

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 027493

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2017.07.31

(21) Номер заявки  
201590073

(22) Дата подачи заявки  
2010.05.12

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/04 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 409/14 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 417/04 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 495/04 (2006.01)

## (54) ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО СОЕДИНЕНИЯ

(31) 61/177,972; 61/224,745; 61/238,760

(32) 2009.05.13; 2009.07.10; 2009.09.01

(33) US

(43) 2015.06.30

(62) 201190259; 2010.05.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ДЖИЛИД ФАРМАССЕТ ЛЛС (US)

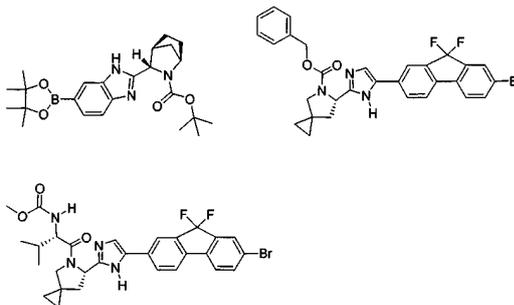
(72) Изобретатель:  
Го Хунянь, Като Дэрил, Киршберг Торстен А., Лю Хунтао, Линк Джон О., Митчелл Майкл Л., Перриш Джей П., Сквайерс Нил, Сунь Цзяньюй, Тейлор Джеймс, Бейкон Элизабет М., Каналес Эда, Ким Чон Ю., Чо Эзоп, Коттелл Джероми Дж., Десай Манодж С., Хэлкомб Рэндалл Л., Криговский Эван С., Лазервит Скотт И., Лю Ци, Макман Ричард, Пюнь Хьюн-Цюн, Сожье Джозеф Х., Тренкл Джеймс Д.,

Це Уинстон С., Вивиан Рэндалл В., Шрёдер Скотт Д., Уоткинс Уильям Дж., Сюй Ляньхун, Ян Чжэн-Юй, Келлар Терри, Шэн Сяонин, Кларк Майкл О'Нил Ханрахан, Чоу Чиэнь-Хун, Грауп Майкл, Цзинь Хаолунь, Макфадден Райан, Миш Майкл Р., Метобо Самуэль Е., Филлипс Бартон В., Венкатарамани Чандрасекар (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н., Павловский А.Н. (RU)

(56) WO-A2-2008021927  
WO-A1-2010065668  
WO-A1-2010065681  
WO-A1-2010065674  
WO-A1-2010017401  
WO-A1-2009020828  
WO-A1-2008144380  
WO-A2-2008021928  
WO-A1-2009102568

(57) Изобретение относится к промежуточным соединениям, предназначенным для получения противовирусного соединения, такого как (1-{3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-5-аза-спиро[2.4]гепт-6-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-2-аза-бицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир.



B1

027493

027493

B1

Настоящее изобретение относится к промежуточным соединениям, предназначенным для получения противовирусного соединения, такого как (1-{3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-5-аза-спиро[2.4]гепт-6-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-2-аза-бицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил}-2-метил-пропил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир.

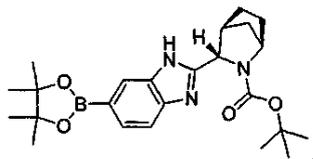
#### Уровень техники

Гепатит С известен как хроническое вирусное заболевание печени, характеризующееся заболеванием печени. Хотя лекарственные средства, действие которых направлено на печень, широко используются и продемонстрировали эффективность, их применение ограничено токсичностью и другими побочными эффектами. Ингибиторы вируса гепатита С (ВГС) можно применять для контроля развития и прогрессирования инфекции, вызванной ВГС, а также в диагностических тестах на ВГС.

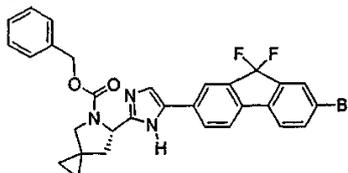
Существует потребность в новых терапевтических агентах против ВГС, методах их синтеза и новых промежуточных соединениях, предназначенных для их получения.

#### Сущность изобретения

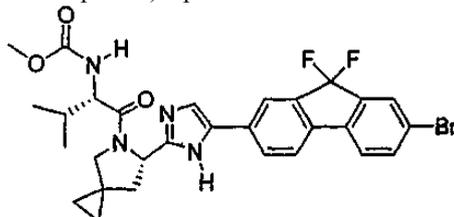
В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение, которое представляет собой 3-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксборолан-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-2-аза-бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир формулы



В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение, которое представляет собой 6-[5-(7-бром-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-5-аза-спиро[2.4]гептан-5-карбоновой кислоты бензиловый эфир формулы

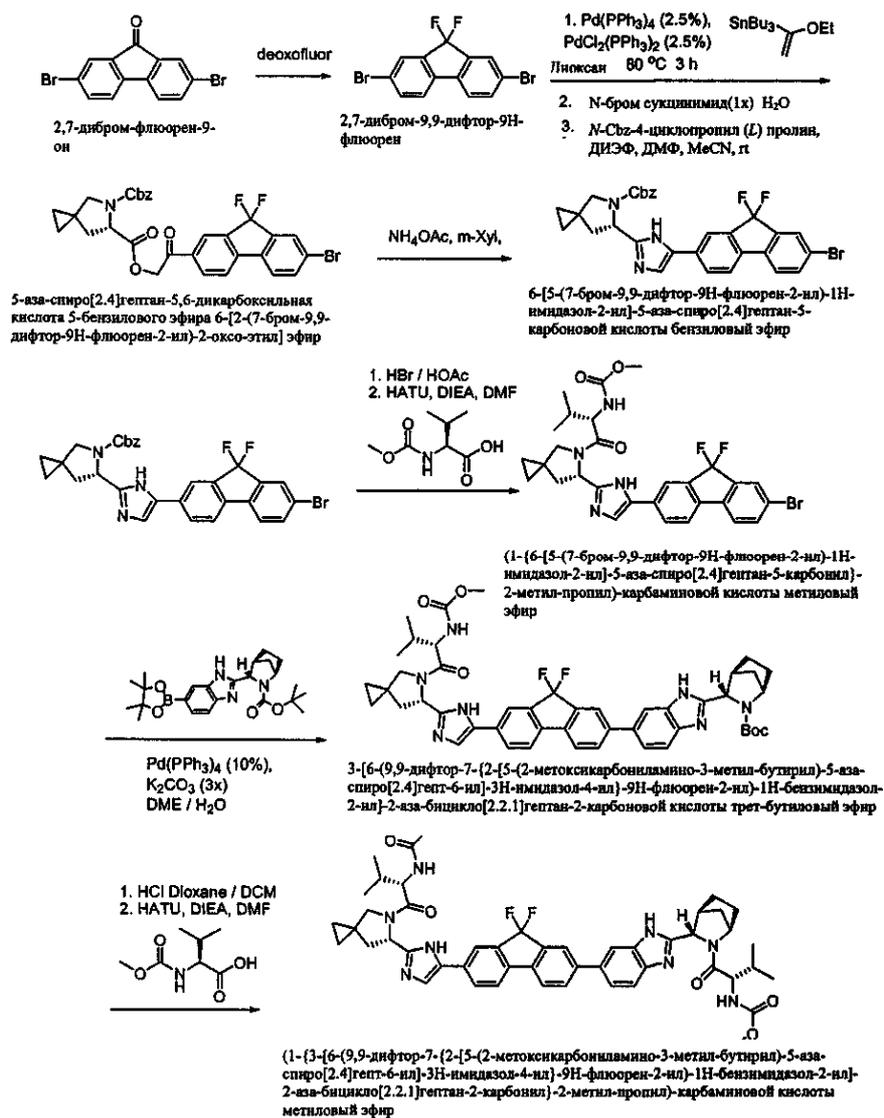


В еще одном другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение, которое представляет собой (1-{6-[5-(7-бром-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-5-аза-спиро[2.4]гептан-5-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир формулы:



Все указанные выше соединения представляют собой промежуточные соединения, предназначенные для получения противовирусного соединения, такого как (1-{3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-5-аза-спиро[2.4]гепт-6-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-2-аза-бицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир, синтез которого осуществляют по схеме, представленной в примере ED'.

## Пример ED'



## 2,7-Дибром-9,9-дифтор-9H-флюорен

2,7-дибром-флюорен-9-он (4.0 г, 11.8 ммоль) суспендировали в деоксофторе (12 мл) при комнатной температуре и добавляли EtOH (4 капли). Перемешиваемую суспензию нагревали при  $T=90^\circ\text{C}$  в течение 24 ч (Предупреждение: Использование деоксофтора при повышенных температурах, как описано выше, настоятельно не рекомендуется, поскольку может возникнуть бурный экзотермический процесс).

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали на лёд содержащий бикарбонат натрия. Полученное твёрдое вещество собирали фильтрацией. Сырой материал разбавляли в EtOAc и промывали водным раствором HCl (1M) и раствором хлорида натрия. Раствор сушили на сульфате натрия. Фильтрация и выпаривание растворителей давали сырой продукт, который очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением продукта 2,7-дибром-9,9-дифтор-9H-флюорен (3.2 г).  $^{19}\text{F}$ -NMR: 282 МГц, (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ : -111.6 ppm. Полученный материал использовали на следующем этапе, где его в виде раствора в EtOAc обрабатывали углём.

5-Аза-спиро[2.4]гептан-5,6-дикарбоксильная кислота 5-бензилового эфира

6-[2-(7-бром-9,9-дифтор-9H-флюорен-2-ил)-2-оксо-этил] эфир

2,7-Дибром-9,9-дифтор-9H-флюорен (372 мг, 1.04 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (30.0 мг, 0.026 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (18.2 мг, 0.026 ммоль),  $\text{As}(\text{PPh}_3)_3$  (5.0 мг) растворяли в диоксане (10 мл) в атмосфере аргона. Добавляли этоксивинил-трибутил олово (376.4 мг, 1.04 ммоль). Смесь нагревали в течение 140 мин при  $85^\circ\text{C}$  (масляная баня). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли N-бром сукцинимид (177 мг, 1.0 ммоль), а затем воду (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего большую часть диоксана удаляли в вакууме. Сырую реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Все летучие вещества удаляли в вакууме. Добавляли толуол и повторно удаляли все летучие вещества в вакууме. Сырой материал растворяли в ДМФ/ MeCN (2 мл, 1:1) при комнатной температуре, раствор N-Cbz-4-циклопропил (L) пролина (0.84 ммоль) и ДИЭФ (268

мг, 2.08 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли и продолжали перемешивать при комнатной температуре. Через 14 ч большую часть MeCN удаляли в вакууме и сырую реакционную смесь разбавляли EtOAc. Смесь промывали водным раствором HCl (1M), водным раствором LiCl (5%), раствором хлорида натрия и сушили на сульфате натрия. Фильтрация и выпаривание растворителей давали сырой продукт реакции, который очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением продукта 5-аза-спиро[2.4]гептан-5,6-дикарбоксильная кислота 5-бензилового эфира 6-[2-(7-бром-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-ил)-2-оксо-этил]эфира (176 мг). ЖХ-МС-ESI<sup>+</sup>: расч. для C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>BrF<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>: 596.4 (M<sup>+</sup>); Эксп.: 595.2 / 597.2 (M+H<sup>+</sup>).

6-[5-(7-Бром-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-5-аза-спиро[2.4]гептан-5-карбоновой кислоты бензиловый эфир

5-Аза-спиро[2.4]гептан-5,6-дикарбоксильная кислота 5-бензилового эфира 6-[2-(7-бром-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-ил)-2-оксо-этил] эфир (172 мг, 0.293 ммоль) растворяли в m-ксилене (6.0 мл). Добавляли ацетат аммония (226 мг, 2.93 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 140°C в течение 60 мин под действием микроволнового излучения. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и все летучие вещества удаляли в вакууме. Сырой материал очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением продукта 6-[5-(7-бром-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-5-аза-спиро[2.4]гептан-5-карбоновой кислоты бензилового эфира (80.3 мг). ЖХ-МС-ESI<sup>+</sup>: расч. для C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 576.4 (M<sup>+</sup>); Эксп.: 575.2/577.2 (M+H<sup>+</sup>).

(1-{6-[5-(7-Бром-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-5-аза-спиро[2.4]гептан-5-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир

6-[5-(7-Бром-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-5-аза-спиро[2.4]гептан-5-карбоновой кислоты бензиловый эфир (800 мг, 1.38 ммоль) растворяли в ДХМ (15 мл), добавляли НВг в АсОН (37%, 2 мл) и продолжали перемешивать при комнатной температуре. Через 180 мин суспензию разбавляли гексанами, собирали твердое вещество фильтрацией и промывали гексанами в вакууме. Сырой материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. Сырой материал растворяли в ДМФ(4.0 мл) и ДИЭА (356 мг, 2.76 ммоль), добавляли раствор 2-(L)-метоксикарбониламино-3-метил-масляной кислоты (242 мг, 1.38 ммоль), НАТУ (524 мг, 1.38 ммоль) и добавляли ДИЭА (178 мг, 1.38 ммоль) в ДМФ(1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 50 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водным раствором бикарбоната, водным раствором LiCl (5%), раствором хлорида натрия и сушили на сульфате натрия. Фильтрация и удаление растворителей в вакууме давали неочищенный материал, который очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением содержащего небольшое количество примесей продукта (1-{6-[5-(7-бром-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-5-аза-спиро[2,4]гептан-5-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метилового эфира (878 мг). ЖХ-МС-ESI<sup>+</sup>: расч. для C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 599.5 (M<sup>+</sup>); Эксп.: 598.5/600.5 (M+H<sup>+</sup>).

3-[6-(9,9-Дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-5-аза-спиро[2.4]гепт-6-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-2-аза-бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир:

(1-{6-[5-(7-Бром-9,9-дифтор-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-имидазол-2-ил]-5-аза-спиро[2.4]гептан-5-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир (840 мг, 1.4 ммоль), 3-[6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксобонолан-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-2-аза-бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (615 мг, 1.4 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (161 мг, 0.14 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (579 мг, 4.2 ммоль), растворяли в смеси DME (15 мл) / вода (3 мл) в атмосфере аргона. Смесь нагревали в течение 120 мин при 85-90°C (масляная баня). Через 120 мин добавляли дополнительный боронат эфир (61 мг, 0.14 ммоль) и продолжали нагревать. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Большую часть DME удаляли в вакууме и сырую реакционную смесь разбавляли EtOAc. Смесь промывали раствором хлорида натрия и сушили на сульфате натрия. Фильтрация и выпаривание растворителей давали сырой продукт реакции, который очищали путем хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением продукта 3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-5-аза-спиро[2.4]гепт-6-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-2-аза-бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (878 мг). ЖХ-МС-ESI<sup>+</sup>: расч. для C<sub>47</sub>H<sub>51</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>: 831.9 (M<sup>+</sup>); Эксп.: 832.7 (M+H<sup>+</sup>).

(1-{3-[6-(9,9-Дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-5-аза-спиро[2.4]гепт-6-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-2-аза-бицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метиловый эфир

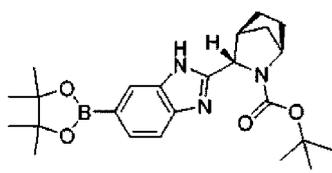
3-[6-(9,9-Дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-5-аза-спиро[2.4]гепт-6-ил]-3Н-имидазол-4-ил}-9Н-флюорен-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-2-аза-бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (115 мг, 0.138 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл), добавляли HCl в диоксане (4M, 2 мл) и продолжали перемешивать при комнатной температуре. Через 20 мин все летучие вещества удаляли в вакууме. Сырой материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. Сырой материал растворяли в ДМФ (1.5 мл) и ДИЭА (53.4 мг, 0.414 ммоль) добавляли раствор 2-(L)-ме-

токсикарбониламино-3-метил-масляной кислоты (24.2 мг, 0.138 ммоль), НАТУ (52.4 мг, 0.138 ммоль) и добавляли ДИЭА (17.8 мг, 0.138 ммоль) в ДМФ(1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 20 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водным раствором бикарбоната, водным раствором LiCl (5%), раствором хлорида натрия и сушили на сульфате натрия. Фильтрация и удаление растворителей в вакууме давали неочищенный материал, который очищали путём ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCNw/0.1% ТФА) с получением продукта (1-{3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбониламино-3-метил-бутирил)-5-аза-спиро[2.4]гепт-6-ил]-3Н-имидазол-4-ил]-9Н-флюорен-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил]-2-аза-бицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил}-2-метилпропил)карбаминовой кислоты метилового эфира (76 мг). ЖХ-МС-ESI<sup>+</sup>: расч. для C<sub>49</sub>H<sub>54</sub>F<sub>2</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>: 888.9 (M<sup>+</sup>); Эксп.: 890.0 (M+H<sup>+</sup>).

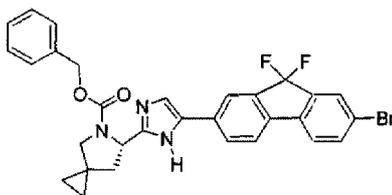
<sup>1</sup>H-ЯМР: 300 МГц, (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 8.20-7.99 (m, 8H), 7.73 (s, 2H), 7.37-7.27 (m, 2H), 5.25 (dd, J-7.2 Гц, 1H), 4.78 (s, 1H) 4.54 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 0.94-0.77 (m, 15H) 0.63 (m, 4ч) ppm. <sup>19</sup>F-NMR: 282 МГц, (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: -109.1 ppm [-74.8 ppm ТФА].

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

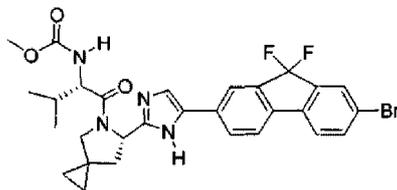
##### 1. Соединение формулы



##### 2. Соединение формулы



##### 3. Соединение формулы



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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