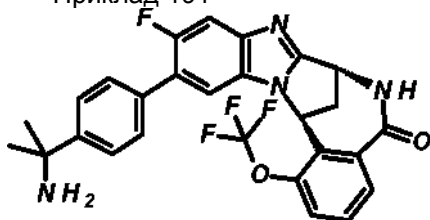
25

(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-(3-(2-гідроксипропан-2-іл)азетидин-1-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 208 (0,265 г, 0,55 ммоль) згідно з  
30 процедурою синтезу, описаною для прикладу 191. Очищення флеш-хроматографією на  $\text{SiO}_2$  з DCM/MeOH (100/0-95/5) як елюентом проводили для одержання рожевої твердої речовини. Цю тверду речовину обробляли  $i\text{Pr}_2\text{O}$  (10 мл) та одержану в результаті суспензію відфільтровували, та перед сушкою під пониженим тиском при 45 °C виділену тверду речовину промивали  $i\text{Pr}_2\text{O}$  (2 x 10 мл) та пентаном (3 x 10 мл) для одержання названої сполуки (0,082 г, вихід 36 %).

LCMS (Спосіб 20,  $\text{ES}^+$ ) RT 0,88 хв., 473  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 1,05 (s, 6 H),  
35 2,66 (d,  $J=13,5$  Гц, 1 H), 2,69 (m, 1 H), 3,40 (m, 1 H), 3,71-3,85 (m, 4 H), 4,38 (s, 1 H), 4,77 (t,  $J=6,9$  Гц, 1 H), 6,18 (d,  $J=7,2$  Гц, 1 H), 6,49 (d,  $J=8,3$  Гц, 1 H), 7,27 (d,  $J=13,2$  Гц, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 7,63 (t,  $J=74,3$  Гц, 1 H), 8,21 (m, 1 H), 9,05 (d,  $J=6,9$  Гц, 1 H).

Приклад 191



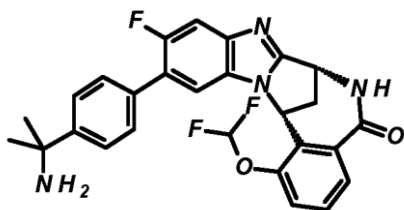
40

(7R, 14R)-11-((2-амінопропан-2-іл)феніл)-10-фтор-1-(трифторметокси)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-*b*][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 210 (0,195 г, 0,38 ммоль) згідно з процедурою синтезу, описаною для прикладу 189, для одержання після очищення флеш-хроматографією на  $\text{SiO}_2$  з  $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (100/0/0-94,5/5/0,5) як елюентом, а потім флеш-хроматографією на модифікованому аміно діоксиді кремнію, елюючи  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  (100/0-98/8) як елюент, та наступним розтиранням з  $\text{iPr}_2\text{O}$  для одержання (0,055 г, вихід 26 %).

LCMS (Спосіб 20, ES+) RT 0,65 хв., 511  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 1,42 (s, 6 H), 2,25 (широкий m, 2 H), 2,81 (d,  $J=13,5$  Гц, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 4,91 (t,  $J=6,9$  Гц, 1 H), 6,30 (d,  $J=7,2$  Гц, 1 H), 7,32 (d,  $J=7,0$  Гц, 1 H), 7,40 (широкий d,  $J=8,5$  Гц, 2 H), 7,54 (d,  $J=12,0$  Гц, 1 H), 7,57 (t,  $J=8,3$  Гц, 1 H), 7,63 (d,  $J=8,5$  Гц, 2 H), 7,70 (широкий d,  $J=8,3$  Гц, 1 H), 8,49 (dd,  $J=1,2$  та 8,3 Гц, 1 H), 9,20 (d,  $J=6,9$  Гц, 1 H).

Приклад 192

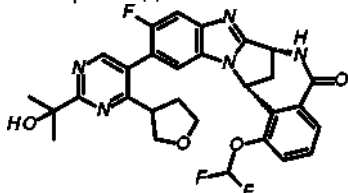


(7R, 14R)-11-((2-амінопропан-2-іл)феніл)-1-(дифторметокси)-10-фтор-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 212 (0,240 г, 0,48 ммоль) згідно з процедурою синтезу, описаною для прикладу 191. Очищення флеш-хроматографією на  $\text{SiO}_2$  з  $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (100/0/0-94,5/5/0,5) як елюентом давало рожеву тверду речовину. Цю тверду речовину очищали препаративною HPLC за допомогою колонки фірми Macherey-Nagel C18 Nucleodur gravity 250  $\times$  4,6 мм та градієнта ацетонітрила (B) у воді (A), що містить 0,1 % TFA (B/A 5/95-1/1 в 23 хв., 1 мл/хв.) для одержання названої сполуки (0,041 г, вихід 17 %).

LCMS (Спосіб 20, ES+) RT 0,60 хв., 493  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 1,68 (s, 6 H), 2,74 (d,  $J=13,5$  Гц, 1 H), 3,48 (m, 1 H), 4,90 (t,  $J=6,9$  Гц, 1 H), 6,31 (d,  $J=7,2$  Гц, 1 H), 7,47-7,54 (m, 3 H), 7,58 (t,  $J=73,4$  Гц, 1 H), 7,59 (m, 3 H), 7,65 (d,  $J=8,5$  Гц, 2 H), 8,24 (m, 1 H), 9,15 (d,  $J=6,9$  Гц, 1 H).

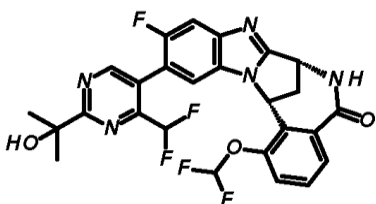
Приклад 193



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)-4-(тетрагідрофуран-3-іл)піримідин-5-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була одержана з прикладу 1 (100 мг, 0,202 ммоль), тетрагідрофуран-3-сульфонілхлориду (106 мг, 0,6026 ммоль) та  $[\text{Ir}[\text{DF}(\text{CF}_3)\text{PPY}]_2(\text{DTBPY})]\text{PF}_6$  (4,5 мг, 0,0040 ммоль) в ацетонітрилі / TFA (1/1) (2 мл), дотримуючись загальної процедури для трифторметилування останньої стадії, описаною для прикладу 107. Неочищену реакційну суміш очищали LC-2D MS хроматографією в кислотному режимі (мурашина кислота) Спосіб 14, що давало 6,6 мг (6 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. LCMS Спосіб 15 (ES+) RT 5,23 хв., 566  $(\text{M}+\text{H})^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,05 (d,  $J=6,8$  Гц, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,26 (dd,  $J=6,3$ , 3,1 Гц, 1 H), 7,62 (d,  $J=10,6$  Гц, 1 H), 7,53-7,47 (m, 2 H), 7,46 (t,  $J=73,6$  Гц, 1 H), 7,36 (t,  $J=5,9$  Гц, 1 H), 6,34 (d,  $J=7,1$  Гц, 1 H), 5,04-4,77 (m, 2 H), 4,02-3,80 (m, 2 H), 3,80-3,60 (m, 2 H), 3,52 (dd,  $J=13,8$ , 6,9 Гц, 1 H), 3,42-3,27 (m, 1 H), 2,75 (d,  $J=13,5$  Гц, 1 H), 2,28-2,08 (m, 1 H), 2,07-1,90 (m, 1 H), 1,57 (s, 6 H).

Приклад 194

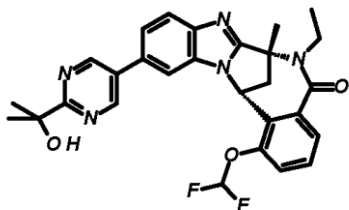


(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[4-(дифторметил)-2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-10-фтор-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он



Названа сполука була одержана з прикладу 1 (100 мг, 0,202 ммоль), дифторметансульфонілхлориду (54 мкл, 0,61 ммоль) та  $[\text{IR}[\text{DF}(\text{CF}_3)\text{PPY}]_2(\text{DTBPY})]\text{PF}_6$  (4,5 мг, 0,0040 ммоль) в ацетонітрилі / TFA (1/1) (2 мл), дотримуючись загальної процедури для трифторметилування останньої стадії, описаного для прикладу 107. Неочищену реакційну суміш поглинали метанолом (4 мл) перед додаванням карбонату калію (170 мг, 1,218 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш відфільтровували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали LC-2D MS хроматографією, Спосіб 14, що давало 13,7 мг (13 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. LCMS Спосіб 15 (ES+) RT 5,40 хв., 546 (M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,25 (dd, J=6,6, 2,1 Гц, 1H), 7,67 (d, J=10,3 Гц, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,48 (t, J=73,1 Гц, 1H), 7,44 (d, J=6,5 Гц, 1H), 6,83 (t, J=53,0 Гц, 1H), 6,33 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,93 (t, J=6,6 Гц, 1H), 3,51 (dd, J=13,6, 7,0 Гц, 1H), 2,76 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,60 (s, 6H).

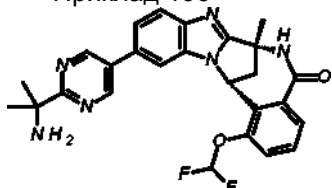
Приклад 195



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-етил-11-[2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-5-іл]-7-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 194 (5 мг, 0,012 ммоль) та 2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-5-борної кислоти пінаколового складного ефіру (6,58 мг, 0,024 ммоль), дотримуючись протоколу синтезу, описаного для прикладу 101. Проводили очищення на гелі діоксиду кремнію (гептан/ етилацетат 25/75-0/100) для одержання 3 мг (48 %) названої сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини. LCMS Спосіб 3 (ES+): RT 2,32 хі., [M+H]<sup>+</sup>= 520,2.

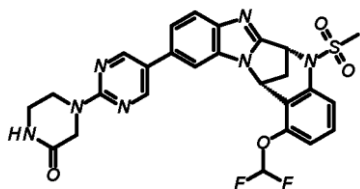
Приклад 196



(7R, 14R)-11-[2-(2-амінопропан-2-іл)піримідин-5-іл]-1-(дифторметокси)-7-метил-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Проміжну сполуку 150 (7 мг, 0,012 ммоль) додавали до розчину DCM / трифтороцтової кислоти (1:1, 0,17 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години перед додаванням насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub> (1 мл). Водний шар екстрагували за допомогою DCM (2 × 2 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під вакуумом, що давало 6 мг (100 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. LCMS Спосіб 3 (ES+): RT 3,04 хвилини, [M+H]<sup>+</sup>= 491.

Приклад 197

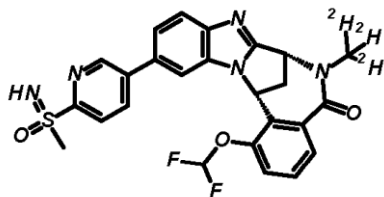


(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[2-{2-[ди(проп-2-ен-1-іл)аміно]пропан-2-іл}піримідин-5-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була одержана з [2-(3-оксопіперазин-1-іл)піримідин-5-іл]борної кислоти пінаколового складного ефіру та прикладу 23 згідно із загальним способом В для одержання після очищення препаративною HPLC білої твердої речовини (30 мг, вихід 15 %). LC/MS Спосіб 3: RT 1,84 хв. (pH 10), [M+H]<sup>+</sup>= 568. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,71 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,65-7,25 (m, 4H), 7,33 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,92 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,10 (d, J=4,3 Гц,

1H), 5,93 (d, J=3,9 Гц, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,96 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,35-3,28 (m, 2H), 3,32-3,15 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,66 (d, J=12,2 Гц, 1H).

Приклад 198

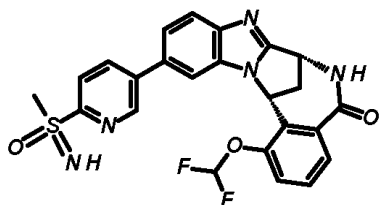


5 (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-6-тридейтерометил-11-[6-(S-метилсульфонімідоїл)піридин-3-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 159 (0,5 г, 1,03 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл, 116 ммоль) та N-[(5-бромпіридин-2-іл)(метил)оксидо-λ6-сульфаніліден]-2,2,2-трифторацетаміду (0,42 г, 1,29 ммоль) згідно з загальним способом А. Очищення флеш-хроматографією на діоксиді кремнію в етилацетаті / ДСМ (градієнт від 0 до 100 %), а потім метанолі в етилацетаті (0-15 %), давало названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (50 мг, 9 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,96 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,15 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,71-7,59 (m, 2H), 7,59-7,46 (m, 2H), 6,32 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,26 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,54 (dt, J=14,1, 7,2 Гц, 1H), 3,22 (d, J=1,1 Гц, 3H), 2,85 (d, J=13,8 Гц, 1H). LC/MS

10 Спосіб 3: RT 1,45 хв. (pH 10), [M+H]<sup>+</sup>= 513,2

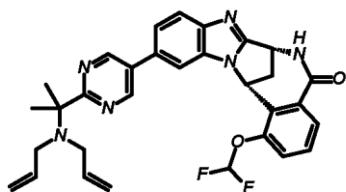
Приклад 199



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-[6-(S-метилсульфонімідоїл)піридин-3-іл]-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

20 Названа сполука була одержана з проміжної сполуки 171 (250 мг, 0,43 ммоль) та N-[(5-бромпіридин-2-іл)(метил)оксидо-λ6-сульфаніліден]-2,2,2-трифторацетаміду (216 мг, 0,652 ммоль) згідно з загальним способом А. Очищення препаративною HPLC давало названу сполуку (66 мг, 31 %) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS Спосіб 3: ESI МН+496, час витримки 0,76 хвилин (pH 10). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,15 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,96 (dd, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,31 (dd, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=5,8, 3,6 Гц, 1H), 8,14 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 7,95-7,66 (m, 3H), 7,61 (dd, J=8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 6,38 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,91 (t, J=6,8 Гц, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,50 (dt, J=13,6, 7,0 Гц, 1H), 3,21 (d, J=1,1 Гц, 3H), 2,76 (d, J=13,4 Гц, 1H).

Приклад 200



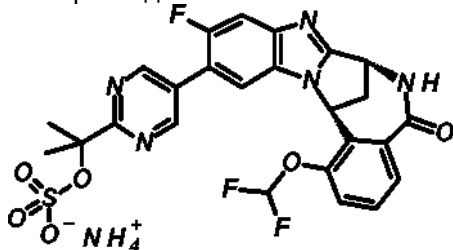
30 (7R, 14R)-1-(дифторметокси)-11-(2-{2-[ди(проп-2-ен-1-іл)аміно]пропан-2-іл}піримідин-5-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензімідазо[1,2-b][2,5]бензодіазоцин-5(14H)-он

Проміжну сполуку 171 (400 мг, 0,86 ммоль), проміжну сполуку 213 (254 мг, 0,86 ммоль), трис(добензіліденацетон)-дипаладій(0) (39,2 мг, 0,043 ммоль) та тетрафторборат трициклогексилфосфонію (32,5 мг, 0,086 ммоль) додавали в пробірку для мікрохвильової печі та додавали діоксан (2,5 мл), а потім трьохосновний фосфат калію (562 мг, 2,57 ммоль), розчинений у воді (0,5 мл). Суміш дегазували та повторно заповнювали азотом, потім нагрівали до 105 °C протягом 2 годин. Суміш розділяли між етилацетатом та водою (по 50 мл кожного). Органічний шар сушили (сульфат натрію), відфільтровували та концентрували під вакуумом.

40 Очищення флеш-хроматографією (діоксид кремнію, 0-10 % метанолу в дихлорметані) давало названу сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (200 мг, вихід 42 %). LCMS спосіб 3

(ES+) RT 2,62 хвилини, 557.2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,14 (d, J=6,8 Гц, 1H), 9,03 (s, 2H), 8,23 (dd, J=6,4, 3,1 Гц, 1H), 7,83-7,70 (m, 2H), 7,68 (t, J<sub>H-F</sub>=73,4 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 6,37 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,87-5,60 (m, 2H), 5,05 (dt, J=17,1, 1,8 Гц, 2H), 4,95-4,82 (m, 3H), 3,61-3,41 (m, 1H), 3,22 (dt, J=6,0, 1,6 Гц, 4H), 2,75 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,57 (s, 6H).

5 Приклад 201



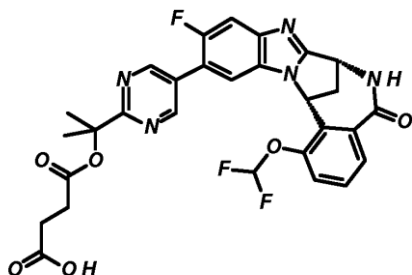
Амоній-2-(5-((7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензо[f]бензо[4,5]імідазо[1,2-а][1,4]діазоцин-11-іл)піримідин-2-іл)пропан-2-ілсульфат

4 мл реакційну ємність заповнювали прикладом 1 (100 мг, 0,202 ммоль), комплексом триоксиду сірки та триметиламіну (56,2 мг, 0,404 ммоль) та піридином (1 мл). Ємність закривали та нагрівали при 130 °C протягом 20 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували під пониженим тиском та залишок очищали обернено-фазовою HPLC (Reveleris Prep; детектор: UV (220 нм), колонка: XSelect™ CSH C18, 145 × 25 мм, потік: 40 мл/хв., градієнт: t<sub>0</sub>=5 % B, t<sub>1хв.</sub> = 5 % B, t<sub>2хв.</sub> = 20 % B, t<sub>17хв.</sub> = 60 % B, t<sub>18хв.</sub> = 100 % B, час перед наступним аналізом: 5 хв 100 % B, елюент А: 10 мМ бікарбонат амонію у воді (pH=9,0), елюент В: 99 % ацетонітрилу + 1 % 10 мМ бікарбонату амонію у воді в ацетонітрилі) для одержання названої сполуки (71 мг, 61 %) у вигляді білої твердої речовини після сублімації продукційних фракцій.

LCMS (Спосіб 9): RT=1,69 хвилини; [M-NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 574.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,15 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,88 (d, J=1,5 Гц, 2H), 8,23 (dd, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,66 (d, J=11,5 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=72,2, J=1,6 Гц, 1H), 7,57-7,46 (m, 3H), 7,07 (bs, 4H), 6,36 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,91 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 2,75 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,75 (s, 6H).

Приклад 202



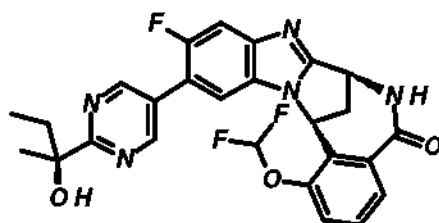
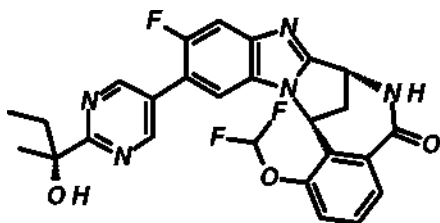
4-((2-(5-((7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-5-оксо-5,6,7,14-тетрагідро-7,14-метанобензо[f]бензо[4,5]імідазо[1,2-а][1,4]діазоцин-11-іл)піримідин-2-іл)пропан-2-іл)окси)-4-оксобутанова кислота

Суміш прикладу 1 (1,5 г, 3,03 ммоль), бурштинового ангідриду (1,82 г, 18,2 ммоль) та 4-диметиламінопіридину (555 мг, 4,54 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) нагрівали до температури кипіння протягом 6 днів. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували під пониженим тиском. Залишок розділяли між водним розчином HCl (1M) та EtOAc та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали водним розчином HCl (1M) та розсоллом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском для одержання коричневого залишку. Матеріал очищали колонковою флеш-хроматографією (діоксид кремнію (80 г); 5-10 % MeOH в DCM) для одержання названої сполуки (515 мг, 28 %) у вигляді білої твердої речовини після розтирання з Et<sub>2</sub>O.

LCMS (Спосіб 10): RT=3,09 хвилини; [M+H]<sup>+</sup> = 596.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,20 (bs, 1H), 9,16 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,92 (d, J=1,6 Гц, 2H), 8,23 (dd, J=6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=11,5 Гц, 1H), 7,62 (t, J=72,5 Гц, 1H), 7,57-7,47 (m, 3H), 6,35 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,91 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 2,75 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,58-2,47 (m, 2H, співпадіння з DMSO), 2,42 (t, J=6,7 Гц, 2H), 1,74 (s, 6H).

Приклад 203 та Приклад 204



(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-(2-((2R\*)-гідроксибутан-2-іл)піримідин-5-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензо[*f*]бензо[4,5]імідазо[1,2-а][1,4]діазоцин-5(14H)-он

(7R, 14R)-1-(дифторметокси)-10-фтор-11-(2-((2S\*)-гідроксибутан-2-іл)піримідин-5-іл)-6,7-дигідро-7,14-метанобензо[*f*]бензо[4,5]імідазо[1,2-а][1,4]діазоцин-5(14H)-он

1М фторид тетрабутиламонію (8,46 мл, 8,46 ммоль) додавали в розчин проміжної сполуки 216 (0,176 г, 0,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 днів.

Воду (50 мл) додавали та одержану суміш екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Органічну фазу промивали розсолон (50 мл), сушили над сульфатом магнію, відфільтровували та концентрували під пониженим тиском. Одержаний в результаті неочищений залишок очищали флеш-хроматографією на SiO<sub>2</sub> з DCM/MeOH (98/2) як елюентом для одержання бажаного продукту у вигляді суміші діастереоізомерів.

Суміш очищали препаративною хіральною HPLC за допомогою колонки Chiralcel OD 10 мкм 250 × 30 мм з EtOH/MeOH/триетиламіном (50/50/0,1) як елюентом та з 45 мл/хв. потоком за 18 хв. для одержання кожного чистого діастереоізомера.

Діастереоізомер А приклад 203:

12,8 мг: Аналітична колонка для хіральної HPLC Chiralcel OD 10 мкм 250 × 4,6 мм з EtOH/MeOH/триетиламіном (50/50/0,1) в якості елюенту та з 1 мл/хв. потоком протягом 15 хвилин з RT=7,7 хв.

LCMS (Спосіб 20, ES+) RT 1,04 хв., 510 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 0,75 (t, J=7 Гц, 3 H), 1,50 (s, 3 H), 1,80-2,00 (m, 2 H), 2,75 (d, J=13 Гц, 1 H), 3,49 (m, 1 H), 4,90 (t, J=7 Гц, 1 H), 5,00 (s, 1 H), 6,35 (d, J=7 Гц, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 7,56 (d, J=6 Гц, 1 H), 7,62 (t, J=73 Гц, 1 H), 7,68 (d, J=9 Гц, 1 H), 8,23 (m, 1 H), 8,97 (d, J=2 Гц, 1 H), 9,15 (d, J=6 Гц, 1 H).

Діастереоізомер В приклад 204:

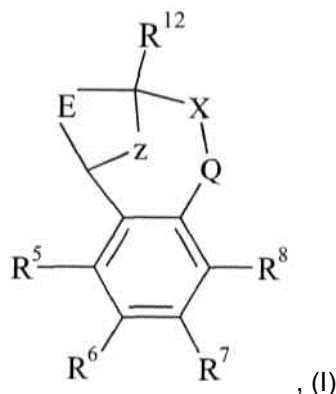
10,7 мг: Аналітична колонка для хіральної HPLC Chiralcel OD 10 мкм 250 × 4,6 мм з EtOH/MeOH/триетиламіном (50/50/0,1) як елюентом та зі швидкістю потоку 1 мл/хв. протягом 15 хвилин з RT=12,9 хвилин.

LCMS (Спосіб 20, ES+) RT 1,04 хв., 510 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 0,75 (t, J=7 Гц, 3 H); 1,50 (s, 3 H); 1,80-2,00 (m, 2 H); 2,75 (d, J=13 Гц, 1 H); 3,49 (m, 1 H); 4,90 (t, J=7 Гц, 1 H); 5,00 (s, 1 H); 6,35 (d, J=7 Гц, 1 H); 7,50 (m, 2 H); 7,56 (d, J=6 Гц, 1 H); 7,62 (t, J=73 Гц, 1 H); 7,68 (d, J=9 Гц, 1 H); 8,23 (m, 1 H); 8,97 (d, J=2 Гц, 1 H); 9,15 (d, J=6 Гц, 1 H).

## ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Сполука формули (I) або її N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль,



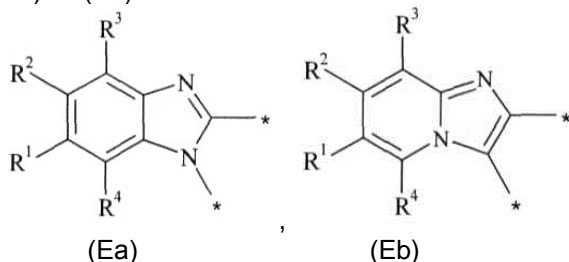
, (I)

де

-X-Q- являє собою -O-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(CH<sub>3</sub>-CN)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>9</sup>)-, -N(R<sup>f</sup>)-CO-, -CO-N(R<sup>f</sup>)-, -N(R<sup>f</sup>)-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>f</sup>)-, -S(O)(NR<sup>f</sup>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -S-CH<sub>2</sub>-, -SO-CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-SO-, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>9</sup>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>9</sup>)-, -S(O)(NR<sup>f</sup>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S(O)(NR<sup>f</sup>)-, -N(R<sup>f</sup>)-C(S)-, -N=S(O)(CH<sub>3</sub>)-, -O-C(=CH<sub>2</sub>)- або -S(=N-CN)-, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, (C<sub>1-6</sub>)алкілу, карбокси, трифторметилу, (C<sub>2-6</sub>)алкілкарбонілу, (C<sub>2-6</sub>)алкоксикарбонілу та гідроксі(C<sub>1-6</sub>)алкілу;

Z являє собою метилен;

E являє собою сконденсовану гетероароматичну кільцеву систему, вибрану з груп формули (Ea) та (Eb)



де зірочка (\*) являє собою місце приєднання E до залишку молекули;

R<sup>1</sup> являє собою водень, галоген, ціано, трифторметил, трифторметокси, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -SOR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>COR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NHCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -COR<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> або -S(O)(N-R<sup>b</sup>)R<sup>e</sup>; або C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл, C<sub>4-7</sub>циклоалкеніл, арил, арил(C<sub>1-6</sub>)алкіл, C<sub>3-7</sub>гетероциклоалкіл, C<sub>3-7</sub>гетероциклоалкеніл, гетероарил, гетероарил(C<sub>1-6</sub>)алкіл, (C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкіл(C<sub>1-6</sub>)алкіларил-, (C<sub>3-7</sub>)циклоалкілгетероарил-, (C<sub>3-7</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-6</sub>)алкілгетероарил-, (C<sub>4-9</sub>)біциклоалкілгетероарил-, (C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкілгетероарил-, (C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкенілгетероарил-, (C<sub>4-9</sub>)гетеробіциклоалкілгетероарил- або (C<sub>4-9</sub>)спірогетероциклоалкілгетероарил-, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками; або R<sup>1</sup> являє собою (C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкеніларил-, причому група може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, галоген(C<sub>1-6</sub>)алкілу, ціано, ціано(C<sub>1-6</sub>)алкілу, нітро(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілу, фосфат(C<sub>1-6</sub>)алкілу, (C<sub>3-7</sub>)циклоалкілу, трифторметилу, трифторетилу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, гідрокси, гідроксі(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкокси, (C<sub>1-6</sub>)алкокси(C<sub>1-6</sub>)алкілу, трифторетокси, карбокси(C<sub>3-7</sub>)циклоалкілокси, C<sub>1-6</sub>алкілтіо, C<sub>1-6</sub>алкілсульфонілу, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоніл(C<sub>1-6</sub>)алкілу, оксо, аміно, аміно-(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкіламіно, ді(C<sub>1-6</sub>)алкіламіно, (C<sub>1-6</sub>)алкокси(C<sub>1-6</sub>)алкіламіно, N-[(C<sub>1-6</sub>)алкіл]-N-[гідроксі(C<sub>1-6</sub>)алкіл]аміно, (C<sub>2-6</sub>)алкілкарбоніламіно(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфоніламіно, N-[(C<sub>1-6</sub>)алкіл]-N-[(C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоніл]аміно, біс[(C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоніл]аміно, N-[(C<sub>1-6</sub>)алкіл]-N-[карбокси(C<sub>1-6</sub>)алкіл]аміно, карбокси(C<sub>3-7</sub>)циклоалкіламіно, карбокси(C<sub>3-7</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-6</sub>)алкіламіно, формілу, C<sub>2-6</sub>алкілкарбонілу, (C<sub>2-6</sub>)алкілкарбонілокси(C<sub>1-6</sub>)алкілу, карбокси, карбокси(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>2-6</sub>алкоксикарбонілу, C<sub>2-6</sub>алкоксикарбоніл(C<sub>1-6</sub>)алкілу, морфолініл(C<sub>1-6</sub>)алкоксикарбонілу, C<sub>2-6</sub>алкоксикарбонілметиліденілу, амінокарбонілу, аміносальфонілу, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоксимінілу, [(C<sub>1-6</sub>)алкіл][N-(C<sub>1-6</sub>)алкіл]сульфоксимінілу, C<sub>1-6</sub>алкіл фосфат-C<sub>1-6</sub>алкілу, сульфат-C<sub>1-6</sub>алкілу, карбокси(C<sub>1-6</sub>)алкілкарбонілокси-C<sub>1-6</sub>алкілу, фосфатметоксі-C<sub>1-6</sub>алкілу, (C<sub>2-6</sub>)алкоксикарбоніламіно-C<sub>1-6</sub>алкілу, дифторметилу, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфініламіно-, ді(C<sub>1-6</sub>)алкіламіно(C<sub>1-6</sub>)алкілу, ді(C<sub>1-6</sub>)алкеніламіно(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфоніламіно-C<sub>1-6</sub>алкілу та тетрагідрофуранілу;

R<sup>2</sup> являє собою водень, галоген, ціано, нітро, гідрокси, трифторметил, трифторметокси або -OR<sup>a</sup>; або C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з C<sub>2-6</sub>алкоксикарбонілу;

R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> незалежно являють собою водень, галоген або трифторметил; або C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>5</sup> та R<sup>8</sup> незалежно являють собою водень, галоген, гідрокси, ціано, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, -OR<sup>a</sup> або C<sub>1-6</sub>алкілсульфоніл; або C<sub>1-6</sub>алкіл;

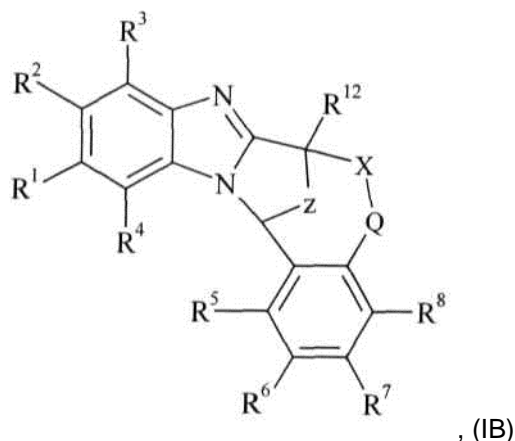
R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> незалежно являють собою водень, галоген, трифторметил, C<sub>1-6</sub>алкіл або C<sub>1-6</sub>алкокси;

R<sup>12</sup> являє собою водень або C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>a</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл, C<sub>3-7</sub>гетероциклоалкіл, арил, арил(C<sub>1-6</sub>)алкіл, гетероарил або гетероарил(C<sub>1-6</sub>)алкіл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкокси, дифторметокси, трифторметокси, C<sub>1-6</sub>алкокси(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілтіо, C<sub>1-6</sub>алкілсульфінілу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфонілу, гідрокси, гідроксі(C<sub>1-6</sub>)алкілу, аміно(C<sub>1-6</sub>)алкілу, ціано, трифторметилу, оксо,

- $C_{2-6}$ алкілкарбонілу, карбокси,  $C_{2-6}$ алкоксикарбонілу,  $C_{2-6}$ алкілкарбонілокси, аміно,  $C_{1-6}$ алкіламіно, ді( $C_{1-6}$ )алкіламіно, феніламіно, піридиніламіно,  $C_{2-6}$ алкілкарбоніламіно,  $C_{2-6}$ алкілкарбоніламіно( $C_{1-6}$ )алкілу,  $C_{2-6}$ алкоксикарбоніламіно,  $C_{1-6}$ алкілсульфоніламіно, амінокарбонілу,  $C_{1-6}$ алкіламінокарбонілу та ді( $C_{1-6}$ )алкіламінокарбонілу;
- 5  $R^b$  та  $R^c$  незалежно являють собою водень або трифторметил; або  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл( $C_{1-6}$ )алкіл, арил, арил( $C_{1-6}$ )алкіл,  $C_{3-7}$ гетероциклоалкіл,  $C_{3-7}$ гетероциклоалкіл( $C_{1-6}$ )алкіл, гетероарил або гетероарил( $C_{1-6}$ )алкіл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з галогену,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси, дифторметокси, трифторметокси,  $C_{1-6}$ алкокси( $C_{1-6}$ )алкілу,
- 10  $C_{1-6}$ алкілтію,  $C_{1-6}$ алкілсульфінілу,  $C_{1-6}$ алкілсульфонілу, гідрокси, гідрокси( $C_{1-6}$ )алкілу, аміно( $C_{1-6}$ )алкілу, ціано, трифторметилу, оксо,  $C_{2-6}$ алкілкарбонілу, карбокси,  $C_{2-6}$ алкоксикарбонілу,  $C_{2-6}$ алкілкарбонілокси, аміно,  $C_{1-6}$ алкіламіно, ді( $C_{1-6}$ )алкіламіно, феніламіно, піридиніламіно,  $C_{2-6}$ алкілкарбоніламіно,  $C_{2-6}$ алкілкарбоніламіно( $C_{1-6}$ )алкілу,  $C_{2-6}$ алкоксикарбоніламіно,  $C_{1-6}$ алкілсульфоніламіно, амінокарбонілу,  $C_{1-6}$ алкіламінокарбонілу та
- 15 ді( $C_{1-6}$ )алкіламінокарбонілу; або  $R^b$  та  $R^c$ , коли взяті разом із атомом азоту, до якого вони обидві приєднані, являють собою гетероциклічний фрагмент, вибраний з азетидин-1-ілу, піролідін-1-ілу, оксазолідін-3-ілу, ізоксазолідін-2-ілу, тіазолідін-3-ілу, ізотіазолідін-2-ілу, піперидин-1-ілу, морфолін-4-ілу, тіоморфолін-4-ілу, піперазин-1-ілу, гомопіперидин-1-ілу, гомоморфолін-4-ілу,
- 20 гомопіперазин-1-ілу, (іміно)оксо)тіазинан-4-ілу, (оксо)тіазинан-4-ілу та (діоксо)тіазинан-4-ілу, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з галогену,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси, дифторметокси, трифторметокси,  $C_{1-6}$ алкокси( $C_{1-6}$ )алкілу,  $C_{1-6}$ алкілтію,  $C_{1-6}$ алкілсульфінілу,  $C_{1-6}$ алкілсульфонілу, гідрокси, гідрокси( $C_{1-6}$ )алкілу, аміно( $C_{1-6}$ )алкілу, ціано, трифторметилу, оксо,  $C_{2-6}$ алкілкарбонілу, карбокси,
- 25  $C_{2-6}$ алкоксикарбонілу,  $C_{2-6}$ алкілкарбонілокси, аміно,  $C_{1-6}$ алкіламіно, ді( $C_{1-6}$ )алкіламіно, феніламіно, піридиніламіно,  $C_{2-6}$ алкілкарбоніламіно,  $C_{2-6}$ алкілкарбоніламіно( $C_{1-6}$ )алкілу,  $C_{2-6}$ алкоксикарбоніламіно,  $C_{1-6}$ алкілсульфоніламіно, амінокарбонілу,  $C_{1-6}$ алкіламінокарбонілу та ді( $C_{1-6}$ )алкіламінокарбонілу;
- $R^d$  являє собою водень; або  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл, арил,  $C_{3-7}$ гетероциклоалкіл або гетероарил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з галогену,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси, дифторметокси, трифторметокси,  $C_{1-6}$ алкокси( $C_{1-6}$ )алкілу,  $C_{1-6}$ алкілтію,  $C_{1-6}$ алкілсульфінілу,  $C_{1-6}$ алкілсульфонілу, гідрокси, гідрокси( $C_{1-6}$ )алкілу, аміно( $C_{1-6}$ )алкілу, ціано, трифторметилу, оксо,  $C_{2-6}$ алкілкарбонілу, карбокси,  $C_{2-6}$ алкоксикарбонілу,  $C_{2-6}$ алкілкарбонілокси, аміно,  $C_{1-6}$ алкіламіно, ді( $C_{1-6}$ )алкіламіно,
- 30 феніламіно, піридиніламіно,  $C_{2-6}$ алкілкарбоніламіно,  $C_{2-6}$ алкілкарбоніламіно( $C_{1-6}$ )алкілу,  $C_{2-6}$ алкоксикарбоніламіно,  $C_{1-6}$ алкілсульфоніламіно, амінокарбонілу,  $C_{1-6}$ алкіламінокарбонілу та ді( $C_{1-6}$ )алкіламінокарбонілу;
- 35  $R^e$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, арил або гетероарил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з галогену,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси, дифторметокси, трифторметокси,  $C_{1-6}$ алкокси( $C_{1-6}$ )алкілу,  $C_{1-6}$ алкілтію,  $C_{1-6}$ алкілсульфінілу,  $C_{1-6}$ алкілсульфонілу, гідрокси, гідрокси( $C_{1-6}$ )алкілу, аміно( $C_{1-6}$ )алкілу, ціано, трифторметилу, оксо,  $C_{2-6}$ алкілкарбонілу, карбокси,  $C_{2-6}$ алкоксикарбонілу,  $C_{2-6}$ алкілкарбонілокси, аміно,  $C_{1-6}$ алкіламіно, ді( $C_{1-6}$ )алкіламіно, феніламіно, піридиніламіно,  $C_{2-6}$ алкілкарбоніламіно,  $C_{2-6}$ алкілкарбоніламіно( $C_{1-6}$ )алкілу,  $C_{2-6}$ алкоксикарбоніламіно,  $C_{1-6}$ алкілсульфоніламіно, амінокарбонілу,  $C_{1-6}$ алкіламінокарбонілу та ді( $C_{1-6}$ )алкіламінокарбонілу;
- 40  $R^f$  являє собою водень; або  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл, або  $C_{3-7}$ гетероциклоалкіл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з галогену,  $C_{1-6}$ алкілу, трифторметилу, карбокси та гідрокси; та
- 45  $R^g$  являє собою водень; або  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл,  $C_{3-7}$ гетероциклоалкіл,  $-CO-(C_{1-6})$ алкіл, або  $-SO_2-(C_{1-6})$ алкіл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками; або  $R^g$  являє собою  $-CO-(C_{3-7})$ гетероциклоалкіл,  $-SO_2-(C_{3-7})$ циклоалкіл,  $-SO_2-(C_{3-7})$ гетероциклоалкіл,  $-SO_2$ -арил або  $-SO_2$ -гетероарил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з галогену,  $C_{1-6}$ алкілу, карбокси,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонілу, трифторметилу,  $C_{4-9}$ гетеробіциклоалкілу,  $(C_{1-6})$ алкілсульфонілу, три( $C_{1-6}$ алкіл)силілокси, гідрокси та  $(C_{1-6})$ алкокси; або  $R^g$  являє собою гетероарил або  $(C_{2-6})$ алкоксикарбоніл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з галогену,  $C_{1-6}$ алкілу, карбокси,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонілу, трифторметилу,  $C_{4-9}$ гетеробіциклоалкілу,  $(C_{1-6})$ алкілсульфонілу, три( $C_{1-6}$ алкіл)силілокси, гідрокси та  $(C_{1-6})$ алкокси.
- 50 2. Сполука за п. 1, де  $R^{12}$  являє собою водень.
- 55
- 60

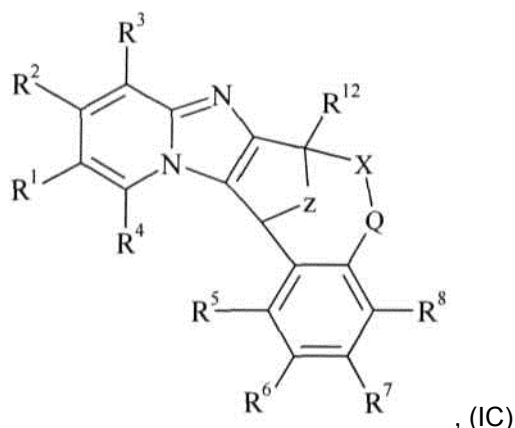
3. Сполука за п. 1, яка представлена формулою (IB), або її N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль,



5 де

Z, -X-Q-, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>9</sup> та R<sup>f</sup> є такими, як визначено в п. 1.

4. Сполука за п. 1, яка представлена формулою (IC), або її N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль,



де Z, -X-Q-, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>9</sup> та R<sup>f</sup> є такими, як визначено в п. 1.

5. Сполука за будь-яким з вищенаведених пунктів, де

-X-Q- являє собою -O-, -O-C(O)-, -O-C(CH<sub>3</sub>-CN)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- або -N(R<sup>9</sup>)-, -N(R<sup>f</sup>)-CO-, -N(R<sup>f</sup>)-SO<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-SO-, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>9</sup>)-CH<sub>2</sub>-, -N(R<sup>f</sup>)-C(S)-, -N=S(O)(CH<sub>3</sub>)-, -O-C(=CH<sub>2</sub>)- або -S(=N-CN)-, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, (C<sub>1-6</sub>)алкілу, карбокси, трифторметилу, (C<sub>2-6</sub>)алкілкарбонілу, (C<sub>2-6</sub>)алкоксикарбонілу та гідроксі(C<sub>1-6</sub>)алкілу;

R<sup>f</sup> являє собою водень або C<sub>1-6</sub>алкіл, причому ця група може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, C<sub>1-6</sub>алкілу, трифторметилу, карбокси та гідрокси; та

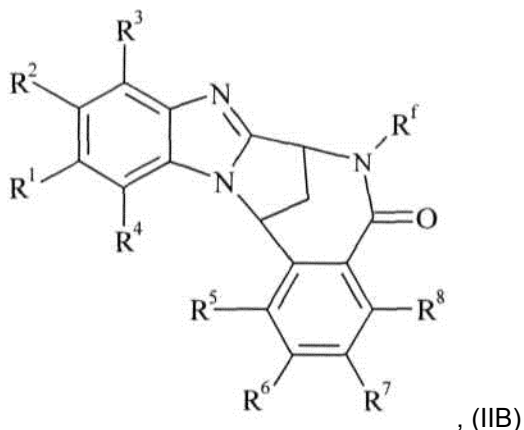
R<sup>9</sup> являє собою водень; або C<sub>1-6</sub>алкіл, -CO-(C<sub>1-6</sub>)алкіл, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-6</sub>)алкіл, -CO-(C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкіл, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>3-7</sub>)циклоалкіл, -SO<sub>2</sub>-арил, -SO<sub>2</sub>-гетероарил, гетероарил або (C<sub>2-6</sub>)алкоксикарбоніл, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, C<sub>1-6</sub>алкілу, карбокси, C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонілу, трифторметилу, C<sub>4-9</sub>гетеробіциклоалкілу, (C<sub>1-6</sub>алкіл)сульфонілу, три(C<sub>1-6</sub>алкіл)силілокси, гідрокси та (C<sub>1-6</sub>)алкокси.

6. Сполука за п. 5, де -X-Q- являє собою -O-, -O-CO-, -O-C(CH<sub>3</sub>-CN)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-, -N(CO-CH<sub>3</sub>)-, -N(SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-, -N(CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-, -N[(CO-CH<sub>2</sub>-(3,7-діоксо-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл)]-, -N[CO-(азетидин-3-іл)]-, -N[CO-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл]-, -N(CH<sub>2</sub>-COOH), -N[(трет-бутил)(диметил)силілоксіетил]-, -N(SO<sub>2</sub>-піридин-3-іл)-, -N(SO<sub>2</sub>-циклопропіл)-, -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)-, -N(SO<sub>2</sub>-феніл)-, -N[SO<sub>2</sub>-(6-метоксипіридин-3-іл)]-, -NH-CO-, -N(CH<sub>3</sub>)-CO-, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CO-, -N(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-CO-, -N(CH<sub>2</sub>-COOH)-CO-, -N(CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>)-CO-, -N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)-CO-, -N(CH<sub>2</sub>-C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-CO-,

-N(CD<sub>3</sub>)-CO-, -NH-CH<sub>2</sub>-, N(CH<sub>2</sub>-COOH)-CH<sub>2</sub>-, -NH-CH(CF<sub>3</sub>)-, -NH-CH(CH<sub>3</sub>)-, -NH-C(S)-, -N(CO-CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-, -N(SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -N(CO-CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-, -N=S(O)(CH<sub>3</sub>)-, -O-CH(CF<sub>3</sub>)-, -CH(COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-S-, -CH<sub>2</sub>-S(O)-, -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-, -CH(C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-S-, -CH(CH<sub>2</sub>OH)-S-, -O-C(=CH<sub>2</sub>)-, -N[S(O)<sub>2</sub>-(піридин-1Н-2-он)], -NH-S(O)<sub>2</sub>-, -N(піримідиніл)-, -N(COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -S(=N-CN)-, -N(SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)- або -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CO-.

7. Сполука за п. 5, де -X-Q- являє собою -N(R<sup>f</sup>)-C(O)-, а R<sup>f</sup> є такою, як визначено в п. 5.

8. Сполука формули (IIB) або її N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль,



де

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> та R<sup>f</sup> є такими, як визначено в п. 1.

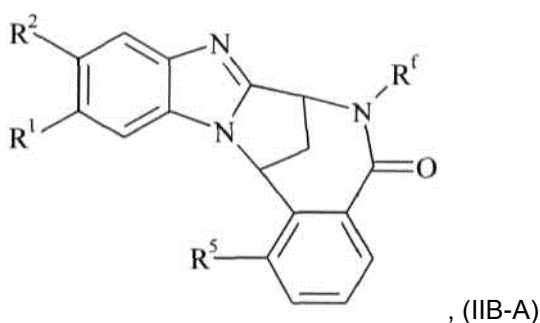
9. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R<sup>1</sup> являє собою галоген або ціано; або арил, гетероарил, (C<sub>3-7</sub>)циклоалкілгетероарил, (C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкілгетероарил, (C<sub>4-9</sub>)гетеробіциклоалкілгетероарил, (C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкіл, (C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкеніл або (C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкеніларил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, галоген(C<sub>1-6</sub>)алкілу, ціано, ціано(C<sub>1-6</sub>)алкілу, нітро(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілу, фосфат(C<sub>1-6</sub>)алкілу, (C<sub>3-7</sub>)циклоалкілу, трифторметилу, трифторетилу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, гідрокси, гідроксі(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкокси, (C<sub>1-6</sub>)алкоксі(C<sub>1-6</sub>)алкілу, трифторетокси, карбокси(C<sub>3-7</sub>)циклоалкілокси, C<sub>1-6</sub>алкілтіо, C<sub>1-6</sub>алкілсульфонілу, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоніл(C<sub>1-6</sub>)алкілу, оксо, аміно, аміно-(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкіламіно, ді(C<sub>1-6</sub>)алкіламіно, (C<sub>1-6</sub>)алкоксі(C<sub>1-6</sub>)алкіламіно, N-[(C<sub>1-6</sub>)алкіл]-N-[гідроксі(C<sub>1-6</sub>)алкіл]аміно, (C<sub>2-6</sub>)алкілкарбоніламіно(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфоніламіно, N-[(C<sub>1-6</sub>)алкіл]-N-[(C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоніл]аміно, біс[(C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоніл]аміно, N-[(C<sub>1-6</sub>)алкіл]-N-[карбоксі(C<sub>1-6</sub>)алкіл]аміно, карбокси(C<sub>3-7</sub>)циклоалкіл-аміно, карбокси(C<sub>3-7</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-6</sub>)алкіламіно, формілу, C<sub>2-6</sub>алкілкарбонілу, (C<sub>2-6</sub>)алкілкарбонілоксі(C<sub>1-6</sub>)алкілу, карбокси, карбоксі(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>2-6</sub>алкоксикарбонілу, C<sub>2-6</sub>алкоксикарбоніл(C<sub>1-6</sub>)алкілу, морфолініл(C<sub>1-6</sub>)алкоксикарбонілу, C<sub>2-6</sub>алкоксикарбонілметиліденілу, амінокарбонілу, аміносальфонілу, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоксимінілу, [(C<sub>1-6</sub>)алкіл][N-(C<sub>1-6</sub>)алкіл]сульфоксимінілу, C<sub>1-6</sub>алкіл фосфат-C<sub>1-6</sub>алкілу, сульфат-C<sub>1-6</sub>алкілу, карбоксі(C<sub>1-6</sub>)алкілкарбонілоксі-C<sub>1-6</sub>алкілу, фосфатметоксі-C<sub>1-6</sub>алкілу, (C<sub>2-6</sub>)алкоксикарбоніламіно-C<sub>1-6</sub>алкілу, дифторметилу, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфіламіно-, ді(C<sub>1-6</sub>)алкіламіно(C<sub>1-6</sub>)алкілу, ді(C<sub>1-6</sub>)алкеніламіно(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфоніламіно-C<sub>1-6</sub>алкілу та тетрагідрофуранілу.

10. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R<sup>1</sup> являє собою арил або гетероарил, причому будь-яка з цих груп може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, галоген(C<sub>1-6</sub>)алкілу, ціано, ціано(C<sub>1-6</sub>)алкілу, нітро(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілу, фосфат(C<sub>1-6</sub>)алкілу, (C<sub>3-7</sub>)циклоалкілу, трифторметилу, трифторетилу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, гідрокси, гідроксі(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкокси, (C<sub>1-6</sub>)алкоксі(C<sub>1-6</sub>)алкілу, трифторетокси, карбокси(C<sub>3-7</sub>)циклоалкілокси, C<sub>1-6</sub>алкілтіо, C<sub>1-6</sub>алкілсульфонілу, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоніл(C<sub>1-6</sub>)алкілу, оксо, аміно, аміно-(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкіламіно, ді(C<sub>1-6</sub>)алкіламіно, (C<sub>1-6</sub>)алкоксі(C<sub>1-6</sub>)алкіламіно, N-[(C<sub>1-6</sub>)алкіл]-N-[гідроксі(C<sub>1-6</sub>)алкіл]аміно, (C<sub>2-6</sub>)алкілкарбоніламіно(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфоніламіно, N-[(C<sub>1-6</sub>)алкіл]-N-[(C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоніл]аміно, біс[(C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоніл]аміно, N-[(C<sub>1-6</sub>)алкіл]-N-[карбоксі(C<sub>1-6</sub>)алкіл]аміно, карбокси(C<sub>3-7</sub>)циклоалкіламіно, карбокси(C<sub>3-7</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-6</sub>)алкіламіно, формілу, C<sub>2-6</sub>алкілкарбонілу, (C<sub>2-6</sub>)алкілкарбонілоксі(C<sub>1-6</sub>)алкілу, карбокси, карбоксі(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>2-6</sub>алкоксикарбонілу, C<sub>2-6</sub>алкоксикарбоніл(C<sub>1-6</sub>)алкілу, морфолініл(C<sub>1-6</sub>)алкоксикарбонілу, C<sub>2-6</sub>алкоксикарбонілметиліденілу, амінокарбонілу, аміносальфонілу, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоксимінілу,



[(C<sub>1-6</sub>)алкіл][N-(C<sub>1-6</sub>)алкіл]сульфоксимінілу, C<sub>1-6</sub>алкіл фосфат-C<sub>1-6</sub>алкілу, сульфат-C<sub>1-6</sub>алкілу, карбокси(C<sub>1-6</sub>)алкілкарбонілокси-C<sub>1-6</sub>алкілу, фосфатметоксі-C<sub>1-6</sub>алкілу, (C<sub>2-6</sub>)алкоксикарбоніламіно-C<sub>1-6</sub>алкілу, дифторметилу, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфініламіно-, ді(C<sub>1-6</sub>)алкіламіно(C<sub>1-6</sub>)алкілу, ді(C<sub>1-6</sub>)алкеніламіно(C<sub>1-6</sub>)алкілу, C<sub>1-6</sub>алкілсульфоніламіно-C<sub>1-6</sub>алкілу та тетрагідрофуранілу.

- 5 11. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R<sup>2</sup> являє собою водень або галоген.  
 12. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R<sup>3</sup> являє собою водень або трифторметил.  
 13. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R<sup>4</sup> являє собою водень або трифторметил.  
 14. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R<sup>5</sup> являє собою водень, -OR<sup>a</sup>, дифторметокси або трифторметокси; та  
 10 R<sup>a</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл.  
 15. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R<sup>6</sup> являє собою водень, галоген або трифторметил.  
 16. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R<sup>7</sup> являє собою водень або трифторметил.  
 17. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R<sup>8</sup> являє собою водень, галоген або  
 15 трифторметил.  
 18. Сполука за п. 1, яка представлена формулою (IIB-A), або її N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль,



де

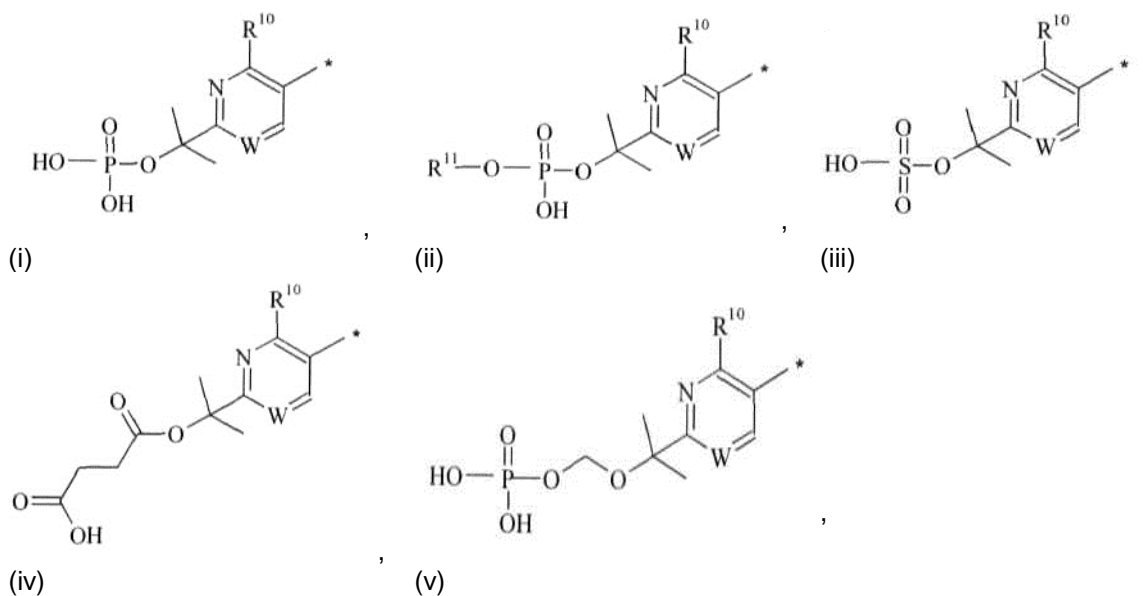
R<sup>1</sup> є таким, як визначено в п. 10;

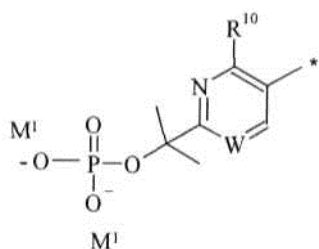
R<sup>2</sup> є таким, як визначено в п. 11;

R<sup>5</sup> є таким, як визначено в п. 14; та

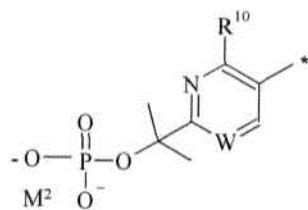
R<sup>f</sup> є таким, як визначено в п. 5.

19. Сполука за будь-яким з вищенаведених пунктів, де R<sup>1</sup> являє собою заміщений гетероарил, вибраний з груп, що представлені формулою (i), (ii), (iii), (iv) та (v), та їх зв'язаних відповідних солей, що представлені формулою (ia), (ib), (iia), (iiia), (iva), (va) та (vb):

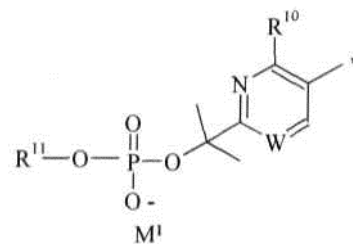




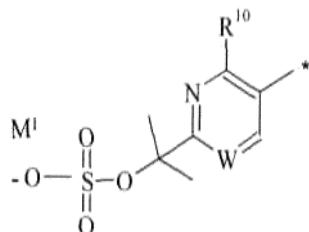
(ia)



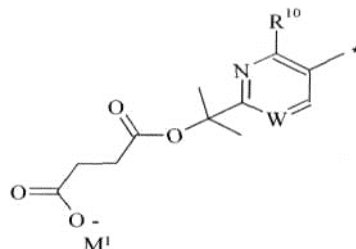
(ib)



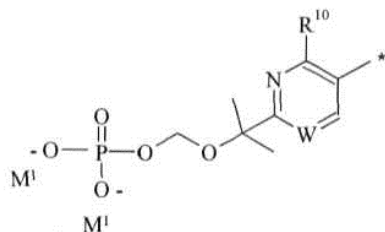
(iia)



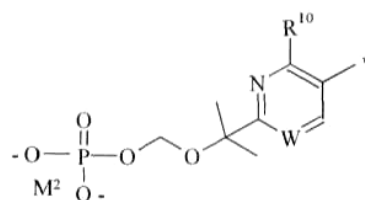
(iiia)



(iva)



(va)



(vb)

де

зірочка (\*) являє собою місце приєднання R<sup>1</sup> до залишку молекули;

R<sup>10</sup> являє собою водень або C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>11</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл;

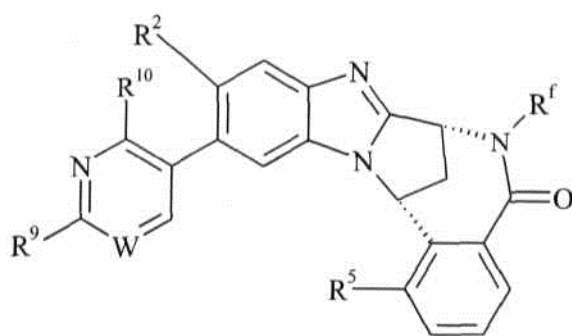
5 W являє собою N або C-H;

M<sup>1</sup> являє собою одновалентний катіон; та

M<sup>2</sup> являє собою двовалентний катіон.

20. Сполука за п. 18, яка представлена формулою (IIB-AB-A), її N-оксид або її фармацевтично прийнятна сіль,

10



, (IIB-AB-A)

де

R<sup>9</sup> являє собою аміно(C<sub>1-6</sub>)алкіл, гідроксі(C<sub>1-6</sub>)алкіл або (C<sub>1-6</sub>)алкоксі(C<sub>1-6</sub>)алкіл;

15 R<sup>10</sup> являє собою водень або C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> та R<sup>f</sup> є такими, як визначено в п. 18; та

W є таким, як визначено в п. 19.

21. Сполука за п. 19 або п. 20, де W являє собою N.

22. Сполука за п. 19 або п. 20, де R<sup>10</sup> являє собою водень.

20 23. Сполука за п. 20, де R<sup>9</sup> являє собою 2-гідроксипроп-2-іл.

24. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де  $R^2$  являє собою фтор.
25. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де  $R^5$  являє собою дифторметокси.
26. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де  $R^f$  являє собою водень.
27. Сполука формули (I) за будь-яким із попередніх пунктів або її N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в терапії.
28. Сполука формули (I) за будь-яким із попередніх пунктів або її N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні та/або профілактиці розладів, при яких призначається введення модулятора функції  $TNF\alpha$ .
29. Сполука формули (I) за будь-яким із попередніх пунктів або її N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при лікуванні та/або профілактиці запального або аутоімунного розладу, нейрологічного або нейродегенеративного розладу, болю або ноцицептивного розладу, серцево-судинного розладу; метаболічного розладу; розладу зору або онкологічного захворювання.
30. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) за будь-яким із попередніх пунктів, або її N-оксид, або її фармацевтично прийнятну сіль разом з фармацевтично прийнятним носієм.
31. Застосування сполуки формули (I), як визначено вище, або її N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу, придатного для лікування та/або профілактики розладів, при яких призначається введення модулятора функції  $TNF\alpha$ .
32. Застосування сполуки формули (I), як визначено вище, або її N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу, придатного для лікування запального або аутоімунного розладу, нейрологічного або нейродегенеративного розладу, болю або ноцицептивного розладу, серцево-судинного розладу; метаболічного розладу; розладу зору або онкологічного захворювання.
33. Спосіб лікування та/або профілактики розладів, при яких призначається введення модулятора функції  $TNF\alpha$ , який включає введення пацієнту, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули (I), як визначено в п. 1, або її N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі.
34. Спосіб лікування та/або профілактики запального або аутоімунного розладу, нейрологічного або нейродегенеративного розладу, болю або ноцицептивного розладу, серцево-судинного розладу; метаболічного розладу; розладу зору або онкологічного захворювання, який включає введення пацієнту, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули (I), як визначено в п. 1, або її N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601