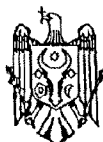




MD/EP 3519401 T2 2022.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3519401 (13) T2

(51) Int. Cl: C07D 401/14 (2006.01.01)
C07D 471/14 (2006.01.01)
C07D 498/14 (2006.01.01)
A61K 31/4439 (2006.01.01)
A61P 11/12 (2006.01.01)

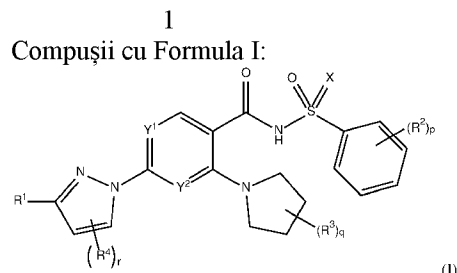
(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 0875 (22) Data de depozit: 2017.09.29 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17792230.9, 2017.09.29 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3519401, 2019.08.07 (31) Numărul cererii prioritare: 201662402838 P; 201662410353 P; 201662415409 P; 201662419935 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.09.30; 2016.10.19; 2016.10.31; 2016.11.09 (33) Țara cererii prioritare: US; US; US; US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 02/2022, 2022.02.28 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 39/2021, 2021.09.29 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 09/2019, 2019.09.30
(71) Solicitant: VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, US (72) Inventatori: ALCACIO Timothy, US; BAEK Minson, US; GROOTENHUIS Peter, US; HADIDA RUAH Sara Sabina, US; HUGHES Robert M., US; KESHAVARZ-SHOKRI Ali, US; MCAULEY-AOKI Rachel, US; MCCARTNEY Jason, US; MILLER Mark Thomas, US; VAN GOOR Fredrick, US; ZHANG Beili, US; ANDERSON Corey, US; CLEVELAND Thomas, US; FRIEMAN Bryan A., US; KHATUYA Haripada, US; JOSHI Pramod Virupax, US; KRENITSKY Paul John, US; MELILLO Vito, US; PIERRE Fabrice Jean Denis, US; TERMIN Andreas P., US; UY Johnny, US; ZHOU Jinglan, US; ABELA Alexander Russell, US; BUSCH Brett Bradley, US; PARASELLI Prasuna, US; SIESEL David Andrew, US (73) Titular: VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, US (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Modulator al regulatorului de conductanță transmembranară în fibroza chistică, compoziții farmaceutice, metode de tratament și procedeu pentru fabricarea modulatorului

(57) Rezumat:

MD/EP 3519401 T2 2022.02.28



sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, derivații deuterati ai oricăroră dintre cei anteriori, și metaboliții oricăroră dintre cei

2

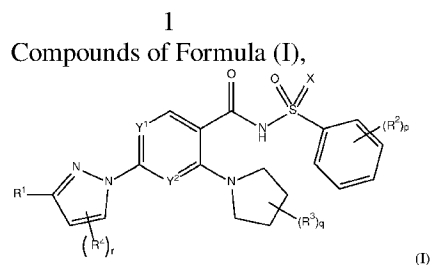
anteriori sunt divulgați. Compozițiile farmaceutice care-i cuprind pe aceștia, metodele de tratare a fibrozei chistice utilizându-i pe aceștia, și metodele pentru fabricarea acestora sunt de asemenea divulgate.

Revendicări: 50

Figuri: 5

(54) Modulator of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, pharmaceutical compositions, methods of treatment, and process for making the modulator

(57) Abstract:



pharmaceutically acceptable salts thereof, deuterated derivatives of any of the foregoing,

2

and metabolites of any of the foregoing are disclosed. Pharmaceutical compositions comprising the same, methods of treating cystic fibrosis using the same, and methods for making the same are also disclosed.

Claims: 50

Fig.: 5

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

Este divulgat aici un modulator al regulatorului de conductanță transmembranară în fibroza chistică (CFTR), compoziții farmaceutice conținând modulatorul, utilizarea lor în metode de tratament ale fibrozei chistice, și un procedeu pentru fabricarea modulatorului.

Fibroza chistică (CF) este o boală genetică recesivă care afectează aproximativ 70.000 copii și adulți în întreaga lume. În ciuda progresului în tratamentul CF, nu există vindecare.

La pacienții cu CF, mutațiile în CFTR exprimate endogen în epiteliul respirator conduc la secreția redusă de anioni apicali determinând un dezechilibru în transportul ionilor și fluidului. Scăderea rezultată în transportul anionilor contribuie la acumularea sporită a mucusului în plămân și la infecțiile microbiene însoțitoare care în final cauzează moartea pacienților cu CF. În plus față de boala respiratorie, pacienții cu CF suferă de obicei de probleme gastrointestinale și insuficiență pancreatică care, dacă sunt lăsate netratate, conduc la moarte. În plus, majoritatea bărbaților cu fibroză chistică sunt infertili, și fertilitatea este redusă printre femele cu fibroză chistică.

Analiza secvenței genei CFTR a dezvăluit o varietate de mutații care determină boala (Cutting, G. R. și colab. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. și colab. (1990) Cell 61:863-870; și Kerem, B-S. și colab. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S și colab. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 87:8447-8451). Până în prezent, au fost identificate mai mult de 2000 de mutații în gena CF; în prezent, baza de date CFTR2 conține informația numai despre 322 din aceste mutații identificate, cu suficiente dovezi pentru a defini 281 de mutații ca determinând boala. Mutația care determină cel mai preponderent boala este o deleție de fenilalanină la poziția 508 a secvenței de aminoacizi CFTR, și este numită în mod obișnuit mutația F508del. Această mutație are loc în aproximativ 70% din cazurile de fibroză chistică și este asociată cu boala severă.

Deleția rezidului 508 în CFTR împiedică proteina nascentă să se plieze corect. Acest lucru conduce la incapacitatea proteinei mutante de a părăsi reticulul endoplasmatic (ER) și de a trafica către membrana plasmatică. Ca rezultat, numărul de canale CFTR pentru transportul anionilor prezent în membrană este mult mai mic decât cel observat în celulele care exprimă CFTR de tip sălbatic, adică, CFTR care nu are nici o mutație. În plus față de traficul alterat, mutația conduce la intrarea defectuoasă în canal. Împreună, numărul redus de canale în membrană și intrarea defectuoasă conduc la transportul redus de anioni și fluid prin epiteliu. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Canalele care sunt defectuoase datorită mutației F508del sunt încă funcționale, cu toate că mai puțin funcționale decât canalele CFTR de tip sălbatic. (Dalemans și colab. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Pasyk și Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). În plus față de F508del, alte mutații care determină boala în CFTR, care conduc la traficul defectuos, sinteza, și/sau intrarea canalului, ar putea fi supra sau sub reglate pentru a altera secreția de anioni și modifica progresul și/sau severitatea bolii.

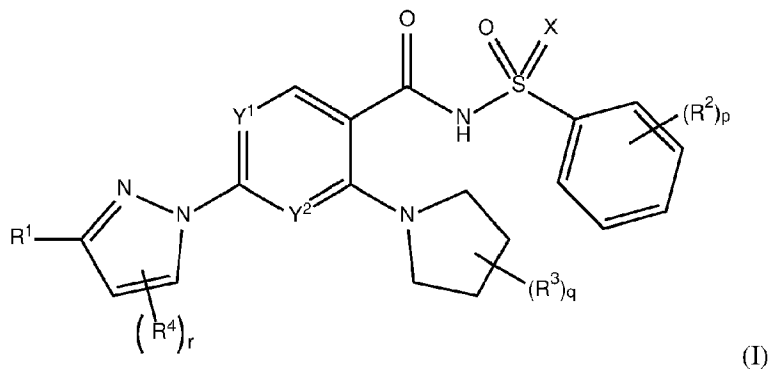
CFTR este un canal de anioni mediat de AMPc/ATP care este exprimat într-o varietate de tipuri de celule, incluzând celulele epiteliale absorbitive și secretoare, unde el reglează fluxul de anioni prin membrană, precum și activitatea altor canale de ioni și proteine. În celule epiteliale, funcționarea normală a CFTR este critică pentru întreținerea transportului de electroliți prin corp, incluzând țesutul respirator și digestiv. CFTR este compusă din aproximativ 1480 aminoacizi care codifică o proteină care este alcătuită dintr-o repetare în tandem a domeniilor transmembranare, fiecare conținând șase elice transmembranare și un domeniu de legare al nucleotidei. Cele două domenii transmembranare sunt legate de un (R)-domeniu mare, polar, regulator cu multiple situsuri de fosforilare care reglează activitatea canalului și traficul celular.

Transportul de clorură are loc prin activitatea coordonată a ENaC și CFTR prezent pe membrana apicală și pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPază}$ și canalele Cl^- exprimate pe suprafața bazolaterală a celulei. Transportul activ secundar de clorură din partea luminală conduce la acumularea de clorură intracelulară, care poate apoi părăsi pasiv celula prin canalele Cl^- , conducând la un transport vectorial. Aranjamentul co-transportorului $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$, pompei $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPază}$ și canalelor K^+ ale membranei bazolaterale pe suprafața bazolaterală și CFTR pe partea luminală coordonează secreția de clorură prin CFTR pe partea luminală. Deoarece apa nu este probabil niciodată transportată activ de ea înșiși, curgerea ei prin epiteliu depinde de gradientii osmotici transepiteliali minuscule generați de fluxul vrac de sodiu și clorură.

US2016095858A1 se referă la un compus pentru tratamentul bolilor mediate de CFTR, și se referă de asemenea la compoziții farmaceutice, metode pentru tratare și truse pentru tratamentul unor astfel de boli.

Corespunzător, există o necesitate pentru noi tratamente ale bolilor mediate de CFTR.

Sunt divulgați în acest document noi compuși, incluzând compușii cu Formulele I-IV și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora. De exemplu, compușii cu Formula I pot fi reprezentați ca:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care:

- unul din Y^1 și Y^2 este N și celalalt este CH;
- X este ales dintre O, NH, și grupările N(alchil C_1 - C_4);
- R^1 este ales dintre grupările $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n(Inel A)_{n+1}$,

în care fiecare **Inel A** este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil C_3 - C_{10} substituie opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 , grupările alchil C_1 - C_2 halogenate, și halogeni, și

în care fiecare R este ales în mod independent dintre H, OH, și grupările alchil C_1 - C_2 substituie opțional cu unul sau mai mulți halogeni;

- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 , OH, grupările alcoxi C_1 - C_2 , halogeni, și ciano;

- fiecare R^3 este ales în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 substituie opțional cu una sau mai multe grupări OH;

- fiecare R^4 este în mod independent un halogen;

- k este 0 sau 1;

- r este 0 sau 1;

- m este 0, 1, 2, sau 3;

- n este 0 sau 1;

- p este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5; și

- q este 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8.

Sunt de asemenea divulgate în acest document compoziții farmaceutice cuprinzând cel puțin unul dintre noii compuși divulgați aici și/sau cel puțin o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, care compoziții pot include în plus cel puțin un ingredient suplimentar activ farmaceutic și/sau cel puțin un purtător. Sunt de asemenea divulgate metode pentru tratarea bolii de fibroză chistică medoată de CFTR cuprinzând administrarea a cel puțin unuia dintre noii compuși divulgați aici și/sau cel puțin a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, opțional ca parte a unei compoziții farmaceutice cuprinzând cel puțin o componentă suplimentară, unui subiect care are nevoie de aceasta.

Sunt de asemenea divulgate metode pentru tratarea bolii de fibroză chistică mediată de CFTR cuprinzând administrarea a cel puțin unuia dintre noii compuși divulgați aici și/sau cel puțin a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, (R) -1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarboxamidă (Compus II), și N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxochinolin-3-carboxamidă (Compus III), opțional ca o parte din cel puțin o compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin o componentă suplimentară, unui pacient care are nevoie de aceasta.

Scurtă descriere a desenelor

FIG. 1 prezintă structuri de exemple nelimitative ale noilor compuși divulgați aici.

FIG. 2 este o difractogramă cu raze X pe pulbere („XRPD”) a unei dispersii uscate pulverizate (SDD) a 50% din Compusul 1 în HPMCAS-HG.

FIG. 3 este un spectru prezentând un spectru modulat de calorimetrie cu scanare diferențială (MDSC) al unei dispersii uscate pulverizate (SDD) a 50% din Compusul 1 în HPMCAS-HG.

FIG. 4 este o listă reprezentativă a mutațiilor genetice CFTR.

FIG. 5 este o XRPD a unei mostre de sare de sodiu a Compusului 1 preparate cum s-a raportat în exemplul de sare de sodiu a Compusului 1.

Definiții

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchil” se referă la o hidrocarbură alifatică, ramificată sau neramificată, saturată conținând atomi de carbon (cum ar fi, de exemplu, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, sau 20 atomi de carbon). Grupările alchil pot fi substituite sau nesubstituite.

Termenul „alcoxi” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la un alchil sau cicloalchil legat covalent la un atom de oxigen. Grupările alcoxi pot fi substituite sau nesubstituite.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „cicloalchil” se referă la o grupare hidrocarbură nearomatică ciclică, biciclică, triciclică, sau policiclică având 3 până la 12 atomi de carbon (cum ar fi, de exemplu 3-10 atomi de carbon). Grupările „cicloalchil” cuprind inele monociclice, biciclice, triciclice, în punte, fuzionate, și spiro, incluzând inele monospiro și dispiro. Exemple nelimitative de grupări cicloalchil sunt ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, adamantil, norbornil, și dispiro[2,0,2,1]heptan. Grupările cicloalchil pot fi substituite sau nesubstituite.

„Substituit”, indiferent dacă este precedat de termenul „opțional” sau nu, indică faptul că cel puțin un hidrogen al grupării „substituite” este înlocuit cu un substituent. Dacă nu se indică altfel, o grupare „substituită opțional” poate avea un substituent adecvat la fiecare poziție substituibilă a grupării, și când mai mult de o poziție din orice structură dată poate fi substituită cu mai mult de un substituent ales dintr-o grupare specificată, substituentul poate fi fie același sau diferit la fiecare poziție.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „derivat deuterat” înseamnă aceeași structură chimică, dar cu unul sau mai mulți atomi de hidrogen înlocuiți cu un atom de deuteriu.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „CFTR” înseamnă regulator de conductanță transmembranară în fibroza chistică.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „mutații” se poate se referi la mutații în gena *CFTR* sau proteina CFTR. O „mutație genetică *CFTR*” se referă la o mutație în gena *CFTR*, și o „mutație proteică CFTR” se referă la o mutație în proteina CFTR. Un defect genetic sau mutație, sau o modificare în nucleotidele dintr-o genă conduce în general la o mutație în proteina CFTR translatată din acea genă, sau la deplasarea unui cadru.

Termenul „F508del” se referă la o proteină CFTR mutantă căreia îi lipsește aminoacidul fenilalanină în poziția 508.

Așa cum s-a utilizat în acest document, un pacient care este „homozigot” pentru o mutație genetică particulară are aceeași mutație pe fiecare alelă.

Așa cum s-a utilizat în acest document, un pacient care este „heterozigot” pentru o mutație genetică particulară are această mutație pe o alelă, și o mutație diferită pe cealaltă alelă.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „modulator” se referă la un compus care crește activitatea unui compus biologic cum ar fi o proteină. De exemplu, un modulator CFTR este un compus care crește activitatea CFTR. Creșterea în activitate care rezultă dintr-un modulator CFTR include dar nu este limitată la compușii care corectează, potențiază, stabilizează și/sau amplifică CFTR.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „corector CFTR” se referă la un compus care facilitează procesarea și traficul CFTR pentru a crește cantitatea de CFTR la suprafața celulei. Compușii cu Formulele (I), (II), (III), (IV), și (V), și Compusul II, și sărurile lor acceptabile farmaceutic ale acestora divulgați în acest document sunt corectori CFTR.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „potentiator CFTR” se referă la un compus care crește activitatea canalului proteinei CFTR situat la suprafața celulei, conducând la un transport sporit de ioni. Compusul III divulgat aici este un potențiator CFTR.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „ingredient activ farmaceutic” („API”) se referă la un compus biologic activ.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „sare acceptabilă farmaceutic” se referă la o formă de sare a unui compus al acestei divulgări în care sarea este netoxică. Sărurile acceptabile farmaceutic ale compușilor acestei divulgări le includ pe cele derivate din acizi și baze anorganice și organice adecvate. Sărurile acceptabile farmaceutic sunt bine cunoscute în domeniu. De exemplu, S. M. Berge, și colab. descriu săruri acceptabile farmaceutic în detaliu în J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „amorf” se referă la un material solid neavând o ordine lungă în poziția moleculelor sale. Solidele amorfe sunt în general lichide superrăcite în care moleculele sunt dispuse într-o manieră aleatoare astfel încât nu există un aranjament bine definit, de exemplu, împachetare moleculară, și nici o ordine lungă. Solidele amorfe sunt în general izotropice, adică prezintă proprietăți similare în toate direcțiile și nu au puncte de topire definite. De exemplu, un material amorf este un material solid care nu are nici un maxim cristalin caracteristic ascuțit în tiparul său de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) (adică, nu este cristalin după cum s-a determinat prin XRPD). În schimb, unul sau câteva maxime mari (de exemplu, halouri) apar în tiparul său XRPD. Maximele mari sunt caracteristice unui solid amorf. Vezi, US 2004/0006237 pentru o comparație a XRPD-urilor unui material amorf și material cristalin.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „substanțial amorf” se referă la un material solid având o ordine scurtă sau nu lungă în poziția moleculelor sale. De exemplu, materialele substanțial amorf au mai puțin de 15% cristalinitate (de exemplu, mai puțin de 10% cristalinitate sau mai puțin de 5% cristalinitate). Este de asemenea de observat că termenul „substanțial amorf” include descriptorul,

„amorf”, care se referă la materiale care nu au nici o (0%) cristalinitate.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „dispersie” se referă la un sistem de dispersie în care o substanță, faza dispersată, este distribuită, în unități discrete, printr-o a doua substanță (fază continuă sau vehicul). Dimensiunea fazei dispersate poate varia considerabil (de exemplu particule coloidale de dimensiune nanometrică, până la dimensiuni de mai mulți microni). În general, fazele dispersate pot fi solide, lichide, sau gazoase. În cazul unei dispersii solide, fazele dispersate și continuă sunt ambele solide. În aplicațiile farmaceutice, o dispersie solidă poate include un medicament cristalin (fază dispersată) într-un polimer amorf (fază continuă); sau alternativ, un medicament amorf (fază dispersată) într-un polimer amorf (fază continuă). În unele realizări, o dispersie solidă include polimerul care constituie faza dispersată, și medicamentul care constituie faza continuă. Sau, o dispersie solidă include medicamentul care constituie faza dispersată, și polimerul care constituie faza continuă.

Termenii „pacient” și „subiect” sunt utilizați interschimbabil și se referă la un animal incluzând oameni.

Termenii „doză eficientă” și „cantitate eficientă” sunt utilizați interschimbabil aici și se referă la acea cantitate dintr-un compus care produce efectul dorit pentru care este administrată (de exemplu, îmbunătățirea CF sau a unui simptom de CF, sau atenuarea severității CF sau a unui simptom de CF). Cantitatea exactă dintr-o doză eficientă va depinde de scopul tratamentului, și va fi constatabilă de către o persoană calificată în domeniu utilizând tehnici cunoscute (vezi, de exemplu, Lloyd (1999) The Art, Science și Technology of Pharmaceutical Compounding).

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenii „tratament”, „tratarea”, și alții asemenea însemnând în general îmbunătățirea CF sau a simptomelor sale sau atenuarea severității CF sau a simptomelor sale la un subiect. „Tratament”, așa cum s-a utilizat în acest document, include, dar nu este limitat la, următoarele: creșterea dezvoltării subiectului, creșterea câștigului în greutate, reducerea mucusului în plămâni, funcționare îmbunătățită pancreatică și/sau a ficatului, reducerea infecțiilor în piept, și/sau reducerea tusei sau scurtarea respirației. Îmbunătățiri în, sau atenuarea severității oricăroră din aceste simptome poate fi cu ușurință evaluată în conformitate cu metode standard și tehnici cunoscute în domeniu.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „în combinație cu”, când se referă la doi sau mai mulți compuși, agenți, sau ingrediente active farmaceutic suplimentare, înseamnă administrarea a doi sau mai mulți compuși, agenți, sau ingrediente active farmaceutic pacientului înainte de, simultan cu, sau ulterior unul față de celălalt.

Termenii „în jur de” și „aproximativ”, când s-au utilizat în legătură cu doze, cantități, sau procente de greutate ale ingredientelor unei compoziții sau forme de dozare, includ valoarea unei doze specificate, cantități, sau procente de greutate sau un interval al dozei, cantității, sau procentelor de greutate care este recunoscut de cineva având calificare obișnuită în domeniu pentru a furniza un efect farmacologic echivalent cu cel obținut de la doza specificată, cantitatea, sau procentele de greutate.

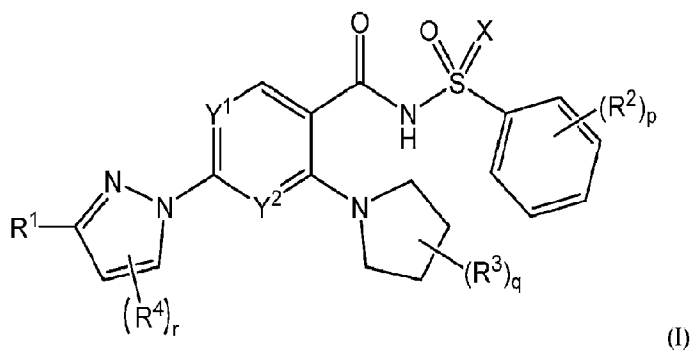
Fiecare din compușii cu Formulele (I), (II), (III), (IV), și (V), și Compușii II, III, IV, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora descrise, și derivații lor deuterati de aici pot fi administrați independent o dată zilnic, de două ori zilnic, sau de trei ori zilnic. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre Compușii cu Formulele (I), (II), (III), (IV), și (V), și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și derivații lor deuterati sunt administrați o dată zilnic. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre Compușii cu Formulele (I), (II), (III), (IV), și (V), și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și derivații lor deuterati sunt administrați de două ori zilnic. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre Compusul II și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia este administrat o dată zilnic. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre Compusul II și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia este administrat de două ori zilnic. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre Compusul III și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia este administrat o dată zilnic. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre Compusul III și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia este administrat de două ori zilnic. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre Compusul IV și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia este administrat o dată zilnic. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre Compusul IV și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia este administrat de două ori zilnic. În unele realizări, un derivat deuterat al Compusului II, III, și/sau IV sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sunt utilizate în oricare dintre aceste realizări.

În unele realizări, 10 mg până la 1.500 mg dintr-un compus divulgat aici, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al unui astfel de compus sau săruri sunt administrate zilnic.

Cineva având calificare obișnuită în domeniu ar recunoaște că, atunci când o cantitate dintr-un „compus sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia” este divulgată, cantitatea de formă de sare

acceptabilă farmaceutic a compusului este cantitatea echivalentă cu concentrația de baza liberă a compusului. Se observă că cantitățile divulgate ale compușilor sau ale sărurilor acceptabile farmaceutic ale acestora de aici sunt pe baza formei lor de bază liberă. De exemplu, „10 mg din cel puțin un compus ales dintre compușii cu Formula (I) și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia” includ 10 mg dintr-un compus cu Formula (I) și o concentrație a unei săruri acceptabile farmaceutic a compușilor cu Formula (I) echivalentă cu 10 mg de compuși cu Formula (I).

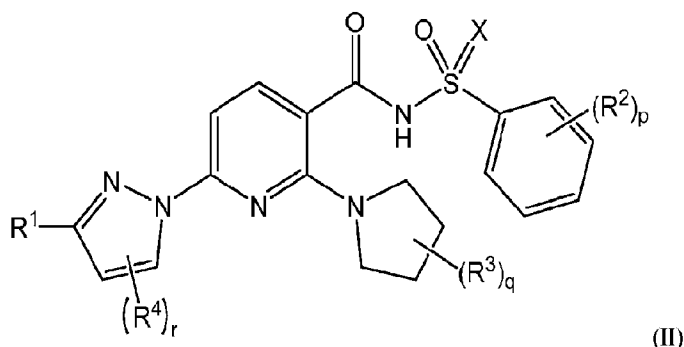
Cum s-a afirmat mai sus, sunt divulgați în acest document compuși cu Formula (I):



și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care:

- unul dintre Y¹ și Y² este N și celalalt este CH;
- X este ales dintre O, NH, și grupările N(alchil C₁-C₄);
- R¹ este ales dintre grupările -(CR₂)_k-O-(CR₂)_m(CR)_n(Inel A)_{n+1}, în care fiecare Inel A este ales independent dintre grupările cicloalchil C₃-C₁₀ substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, grupările alchil C₁-C₂ halogenate, și halogeni, și în care fiecare R este ales în mod independent dintre H, OH, și grupările alchil C₁-C₂ substituite opțional cu unul sau mai mulți halogeni;
- fiecare R² este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, OH, grupările alcoxi C₁-C₂, halogeni, și ciano;
- fiecare R³ este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂ substituite opțional cu una sau mai multe grupări OH;
- fiecare R⁴ este ales în mod independent dintre halogeni;
- k este 0 sau 1;
- r este 0 sau 1;
- m este 0, 1, 2, sau 3;
- n este 0 sau 1;
- p este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5; și
- q este 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8.

Sunt de asemenea divulgați în acest document compuși cu Formula (II):



și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care:

- X este ales dintre O, NH, și grupările N(alchil C₁-C₄);
- R¹ este ales dintre grupările -(CR₂)_k-O-(CR₂)_m(CR)_n(Inel A)_{n+1},

în care fiecare **Inel A** este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil C₃-C₁₀ substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, grupările alchil C₁-C₂ halogenate, și halogeni, și

în care fiecare **R** este ales în mod independent dintre H, OH, și grupările alchil C₁-C₂ substituite opțional cu unul sau mai mulți halogeni;

• fiecare **R**² este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, OH, grupările alcoxi C₁-C₂, halogeni, și ciano;

• fiecare **R**³ este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂ substituite opțional cu una sau mai multe grupări OH;

• fiecare **R**⁴ este ales în mod independent dintre halogeni;

• k este 0 sau 1;

• r este 0 sau 1;

• m este 0, 1, 2, sau 3;

• n este 0 sau 1;

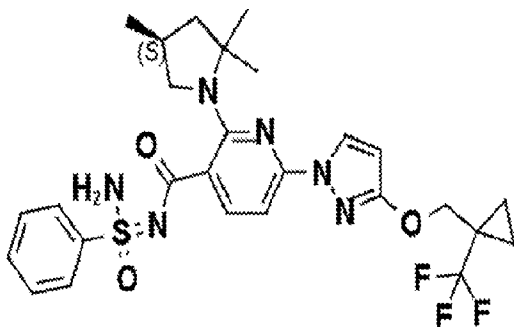
• p este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5; și

• q este 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8.

Cuprinși în domeniul cu Formulele (I) și (II) sunt compuși cuprinzând o -

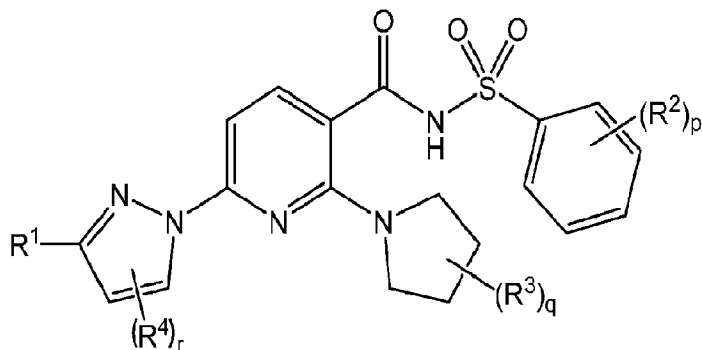


grupare (unde R' este H sau alchil C₁-C₄), adică, în care X este ales dintre grupările NH și N(alchil C₁-C₄). Exemple nelimitative de astfel de compuși includ compuși având următoarea structură:



și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, fie ca amestec izomeric sau fie ca izomeri enantioîmbogățiți (de exemplu, >90% ee, >95% ee, sau >98% ee).

Sunt de asemenea divulgați în acest document compuși cu Formula (III):



(III)

și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care:

• **R**¹ este ales dintre grupările -(CR₂)_k-O-(CR₂)_m(CR)_n(**Inel A**)_{n+1},

în care fiecare **Inel A** este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil C₃-C₁₀ substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, grupările alchil C₁-C₂ halogenate, și halogeni, și

în care fiecare **R** este ales în mod independent dintre H, OH, și grupările alchil C₁-C₂ substituite opțional cu unul sau mai mulți halogeni;

- fiecare **R²** este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, OH, grupările alcoxi C₁-C₂, halogeni, și ciano;

- fiecare **R³** este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂ substituite opțional cu una sau mai multe grupări OH;

- fiecare **R⁴** este ales în mod independent dintre halogeni;

- k este 0 sau 1;

- r este 0 sau 1;

- m este 0, 1, 2, sau 3;

- n este 0 sau 1;

- p este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5; și

- q este 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8.

În unele realizări, în compușii cu Formula (I), (II), (III), și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, dacă **R²** este ciano, atunci **R²** este *meta* sau *para* față de atomul de sulf.

În unele realizări, în compușii cu Formula (I), (II), (III), și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora:

- fiecare **Inel A** este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil C₃-C₁₀ substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, grupările alchil C₁-C₂ halogenate, și halogeni, și

- fiecare **R** este ales în mod independent dintre H și OH;

- fiecare **R²** este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, OH, grupările alcoxi C₁-C₂, și halogeni;

- **R⁴** este F;

- k este 0;

- p este 0, 1, sau 2;

- q este 0, 1, 2, 3, sau 4;

- r este 0; și

- m și n nu sunt 0 în același timp.

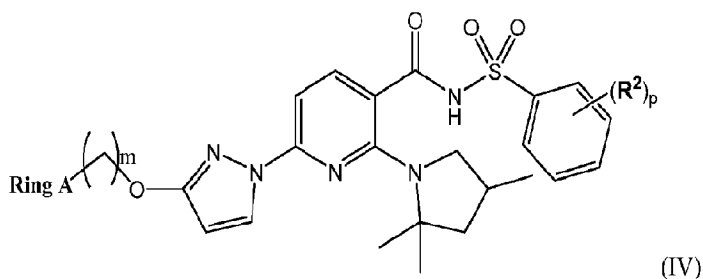
În unele realizări, în compușii cu Formula (I), (II), (III), și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora:

- **R¹** este ales dintre grupările -O-(CR₂)_m-**Inel A**, în care **Inel A** este ales dintre grupările cicloalchil C₃-C₁₀ substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, grupările alchil C₁-C₂ halogenate, și halogeni, și

- m este 1 sau 2.

În unele realizări, în compușii cu Formula (I), (II), (III), și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, fiecare **R³** este o grupare metil și q este 3 sau 4.

Sunt de asemenea divulgați în acest document compușii cu formula (IV):



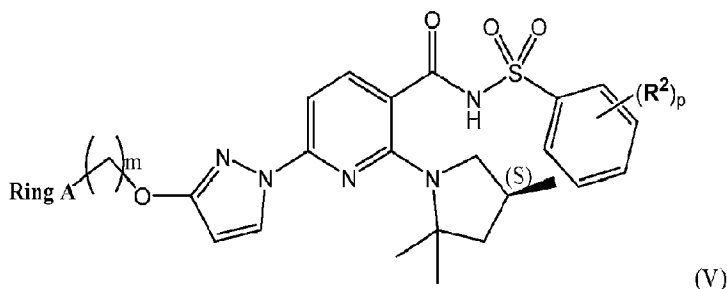
și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care:

- **Inelul A** este ales dintre grupările cicloalchil C₃-C₁₀ substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, grupările alchil C₁-C₂ halogenate, și halogeni; și

- fiecare **R²** este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, OH, F, Cl, și grupările alcoxi C₁-C₂;

- m este 1 sau 2; și

- p este 0, 1, sau 2. În unele realizări, p este 0 sau 1. În unele realizări, p este 0. Sunt de asemenea divulgați în acest document compuși cu formula V:



și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, în care:

- **Inelul A** este ales dintre grupările cicloalchil C₃-C₁₀ substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, grupările alchil C₁-C₂ halogenate, și halogeni; și
- fiecare **R²** este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, OH, F, Cl, și grupările alcoxi C₁-C₂;
- m este 1 sau 2; și
- p este 0, 1, sau 2.

În unele realizări, în compuși cu Formula (I), (II), (III), (IV), (V), și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, fiecare **R²** este ales în mod independent dintre CH₃, OH, F, și OCH₃. În unele realizări, p este 0 sau 1. În unele realizări, p este 0.

În unele realizări, în compuși cu Formula (I), (II), (III), (IV), (V), și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, **Inelul A** este o grupare ciclopropil substituită cu o grupare alchil C₁ halogenată sau cu o grupare alchil C₂ halogenată. În unele realizări, **Inelul A** este o grupare ciclopropil substituită cu o grupare CF₃.

În unele realizări, în compuși cu Formula (I), (II), (III), (IV), (V), și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, m este 1, **Inelul A** este o grupare ciclopropil substituită cu o grupare CF₃, p este 0 sau 1, și **R²**, dacă este prezent, este o grupare metil, o grupare hidroxi, sau o grupare metoxi. În unele realizări, m este 2, **Inelul A** este o grupare ciclopropil substituită cu o grupare CF₃, și p este 0.

În unele realizări, în compuși cu Formula (I), (II), (III), (IV), (V), și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, m este 2, **Inelul A** este o grupare cicloalchil C₃ substituită cu o grupare CF₃, p este 0 sau 1, și **R²**, dacă este prezent, este o grupare metil, o grupare hidroxi, sau o grupare metoxi. În unele realizări, m este 2, **Inelul A** este o grupare ciclopropil substituită cu o grupare CF₃, și p este 0.

În unele realizări, m este 2, **Inelul A** este o grupare ciclopropil substituită cu o grupare CF₃, și p este 0.

În unele realizări, în compuși cu Formula (I), (II), (III), (IV), (V), și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, **Inelul A** este ales dintre grupările bicicloalchil C₅ substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, grupările alchil C₁-C₂ halogenate, și halogeni. În unele realizări, **Inelul A** este o grupare bicicloalchil C₅ substituită opțional cu un halogen.

În unele realizări, în compuși cu Formula (I), (II), (III), (IV), (V), și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, **Inelul A** este ales dintre grupările bicicloalchil C₇ și grupările tricloalchil C₇ substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, grupările alchil C₁-C₂ halogenate, și halogeni. În unele realizări, **Inelul A** este o grupare tricloalchil C₇ nesubstituită.

Sunt de asemenea divulgați în acest document compuși având o formulă aleasă dintre oricare din formulele reprezentate în FIG. 1 și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora.

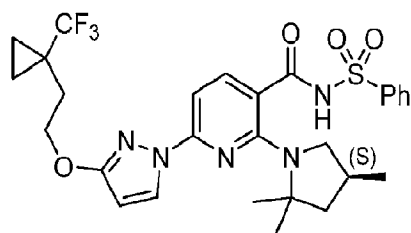
Sunt de asemenea divulgați în acest document Compușii 1-5, 8, 10-16, 18-30, 32, 33, 35-37, 39-60, 63, și 64, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora.

Sunt de asemenea divulgați în acest document Compușii 9, 31, 34, 38, 61, 62, și 65, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora.

Sunt de asemenea divulgați în acest document Compușii 6, 7, și 17, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora.

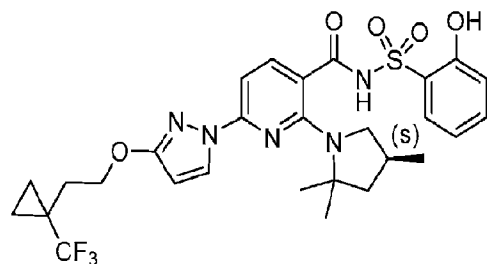
Sunt de asemenea divulgați în acest document derivații deuteriați ai oricăruia din compușii 1-5, 8, 10-16, 18-65, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora.

Sunt de asemenea divulgați în acest document un compus având formula următoare:



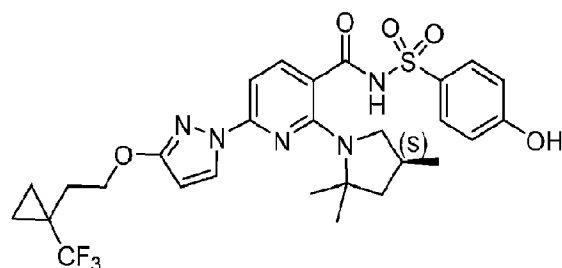
și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia.

5 Sunt de asemenea divulgați în acest document un compus având formula următoare:



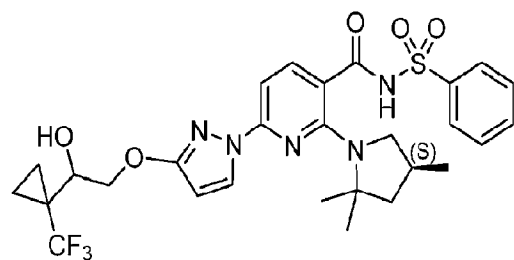
și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia.

10 Sunt de asemenea divulgați în acest document un compus având formula următoare:



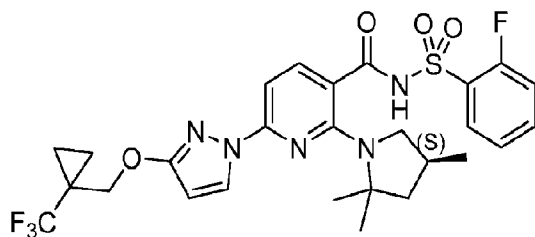
și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia.

15 Sunt de asemenea divulgați în acest document un compus având formula următoare:



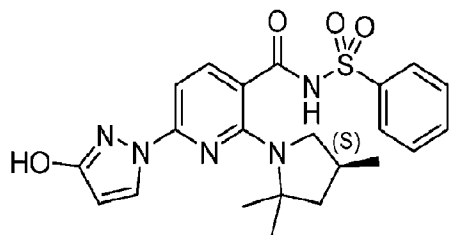
și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia.

20 Sunt de asemenea divulgați în acest document un compus având formula următoare:



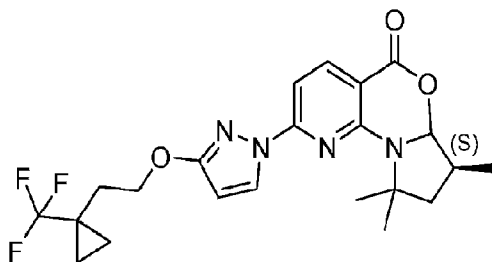
și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia.

25 Sunt de asemenea divulgați în acest document un compus având formula următoare:



și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia.

5 Sunt de asemenea divulgați în acest document un compus având formula următoare:

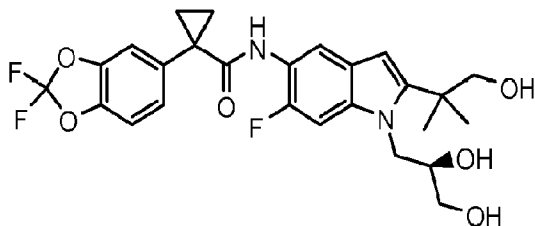


și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia.

10 În unele realizări, cel puțin un nou compus (și/sau cel puțin o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și/sau cel puțin un derivat deuterat al unui astfel de compus sau sare) poate fi administrat în combinație cu cel puțin un ingredient suplimentar activ farmaceutic. În unele realizări, cel puțin un ingredient suplimentar activ farmaceutic este ales dintre:

(a) Compusul II:

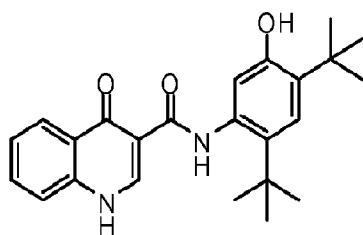
15



și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia.

20 O denumire chimică pentru Compusul II este (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il) ciclopropanecarboxamidă;

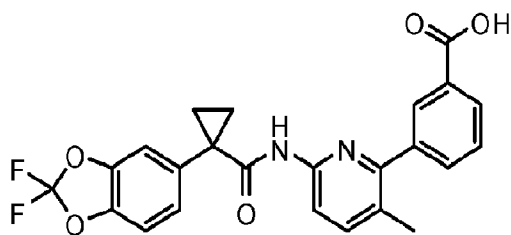
(b) Compusul III:



25 și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia.

O denumire chimică pentru Compusul III este *N*-(5-hidroxi-2,4-di-*terț*-butil-fenil)-4-oxo-1H-chinolin-3-carboxamidă; și

(c) Compusul IV:



și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia.

- 5 O denumire chimică pentru Compusul IV este acid 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanecarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoic.

Sărurile adecvate acceptabile farmaceutic sunt, de exemplu, cele divulgate în S. M. Berge, și colab. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. De exemplu, Tabelul 1 1 celui articol furnizează următoarele săruri acceptabile farmaceutic:

10 **Tabelul 1:**

Acetat	Iodură	Benzatină
Benzensulfonat	Isetionat	Cloroprocaină
Benzoat	Lactat	Colină
Bicarbonat	Lactobionat	Dietanolamină
Bitartrat	Maleat	Etilendiamină
Bromură	Maleat	Meglumină
Edetat de calciu	Mandelat	Procaină
Camsilat	Mesilat	Aluminiu
Carbonat	Metilbromură	Calciu
Clorură	Metilnitrat	Litiu
Citrat	Metilsulfat	Magneziu
Diclorhidrat	Mucat	Potasiu
Edetat	Napsilat	Sodiu
Edisilat	Nitrat	Zinc
Estolat	Pamoat (Embonat)	
Esilat	Pantotenat	
Fumarat	Fosfat/difosfat	
Gluceptat	Poligalacturonat	
Gluconat	Salicilat	
Glutamat	Stearat	
Glicolilarsanilat	Subacetat	
Hexilresorcinat	Succinat	
Hidrabină	Sulfat	
Bromhidrat	Tanat	
Clorhidrat	Tartrat	
Hidroxinaftoat	Teociat	
	Trietiodidă	

Exemple nelimitative de săruri acceptabile farmaceutic derivate din acizi adecvați includ: săruri formate cu acizi anorganici, cum ar fi acid clorhidric, acid bromhidric, acid fosforic, acid sulfuric, sau acid percloric; săruri formate cu acizi organici, cum ar fi acid acetic, acid oxalic, acid maleic, acid tartric, acid citric, acid succinic sau acid malonic; și săruri formate prin utilizarea altor metode utilizate în

domeniu, cum ar fi schimbarea de ioni. Exemple nelimitative de săruri acceptabile farmaceutic includ săruri de adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, bisulfat, borat, butirat, camforat, camforsulfonat, citrat, ciclopentanpropionat, digluconat, dodecilsulfat, etansulfonat, format, fumarat, glucoheptonat, glicerofosfat, gluconat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, iodhidrat, 2-hidroxi-etansulfonat, lactobionat, lactat, laurat, lauril sulfat, maleat, maleat, malonat, metansulfonat, 2-naftalinsulfonat, nicotinat, nitrat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-fenilpropionat, fosfat, picrat, pivalat, propionat, stearat, succinat, sulfat, tartrat, tiocianat, p-toluensulfonat, undecanoat, și valerat. Sărurile acceptabile farmaceutic derivate din baze adecvate includ metale alcaline, metale alcaline pământoase, și săruri de amoniu, și de $N^+(C_{1-4}alchil)_4$. Această divulgare are în vedere de asemenea cuaternizarea oricăror grupări bazice care conțin azot ale compuşilor divulgați aici. Exemple nelimitative adecvate de săruri metalice alcaline și alcaline pământoase includ sodiu, litiu, potasiu, calciu, și magneziu. Alte exemple nelimitative de săruri acceptabile farmaceutic includ amoniu, amoniu cuaternar, și cationi de amină formați utilizând contraioni cum ar fi halogenură, hidroxid, carboxilat, sulfat, fosfat, nitrat, alchil sulfonat inferior și aril sulfonat. Alte exemple nelimitative adecvate de săruri acceptabile farmaceutic includ sărurile de besilat și glucozamină.

În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre noii compuși divulgați aici, sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și derivații deuterati ai celor anteriori, este administrat în combinație cu cel puțin un compus ales dintre Compusul II, sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, și derivații deuterati ai celor anteriori. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre noii compuși divulgați aici, sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și derivații deuterati ai celor anteriori, este administrat în combinație cu cel puțin un compus ales dintre Compusul III și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre noii compuși divulgați aici, sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și derivații deuterati ai celor anteriori, este administrat în combinație cu cel puțin un compus ales dintre Compusul IV și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre noii compuși divulgați aici, sărurile acceptabile farmaceutic, și derivații deuterati ai celor anteriori acestuia, este administrat în combinație cu Compusul II sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un derivat deuterat al acestuia și cel puțin un compus ales dintre Compusul III, sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, și derivații deuterati ai oricăror din cei anteriori. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre noii compuși divulgați aici, sărurile acceptabile farmaceutic, și derivații deuterati ai oricăror din cei anteriori acestuia, este administrat în combinație cu cel puțin un compus ales dintre Compusul III, sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, și derivații deuterati ai oricăror din cei anteriori și cel puțin un compus ales dintre Compusul IV, sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, și derivații deuterati ai oricăror din cei anteriori.

Oricare din noii compuși divulgați aici, cum ar fi de exemplu, compușii cu Formula (I), (II), (III), (IV), (V), și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și derivații deuterati ai unor astfel de compuși și săruri pot fi cuprinși într-o singură compoziție farmaceutică sau în compoziții farmaceutice separate în combinație cu alte ingrediente suplimentare active farmaceutic (de exemplu, Compusul II, III, sau IV, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestora, sau un derivat deuterat al unui astfel de Compus sau sare). Astfel de compoziții farmaceutice pot fi administrate o dată zilnic sau de mai multe ori zilnic, cum ar fi de două ori zilnic. În unele realizări, divulgarea prezintă o compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin un compus ales dintre oricare dintre compușii divulgați aici și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

În unele realizări, divulgarea prezintă o compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin un compus ales dintre noii compuși divulgați aici și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, cel puțin un compus ales dintre Compusul II și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

În unele realizări, divulgarea prezintă o compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin un compus ales dintre noii compuși divulgați aici și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, cel puțin un compus ales dintre Compusul III și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

În unele realizări, divulgarea prezintă o compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin un compus ales dintre noii compuși divulgați aici și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, cel puțin un compus ales dintre Compusul II și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, cel puțin un compus ales dintre Compusul III și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

În unele realizări, divulgarea prezintă o compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin un compus ales dintre noii compuși divulgați aici și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, cel puțin un compus ales dintre Compusul III și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, cel puțin un compus ales dintre Compusul IV și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

În unele realizări, compozițiile farmaceutice divulgate aici cuprind cel puțin un ingredient suplimentar activ farmaceutic. În unele realizări, acel cel puțin un ingredient suplimentar activ farmaceutic este un modulator CFTR. În unele realizări, acel cel puțin un ingredient suplimentar activ farmaceutic este un corector CFTR. În unele realizări, acel cel puțin un ingredient suplimentar activ farmaceutic este un potențiator CFTR. În unele realizări, compoziția farmaceutică cuprinde (i) un compus cu Formulele (I), (II), (III), (IV), sau (V), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, sau un derivat deuterat al unui astfel de compus sau sare; și (ii) cel puțin două ingrediente suplimentare active farmaceutice, din care unul este un corector CFTR și unul este un potențiator CFTR.

În unele realizări, cel puțin un ingredient suplimentar activ farmaceutic este selectat dintre agenți mucolitici, bronhodilatatori, antibiotice, agenți antiinfecțioși, și agenți antiinflamatori.

O compoziție farmaceutică poate cuprinde suplimentar cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic. În unele realizări, acel cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic este ales dintre vehiculele acceptabile farmaceutice și adjuvanții acceptabili farmaceutici. În unele realizări, acel cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic este ales dintre umpluturi, dezintegranti, surfactanți, lianți, lubrifianți acceptabili farmaceutici.

Se va aprecia de asemenea că o compoziție farmaceutică a acestei divulgări, incluzând o compoziție farmaceutică care cuprinde combinații descrise anterior, poate fi utilizată în terapii de combinație; aceasta înseamnă că, compozițiile pot fi administrate concomitent cu, înainte de, sau ulterior la, cel puțin un ingredient suplimentar activ farmaceutic sau proceduri medicale.

Compozițiile farmaceutice cuprinzând aceste combinații sunt utile pentru tratarea fibrozei chistice.

Cum s-a descris mai sus, compozițiile farmaceutice divulgate aici pot cuprinde opțional suplimentar cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic. Acel cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic poate fi ales dintr-un adjuvant și vehicule. Acel cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic, așa cum s-a utilizat în acest document, include oricare și toți solvenții, diluanții, alte vehicule lichide, ajutoare de dispersie, ajutoare de suspensie, agenți activi de suprafață, agenți izotonici, agenți de îngroșare, agenți de emulsionare, conservanți, lianți solizi, și lubrifianți, ca adecvați la forma de dozare particulară dorită. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, ediția a 21-a, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, și Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick și J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, divulgă diferiți purtători utilizați în formularea compozițiilor farmaceutice și tehnici cunoscute pentru prepararea acestora. Cu excepția măsurii în care orice purtător convențional este incompatibil cu compuşii acestei divulgări, cum ar fi prin producerea oricărui efect biologic nedorit sau care interacționează altfel într-o manieră dăunătoare cu orice altă componentă a compoziției farmaceutice, utilizarea sa este avută în vedere ca fiind în domeniul acestei divulgări. Exemple nelimitative de purtători adecvați acceptabili farmaceutici includ, dar nu se limitează la, schimbătoare de ioni, alumina, stearat de aluminiu, lecitină, proteine din ser (cum ar fi albumină din ser uman), substanțe tampon (cum ar fi fosfați, glicină, acid sorbic, și sorbat de potasiu), amestecuri parțiale de gliceride ale acizilor grași vegetali saturați, apă, săruri, și electroliți (cum ar fi sulfat de protamină, fosfat acid disodic, fosfat acid de potasiu, clorură de sodiu, și săruri de zinc), siliciu coloidal, trisilicat de magneziu, polivinil pirolidonă, poliacrilati, ceruri, polimeri bloc de polietilenă-polioxipropilenă, grăsime din lână, zaharuri (cum ar fi lactoză, glucoză și zaharoză), amidonuri (cum ar fi amidonul din porumb și amidonul din cartofi), celuloză și derivații săi (cum ar fi carboximetil celuloză de sodiu, etil celuloză și acetat de celuloză), pulbere de tragacant, malț, gelatină, talc, excipienți (cum ar fi unt de cacao și ceruri pentru supozitoare), uleiuri (cum ar fi ulei de arahide, ulei din semințe de bumbac, ulei de șofrănel, ulei de susan, ulei de măsline, ulei de porumb și ulei de soia), glicoli (cum ar fi propilen glicol și polietilen glicol), esterii (cum ar fi oleat de etil și laurat de etil), agar, agenți de tamponare (cum ar fi hidroxid de magneziu și hidroxid de aluminiu), acid alginic, apă apirogenă, soluție salină izotonică, soluție Ringer, alcool etilic, soluții tamponate cu fosfat, lubrifianți compatibili netoxici (cum ar fi lauril sulfat de sodiu și stearat de magneziu), agenți de colorare, agenți de eliberare, agenți de acoperire, agenți de îndulcire, agenți de aromatizare, agenți de parfumare, conservanți, și antioxidanți.

Se va aprecia de asemenea că o compoziție farmaceutică a acestei divulgări, incluzând o compoziție farmaceutică cuprinzând oricare din combinațiile descrise anterior, poate fi utilizată în terapii de combinație; ceea ce înseamnă că, compozițiile pot fi administrate concomitent cu, înainte de, sau ulterioară la, cel puțin un ingredient activ farmaceutic sau proceduri medicale.

În unele realizări, metodele din divulgare utilizează administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a cel puțin unui compus ales dintre oricare compuşii divulgați aici și sărurile acceptabile farmaceutice ale acestora, și cel puțin un compus ales dintre Compusul II, Compusul III, Compusul IV, și sărurile acceptabile farmaceutice ale oricăroră dintre cei anteriori.

Orice compoziții farmaceutice adecvate cunoscute în domeniu pot fi utilizate pentru noi compuşii divulgați aici, Compusul II, Compusul III, Compusul IV, și sărurile acceptabile farmaceutice ale acestora. Unele exemple de compoziții farmaceutice pentru Compusul I și sărurile acceptabile

farmaceutic ale acestuia sunt descrise în Exemple. Unele exemple de compoziții farmaceutice pentru Compusul II și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia pot fi găsite în WO 2011/119984 și WO 2014/015841. Unele exemple de compoziții farmaceutice pentru Compusul III și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia pot fi găsite în WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731, și WO 2013/130669. Unele exemple de compoziții farmaceutice pentru Compusul IV și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia pot fi găsite în WO 2010/037066, WO 2011/127241, WO 2013/112804, și WO 2014/071122.

În unele realizări, o compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin un compus ales dintre noii compuși divulgați aici și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, este administrată cu o compoziție farmaceutică cuprinzând Compusul II și Compusul III. Compozițiile farmaceutice cuprinzând Compusul II și Compusul III sunt divulgate în publicația PCT nr. WO 2015/160787. O realizare exemplificativă este prezentată în următorul tabel:

Tabelul 2. Tabletă exemplificativă cuprinzând 100 mg de Compus II și 150 mg de Compus III.

	Ingredient	Cantitate pe tabletă (mg)
Intra-granular	Compus II SDD (dispersie uscată cu pulverizare)	125
	(80 % din masă Compus II, 20 % din masă HPMC)	
	Compus III SDD	187,5
	(80 % din masă Compus III, 19,5 g% HPMCAS-HG; 0,5 g% lauril sulfat de sodiu)	
	Celuloză microcristalină	131,4
	Croscarmeloză de sodiu	29,6
	Total	473,5
Extra-granular	Celuloză microcristalină	112,5
	Stearat de magneziu	
	Total	118,4
Total tabletă neacoperită		591,9
Acoperire cu film	Opadry	17,7
Total tabletă acoperită		609,6

În unele realizări, o compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin un compus ales dintre noii compuși divulgați aici și sărurile farmaceutice ale acestora este administrată cu o compoziție farmaceutică cuprinzând Compusul III. Compozițiile farmaceutice cuprinzând Compusul III sunt divulgate în publicația PCT nr. WO 2010/019239. O realizare exemplificativă este prezentată în următorul tabel:

Tabelul 3: Ingrediente pentru tableta exemplificativă a Compusului III.

Formulare de tabletă	Doză procentuală % g/g.	Doză (mg)	Lot (g)
Compus III SDD	34,09%	187,5	23,86
(80 g% din masă Compus III, 19,5 g% HPMCAS-HG; 0,5 g% lauril sulfat de sodiu)			
Celuloză microcristalină	30,51%	167,8	21,36
Lactoză	30,40%	167,2	21,28
Croscarmeloză de sodiu	3,000%	16,50	2,100
SLS	0,500%	2,750	0,3500
Dioxid de siliciu coloidal	0,500%	2,750	0,3500
Stearat de magneziu	1,000%	5,500	0,7000
Total	100%	550	70

Compoziții farmaceutice suplimentare cuprinzând Compusul III sunt divulgate în publicația PCT nr. WO 2013/130669. Exemple de mini-tablete (diametru de ~2 mm, grosime de ~2 mm, fiecare mini-tabletă cântărind aproximativ 6,9 mg) au fost formulate pentru a avea aproximativ 50 mg de Compus III la 26 mini-tablete și aproximativ 75 mg de Compus III la 39 mini-tablete utilizând cantitățile de

ingrediente enumerate în Tabelul 4, de mai jos.

Tabelul 4: Ingrediente pentru mini-tablete cu potență de 50 mg și 75 mg

Formulare de tabletă	Doză procentuală %g/g.	Doză (mg) pentru potență de 50 mg	Doză (mg) pentru potență de 75 mg	Lot (g)
Compus III SDD (80 g% Compus III, 19,5 g% HPMCAS-HG; 0,5 g% lauril sulfat de sodiu)	35	62,5	93,8	1753,4
Manitol	13,5	24,1	36,2	675,2
Lactoză	41	73,2	109,8	2050,2
Sucraloză	2,0	3,6	5,4	100,06
Croscarmeloză de sodiu	6,0	10,7	16,1	300,1
Dioxid de siliciu coloidal	1,0	1,8	2,7	50,0
Stearat de magneziu	1,5	2,7	4,0	74,19
Total	100	178,6	268	5003,15

În unele realizări, compozițiile farmaceutice sunt o tabletă. În unele realizări, tabletele sunt adecvate pentru administrare orală.

Aceste combinații sunt utile pentru tratarea fibrozei chistice.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient, cuprinzând administrarea unei cantități eficiente din cel puțin o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un om, în care respectivul pacient are fibroză chistică și este ales dintre pacienții cu genotipuri *F508del*/funcționare minimală (MF), pacienții cu genotipuri *F508del/F508del*, pacienții cu genotipuri *F508del*/intrare, și pacienții cu genotipuri *F508del*/funcționare reziduală (RF).

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru *F508del*, și cealaltă mutație genetică *CFTR* este orice mutație care determină CF, și este de așteptat să fie și/sau este răspunzătoare la orice combinații de (i) noi compuși divulgați aici, cum ar fi Compusul I, și (ii) genotipuri de Compus II, și/sau Compus III și/sau Compus IV pe baza datelor in vitro și/sau clinice.

Pacienții cu un genotip *F508del*/funcționare minimală sunt definiți ca pacienți care sunt heterozigoți *F508del-CFTR* cu o a doua alelă *CFTR* conținând o mutație care este predictată că conduce la o proteină *CFTR* cu funcționare minimală și că nu se așteaptă să răspundă la Compusul II, Compusul III, sau la o combinație a Compusului II și Compusului III. Aceste mutații *CFTR* au fost definite utilizând 3 surse principale:

- plauzibilitatea biologică ca mutația să răspundă (adică, clasa mutației)
- dovada severității clinice pe o bază de populație (pe registru de pacienți *CFTR2*; accesat pe 15 Februarie 2016)
 - clorura medie din transpirație >86 mmol/L, și
 - predominanța insuficienței pancreatice (PI) >50%
- testare in vitro
 - mutațiile care conduc la transportul de clorură al liniei de bază <10% din *CFTR* de tip sălbatic au fost considerate de funcționare minimală
 - mutațiile care conduc la transportul de clorură <10% din *CFTR* de tip sălbatic după adăugarea Compusului II și/sau Compusului III au fost considerate neresponsive.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient, cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un om, în care pacientul posedă o mutație genetică *CFTR* G551D. În unele realizări, pacientul este homozigot pentru mutația genetică G551D. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru mutația genetică G551D. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru mutația genetică G551D, având mutația G551D pe o alelă și orice altă mutație care determină CF pe cealaltă alelă. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru mutația

genetică G551D pe o alelă și cealaltă mutație genetică care determină CF pe cealaltă alelă este oricare dintre F508del, G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717-1G->A, 621+1G->T, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, R1162X, G85E, 3120+1G->A, ΔI507, 1898+1G->A, 3659delC, R347P, R560T, R334W, A455E, 2184delA, sau 711+1G->T. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru mutația genetică G551D, și cealaltă mutație genetică CFTR este F508del. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru mutația genetică G551D, și cealaltă mutație genetică CFTR este R117H.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR F508del. În unele realizări, pacientul este homozigot pentru mutația genetică F508del. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru mutația genetică F508del în care pacientul are mutația genetică F508del pe o alelă și orice mutație genetică care determină CF pe cealaltă alelă. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație care determină CF, incluzând, dar fără a se limita la, G551D, G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717-1G->A, 621+1G->T, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, R1162X, G85E, 3120+1G->A, ΔI507, 1898+1G->A, 3659delC, R347P, R560T, R334W, A455E, 2184delA, sau 711+1G->T. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este G551D. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este R117H.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient, cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, 621+3A->G, 1949del84, 3141del9, 3195del6, 3199del6, 3905InsT, 4209TGTT->A, A1006E, A120T, A234D, A349V, A613T, C524R, D192G, D443Y, D513G, D836Y, D924N, D979V, E116K, E403D, E474K, E588V, E60K, E822K, F1016S, F1099L, F191V, F311del, F311L, F508C, F575Y, G1061R, G1249R, G126D, G149R, G194R, G194V, G27R, G314E, G458V, G463V, G480C, G622D, G628R, G628R(G->A), G91R, G970D, H1054D, H1085P, H1085R, H1375P, H139R, H199R, H609R, H939R, I1005R, I1234V, I1269N, I1366N, I175V, I502T, I506S, I506T, I601F, I618T, I807M, I980K, L102R, L1324P, L1335P, L138ins, L1480P, L15P, L165S, L320V, L346P, L453S, L571S, L967S, M1101R, M152V, M1T, M1V, M265R, M952I, M952T, P574H, P5L, P750L, P99L, Q1100P, Q1291H, Q1291R, Q237E, Q237H, Q452P, Q98R, R1066C, R1066H, R117G, R117L, R117P, R1283M, R1283S, R170H, R258G, R31L, R334L, R334Q, R347L, R352W, R516G, R553Q, R751L, R792G, R933G, S1118F, S1159F, S1159P, S13F, S549R(A->C), S549R(T->G), S589N, S737F, S912L, T1036N, T1053I, T1246I, T604I, V1153E, V1240G, V1293G, V201M, V232D, V456A, V456F, V562I, W1098C, W1098R, W1282R, W361R, W57G, W57R, Y1014C, Y1032C, Y109N, Y161D, Y161S, Y563D, Y563N, Y569C, și Y913C. În unele realizări, pacientul are cel puțin o mutație combinată aleasă dintre: G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, și 621+3A->G.

În unele realizări, pacientul are cel puțin o mutație combinată aleasă dintre: 1949del84, 3141del9, 3195del6, 3199del6, 3905InsT, 4209TGTT->A, A1006E, A120T, A234D, A349V, A613T, C524R, D192G, D443Y, D513G, D836Y, D924N, D979V, E116K, E403D, E474K, E588V, E60K, E822K, F1016S, F1099L, F191V, F311del, F311L, F508C, F575Y, G1061R, G1249R, G126D, G149R, G194R, G194V, G27R, G314E, G458V, G463V, G480C, G622D, G628R, G628R(G->A), G91R, G970D, H1054D, H1085P, H1085R, H1375P, H139R, H199R, H609R, H939R, I1005R, I1234V, I1269N, I1366N, I175V, I502T, I506S, I506T, I601F, I618T, I807M, I980K, L102R, L1324P, L1335P, L138ins, L1480P, L15P, L165S, L320V, L346P, L453S, L571S, L967S, M1101R, M152V, M1T, M1V, M265R, M952I, M952T, P574H, P5L, P750L, P99L, Q1100P, Q1291H, Q1291R, Q237E, Q237H, Q452P, Q98R, R1066C, R1066H, R117G, R117L, R117P, R1283M, R1283S, R170H, R258G, R31L,

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

5 În unele realizări, pacientul are cel puțin o mutație combinată aleasă dintre:

D443Y;G576A;R668C,

F508C;S1251N,

G576A; R668C,

G970R; M470V,

10 R74W;D1270N,

R74W;V201M, și

R74W;V201M;D1270N.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o
15 compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V și G1069R. În unele realizări, această divulgare furnizează o metodă de tratare a CFTR cuprinzând administrarea unui compus cu Formula (I), (II), (III), (IV), (V), sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia la un pacient care posedă o mutație CFTR umană selectată dintre
20 G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R și S1251N. În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre E193K, F1052V și G1069R. În unele realizări, metoda produce o creștere a transportului de clorură față de transportul de clorură al liniei de bază a pacientului.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o
30 mutație genetică CFTR selectată dintre R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N și D1152H. În unele realizări, metoda produce o creștere a transportului de clorură peste transportul de clorură al liniei de bază a pacientului.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o
35 mutație genetică CFTR selectată dintre 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C și 621+3A->G. În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre 1717-1G->A, 1811+1,6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G și 3849+10kbC->T. În unele realizări, este divulgată aici
40 o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre 2789+5G->A și 3272-26A->G.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o
50 mutație genetică CFTR selectată dintre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C și 621+3A->G, și o mutație CFTR umană selectată dintre F508del, R117H, și G551D.
60

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V și G1069R, și o mutație CFTR umană selectată dintre F508del, R117H, și G551D. În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R și S1251N, și o mutație CFTR umană selectată dintre F508del, R117H, și G551D. În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre E193K, F1052V și G1069R, și o mutație CFTR umană selectată dintre F508del, R117H, și G551D. În unele realizări, metoda produce o creștere a transportului de clorură față de transportul de clorură al liniei de bază a pacientului.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N și D1152H, și o mutație CFTR umană selectată dintre F508del, R117H, și G551D. În unele realizări, metoda produce o creștere a transportului de clorură care este peste transportul de clorură al liniei de bază a pacientului.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kba->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C și 621+3A->G, și o mutație CFTR umană selectată dintre F508del, R117H, și G551D. În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre 1717-1G->A, 1811+1,6kba->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G și 3849+10kbC->T, și o mutație CFTR umană selectată dintre F508del, R117H, și G551D. În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre 2789+5G->A și 3272-26A->G, și o mutație CFTR umană selectată dintre F508del, R117H.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kba->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C și 621+3A->G, și o mutație CFTR umană selectată dintre F508del, R117H, și G551D.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V și G1069R. În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum

ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R și S1251N. În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre E193K, F1052V și G1069R. În unele realizări, metoda produce o creștere a transportului de clorură față de transportul de clorură al liniei de bază a pacientului.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N și D1152H. În unele realizări, metoda produce o creștere a transportului de clorură care peste transportul de clorură al liniei de bază a pacientului.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C și 621+3A->G. În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre 1717-1G->A, 1811+1,6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G și 3849+10kbC->T. În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre 2789+5G->A și 3272-26A->G.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C și 621+3A->G, și o mutație CFTR umană selectată dintre F508del, R117H, și G551D, și una sau mai multe mutații CFTR umane selectate dintre F508del, R117H, și G551D.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V și G1069R, și una sau mai multe mutații CFTR umane selectate dintre F508del, R117H, și G551D. În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R și S1251N, și una sau mai multe mutații CFTR umane selectate dintre F508del, R117H, și G551D. În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre E193K, F1052V și G1069R, și una sau mai multe mutații CFTR umane selectate dintre F508del, R117H, și G551D. În unele realizări, metoda produce o creștere a transportului de clorură față de transportul de clorură al liniei de bază a pacientului.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N și D1152H, și una sau mai multe mutații CFTR umane selectate dintre F508del, R117H, și G551D. În unele realizări, metoda produce o creștere a transportului de clorură care este peste transportul de clorură al liniei de bază a pacientului.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C și 621+3A->G, și una sau mai multe mutații CFTR umane selectate dintre F508del, R117H, și G551D. În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre 1717-1G->A, 1811+1,6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G și 3849+10kbC->T, și una sau mai multe mutații CFTR umane selectate dintre F508del, R117H, și G551D. În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre 2789+5G->A și 3272-26A->G, și una sau mai multe mutații CFTR umane selectate dintre F508del, R117H, și G551D.

În unele realizări, pacientul este heterozigot având o mutație care determină CF pe o alelă și o altă mutație care determină CF pe cealaltă alelă. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație care determină CF, incluzând, dar fără a se limita la, F508del pe o alelă CFTR și o mutație CFTR pe a doua alelă CFTR care este asociată cu funcționarea CFTR minimală, funcționarea CFTR reziduală, sau cu un defect în activitatea de intrare în canalul CFTR.

În unele realizări, mutația care determină CF este selectată din Tabelul 5A. În unele realizări, pacientul este heterozigot, având o mutație care determină CF pe o alelă CFTR selectată dintre mutațiile listate în tabelul din Fig. 4 și o altă mutație care determină CF pe cealaltă alelă CFTR este selectată dintre mutațiile CFTR listate în Tabelul 5A.

Tabelul 5A.

Mutații CFTR
Q39X
W57X
E60X
R75X
E92X
Q98X
Y122X
L218X
Q220X
C276X
Q290X
G330X
W401X
Q414X
S434X

Mutații CFTR
S466X
S489X
Q493X
W496X
Q525X
G542X
Q552X
R553X
E585X
G673X
R709X
K710X
L732X
R764X
R785X
R792X
E822X
W846X
R851X
Q890X
S912X
W1089X
Y1092X
E1104X
R1158X
R1162X
S1196X
W1204X
S1255X
W1282X
Q1313X
621+1G→T
711+1G→T
711+5G→A
712-1G→T
405+1G→A
405+3A→C
406-1G→A
621+1G→T
1248+1G→A

Mutații CFTR
1341+1G→A
1717-1G→A
1811+1,6kbA→-G
1811+1G→C
1812-1G→A
1898+1G→A
2622+1G→A
3120+1G→A
3120G→A
3850-1G→A
4005+1G→A
4374+1G→T
663delT
2183AA→G
CFTRdel2,3
3659delC
394delTT
2184insA
3905insT
2184delA
1078delT
1154insTC
2183delAA→G
2143delT
1677delTA
3876delA
2307insA
4382delA
4016insT
2347delG
3007delG
574delA
2711delT
3791delC
CFTRdele22-23
457TAT→G
2043delG
2869insG
3600+2insT
3737delA

Mutații CFTR
4040delA
541delC
A46D
T338I
R347P
L927P
G85E
S341P
L467P
I507del
V520F
A559T
R560T
R560S
A561E
Y569D
L1065P
R1066C
R1066M
L1077P
H1085R
M1101K
N1303K
2789+5G→A
3849+10kbC→
T
3272-26A→-G
711+3A→-G
E56K
P67L
R74W
D110E
D110H
R117C
L206W
R347H
R352Q

Mutații CFTR
A455E
D579G
E831X
S945L
S977F
F1052V
R1070W
F1074L
D1152H
D1270N
R117H
G178R
S549N
S549R
G551D
G551S
G1244E
S1251N
S1255P
G1349D

Tabelul 5B: Mutații CFTR

Criterii	Mutație				
Mutații trunchiate	S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
	G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X
• %PI >50% și/sau SwCl ⁻ >86 mmol/L	Q39X	G330X	Q552X	W846X	R1162X
	W57X	W401X	R553X	Y849X	S1196X
	E60X	Q414X	E585X	R851X	W1204X
• proteină fără lungime completă	R75X	S434X	G673X	Q890X	L1254X
	E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X
	Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
	Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X
	E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X
	L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X
	Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X
Mutații îmbinate	185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
• %PI >50% și/sau SwCl ⁻ >86mmol/L					
	296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
• nici una sau puțin	405+1G→A	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C (G970R)	3600+2insT

Criterii	Mutație				
ARNm matur	405+3A→C	1249-1G→A	1811+1,6kbA→G		3850-1G→A
	406-1G→A	1341+1G→A	1812-1G→A	3120G→A	4005+1G→A
	621+1G→T	1525-2A→G	1898+1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
	711+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→C	3121-2A→G	
Mică (≤3 nucleotide) introducere/deleție (ins/del) mutații de deplasare a cadrului	182delT	1119delA	1782delA	2732insA	3876delA
	306insA	1138insG	1824delA	2869insG	3878delG
	365-366insT	1154insTC	2043delG	2896insAG	3905insT
	394delTT	1161delC	2143delT	2942insT	4016insT
• %PI >50% și/sau SwCl ⁻ >86 mmol/L	442delA	1213delT	2183AA→G ^a	2957delT	4021dupT
	444delA	1259insA	2184delA	3007delG	4040delA
	457TAT→G	1288insTA	2184insA	3028delA	4279insA
• proteină confuză și/sau trunchiată	541delC	1471delA	2307insA	3171delC	4326delTC
	574delA	1497delGG	2347delG	3659delC	
	663delT	1548delG	2585delT	3737delA	
	935delA	1609delCA	2594delGT	3791delC	
	1078delT	1677delTA	2711delT	3821delT	
Nu mică (>3 nucleotide) introducere/deleție (ins/del) mutații de deplasare a cadrului	CFTRdele2,3	1461ins4		2991del32	
	CFTRdele22,23	1924del7		3667ins4	
	124del23bp	2055del9→A 2105-		4010del4	
	852del22			4209TGTT→AA	
		2117del13insAGAAA			
	991del5	2721del11			
• %PI >50% și/sau SwCl ⁻ >86 mmol/L					
• proteină confuză și/sau trunchiată					
Mutații de clasă II, III, IV nerespondente la Compusul III singur sau în combinație cu Compusul II sau Compusul IV	A46D ^b	V520F	Y569D ^b	N1303K	
	G85E	A559T ^b	L1065P		
	R347P	R560T	R1066C		
	L467P ^b	R560S	L1077P ^b		
	I507del	A561E	M1101K		
• %PI>50% și/sau SwCl ⁻ >86 mmol/L și					

Notă: %PI: procentaj din pacienții heterozigoți *F508del-CFTR* din registrul pacienților cu CFTR2 care au insuficiență pancreatică; SwCl⁻: clorura medie din transpirație a pacienților heterozigoți *F508del-CFTR* din registrul pacienților cu CFTR2

^b Date nepublicate.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare
5 simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cu genotipuri *F508del*/MF (F/MF) (heterozigot pentru
F508del și o mutație MF care nu se așteaptă să răspundă la modulatorii CFTR, cum ar fi Compusul III);
cu genotipul *F508del*/*F508del* (F/F) (homozigot pentru F508del); și/sau cu genotipurile *F508del*/intrare
(F/G) (heterozigot pentru F508del și o mutație de intrare cunoscută a fi respondentă a modulatorului
CFTR (de exemplu, respondentă la Compusul III). În unele realizări, un pacient cu genotipuri
10 *F508del*/MF (F/MF) are o mutație MF care nu este de așteptat să răspundă la Compusul II, Compusul III,
și la ambii Compusul II și Compusul III. În unele realizări, un pacient cu genotipuri *F508del*/MF (F/MF)
are oricare dintre mutațiile MF din Tabelul 5B.

15 În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație care determină CF, incluzând mutațiile trunchiate, mutațiile îmbinate, mutații cu deplasarea cadrului de introducere sau deleție mică (≤ 3 nucleotide) (ins/del); mutații cu deplasarea cadrului de introducere sau deleție nu mică (>3 nucleotide) (ins/del); și mutații de clasă II, III, IV care nu răspund la Compusul III singur sau în combinație cu Compusul II sau Compusul IV.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este o mutație trunchiată. În unele realizări specifice, mutația trunchiată este o mutație trunchiată listată în Tabelul 5B.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este o mutație îmbinată. În unele realizări specifice, mutația îmbinată este o mutație îmbinată listată în Tabelul 5B.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este o mutație cu deplasarea cadrului de introducere sau deleție mică (≤ 3 nucleotide) (ins/del). În unele realizări specifice, mutația cu deplasarea cadrului de introducere sau deleție mică (≤ 3 nucleotide) (ins/del) este o mutație cu deplasarea cadrului de introducere sau deleție mică (≤ 3 nucleotide) (ins/del) listată în Tabelul 5B.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație care determină CF așteptată a fi și/sau este responsabilă la, pe baza datelor in vitro și/sau clinice, la orice combinație de (i) un nou compus ales dintre cei divulgați aici (de exemplu, compuşii cu Formula (I), (II), (III), (IV), sau (V), și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și derivații lor deuterati), și (ii) Compusul II, și/sau Compusul III, și/sau Compusul IV.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație care determină CF așteptată a fi și/sau este respondentă, pe baza datelor in vitro și/sau clinice, la combinația triplă a unui nou compus ales dintre cei divulgați aici (de exemplu, compuşii cu Formula (I), (II), (III), (IV), sau (V), și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și derivații lor deuterati), și Compusul II, și Compusul III.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este o mutație cu deplasarea cadrului de introducere sau deleție nu mică (>3 nucleotide) (ins/del). În unele realizări specifice, mutația cu deplasarea cadrului de introducere sau deleție nu mică (>3 nucleotide) este o mutație cu deplasarea cadrului de introducere sau deleție nu mică (>3 nucleotide) (ins/del) listată în Tabelul 5B.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este o mutație de Clasă II, III, IV care nu răspunde la Compusul III singur sau la o combinație cu Compusul II sau Compusul IV. În unele realizări specifice, mutațiile de Clasă II, III, IV care nu răspund la Compusul III singur sau în combinație cu Compusul II sau Compusul IV este o mutație de Clasă II, III, IV care nu răspunde la Compusul III singur sau în combinație cu Compusul II sau Compusul IV listată în Tabelul 5B.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație listată în Tabelul 5B.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație listată în Tabelul 5A, 5B, și FIG. 4.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație listată în Tabelul 5A. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație listată în Tabelul 5B. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație listată în FIG. 4.

În unele realizări, pacientul este homozigot pentru F508del.

În unele realizări, pacientul este heterozigot având o mutație care determină CF pe o alelă CFTR selectată dintre mutațiile listate în tabelul din Fig. 4 și o altă mutație care determină CF pe cealaltă alelă CFTR este selectată dintre mutațiile CFTR listate în Tabelul 5B.

Pacienții cu un genotip de mutație F508del/intrare sunt definiți ca pacienți care sunt heterozigoți *F508del-CFTR* cu o a doua alelă *CFTR* care conține o mutație asociată cu un defect de intrare și care au demonstrat clinic că răspund la Compusul III. Exemple de astfel de mutații includ: G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, și G1349D.

Pacienți cu un genotip F508del/funcționare reziduală sunt definiți ca pacienți care sunt heterozigoți *F508del-CFTR* cu o a doua alelă *CFTR* care conține o mutație care conduce la o cantitate redusă de proteină sau funcționare la suprafața celulei care poate produce activitate CFTR parțială. Mutațiile genei CFTR cunoscute că conduc la un fenotip de funcționare reziduală includ în unele realizări, o mutație de funcționare reziduală CFTR selectată dintre 2789+5G→A, 3849+10kbC→T, 3272-26A4→G, 711+3A→G, E56K, P67L, R74W, D110E, D110H, R117C, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, E831X, S945L, S977F, F1052V, R1070W, F1074L, D1152H, D1270N, E193K, și K1060T. În unele realizări, mutația de funcționare reziduală CFTR este selectată dintre R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, A1067T, E193K, sau K1060T. În unele realizări, mutația de funcționare reziduală CFTR este selectată dintre R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, sau A1067T.

În unele realizări, este divulgată aici o metodă de tratare, atenuare a severității, sau de tratare simptomatică a fibrozei chistice la un pacient cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică a acestei divulgări pacientului, cum ar fi un mamifer, în care pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre mutațiile listate în FIG. 4.

În unele realizări, compoziția divulgată aici este utilă pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice la pacienții care prezintă activitate CFTR reziduală în membrana apicală a epiteliului respirator și non-respirator. Prezența activității CFTR reziduale la suprafața epitelială poate fi cu ușurință detectată utilizând metode cunoscute în domeniu, de exemplu, tehnici electrofiziologice, biochimice, sau histochimice standard. Astfel de metode identifică activitatea CFTR utilizând tehnici electrofiziologice in vivo sau *ex vivo*, măsurarea concentrațiilor de Cl⁻ din transpirație sau salivă, sau tehnici biochimice sau histochimice *ex vivo* pentru a monitoriza densitatea suprafeței celulare. Utilizând astfel de metode, activitatea CFTR reziduală poate fi cu ușurință detectat pentru pacienții care sunt heterozigoți sau homozigoți pentru o varietate de diferite mutații, incluzând pacienții heterozigoți pentru cea mai comună mutație, F508del, precum și pentru alte mutații cum ar fi mutația G551D, sau mutația R117H. În unele realizări, compozițiile divulgate în acest document sunt utile pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratrea simptomatică a fibrozei chistice la pacienții care prezintă o mică până la nici o activitate CFTR reziduală. În unele realizări, compozițiile divulgate în acest document sunt utile

pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice la pacienții care prezintă o mică până la nici o activitate CFTR reziduală în membrana apicală a epitelului respirator.

În unele realizări, compozițiile divulgate în acest document sunt utile pentru tratarea sau atenuarea severității fibrozei chistice la pacienții care prezintă activitate CFTR reziduală utilizând metode farmacologice. Astfel de metode cresc cantitatea de CFTR prezentă la suprafața celulei, inducând prin urmare o activitate CFTR absentă până acum la un pacient sau augmentând nivelul existent de activitate CFTR reziduală la un pacient.

În unele realizări, compozițiile divulgate în acest document sunt utile pentru tratarea sau atenuarea severității fibrozei chistice la pacienții cu anumite genotipuri care prezintă activitate CFTR reziduală.

În unele realizări, compozițiile divulgate în acest document sunt utile pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice la pacienții cu anumite fenotipuri clinice, de exemplu, un fenotip clinic ușor până la moderat care de obicei se corelează cu cantitatea de activitate CFTR reziduală din membrana apicală a epitelului. Astfel de fenotipuri includ pacienții care prezintă suficiență pancreatică.

În unele realizări, compozițiile divulgate în acest document sunt utile pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a pacienților diagnosticați cu suficiență pancreatică, pancreatită idiopatică și absența bilaterală congenitală a vasului deferent, sau boală pulmonară ușoară în care pacientul prezintă activitate CFTR reziduală.

În unele realizări, această divulgare se referă la o metodă de augmentare sau de inducere a activității canalului anionic *in vitro* sau *in vivo*, cuprinzând punerea în contact a canalului cu o compoziție divulgată aici. În unele realizări, canalul anionic este un canal de clorură sau un canal de bicarbonat. În unele realizări, canalul anionic este un canal de clorură.

Cantitatea exactă unei compoziții farmaceutice necesare va varia de la subiect la subiect, depinzând de specie, vârstă, și afecțiunea generală a subiectului, severitatea bolii, agentul particular, modul său de administrare, și altele asemenea. Compușii acestei divulgări pot fi formulați într-o formă unitară de dozare pentru ușurința administrării și uniformitatea dozajului. Expresia „formă unitară de dozare” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la o unitate discretă fizică de agent adecvată pentru pacientul care trebuie tratat. Se va înțelege, totuși, că utilizarea zilnică totală a compușilor și compozițiilor acestei divulgări va fi decisă de medicul curant în domeniul raționamentului medical. Nivelul specific al dozei eficiente pentru orice pacient particular sau organism va depinde de o varietate de factori incluzând tulburarea care este tratată și severitatea tulburării; activitatea compusului specific utilizat; compoziția specifică utilizată; vârsta, greutatea corporală, sănătatea generală, sexul și dieta pacientului; momentul administrării, calea de administrare, și rata de excreție a compusului specific utilizat; durata tratamentului; medicamentele utilizate în combinație sau coincidental cu compusul specific utilizat, și factori similari bine cunoscuți în domeniul medical. Termenul „pacient”, așa cum s-a utilizat în acest document, înseamnă un animal, cum ar fi un mamifer, și chiar mai mult cum ar fi un om.

În unele realizări, divulgarea este direcționată de asemenea spre compuși și compoziții pentru utilizare în metode de tratament utilizând compuși marcați izotopic ai compușilor anterior menționați, care au aceleași structuri cum s-a divulgat aici cu excepția faptului că unul sau mai mulți atomi ai acestora au fost înlocuiți cu un atom sau atomi având o masă atomică sau număr de masă care diferă de masa atomică sau numărul de masă al atomului care uzual apare natural (marcat izotopic). Exemple de izotopi care sunt disponibili comercial și adecvați pentru divulgare includ izotopi de hidrogen, carbon, azot, oxigen, fosfor, fluor și clor, de exemplu 2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F și respectiv ^{36}Cl .

Compușii și sărurile marcate izotopic pot fi utilizați într-un număr de moduri benefice. Ei pot fi adecvați pentru medicamente și/sau diferite tipuri de teste, cum ar fi testele de distribuție ale țesutului substratului. De exemplu, compușii marcați cu tritiu (^3H)- și/sau carbon-14 (^{14}C) sunt în special utili pentru diferite tipuri de teste, cum ar fi testele de distribuție ale țesutului substratului, din cauza preparării relativ simple și dectabilității excelente. De exemplu, cei marcați cu deuteriu (^2H) sunt utili terapeutic cu potențiale avantaje terapeutice față de compușii neetichetați cu ^2H . În general, compușii etichetați cu deuteriu (^2H) și sărurile pot avea stabilitate metabolică mai ridicată în comparație cu cei care nu sunt marcați izotopic din cauza efectului cinetic al izotopului descris mai jos. Stabilitatea metabolică mai ridicată se translatează direct într-o perioadă de înjumătățire *in vivo* crescută, sau doze mai scăzute, care ar putea fi dorite. Compușii marcați izotopic și sărurile pot fi preparate uzual prin efectuarea procedurilor divulgate în schemele de sinteză și descrierea asociată, în partea exemplificativă și în partea de preparare din prezentul text, înlocuind un reactant marcat non-izotopic cu un reactant marcat izotopic disponibil cu ușurință.

În unele realizări, compușii marcați izotopic și sărurile sunt cei marcați cu deuteriu (^2H). În unele realizări specifice, compușii marcați izotopic și sărurile sunt marcați cu deuteriu (^2H), în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen ai acestora au fost înlocuiți cu deuteriu. În structurile chimice, deuteriul este reprezentat ca „ ^2H ” sau „D”.

Compușii marcați cu deuteriu (^2H) și sărurile pot manipula metabolismul oxidativ al compusului pe calea efectului primar al izotopului cinetic. Efectul primar al izotopului cinetic este o modificare a ratei pentru o reacție chimică care rezultă din modificarea nucleelor izotopice, care în schimb este cauzată de modificarea energiilor stării fundamentale necesară pentru formarea legăturii covalente după această modificare izotopică. Modificarea unui izotop mai greu conduce de obicei la o scădere a energiei stării fundamentale pentru o legătură chimică și astfel cauzează o reducere a ratei care limitează ruperea legăturii. Dacă are loc ruperea legăturii în, sau în vecinătatea unei regiuni a punctului de sprijin de-a lungul coordonatei unei reacții multi-produs, rapoartele de distribuție ale produsului pot fi alterate substanțial. Pentru explicație: dacă deuteriul este legat la un atom de carbon la o poziție nemodificabilă, diferențele ratei de $k_M/k_D = 2-7$ sunt tipice. Pentru o discuție suplimentară, vezi S. L. Harbeson și R. D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417; și T.G. Gant „Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug“ J. Med. Chem. 2014, 57, 3595-3611.

Concentrația de izotop (de exemplu, deuteriu) încorporat în compușii marcați izotopic și sarea din divulgare poate fi definită prin factorul de îmbogățire izotopică. Termenul „factor de îmbogățire izotopică“ așa cum s-a utilizat în acest document înseamnă raportul între abundența izotopică și abundența naturală a unui izotop specificat. În unele realizări, dacă un substituent într-un compus din divulgare este denumit deuteriu, un astfel de compus are un factor de îmbogățire izotopică pentru fiecare atom denumit deuteriu de cel puțin 3500 (52,5% incorporare de deuteriu la fiecare atom denumit deuteriu), cel puțin 4000 (60% incorporare de deuteriu), cel puțin 4500 (67,5% incorporare de deuteriu), cel puțin 5000 (75% incorporare de deuteriu), cel puțin 5500 (82,5% incorporare de deuteriu), cel puțin 6000 (90% incorporare de deuteriu), cel puțin 6333,3 (95% incorporare de deuteriu), cel puțin 6466,7 (97% incorporare de deuteriu), cel puțin 6600 (99% incorporare de deuteriu), sau cel puțin 6633,3 (99,5% incorporare de deuteriu).

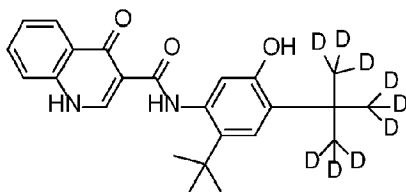
La descoperirea și dezvoltarea de agenți terapeutici, persoana calificată în domeniu încearcă să optimizeze parametrii farmacocinetici în timp ce menține proprietățile dorite in vitro. Poate fi rezonabil să se presupună că mulți compuși cu profile farmacocinetice slabe sunt susceptibili la metabolism oxidativ.

Cineva având calificare obișnuită în domeniu ar înțelege că deuterarea uneia sau mai multor poziții labile metabolic pe un compus sau metabolit activ poate conduce la îmbunătățirea uneia sau mai multor proprietăți DMPK superioare în timp ce se menține activitatea biologică în comparație cu analogii corespunzători de hidrogen. Proprietatea sau proprietățile DMPK superioare pot avea un impact asupra expunerii, perioadei de înjumătățire, eliminării, metabolismului, și/sau chiar a necesității de alimente pentru absorbția optimă a produsului medicamentos. Deuterarea poate modifica de asemenea metabolismul la alte poziții non-deuterate ale compusului deuterat.

În unele realizări, divulgarea include derivați deuterati ai noilor compuși divulgați aici și sărurile lor acceptabile farmaceutic. Exemple nelimitative de compuși deuterati sunt divulgate în FIG. 1.

În unele realizări, „Compusul III“ așa cum s-a utilizat în acest document include compusul deuterat divulgat în brevetul S.U.A. nr. 8.865.902, și CTP-656.

În unele realizări, „Compusul III“ este:



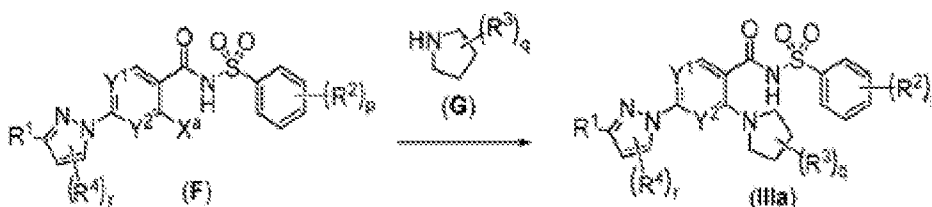
Realizări exemplificative din divulgare includ: noii compuși divulgați aici (de exemplu, compușii cu Formulele (I) - (V), sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și derivații deuterati ai oricăroră din cei anteriori, incluzând compușii din FIG. 1 și pe cei reprezentați specific aici) care pot fi preparați prin metode adecvate cunoscute în domeniu. De exemplu, ei pot fi preparați în conformitate cu procedurile descrise în WO2016/057572 și prin sintezele exemplificative descrise mai jos în Exemple. De exemplu, derivații deuterati ai noilor compuși cu Formulele (I) - (V) și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi preparați într-o manieră similară ca cea pentru compușii cu Formulele (I) - (V) și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora prin utilizarea de intermediari și/sau reactivi unde unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu deuteriu. De exemplu, vezi T.G. Gant „Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug“ J. Med. Chem. 2014, 57, 3595-3611.

În unele realizări, compușii cu Formulele (III), (IV) și (V) și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și derivații deuterati ale oricăroră dintre cei anteriori sunt preparați cum s-a reprezentat în Schemele 1-2, în care variabilele acestora sunt fiecare și independent ca cele pentru Formula (I), (II), (III), (IV), sau (V) de mai sus, și în care fiecare R^n este ales în mod independent dintre grupările alchil C_1 -

C₄; și fiecare X^a este ales în mod independent dintre F sau Cl. Afecțiunile adecvate cunoscute în domeniu pot fi utilizate pentru fiecare etapă reprezentată în scheme. În unele realizări, fiecare X^a pentru Formulele B, C, D, F, B-1, C-1, D-1, și F-1 din Schemele 2-4 este în mod independent Cl. În unele realizări, fiecare X^a pentru Formulele D, L, O, și P din Schema 6 este în mod independent F.

În unele realizări, așa cum se arată în Schema 1, metodele cuprind punerea în reacție a unui compus cu formula (F) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu formula (G) sau cu o sare a acestuia pentru a genera un compus cu formula (IIIa), o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat din oricare din cei anteriori.

Schema 1



Pot fi utilizate orice condiții adecvate, cum ar fi cele pentru o reacție nucleofilică de amină, cunoscut în domeniu. În unele realizări, reacția reprezentată în Schema 1 este efectuată în prezența unei baze, cum ar fi un carbonat metalic (de exemplu, Na₂CO₃ sau K₂CO₃).

În unele realizări, compușii cu Formula (IIIa), sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, sau derivații deuterati din oricare dintre cei anteriori, în care Y² este N și Y¹ este CH în fiecare din Formulele (F), (G) și (IIIa), sunt preparați prin metodele din Schema 1.

În unele realizări, este utilizată o sare a unui compus cu formula (G). În unele realizări, este utilizată o sare HCl a unui compus cu formula (G).

Un compus cu formula (F) sau o sare a acestuia și un compus cu formula (G) sau o sare a acestuia pot fi preparați prin orice metodă adecvată cunoscută în domeniu, de exemplu, cele din WO2016/57572 și cele din sintezele exemplificative descrise mai jos în Exemple.

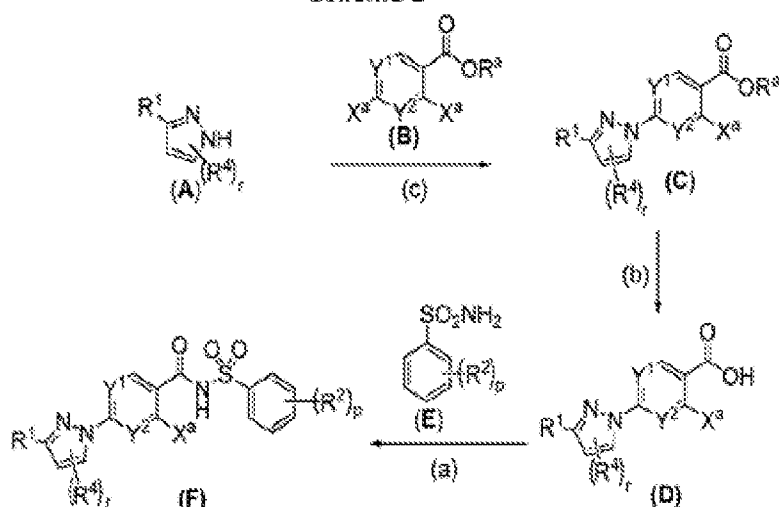
În unele realizări, așa cum se arată în Schema 2, un compus cu formula (F), o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori este preparat printr-o metodă care cuprinde punerea în reacție a unui compus cu formula (D) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu formula (E) sau cu o sare a acestuia. În unele realizări, compușii cu formula (D), sărurile acestora, sau derivații deuterati ai oricăroră dintre cei anteriori sunt preparați printr-o metodă care cuprinde punerea în reacție a unui compus cu formula (A) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu formula (B) sau cu o sare a acestuia pentru a genera un compus cu formula (C) sau o sare a acestuia; și hidrolizarea compusului -C(O)OR^a cu formula (C) pentru a genera un compus cu formula (D) sau o sare a acestuia. Orice condiții adecvate cunoscute în domeniu pot fi utilizate pentru etapele (a), (b), și (c) din Schema 2 de mai jos, cum ar fi cele pentru o reacție de cuplare între acidul carboxilic și sulfonamidă sau cele pentru o acilare a sulfonamidei pentru etapa (a), cele pentru hidroliza esterului pentru etapa (b), și cele pentru o reacție nucleofilică a aminei pentru etapa (c).

În unele realizări, etapa (a) din Schema 2 de mai jos este efectuată în prezența unei baze. În unele realizări specifice, etapa (a) este efectuată în prezența unei baze non-nucleofilice. În unele realizări, în etapa (a), reacția unui compus cu formula (D) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu formula (E) sau cu o sare a acestuia cuprinde punerea în reacție a unui compus cu formula (D) sau cu o sare a acestuia cu un reactiv de cuplare, cum ar fi carbonil diimidazol (CDI), și ulterior cu un compus cu formula (E) sau cu o sare a acestuia în prezența unei baze, cum ar fi o bază non-nucleofilică. În unele realizări, un compus cu formula (D) sau o sare a acestuia este reacționată cu CDI înainte de reacția cu un compus cu formula (E) sau cu o sare a acestuia, și apoi ulterior cu un compus cu formula (E) sau cu o sare a acestuia în prezența unei baze, cum ar fi DBU (1,8-Diazabicyclo(5,4,0)undec-7-enă).

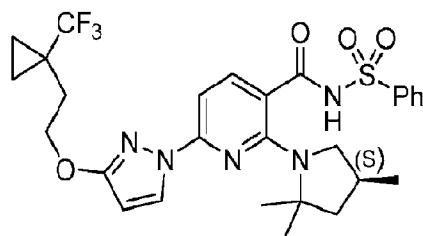
În unele realizări, etapa (b) din Schema 2 de mai jos este efectuată în prezența unei baze. În unele realizări, etapa (b) este efectuată în prezența unui bază apoasă, cum ar fi hidroxid apos. În unele realizări, etapa (b) este efectuată în prezența unui hidroxid apos de metal, cum ar fi NaOH apos.

În unele realizări, etapa (c) din Schema 2 de mai jos este efectuată în prezența unei baze. În unele realizări, etapa (c) este efectuată în prezența unui carbonat metalic (de exemplu, Na₂CO₃ sau K₂CO₃).

Schema 2

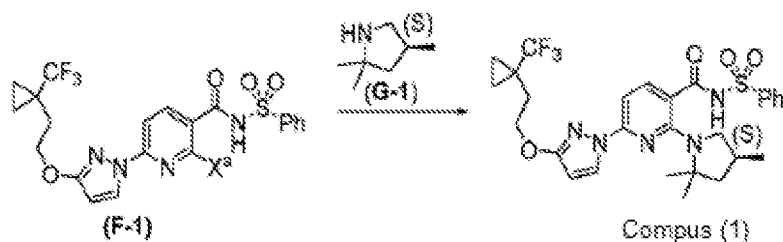


În unele realizări, este divulgată aici o metodă de preparare a unui compus cu formula următoare:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori. Metoda cuprinde punerea în reacție a unui compus cu formula (F-1) sau o sare a acestuia cu un compus cu formula (G-1) sau o sare a acestuia, în care X^a este F sau Cl, așa cum se arată în Schema 3:

Schema 3



Pot fi utilizate orice condiții adecvate cunoscute în domeniu, cum ar fi cele pentru o reacție nucleofilică a aminei. În unele realizări, reacția prezentată în Schema 3 este efectuată în prezența unei baze, cum ar fi un carbonat metalic (de exemplu, Na_2CO_3 sau K_2CO_3).

În unele realizări, este utilizată o sare a compusului cu formula (G-1). În unele realizări, este utilizată o sare HCl a unui compus cu formula (G-1).

Un compus cu formula (F-1) sau o sare a acestuia și un compus cu formula (G-1) sau o sare a acestuia pot fi preparate prin orice metodă adecvată cunoscută în domeniu, de exemplu, cele din WO2016/57572 și cele din sintezele exemplificative descrise mai jos în Exemple.

În unele realizări, așa cum se arată în Schema 4, un compus cu formula (F-1) sau o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori este preparat printr-o metodă care cuprinde punerea în reacție a unui compus cu formula (D-1) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu formula (E-1) sau cu o sare a acestuia. În unele realizări, compușii cu formula (D-1) sau săruri ale acestora, sau derivații lor deuterati sunt preparați printr-o metodă care cuprinde punerea în reacție a unui compus cu formula (A-1) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu formula (B-1) sau cu o sare a acestuia pentru a genera un compus cu formula (C-1) sau o sare a acestuia; și hidrolizarea compusului -

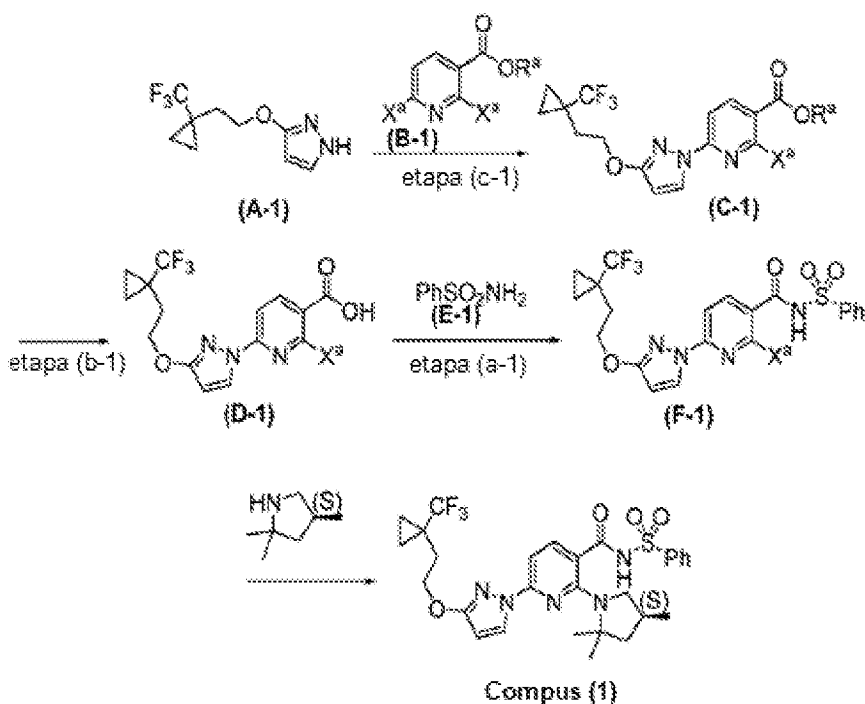
C(O)OR^a cu formula (C-1) sau sare a acesteia pentru a genera un compus cu formula (D-1) sau o sare a acestuia. Orice condiții adecvate cunoscute în domeniu pot fi utilizate pentru etapele (a-1), (b-1), și (c-1) din Schema 4 de mai jos, cum ar fi cele pentru o reacție de cuplare între acidul carboxilic și sulfonamidă sau cele pentru o acilare a sulfonamidei pentru etapa (a-1), cele pentru hidroliza esterului pentru etapa (b-1), și cele pentru o reacție nucleofilică a aminei pentru etapa (c-1).

În unele realizări, etapa (a-1) din Schema 4 de mai jos este efectuată în prezența unei baze. În unele realizări, etapa (a-1) din Schema 4 de mai jos este efectuată în prezența unei baze non-nucleofilice. În unele realizări, în etapa (a-1), reacția unui compus cu formula (D-1) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu formula (E-1) sau cu o sare a acestuia cuprinde punerea în reacție a unui compus cu formula (D-1) sau a unei săruri a acestuia cu un reactiv de cuplare, cum ar fi carbonil diimidazol (CDI), și ulterior cu un compus cu formula (E-1) sau cu o sare a acestuia în prezența unei baze, cum ar fi o bază non-nucleofilică. În unele realizări, (i) un compus cu formula (D-1) sau o sare a acestuia este reacționată cu CDI înainte de reacția cu un compus cu formula (E-1) sau cu o sare a acestuia, și apoi ulterior (ii) produsul reacției din etapa (i) este reacționat cu un compus cu formula (E-1) sau cu o sare a acestuia în prezența unei baze, cum ar fi DBU (1,8-Diazabicyclo(5,4,0)undec-7-enă).

În unele realizări, etapa (b-1) din Schema 4 de mai jos este efectuată în prezența unei baze. În unele realizări, etapa (b-1) este efectuată în prezența unei baze apoase, cum ar fi hidroxidul apos. În unele realizări, etapa (b-1) este efectuată în prezența unui hidroxid apos metalic, cum ar fi NaOH apos.

În unele realizări, etapa (c-1) din Schema 4 de mai jos este efectuată în prezența unei baze. În unele realizări, etapa (c-1) este efectuată în prezența unui carbonat metalic (de exemplu, Na₂CO₃ sau K₂CO₃).

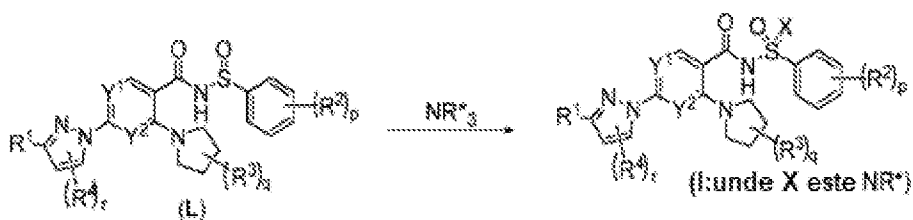
Schema 4



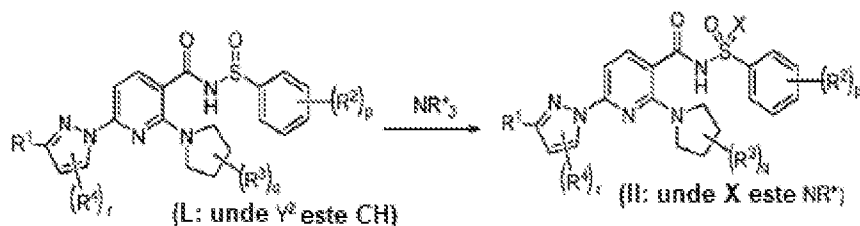
În Schema 4, R^a este ales dintre grupările alchil C₁-C₄; și fiecare X^a este în mod independent ales dintre F sau Cl.

În unele realizări, metodele de preparare a unui compus cu Formulele (I) și (II), în care X este NH sau N(alchil C₁-C₄) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, cuprind punerea în reacție a unui compus cu formula (L) sau a unei săruri a acestuia cu NR^{*}₃ unde R^{*} este H sau alchil C₁-C₄, cum s-a reprezentat în Schemele 5 și 6:

Schema 5

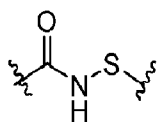


Schema 6



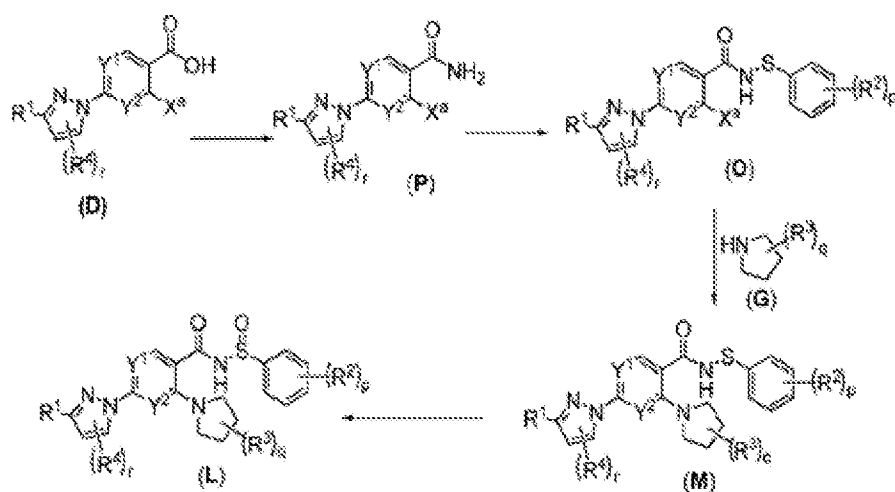
Orice condiții adecvate cunoscute în domeniu pot fi utilizate pentru reacția de sulfoxaminare, de exemplu, pentru cele pentru adăugări electrophilice de aminer. În unele realizări, reacția de sulfoxaminare este efectuată în prezența unui agent de clorinare sau oxidare, cum ar fi N-clorosuccinimida (NCS).

În unele realizări, un compus cu formula (L) sau o sare a acestuia este preparată printr-o metodă cuprinzând oxidarea unității de sulf a



grupării dintr-un compus cu formula (M) sau sare a acestuia așa cum se arată în Schema 7 de mai jos:

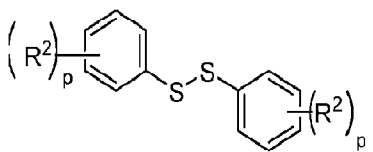
Schema 7



Orice condiții adecvate cunoscute în domeniu pot fi utilizate pentru reacția de oxidare. În unele realizări, oxidarea este efectuată în prezența unui acid peroxycarboxilic, cum ar fi acidul meta-Chloroperoxibenzoic (m-CPBA).

În unele realizări, un compus cu formula (M) sau o sare a acestuia este preparată printr-o metodă cuprinzând punerea în reacție a unui compus cu formula (O) cu un compus cu formula (G) sau cu o sare a acestuia. Orice condiții adecvate cunoscute în domeniu pot fi utilizate.

În unele realizări, un compus cu formula (O) sau o sare a acestuia este preparată printr-o metodă cuprinzând punerea în reacție a unui compus cu formula (P) sau a unei săruri a acestuia cu o fenil disulfură cu formula (Q):



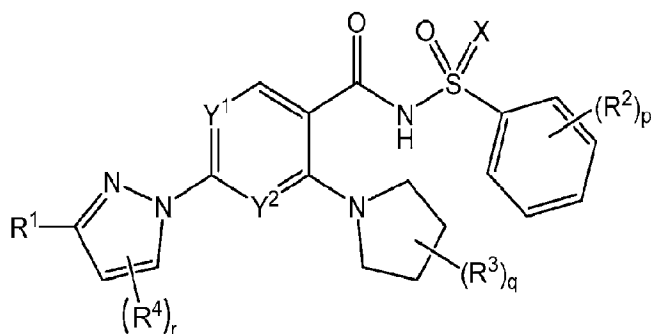
5

În unele realizări, un compus cu formula (P) sau o sare a acestuia este preparată prin amidarea grupării -C(O)OH dintr-un compus cu formula (D) sau sare a acestuia. Orice condiții adecvate cunoscute în domeniu pot fi utilizate.

10

Realizările suplimentare includ:

1. un compus cu Formula I:



(I).

o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care:

- unul dintre Y¹ și Y² este N și celalalt este CH;
- X este ales dintre O, NH, și grupările N(alchil C₁-C₄);
- R¹ este ales dintre grupările —(CR₂)ₖ-O-(CR₂)ₘ(CR)ₙ(Inel A)ₙ₊₁,

în care fiecare Inel A este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil C₃-C₁₀ substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți fiecare ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, grupările alchil C₁-C₂ halogenate, și halogeni, și

în care fiecare R este ales în mod independent dintre H, OH, și grupările alchil C₁-C₂ substituite opțional cu unul sau mai mulți halogeni;

ficare R² este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, OH, grupările alcoxi C₁-C₂, halogeni, și ciano;

fiicare R³ este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂ substituite opțional cu una sau mai multe grupări OH;

fiicare R⁴ este ales în mod independent dintre halogeni;

k este 0 sau 1;

r este 0 sau 1;

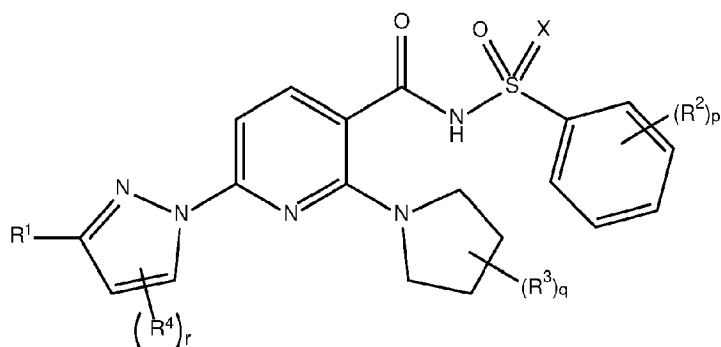
m este 0, 1, 2, sau 3;

n este 0 sau 1;

p este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5; și

q este 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8.

2. Un compus din realizarea 1, în care compusul este cu Formula II:

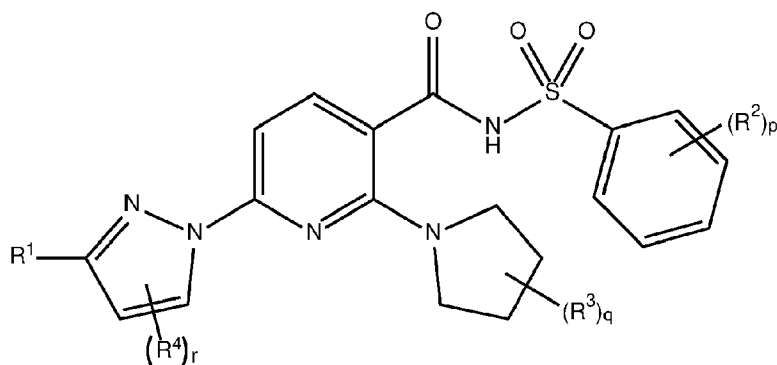


(II),

o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care:

- 5 • **X** este ales dintre O, NH, și grupările N(alchil C₁-C₄);
- **R¹** este ales dintre grupările $-(\text{CR}_2)_k\text{-O-(CR}_2)_m(\text{CR})_n(\text{Inel A})_{n+1}$,
în care fiecare **Inel A** este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil C₃-C₁₀ substituie opțional
cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, grupările
10 alchil C₁-C₂ halogenate, și halogeni, și
- în care fiecare **R** este ales în mod independent dintre H, OH, și grupările alchil C₁-C₂ substituie opțional
cu unul sau mai mulți halogeni;
- fiecare **R²** este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, OH, grupările alcoxi C₁-C₂,
halogeni, și ciano;
- fiecare **R³** este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂ substituie opțional cu una
15 sau mai multe grupări OH;
- fiecare **R⁴** este ales în mod independent dintre halogeni;
- k este 0 sau 1;
- r este 0 sau 1;
- m este 0, 1, 2, sau 3;
- 20 • n este 0 sau 1;
- p este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5; și
- q este 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8.

3. Un compus din realizarea 1, în care compusul este cu Formula III:



(III),

o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care:

- **R¹** este ales dintre grupările $-(\text{CR}_2)_k\text{-O-(CR}_2)_m(\text{CR})_n(\text{Inel A})_{n+1}$,
în care fiecare **Inel A** este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil C₃-C₁₀ substituie opțional
30 cu unul sau mai mulți substituenți fiecare aleși în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, grupările
alchil C₁-C₂ halogenate, și halogeni, și
- în care fiecare **R** este ales în mod independent dintre H, OH, și grupările alchil C₁-C₂ substituie opțional
cu unul sau mai mulți halogeni;
- fiecare **R²** este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, OH, grupările alcoxi C₁-C₂,
35 halogeni, și ciano;
- fiecare **R³** este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂ substituie opțional cu una
sau mai multe grupări OH;
- fiecare **R⁴** este ales în mod independent dintre halogeni;

- k este 0 sau 1;
- r este 0 sau 1;
- m este 0, 1, 2, sau 3;
- n este 0 sau 1;
- 5 • p este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5; și
- q este 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8.

4. Un compus în conformitate cu oricare din realizările 1-3, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care dacă R^2 este ciano, atunci respectivul R^2 este *meta* sau *para* față de atomul de sulf.

10 5. Un compus în conformitate cu oricare din realizările 1-3, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care:

- fiecare **Inel A** este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil C_3 - C_{10} substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 , grupările alchil C_1 - C_2 halogenate, și halogeni, și

15 • fiecare **R** este ales în mod independent dintre H și OH;

- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 , OH, grupările alcoxi C_1 - C_2 , și halogeni;

- R^4 este F;

- k este 0;

20 • p este 0, 1, sau 2;

- q este 0, 1, 2, 3, sau 4;

- r este 0; și

în care m și n nu sunt 0 în același timp.

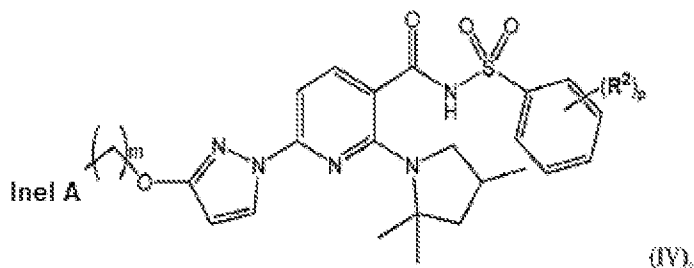
25 6. Un compus în conformitate cu realizarea 5, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care:

- R^1 este ales dintre grupările $-O-(CR_2)_m$ -**Inel A**, în care **Inelul A** este ales dintre grupările cicloalchil C_3 - C_{10} substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 , grupările alchil C_1 - C_2 halogenate, și halogeni, și

30 • m este 1 sau 2.

7. Un compus în conformitate cu realizarea 6, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care fiecare R^3 este o grupare metil și q este 3 sau 4.

8. Un compus în conformitate cu realizarea 7 având Formula IV:



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care:

- **Inelul A** este ales dintre grupările cicloalchil C_3 - C_{10} substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 , grupările alchil C_1 - C_2 halogenate, și halogeni; și

40 • fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 , OH, F, Cl, și grupările alcoxi C_1 - C_2 ;

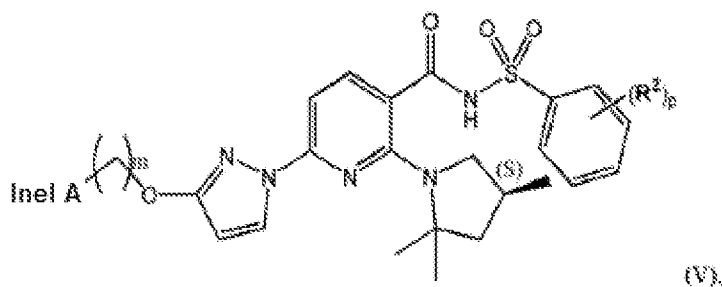
- m este 1 sau 2; și

- p este 0, 1, sau 2.

45 9. Un compus în conformitate cu realizarea 8, în care p este 0 sau 1.

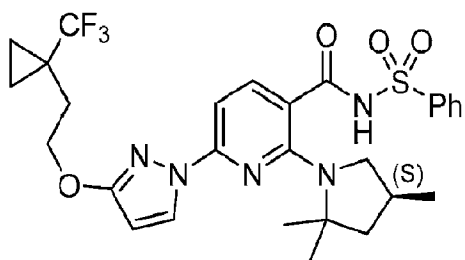
10. Un compus în conformitate cu realizarea 8, în care p este 0.

11. Un compus în conformitate cu realizarea 8 având Formula V:



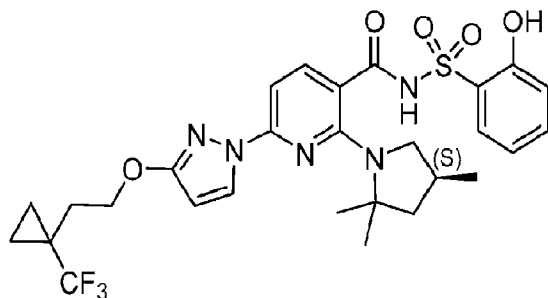
o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care:

- 5 • **Inelul A** este ales dintre grupările cicloalchil C_3 - C_{10} substituie opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 , grupările alchil C_1 - C_2 halogenate, și halogeni; și
- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 , OH, F, Cl, și grupările alcoxi C_1 - C_2 ;
- 10 • m este 1 sau 2; și
- p este 0, 1, sau 2.
12. Un compus în conformitate cu oricare dintre realizările 1-11, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care fiecare R^2 este ales în mod independent dintre CH_3 , OH, F, și OCH_3 .
- 15 13. Un compus în conformitate cu realizarea 12, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care p este 0 sau 1.
14. Un compus în conformitate cu realizarea 13, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care p este 0.
- 15 15. Un compus în conformitate cu realizarea 11, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care **Inelul A** este o grupare ciclopropil substituită cu o grupare alchil C_1 halogenată sau cu o grupare alchil C_2 halogenată.
- 20 16. Un compus în conformitate cu realizarea 15, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care **Inelul A** este o grupare ciclopropil substituită cu o grupare CF_3 .
- 25 17. Un compus în conformitate cu realizarea 11, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care m este 1, **Inelul A** este o grupare ciclopropil substituită cu o grupare CF_3 , p este 0 sau 1, și R^2 , dacă este prezent, este o grupare metil, o grupare hidroxi, sau o grupare metoxi.
- 30 18. Un compus în conformitate cu realizarea 11, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care m este 2, **Inelul A** este o grupare cicloalchil C_3 substituită cu o grupare CF_3 , p este 0 sau 1, și R^2 , dacă este prezent, este o grupare metil, o grupare hidroxi, sau o grupare metoxi.
- 35 19. Un compus în conformitate cu realizarea 17 sau 18, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care m este 2, **Inelul A** este o grupare ciclopropil substituită cu o grupare CF_3 , și p este 0.
20. Un compus în conformitate cu realizarea 11, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care **Inelul A** este ales dintre grupările bicicloalchil C_5 substituie opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 , grupările alchil C_1 - C_2 halogenate, și halogeni.
- 40 21. Un compus în conformitate cu realizarea 20, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care **Inelul A** este o grupare bicicloalchil C_5 substituită opțional cu un halogen.
22. Un compus în conformitate cu realizarea 11, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care **Inelul A** este ales dintre grupările bicicloalchil C_7 și
- 45 grupările tricloalchil C_7 substituie opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 , grupările alchil C_1 - C_2 halogenate, și halogeni.
23. Un compus în conformitate cu realizarea 22, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care **Inelul A** este o grupare tricloalchil C_7 nesubstituită.
24. Un compus având o formulă aleasă dintre oricare din formulele reprezentate în FIG. 1, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori.
- 50 25. Un compus în conformitate cu realizarea 1 având formula următoare:



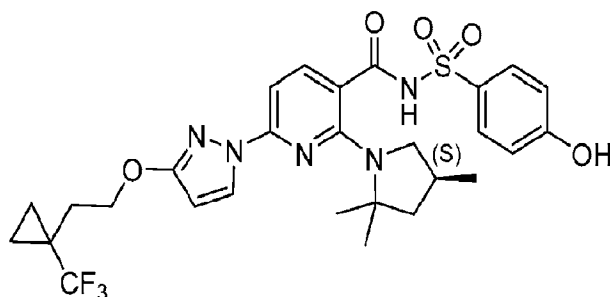
o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori.

- 5 26. Un compus în conformitate cu realizarea 1 având formula următoare:



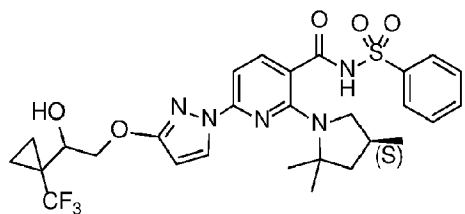
o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori.

- 10 27. Un compus în conformitate cu realizarea 1 având formula următoare:



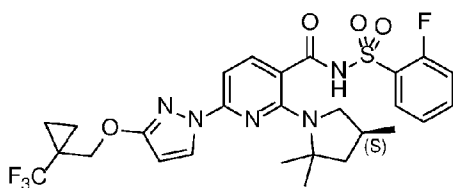
o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori.

- 15 28. Un compus în conformitate cu realizarea 1 având formula următoare:



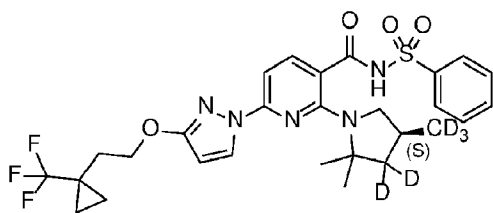
o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori.

- 20 29. Un compus în conformitate cu realizarea 1 având formula următoare:



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori.

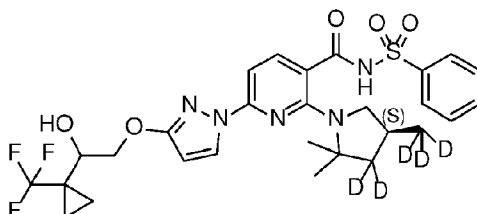
32. Un compus în conformitate cu realizarea 1 având formula următoare:



5

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

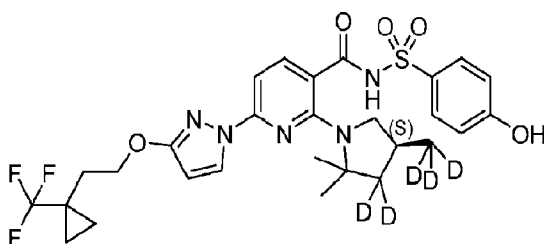
33. Un compus având formula următoare:



10

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

34. Un compus în conformitate cu realizarea 1 având formula următoare:



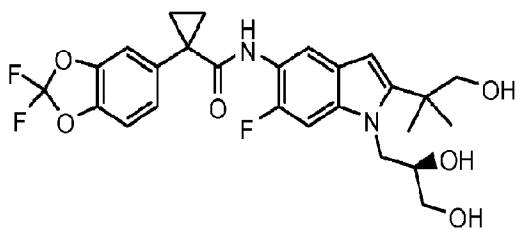
15

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

35. O compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin un compus ales dintre compușii din oricare dintre realizările 1-34, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, și opțional unul sau mai mulți dintre:

20

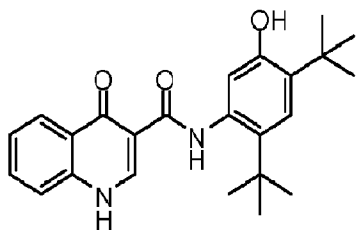
(a) Compusul II:



25

o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori;

(b) Compusul III:

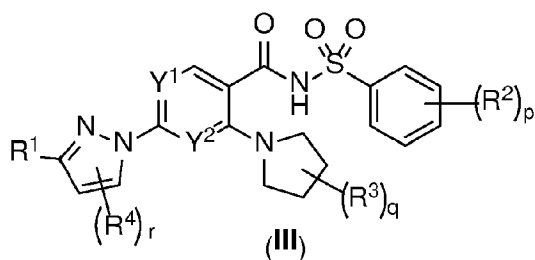


o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori; și

5 (c) un purtător acceptabil farmaceutic.

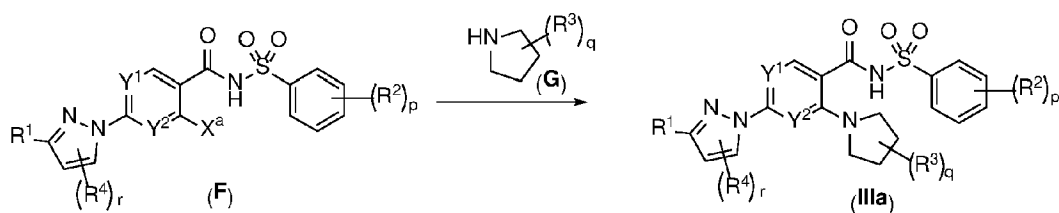
36. O compoziție farmaceutică în conformitate cu realizarea 35 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice.

37. O metodă de preparare a unui compus cu Formula (IIIa):



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, cuprinzând punerea în reacție a unui compus cu Formula (F) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu Formula (G) sau cu o sare a acestuia pentru a genera respectivul compus cu Formula (IIIa) sau o sare

15 acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori:



în care în fiecare din respectivele formule:

- unul dintre Y^1 și Y^2 este N și celălalt este CH;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupările $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n(Inel A)_{n+1}$, în care fiecare **Inel A** este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil C_3-C_{10} substituie opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C_1-C_2 , grupările alchil C_1-C_2 halogenate, și halogeni, și

25 în care fiecare R este ales în mod independent dintre H, OH, și grupările alchil C_1-C_2 substituie opțional cu unul sau mai mulți halogeni;

- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupările alchil C_1-C_2 , OH, grupările alcoxi C_1-C_2 , halogeni, și ciano;

- fiecare R^3 este ales în mod independent dintre grupările alchil C_1-C_2 substituie opțional cu una sau mai multe grupări OH;

- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni;

- X^a este ales dintre F sau Cl;

- fiecare k este în mod independent 0 sau 1;

- fiecare r este în mod independent 0 sau 1;

- fiecare m este în mod independent 0, 1, 2, sau 3;

- fiecare n este în mod independent 0 sau 1;

- fiecare p este în mod independent 0, 1, 2, 3, 4, sau 5; și

- fiecare q este în mod independent 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8.

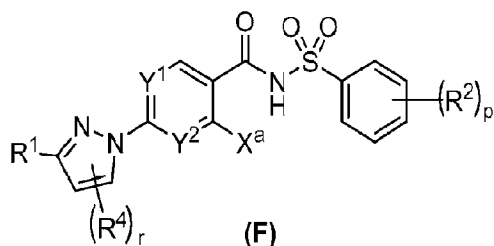
38. Metoda din realizarea 37, în care fiecare Y^2 este în mod independent N; și fiecare Y^1 este în mod independent CH.

39. Metoda din realizarea 37 sau 38, în care respectiva punere în reacție a unui compus cu Formula (F) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu Formula (G) sau cu o sare a acestuia este efectuată în prezența unei baze.

40. Metoda din oricare dintre realizările 37-39, în care este utilizată o sare compusului cu Formula (G).

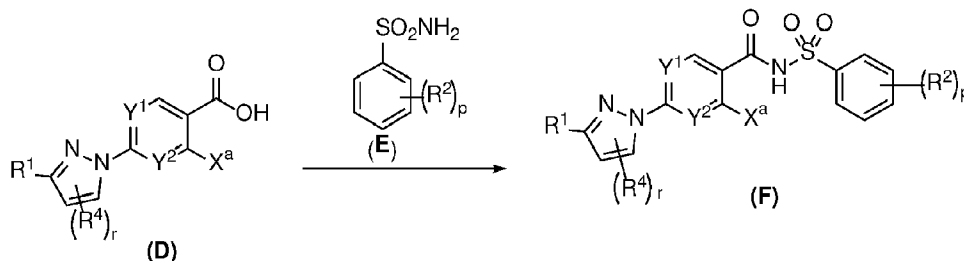
5 41. Metoda din realizarea 40, în care respectiva sare a compusului cu Formula (G) este o sare HCl a compusului cu Formula (G).

42. O metodă de preparare a unui compus cu Formula (F) sau a unei săruri a acestuia:



10

sau a unui derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, cuprinzând punerea în reacție a unui compus cu Formula (D) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu Formula (E) sau cu o sare a acestuia pentru a genera un compus cu formula (F) sau o sare a acestuia:



15

, în care în fiecare din respectivele formule:

- unul dintre Y^1 și Y^2 este în mod independent N și celălalt este în mod independent CH;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupările $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR_2)_n(Inel\ A)_{n+1}$,

20 în care fiecare **Inel A** este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil C_3-C_{10} substituie opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C_1-C_2 , grupările alchil C_1-C_2 halogenate, și halogeni, și

în care fiecare R este ales în mod independent dintre H, OH, și grupările alchil C_1-C_2 substituie opțional cu unul sau mai mulți halogeni;

25 • fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupările alchil C_1-C_2 , OH, grupările alcoxi C_1-C_2 , halogeni, și ciano;

• fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni;

• X^a este ales dintre F sau Cl;

• fiecare k este în mod independent 0 sau 1;

30 • fiecare r este în mod independent 0 sau 1;

• fiecare m este în mod independent 0, 1, 2, sau 3;

• fiecare n este în mod independent 0 sau 1; și

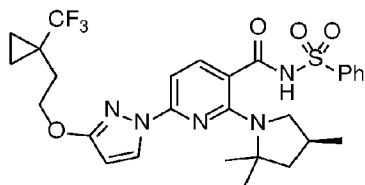
• fiecare p este în mod independent 0, 1, 2, 3, 4, sau 5.

35 43. Metoda din realizarea 42, în care fiecare Y^2 este în mod independent N; și fiecare Y^1 este în mod independent CH.

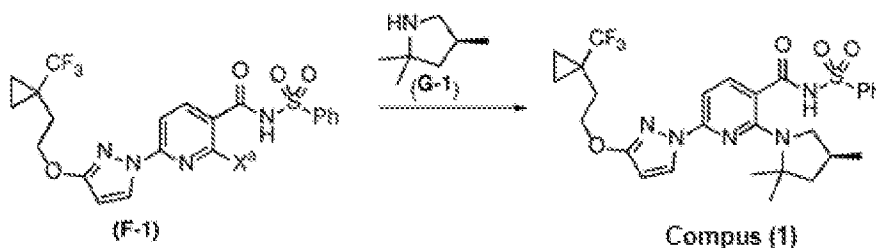
44. Metoda din realizarea 42 sau 43, în care respectiva puner în reacție a unui compus cu Formula (D) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu formula (E) sau sare a acestuia este efectuată în prezența unei baze.

40 45. Metoda din realizarea 42 sau 43, în care respectiva punerea în reacție a unui compus cu Formula (D) sau sare a acestuia cu un compus cu Formula (E) sau sare a acestuia cuprinde punerea în reacție a unui compus cu Formula (D-1) cu un reactiv de cuplare și ulterior cu un compus cu Formula (E-1) în prezența unei baze.

46. Metoda din realizarea 37 care este o metodă de preparare a unui compus cu formula următoare:



- 5 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, cuprinzând punerea în reacție a unui compus cu Formula (F-1) sau a unei săruri a acestuia, în care X^a este ales dintre F sau Cl, cu un compus cu Formula (G-1) sau cu o sare a acestuia pentru a genera compusul menționat sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori:

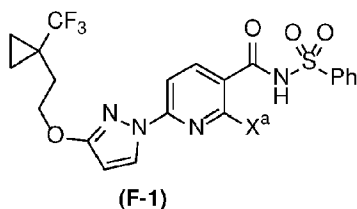


47. Metoda din realizarea 46, în care respectiva punerea în reacție a unui compus cu Formula (F-1) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu Formula (G-1) sau cu o sare a acestuia este efectuată în prezența unei baze.

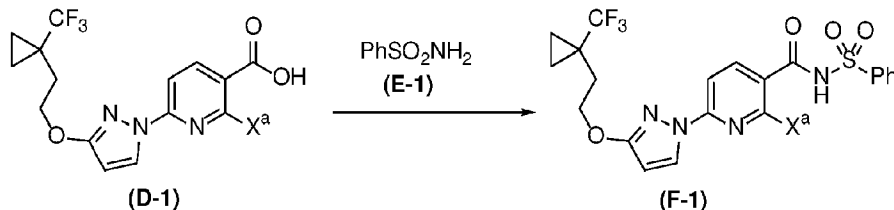
48. Metoda din realizarea 46 sau 47, în care este utilizată o sare compusului cu Formula (G-1).

49. Metoda din realizarea 48, în care respectiva sare a compusului cu Formula (G-1) este o sare HCl a unui compus cu formula (G-1).

50. Metoda din realizarea 42 care este o metodă de preparare a unui compus cu Formula (F-1) sau a unei săruri a acestuia:



sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, cuprinzând punerea în reacție a unui compus cu Formula (D-1) și a unui compus cu Formula (E-1) pentru a genera un compus cu Formula (F-1) sau o sare a acestuia:



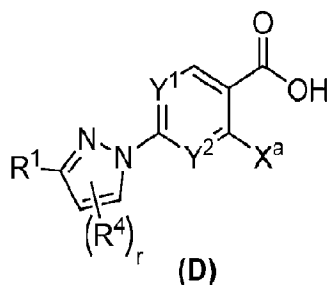
în care fiecare X^a este ales în mod independent dintre F sau Cl.

51. Metoda din realizarea 50, în care respectiva punere în reacție a unui compus cu Formula (D-1) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu Formula (E-1) sau cu o sare a acestuia este efectuată în prezența unei baze.

52. Metoda din realizarea 50, în care respectiva punere în reacție a unui compus cu Formula (D-1) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu Formula (E-1) sau cu o sare a acestuia cuprinde punerea în reacție

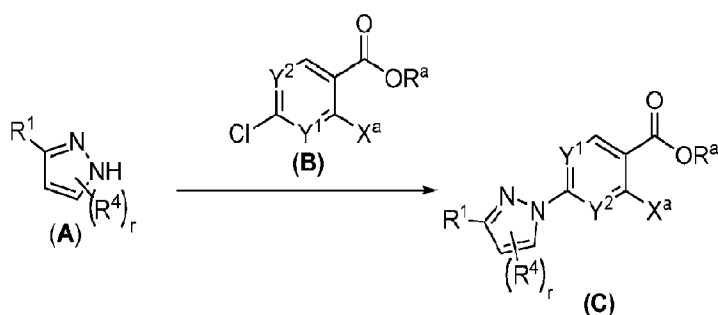
a unui compus cu Formula (D-1) cu un reactiv de cuplare și ulterior cu un compus cu Formula (E-1) în prezența unei baze.

53. O metodă de preparare a unui compus cu Formula (D) sau a unei săruri a acestuia:



sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, cuprinzând:

(i) punerea în reacție a unui compus cu Formula (A) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu Formula (B) sau cu o sare a acestuia pentru a genera un compus cu Formula (C) sau o sare a acestuia:



și

(ii) hidrolizarea grupării —C(O)OR^a dintr-un compus cu Formula (C) pentru a genera un compus cu Formula (D) sau o sare a acestuia, în care în fiecare din respectivele formule:

- unul dintre Y^1 și Y^2 este în mod independent N și celălalt este în mod independent CH;

- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupările $\text{—(CR}_2\text{)}_k\text{—O—}$ $\text{—(CR}_2\text{)}_m\text{—(Inel A)}_{n+1}$, în care fiecare **Inel A** este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil $C_3\text{—}C_{10}$ substituie opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil $C_1\text{—}C_2$, grupările alchil $C_1\text{—}C_2$ halogenate, și halogeni, și

în care fiecare R este ales în mod independent dintre H, OH, și grupările alchil $C_1\text{—}C_2$ substituie opțional cu unul sau mai mulți halogeni;

- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni;

- fiecare R^a este ales în mod independent dintre alchil $C_1\text{—}C_4$;

- fiecare X^a este ales în mod independent dintre F sau Cl;

- fiecare k este în mod independent 0 sau 1;

- fiecare r este în mod independent 0 sau 1;

- fiecare m este în mod independent 0, 1, 2, sau 3;

- fiecare n este în mod independent 0 sau 1.

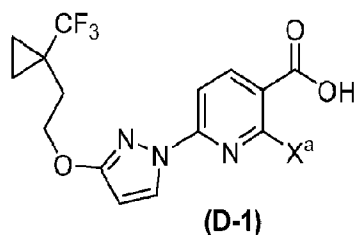
54. Metoda din realizarea 53, în care fiecare Y^2 este în mod independent N; și fiecare Y^1 este în mod independent CH.

55. Metoda din realizarea 53 sau 54, în care hidroliza grupării —C(O)OR^a este efectuată în prezența unei baze.

56. Metoda din oricare dintre realizările 53-55, în care respectiva punere în reacție a unui compus cu Formula (A) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu Formula (B) sau cu o sare a acestuia este efectuată în prezența unei baze.

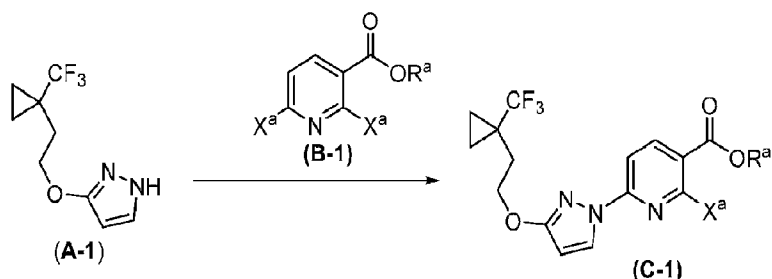
57. Metoda din oricare dintre realizările 53-56, în care R^a este etil sau *t*-butil.

58. Metoda din realizarea 53 care este o metodă de preparare a unui compus cu Formula (D-1) sau o sare a acestuia:



sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, cuprinzând:

- 5 (i) punerea în reacție a unui compus cu Formula (A-1) sau a unei săruri a acestuia și unui compus cu formula (B-1) sau a unei săruri a acestuia pentru a genera un compus cu Formula (C-1) sau o sare a acestuia:



10

și

(ii) hidrolizarea grupării $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ dintr-un compus cu Formula (C-1) sau a unei săruri a acestuia pentru a genera un compus cu Formula (D-1) sau o sare a acestuia, în care fiecare R^a este ales în mod independent dintre alchil $\text{C}_1\text{-C}_4$; și fiecare X^a este ales în mod independent dintre F sau Cl.

15

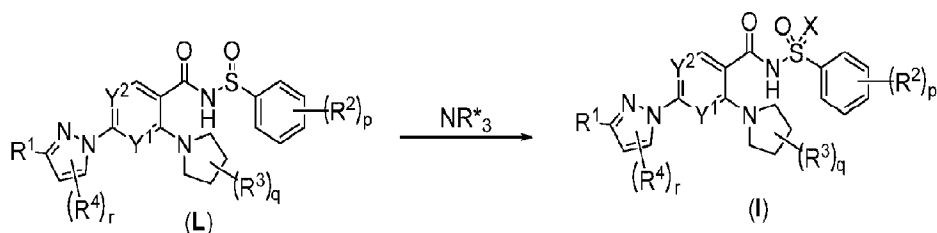
59. Metoda din realizarea 58, în care hidroliza grupării $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ este efectuată în prezența unei baze.

60. Metoda din 58 sau 59, în care respectiva punere în reacție a unui compus cu Formula (A-1) sau a unei săruri a acestuia și a unui compus cu Formula (B-1) sau a unei săruri a acestuia este efectuată în prezența unei baze.

61. Metoda din oricare dintre realizările 58-60, în care R^a este etil sau *t*-butil.

20

62. O metodă de preparare a unui compus cu Formula (I) sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, sau a unui derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, cuprinzând punerea în reacție a unui compus cu formula (L) sau a unei săruri a acestuia cu NR^*_3 :



25

în care în fiecare din respectivele formule:

- X este NH sau N(alchil $\text{C}_1\text{-C}_4$);
- unul dintre Y^1 și Y^2 este în mod independent N și celălalt este în mod independent CH;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupările $-(\text{CR}_2)_k\text{-O-(CR}_2)_m(\text{Inel A})_{n+1}$,

30

în care fiecare **Inel A** este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil $\text{C}_1\text{-C}_2$, grupările alchil $\text{C}_1\text{-C}_2$ halogenate, și halogeni, și

în care fiecare **R** este ales în mod independent dintre H, OH, și grupările alchil $\text{C}_1\text{-C}_2$ substituite opțional cu unul sau mai mulți halogeni;

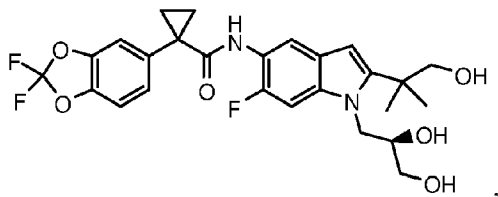
35

- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupările alchil $\text{C}_1\text{-C}_2$, OH, grupările alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_2$, halogeni, și ciano;
- fiecare R^3 este ales în mod independent dintre grupările alchil $\text{C}_1\text{-C}_2$ substituite opțional cu una sau mai multe grupări OH;
- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni;

- R* este H sau alchil C₁-C₄;
- X^a este ales dintre F sau Cl;
- fiecare k este în mod independent 0 sau 1;
- fiecare r este în mod independent 0 sau 1;
- 5 • fiecare m este în mod independent 0, 1, 2, sau 3;
- fiecare n este în mod independent 0 sau 1;
- fiecare p este în mod independent 0, 1, 2, 3, 4, sau 5; și
- fiecare q este în mod independent 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8.

63. Cel puțin un compus ales dintre compușii din oricare dintre realizările 1-34, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, și opțional unul sau mai mulți dintre:

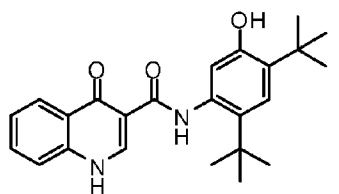
(a) Compusul II:



15

o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori; și

(b) Compusul III:



20

o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori; pentru tratarea fibrozei chistice.

Metode de prepararea compușilor

Proceduri experimentale generale

25 Reactivii și materiile prime au fost obținute din surse comerciale dacă nu se afirmă altfel și au fost utilizate fără purificare. Spectrele RMN ale protonului și carbonului au fost obținute fie pe un spectrometru FTNMR Bruker Biospin DRX 400 MHz care operează la o frecvență rezonantă cu ¹H și ¹³C de 400 și respectiv 100 MHz, sau fie pe un spectrometru RMN 300 MHz. Un spectru dimensional al protonului și carbonului a fost dobândit utilizând o sondă de observare de bandă largă (BBFO) cu rotația de 20 Hz a mostrei la o rezoluție digitală de 0,1834 și respectiv 0,9083 Hz/Pt. Toate spectrele protonului și carbonului au fost obținute cu controlul temperaturii la 30°C utilizând secvențe de impuls standard, publicate anterior și parametrii de procesare de rutină. Purity finală a compușilor a fost determinată prin UPLC cu fază inversă utilizând o coloană Acquity UPLC BEH C₁₈ (50 × 2,1 mm, cu particulă de 1,7 μm) fabricată de Waters (pn: 186002350), și o rulare de gradient dual de la 1-99% fază mobilă B peste 3,0 minute. Faza mobilă A = H₂O (0,05 % CF₃CO₂H). Faza mobilă B = CH₃CN (0,035 % CF₃CO₂H). Debit = 1,2 mL/min, volum de injecție = 1,5 μL, și temperatura coloanei = 60°C. Purity finală a fost calculată prin medierea ariei de sub curbă (AUC) a celor două urme UV (220 nm, 254 nm). Spectrul de masă de rezoluție scăzută a fost raportat ca specii [M+H]⁺ obținute utilizând un singur spectrometru de masă cvadripol echipat cu o sursă de ionizare prin electropulverizare (ESI) capabilă să obțină o precizie a masei de 0,1 Da și o rezoluție minimă de 1000 (nici o unitate pe rezoluție) de-a lungul intervalului de detecție. Purity optică a (2S)-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoatului de metil a fost determinată utilizând analiza cromatografică chirală de gaz (GC) pe un instrument Agilent 7890A/MSD 5975C, utilizând o coloană Restek Rt-βDEXcst (30m × 0,25mm × 0,25μm df), cu un debit de 2,0 mL/min (gaz purtător de H₂), la o temperatură de injecție de 220°C și o temperatură a cuptorului de 120°C, 15 minute.

45 Exemplul 1: Prepararea unei dispersii uscate pulverizate (SDD) a Compusului 1

O dispersie uscată pulverizată a Compusului 1 a fost preparată utilizând uscătorul cu pulverizare Buchi Mini B290. HPMCAS-HG (6,0 grame) a fost dizolvat în 200 mL de MeOH (metanol)/DCM (diclorometan) (1/1), și s-a adăugat Compusul 1 (6,0 grame) și s-a agitat timp de 30 minute formând o

soluție clară. Soluția rezultată a fost uscată pulverizat în următoarele condiții conducând la o dispersie uscată pulverizată HG 50% Compus 1/50% HPMCAS (randament: 80%, încărcare solidă: 6%).

	Condiții
Temperatură admisie (°C)	77
Temperatură evacuare (°C)	39
Presiune azot (PSI)	95
Aspirator (%)	100
Pompă (%)	30
Rotamtru (mm)	60
Presiune filtrare (mBar)	-50
Temperatură de condensare (°C)	-10

Difracție cu raze X pe pulbere

- 5 Măsurătorile de difracție cu raze X pe pulbere au fost efectuate utilizând difractometrul PANalytical's X-pert Pro la temperatura camerei cu radiație de cupru (1,54060 Å). Fasciculul incident optic a fost cuprins într-o fantă de divergență variabilă pentru a asigura o lungime iluminată constantă pe mostră și pe partea de fascicul difractat; a fost utilizat un detector rapid de stare solidă liniară cu o lungime activă de 2,12 grade 2 teta măsurată într-un mod scanare. Mostra de pulbere a fost ambalată pe
- 10 aria indentată a unui suport cu zero fundal de siliciu și rotația a fost efectuată pentru a obține statistici mai bune. A fost măsurată o scanare simetrică de la 4-40 grade 2 teta cu o etapă de dimensionare de 0,017 grade și un timp al etapei de scanare de 15,5s.

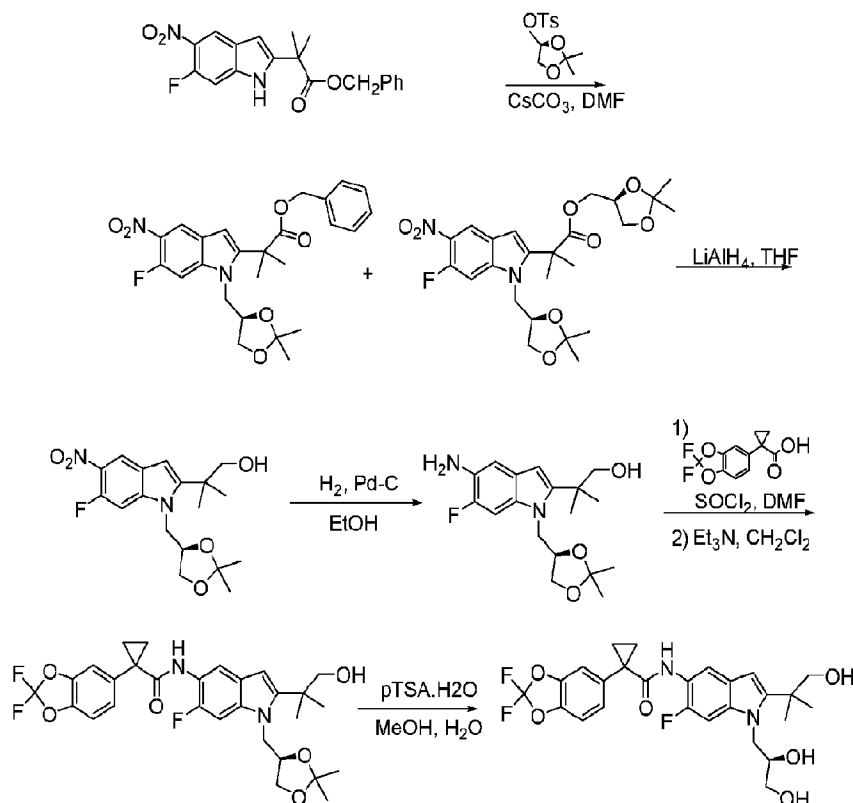
FIG. 2 prezintă spectrul XRPD al unui SDD de 50% Compus 1 în HPMCAS-HG, și arată că Compusul 1 este amorf în SDD.

15 Calorimetrie modulată cu scanare diferențială (MDSC)

- MDSC a fost utilizată pentru a determina temperatura de tranziție a sticlei materialului amorf. MDSC a fost efectuată utilizând calorimetrul cu scanare diferențială TA Discovery DSC (TA Instruments, New Castle, DE). Instrumentul a fost calibrat cu indiu. Mostrele de aproximativ 1-3 mg au fost cântărite în tăvi ermetice care au fost sertizate utilizând capace cu o gaură. Mostra MDSC a fost
- 20 scanată de la -20°C până la 210°C la o rată de încălzire de 2°C/min cu +/- 1°C de modulare într-un minut. Datele au fost colectate și analizate cu software-ul TA Instruments Trios (TA Instruments, New Castle, DE).

- FIG. 3 prezintă un spectru MDSC al unui SDD de 50% Compus 1 în HPMCAS-HG, și arată că SDD are o temperatură de debut de aproximativ 75,6°C, o temperatură mediană de aproximativ 82,7°C, și
- 25 o temperatură de offset de aproximativ 89,7°C.

Exemplul 2: Sinteza compusului II: (R)-1-(2,2-Difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarboxamidă



Etapă 1: (R)-Benzil 2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoat și ((S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 2-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoat

S-a adăugat carbonat de cesiu (8,23 g, 25,3 mmol) la un amestec de 2-(6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoat de benzil (3,0 g, 8,4 mmol) și (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 4-metilbenzensulfonat (7,23 g, 25,3 mmol) în DMF (N,N-dimetilformamidă) (17 mL). Reacția a fost agitată la 80°C timp de 46 ore sub o atmosferă de azot. Amestecul a fost apoi partiționat între acetat de etil și apă. Stratul apos a fost extras cu acetat de etil. Straturile combinate de acetat de etil au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO₄, filtrate și concentrate. Produsul brut, un ulei maro vâcos care conține ambele produse prezentate mai sus, a fost luat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. (R)-Benzil 2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoat, ESI-MS *m/z* calc. 470,2, găsit 471,5 (M+1)⁺ Timp de retenție 2,20 minute. ((S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 2-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoat, ESI-MS *m/z* calc. 494,5, găsit 495,7 (M+1)⁺. Timp de retenție 2,01 minute.

Etapă 2: (R)-2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol

Amestecul de reacție brut obținut în etapa (A) a fost dizolvat în THF (tetrahidrofuran) (42 mL) și răcit într-o baie de apă cu gheață. S-a adăugat în picătură LiAlH₄ (16,8 mL de soluție 1 M, 16,8 mmol). După ce adăugarea a fost completă, amestecul a fost agitat timp de încă 5 minute suplimentare. Reacția a fost stinsă prin adăugare de apă (1 mL), 15% soluție de NaOH (1 mL) și apoi apă (3 mL). Amestecul a fost filtrat peste Celite, și solidele au fost spălate cu THF și acetat de etil. Filtratul a fost concentrat și purificat prin cromatografie pe coloană (30-60% acetat de etil-hexani) pentru a obține (R)-2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol ca ulei maro (2,68g, 87 % în 2 etape). ESI-MS *m/z* calc. 366,4, găsit 367,3 (M+1)⁺. Timp de retenție 1,68 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,94 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,64 - 4,60 (m, 1H), 4,52 - 4,42 (m, 2H), 4,16 - 4,14 (m, 1H), 3,76 - 3,74 (m, 1H), 3,63 - 3,53 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,38 - 1,36 (m, 6H) și 1,19 (s, 3H) ppm. (DMSO este dimetilsulfoxid).

Etapă 3: (R)-2-(5-amino-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol

(R)-2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol (2,5 g, 6,82 mmol) a fost dizolvat în etanol (70 mL) și reacția a fost stropită cu N₂. Apoi s-a adăugat Pd-C (250 mg, 5% g). Reacția a fost stropită cu azot din nou și apoi agitată sub H₂ (atm). După 2,5 ore, prin LCMS s-a observat doar conversia parțială la produs. Reacția a fost filtrată prin Celite și concentrată.

Reziduul a fost resupus condițiilor de mai sus. După 2 ore LCMS a indicat finalizarea conversiei la produs. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite. Filtratul a fost concentrat pentru a da produsul (1,82 g, 79%). ESI-MS m/z calc. 336,2, găsit 337,5 (M+1)⁺. Timp de retenție 0,86 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,17 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,79 - 4,76 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,37 - 4,31 (m, 3H), 4,06 (dd, J = 6,1, 8,3 Hz, 1H), 3,70 - 3,67 (m, 1H), 3,55 - 3,52 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,32 (s, 6H) și 1,21 (s, 3H) ppm.

Etapa 4: (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarboxamidă

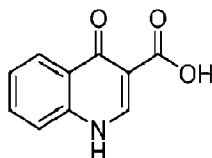
S-a adăugat DMF (3 picături) pentru a agita un amestec de acid 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxilic (1,87 g, 7,7 mmol) și clorură de tionil (1,30 mL, 17,9 mmol). După 1 oră s-a format o soluție clară. Soluția a fost concentrată sub vid și apoi s-a adăugat toluen (3 mL) și amestecul a fost concentrat din nou. Etapa cu toluen s-a repetat încă o dată și reziduul a fost plasat în vid ridicat timp de 10 minute. Clorura acidă s-a dizolvat apoi în diclorometan (10 mL) și a fost adăugată la un amestec de (R)-2-(5-amino-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol (1,8 g, 5,4 mmol) și trietilamină (2,24 mL, 16,1 mmol) în diclorometan (45 mL). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost spălată cu soluție 1N HCl, saturată cu soluție de NaHCO₃ și saramură, uscată pe MgSO₄ și concentrată pentru a da produsul (3g, 100%). ESI-MS m/z calc. 560,6, găsit 561,7 (M+1)⁺. Timp de retenție 2,05 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,31 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 - 7,40 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 3H), 6,24 (s, 1H), 4,51 - 4,48 (m, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 2H), 4,08 (dd, J = 6,0, 8,3 Hz, 1H), 3,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,58 - 3,51 (m, 2H), 1,48 - 1,45 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 - 1,33 (m, 6H), 1,18 (s, 3H) și 1,14 - 1,12 (m, 2H) ppm.

Etapa 5: (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxiopropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarboxamidă

(R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarboxamidă (3,0 g, 5,4 mmol) a fost dizolvată în metanol (52 mL). S-a adăugat apă (5,2 mL) urmată de p-TsOH.H₂O (acid hidrat p-toluensulfonic) (204 mg, 1,1 mmol). Reacția a fost încălzită la 80°C timp de 45 minute. Soluția a fost concentrată și apoi partiționată între acetat de etil și soluție saturată de NaHCO₃. Stratul de acetat de etil a fost uscat pe MgSO₄ și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (50-100 % acetat de etil - hexani) pentru a da produsul. (1,3 g, 47 %, ee >98% by SFC). ESI-MS m/z calc. 520,5, găsit 521,7 (M+1)⁺. Timp de retenție 1,69 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,31 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,33 - 7,30 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 2,6, 15,1 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 8,7, 15,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 2H), 3,48 - 3,33 (m, 2H), 1,48 - 1,45 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (s, 3H) și 1,14 - 1,11 (m, 2H) ppm.

Exemplul 3: Sinteza Compusului III: N-(2,4-di-terț-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidrochinolin-3-carboxamidă

Partea A: Sinteză de acid 4-oxo-1,4-dihidrochinolin-3-carboxilic



Etapa 1: ester dietilic al acidului 2-fenilaminometilen-malonic

Un amestec de anilină (25,6 g, 0,275 mol) și dietil 2-(etoximetilen)malonat (62,4 g, 0,288 mol) a fost încălzit la 140-150°C timp de 2 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei și uscat sub presiune redusă pentru a da esterul dietilic al acidului 2-fenilaminometilen-malonic ca solid, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11,00 (d, 1H), 8,54 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 3H), 4,17-4,33 (m, 4H), 1,18-1,40 (m, 6H).

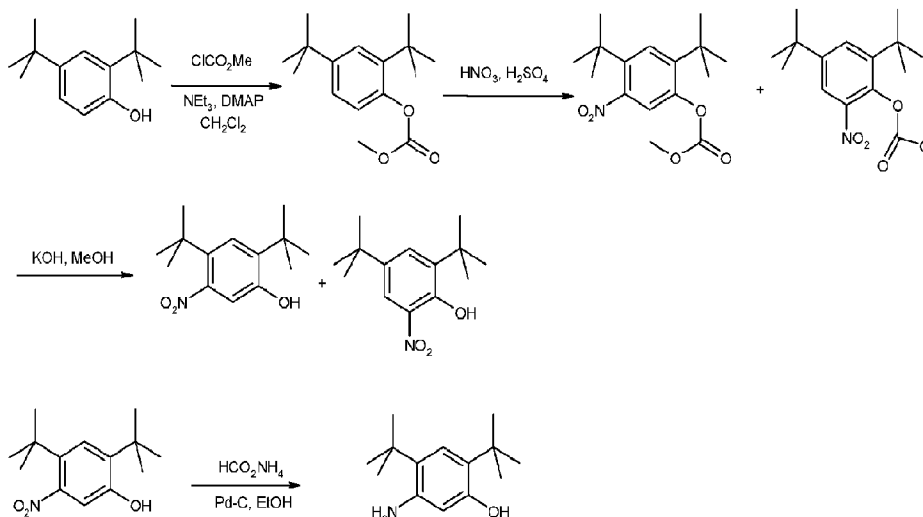
Etapa 2: ester etilic al acidului 4-hidroxichinolin-3-carboxilic

Un flacon de 1 L cu trei găuri dotat cu un agitator mecanic a fost încărcat cu ester dietil al acidului 2-fenilaminometilen-malonic (26,3 g, 0,100 mol), acid polifosforic (270 g) și clorură de fosforil (750 g). Amestecul a fost încălzit la 70°C și agitat timp de 4 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei și filtrat. Reziduul a fost tratat cu soluție apoasă de Na₂CO₃, filtrat, spălat cu apă și uscat. Esterul etilic al acidului 4-hidroxichinolin-3-carboxilic a fost obținut ca solid maro pal (15,2 g, 70%). Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapa 3: acid 4-oxo-1,4-dihidrochinolin-3-carboxilic

Esterul etilic al acidului 4-hidroxichinolin-3-carboxilic (15 g, 69 mmol) a fost suspendat în soluție de hidroxid de sodiu (2N, 150 mL) și agitat timp de 2 ore la reflux. După răcire, amestecul a fost filtrat, și filtratul a fost acidulat la pH 4 cu 2N HCl. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat sub vid pentru a da acidul 4-oxo-1,4-dihidrochinolin-3-carboxilic ca solid alb pal (10,5 g, 92 %). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 15,34 (s, 1 H), 13,42 (s, 1 H), 8,89 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,60 (m, 1H).

Partea B: Sinteză de N-(2,4-di-terț-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidrochinolin-3-carboxamidă



Etapă 1: Ester metilic al esterului de 2,4-di-terț-butil-fenil al acidului carbonic

S-a adăugat în picătură cloroformat de metil (58 mL, 750 mmol) la o soluție de 2,4-di-terț-butil-fenol (103,2 g, 500 mmol), Et₃N (139 mL, 1000 mmol) și DMAP (3,05 g, 25 mmol) în diclorometan (400 mL) răcită într-o baie de apă cu gheață la 0°C. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei în timp ce s-a agitat peste noapte, apoi a fost filtrat prin gel de siliciu (aprox. 1L) utilizând 10% acetat de etil — hexani (~ 4 L) ca eluent. Filtratele combinate au fost concentrate pentru a da esterul metilic al esterului de 2,4-di-terț-butil-fenil al acidului carbonic ca ulei galben (132 g, cant.). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,29 (s, 9H).

Etapă 2: Esterul metilic al esterului de 2,4-di-terț-butil-5-nitro-fenil al acidului carbonic și esterul metilic al esterului de 2,4-di-terț-butil-6-nitro-fenil al acidului carbonic

La un amestec agitat de ester metilic al esterului de 2,4-di-terț-butil-fenil al acidului carbonic (4,76 g, 180 mmol) în acid sulfuric conc. (2 mL), răcit într-o baie de apă cu gheață, s-a adăugat un amestec răcit de acid sulfuric (2 mL) și acid azotic (2 mL). Adăugarea a fost făcută încet astfel încât temperatura reacției nu a depășit 50°C. Reacția a fost lăsată să se agite timp de 2 ore în timp ce s-a încălzit la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost apoi adăugat în apă cu gheață și extras în dietil eter. Stratul de eter a fost uscat (MgSO₄), concentrat și purificat prin cromatografie pe coloană (0 — 10% acetat de etil — hexani) pentru a da un amestec de ester metilic de ester 2,4-di-terț-butil-5-nitro-fenil al acidului carbonic și ester metilic de ester 2,4-di-terț-butil-6-nitro-fenil al acidului carbonic ca solid galben pal (4,28 g), care a fost utilizat direct în etapa următoare.

Etapă 3: 2,4-Di-terț-butil-5-nitro-fenol și 2,4-Di-terț-butil-6-nitro-fenol

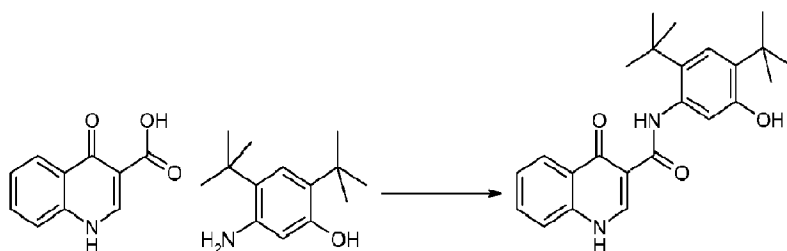
Amestecul de ester metilic de ester 2,4-di-terț-butil-5-nitro-fenil al acidului carbonic și de ester metilic de ester 2,4-di-terț-butil-6-nitro-fenil al acidului carbonic (4,2 g, 14,0 mmol) a fost dizolvat în MeOH (65 mL) înaintea se adaugă KOH (2,0 g, 36 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost apoi făcut acid (pH 2-3) prin adăugare de HCl conc. și partiționat între apă și dietil eter. Stratul de eter a fost uscat (MgSO₄), concentrat și purificat prin cromatografie pe coloană (0 — 5 % acetat de etil — hexani) pentru a furniza 2,4-di-terț-butil-5-nitro-fenol (1,31 g, 29% în 2 etape) și 2,4-di-terț-butil-6-nitro-fenol. 2,4-Di-terț-butil-5-nitro-fenol: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,14 (s, 1H, OH), 7,34 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,30 (s, 9H). 2,4-Di-terț-butil-6-nitro-fenol: ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,48 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,34 (s, 9H).

Etapă 4: 5-Amino-2,4-di-terț-butil-fenol

La o soluție refluxată de 2,4-di-terț-butil-5-nitro-fenol (1,86 g, 7,40 mmol) și formiat de amoniu (1,86 g) în etanol (75 mL) s-a adăugat Pd-5% g. pe carbon activat (900 mg). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 2 ore, răcit la temperatura camerei și filtrat prin Celite. Celitele au fost spălate cu metanol și filtratele combinate au fost concentrate pentru a da 5-amino-2,4-di-terț-butil-fenol ca solid gri

(1,66 g, cant.). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,64 (s, 1H, OH), 6,84 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,39 (s, 2H, NH_2), 1,27 (m, 18H); timp de ret. HPLC 2,72 min, 10-99 % CH_3CN , 5 min run; ESI-MS 222,4 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapă 5: N-(5-hidroxi-2,4-di-*terț*-butil-fenil)-4-oxo-1H-chinolin-3-carboxamidă

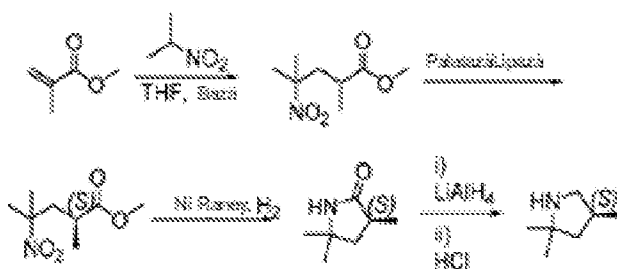


La o suspensie de acid 4-oxo-1,4-dihidrochinolin-3-carboxilic (35,5 g, 188 mmol) și HBTU (85,7 g, 226 mmol) în DMF (280 mL) s-a adăugat Et_3N (63,0 mL, 451 mmol) la temperatura ambiantă. Amestecul a devenit omogen și a fost lăsat să se agite timp de 10 min înainte ca 5-amino-2,4-di-*terț*-butil-fenol (50,0 g, 226 mmol) să fie adăugat în porții mici. Amestecul a fost lăsat să se agite peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul a devenit eterogen pe parcursul reacției. După ce toți acizii s-au consumat (analiza LC-MS, MH^+ 190, 1,71 min), solventul a fost îndepărtat *in vid*. S-a adăugat EtOH (alcool etilic) la materialul solid oranj pentru a produce o suspensie. Amestecul a fost agitat pe un evaporator rotativ (temperatura băii 65°C) timp de 15 min fără plasarea sistemului în vid. Amestecul a fost filtrat și solidul capturat a fost spălat cu hexani pentru a furniza un solid alb care a fost cristalat EtOH. Et_2O (dietil eter) a fost adăugat la solidul obținut mai sus până când s-a format o suspensie. Amestecul a fost agitat pe un evaporator rotativ (temperatura băii 25°C) timp de 15 min fără plasarea sistemului în vid. Amestecul a fost filtrat și solidul capturat. Această procedură a fost efectuată în total de cinci ori. Solidul obținut după cea de a cincea precipitare a fost plasat sub vid peste noapte pentru a furniza N-(5-hidroxi-2,4-di-*terț*-butil-fenil)-4-oxo-1H-chinolin-3-carboxamidă (38 g, 52%). Timp de ret. HPLC 3,45 min, 10-99% CH_3CN , 5 min rulare; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,88 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,76 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,37 (s, 9H); ESI-MS m/z calc'd 392,21; găsit 393,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

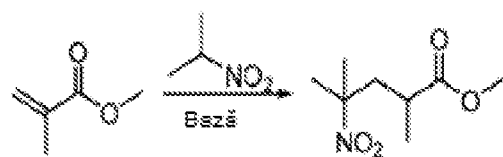
Exemplul 4: Sinteza compușilor 1-65

Exemplul sintetic 1: Sinteza de N-(benzensulfonil)-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (Compusul 1)

Partea A: Sinteza de clorhidrat de (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină



Etapă 1: Sinteza de metil-2,4-dimetil-4-nitropentanoat



S-a adăugat tetrahidrofuran (THF, 4,5 L) la un reactor de sticlă de 20 L și s-a agitat sub N_2 la temperatura camerei. S-au încărcat apoi în reactor 2-Nitropropan (1,5 kg, 16,83 mol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (DBU) (1,282 kg, 8,42 mol), și temperatura câmășii a fost crescută până la 50°C. Odată ce conținutul reactorului a fost aproape de 50°C, s-a adăugat încet metil metacrilat (1,854 kg,

18,52 mol) peste 100 de minute. Temperatura reacției a fost menținut la, sau aproape de 50°C timp de 21 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid* apoi transferat înapoi în reactor și diluat cu metil *tert*-butil eter (MTBE) (14 L). S-au adăugat 2 M HCl (7,5 L), și acest amestec a fost agitat timp de 5 minute apoi lăsat să se decanteze. Au fost vizibile două straturi clare - o fază apoasă galbenă inferioară și o fază organică verde superioară. Stratul apos a fost îndepărtat, și stratul organic a fost agitat din nou cu 2 M HCl (3 L). După separare, spălările cu HCl au fost recombinate și agitate cu MTBE (3 L) timp de 5 minute. Stratul apos a fost îndepărtat, și toate straturile organice au fost combinate în reactor și agitate cu apă (3 L) timp de 5 minute. După separare, straturile organice au fost concentrate *in vid* pentru a da un ulei verde tulbure. Acesta a fost uscat cu MgSO_4 și filtrat pentru a da metil-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoate ca ulei verde clar (3,16 kg, randament 99%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 3,68 (s, 3H), 2,56 - 2,35 (m, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

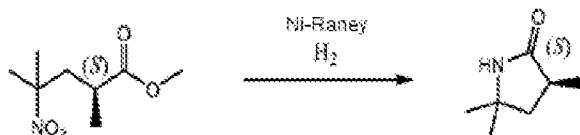
Etapă 2: Sinteză de (2S)-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoat de metil



Un reactor a fost încărcat cu apă purificată (2090 L; 10 vol) și apoi cu fosfat de potasiu monobazic (27 kg, 198,4 moli; 13 g/L pentru încărcarea apei). PH-ul conținutului reactorului a fost ajustat la pH 6,5 ($\pm 0,2$) cu 20% (m/v) soluție de carbonat de potasiu. Reactorul a fost încărcat cu metil-2,4-dimetil-4-nitropentanoat racemic (209 kg; 1104,6 moli), și Palatază 20000L lipază (13 L, 15,8 kg; 0,06 vol).

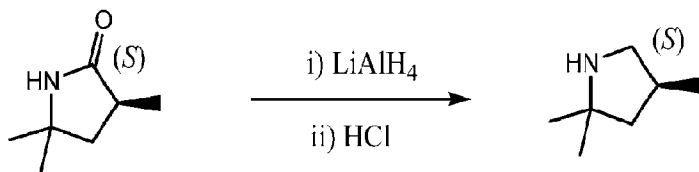
Amestecul de reacție a fost ajustat la $32 \pm 2^\circ\text{C}$ și agitat timp de 15-21 ore, și pH-ul 6,5 a fost menținut utilizând o stare a pH-ului cu adăugarea automată a 20% soluție de carbonat de potasiu. Când materia primă racemică fost convertită la $>98\%$ ee din enantiomerul S, după cum s-a determinat prin GC chirală, încălzirea externă a fost oprită. Reactorul a fost apoi încărcat cu MTBE (35 L; 5 vol), și stratul apos a fost extras cu MTBE (de 3 ori, 400-1000L). Extractele organice combinate au fost spălate cu Na_2CO_3 apoasă (de 4 ori, 522 L, 18 % g/g 2,5 vol), apă (523 L; 2,5 vol), și 10% NaCl apoasă (314 L, 1,5 vol). Stratul organic a fost concentrat *in vid* pentru a da (2S)-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoat de metil ca ulei galben mobil ($>98\%$ ee, 94,4 kg; randament 45%).

Etapă 3: Sinteză de (3S)-3,5,5-trimetilpirolidin-2-onă



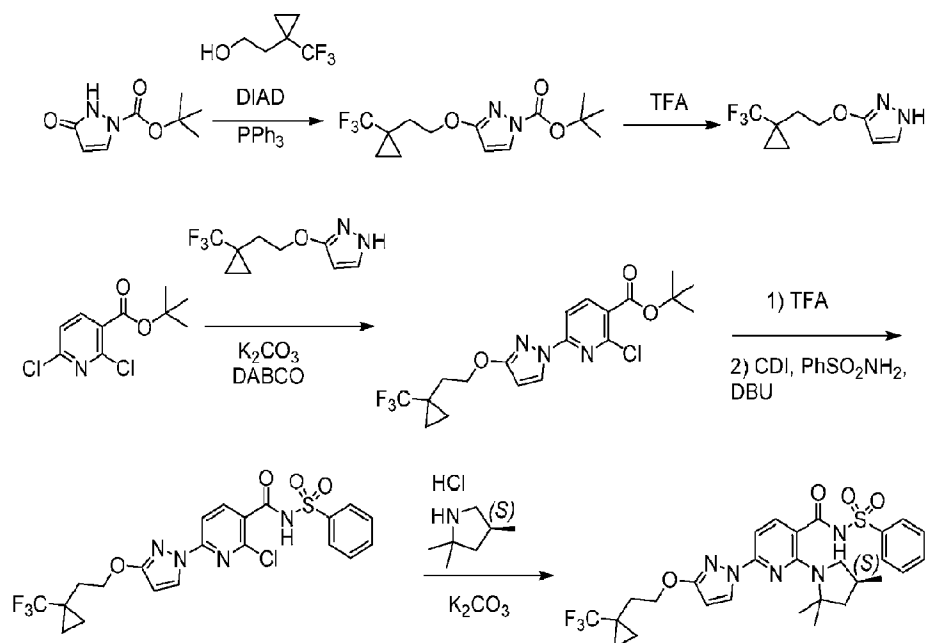
Un reactor de 20 L a fost purjat cu N_2 . Vasul a fost încărcat secvențial cu DI clătit cu apă, Ni Raney® umed (2800 grade, 250 g), (2S)-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoat de metil (1741g, 9,2 mol), și etanol (13,9 L, 8 vol). Reacția a fost agitată la 900 rpm, și reactorul a fost stropit cu H_2 și menținut la $\sim 2,5$ bar. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la 60°C timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit și filtrat pentru a îndepărta nichelul Raney, și turta solidă a fost clătită cu etanol (3,5 L, 2 vol). Soluția etanolică a produsului a fost combinată cu un al doilea lot egal dimensionat și concentrată *in vid* pentru a o reduce până la un volum minim de etanol ($\sim 1,5$ volume). S-a adăugat heptan (2,5 L), și suspensia a fost concentrată din nou la $\sim 1,5$ volume. Acest lucru a fost repetat de 3 ori; suspensia rezultată a fost răcită la $0-5^\circ\text{C}$, filtrată sub sucțiune, și spălată cu heptan (2,5 L). Produsul a fost uscat sub vid timp de 20 minute apoi transferat în tăvi de uscare și uscat într-un cuptor cu vid la 40°C peste noapte pentru a da (3S)-3,5,5-trimetilpirolidin-2-onă ca solid alb cristalin (2,042 kg, 16,1 mol, 87 %). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 6,39 (s, 1H), 2,62 (ddq, $J = 9,9, 8,6, 7,1$ Hz, 1H), 2,17 (dd, $J = 12,4, 8,6$ Hz, 1H), 1,56 (dd, $J = 12,5, 9,9$ Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,20 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapă 4: Sinteză de clorhidrat de (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină



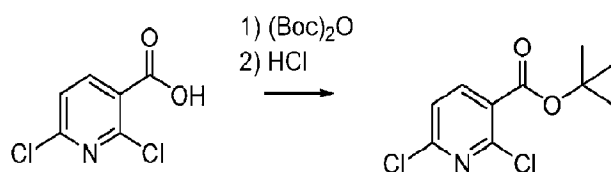
Un reactor de 120 L căptușit din sticlă a fost încărcat cu granule de hidruură de aluminiu litiu (2,5 kg, 66 mol) și THF uscat (60 L) și încălzit la 30°C. Suspensia rezultată a fost încărcată cu (S)-3,5,5-trimetilpirolidin-2-onă (7,0 kg, 54 mol) în THF (25 L) în 2 ore în timp ce s-a menținut temperatura reacției de la 30 până la 40°C. După finalizarea adăugării, temperatura reacției a fost crescut până la 60 - 63°C și menținută peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la 22°C, apoi stins cu grijă prin adăugarea de acetat de etil (EtOAc) (1,0 L, 10 moli), urmat de un amestec de THF (3,4 L) și apă (2,5 kg, 2,0 eq), și apoi un amestec de apă (1,75 kg) cu 50 % hidroxid de sodiu apos (750 g, 2 echiv apă cu 1,4 echiv hidroxid de sodiu față de aluminiu), urmat de 7,5 L apă. După ce adăugarea a fost finalizată, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, și solidul a fost îndepărtat prin filtrare și spălat cu THF (3 × 25 L). Filtratul și spălările au fost combinate și tratate cu 5,0 L (58 moli) de 37% HCl apos (1,05 echiv.) în timp ce s-a menținut temperatura sub 30°C. Soluția rezultantă a fost concentrată prin distilare în vid la o suspensie. S-a adăugat izopropanol (8 L) și soluția a fost concentrată aproape de uscare prin distilare în vid. S-a adăugat izopropanol (4 L), și produsul a fost suspendat prin încălzire până la aproximativ 50°C. S-a adăugat MTBE (6 L), și suspensia a fost răcită la 2-5°C. Produsul a fost colectat prin filtrare și clătit cu 12 L MTBE și uscat într-un cuptor cu vid (55°C/300 torr/N₂ roșu) pentru a da (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină·HCl ca solid alb cristalin (6,21 kg, randament 75%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,34 (br d, 2H), 3,33 (dd, *J* = 11,4, 8,4 Hz, 1H), 2,75 (dd, *J* = 11,4, 8,6 Hz, 1H), 2,50 - 2,39 (m, 1H), 1,97 (dd, *J* = 12,7, 7,7 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,38 (dd, *J* = 12,8, 10,1 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Partea B: Sinteză de N-(benzensulfonil)-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxilpirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



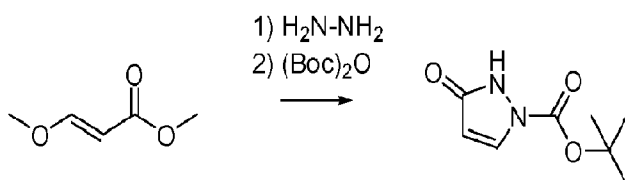
Sinteză de materii prime:

Sinteză de 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil



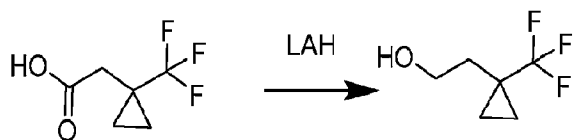
O soluție de acid 2,6-dicloropiridin-3-carboxilic (10 g, 52,08 mmol) în THF (210 mL) a fost tratată succesiv cu dicarbonat de di-*terț*-butil (17 g, 77,89 mmol) și 4-(dimetilamino)piridină (3,2 g, 26,19 mmol) și agitată peste noapte la temperatura camerei. În acest punct, s-a adăugat HCl 1N (400 mL), și amestecul a fost agitat viguros timp de aproximativ 10 minute. Produsul a fost extras cu acetat de etil (2×300mL), și straturile organice combinate au fost spălate cu apă (300 mL) și saramură (150 mL) și uscat pe sulfat de sodiu și concentrat sub presiune redusă pentru a da 12,94 g (randament 96%) de 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil ca ulei incolor. ESI-MS *m/z* calc. 247,02, găsit 248,1 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,27 minute. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) ppm 1,60 (s, 9H), 7,30 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 8,05 (d, *J*=8,2 Hz, 1H).

Sinteză de 3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



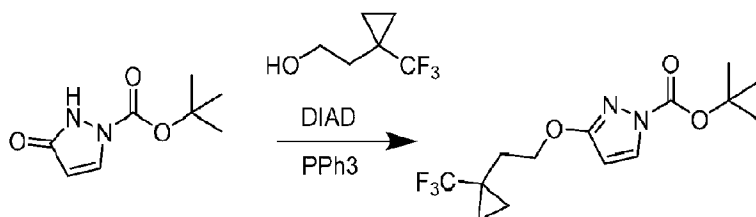
A fost pornit un reactor de 50L, și cămașa a fost setată la 20°C, cu agitare la 150 rpm, condensator de reflux (10°C) și purjare cu azot. S-au adăugat MeOH (2,860 L) și (E)-3-metoxiprop-2-enoat de metil (2,643 kg, 22,76 mol), și reactorul a fost acoperit. Reacția a fost încălzită până la o temperatură internă de 40°C, și sistemul a fost setat pentru a menține temperatura cămășii la 40°C. S-a adăugat în porții, prin pâlnie de adăugare hidrat de hidrazină (1300 g de 55 %g/g, 22,31 moli) în 30 min. Reacția a fost încălzită până la 60°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la 20°C și s-a adăugat trietamină (2,483 kg, 3,420 L, 24,54 mol) în porții, menținând temperatura de reacție <30°C. S-a adăugat o soluție de anhidridă Boc (dicarbonat de di-*terț*-butil) (4,967 kg, 5,228 L, 22,76 mol) în MeOH (2,860 L) în porții menținând temperatura <45°C. Amestecul de reacție a fost agitat la 20°C timp de 16 ore. Soluția de reacție a fost concentrată parțial pentru a îndepărta MeOH, conducând la un ulei chihlimbariu deschis, clar. Uleiul rezultat a fost transferat în reactorul de 50L, agitat și s-a adăugat apă (7,150 L) și heptan (7,150 L). Adăugările au determinat precipitarea unei cantități mici de produs. Stratul apos a fost drenat într-un recipient curat, și stratul de interfață și heptan a fost filtrat pentru a separa solidul (produs). Stratul apos a fost transferat înapoi în reactor, și solidul colectat a fost plasat înapoi în reactor și amestecat cu stratul apos. A pâlnie de picurare a fost adăugată la reactor și încărcată cu acid acetic (1,474 kg, 1,396 L, 24,54 mol) și adăugat în picătură. Cămașa a fost setată la 0°C pentru a absorbi exoterma care se stinge. După ce adăugarea a fost completă (pH=5), amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră. Solidul a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă (7,150 L), și spălat a doua oară cu apă (3,575 L). Solidul cristalin a fost transferat într-un balon de 20L al unui evaporator rotativ, și s-a adăugat heptan (7,150 L). Amestecul a fost suspendat la 45°C timp de 30 minute, și 1-2 volume de solvent au fost distilate. Suspensia din flaconul evaporatorului rotativ a fost filtrată, și solidele au fost spălate cu heptan (3,575 L). Solidul a fost uscat mai departe *in vid* (50°C, 15 mbar) pentru a da 5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilat de *terț*-butil (2921 g, 71%) ca solid cristalin grosier. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 5,90 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H).

Sinteză de 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol



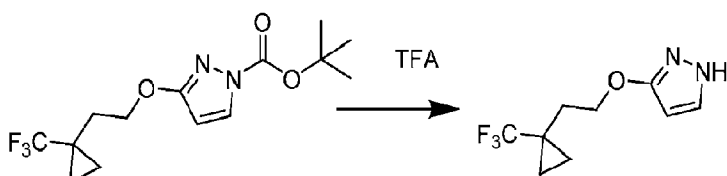
La o soluție de hidrură de aluminiu litiu (293 mg, 7,732 mmol) în THF (10,00 mL) într-o baie cu gheață, s-a adăugat acid 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]acetic (1,002 g, 5,948 mmol) în THF (3,0 mL) în picătură într-o perioadă de 30 minute menținând temperatura de reacție sub 20°C. Amestecul a fost lăsat să se încălzească gradual la temperatura ambiantă și a fost agitat timp de 18 ore. Amestecul a fost răcit cu o baie cu gheață și stins secvențial cu apă (294 mg, 295 μL, 16,36 mmol), NaOH (297 μL de 6 M, 1,784 mmol), și apoi apă (884,0 μL, 49,07 mmol) pentru a da un solid granular în amestec. Solidul a fost separat prin filtrare utilizând celite, și precipitatul a fost spălat cu eter. Filtratul a fost uscat mai departe cu MgSO₄ și filtrat și concentrat *in vid* pentru a da produsul cu THF rezidual și eter. Amestecul a fost luat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapa 1: 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



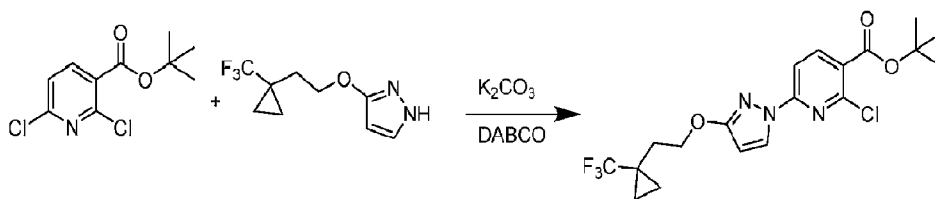
5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilat de *tert*-butil (1,043 g, 5,660 mmol), 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol (916 mg, 5,943 mmol), și trifenil fosfină (1,637 g, 6,243 mmol) au fost combinate în THF (10,48 mL) și reacția a fost răcită într-o baie cu gheață. S-a adăugat azodicarboxilat de diizopropil (1,288 g, 1,254 mL, 6,368 mmol) în picătură la amestecul de reacție, și reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul a fost evaporat, și materialul rezultat a fost partiționat între acetat de etil (30 mL) și IN hidroxid de sodiu (30 mL). Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură (30 mL), uscat pe sulfat de sodiu, și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de acetat de etil în hexani (0- 30%) pentru a da 3-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (1,03 g, 57%). ESI-MS *m/z* calc. 320,13, găsit 321,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,72 minute.

Etapa 2: 3-[2-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol



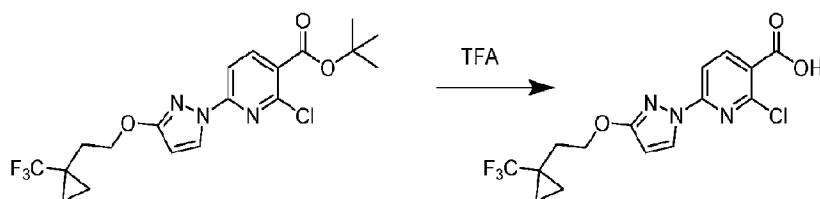
3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (1,03 g, 3,216 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (10,30 mL) cu acid trifluoroacetic (2,478 mL, 32,16 mmol), și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost evaporată, și uleiul rezultat a fost partiționat între acetat de etil (10 mL) și o soluție saturată de bicarbonat de sodiu. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, și evaporat pentru a da 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol (612 mg, 86%). ESI-MS *m/z* calc. 220,08, găsit 221,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,5 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 1H), 7,50 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,63 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,96 - 0,88 (m, 2H), 0,88 - 0,81 (m, 2H).

Etapa 3: 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de tert-butil



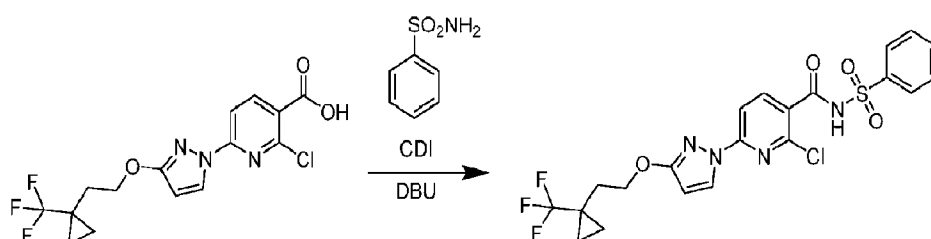
2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *tert*-butil (687 mg, 2,770 mmol), 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol (610 mg, 2,770 mmol), și carbonat de potasiu proaspăt măcinat (459 mg, 3,324 mmol) au fost combinate în DMSO anhidru (13,75 mL). S-a adăugat 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (DABCO (1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan), 62 mg, 0,5540 mmol), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (20 mL) și agitat timp de 15 minute. Solidul rezultat a fost colectat și spălat cu apă. Solidul a fost dizolvat în diclorometan și uscat pe sulfat de magneziu. Amestecul a fost filtrat și concentrat pentru a da 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *tert*-butil (1,01 g, 84%). ESI-MS *m/z* calc. 431,12, găsit 432,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,88 minute.

Etapa 4: acid 2-Cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



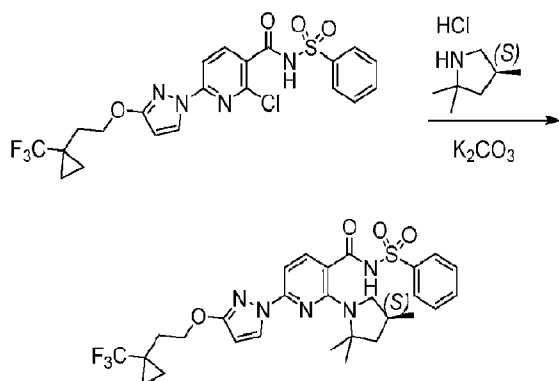
2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț-butil* (1,01 g, 2,339 mmol) și acidul trifluoroacetic (1,8 mL, 23,39 mmol) au fost combinate în diclorometan (10 mL) și încălzite la 40°C timp de 3 ore. Reacția a fost concentrată. S-au adăugat hexani, și amestecul a fost concentrat din nou pentru a da acid 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (873 mg, 99%) ESI-MS m/z calc. 375,06, găsit 376,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,69 minute.

Etapă 5: N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



O soluție de acid 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (0,15 g, 0,3992 mmol) și carbonil diimidazol (77 mg, 0,4790 mmol) în THF (2,0 mL) a fost agitată timp de o oră, și s-a adăugat benzensulfonamidă (81 mg, 0,5190 mmol) și DBU (72 μL, 0,4790 mmol). Reacția a fost agitată timp de 16 ore, acidulată cu 1 M acid citric apos, și extrasă cu acetat de etil. Extractele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de metanol în diclorometan (0-5%) pentru a da N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (160 mg, 78%). ESI-MS m/z calc. 514,07, găsit 515,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,74 minute.

Etapă 6: N-(Benzensulfonil)-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3carboxamidă



Un amestec de N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (160 mg, 0,3107 mmol), sare clorhidrat de (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (139 mg, 0,9321 mmol), și carbonat de potasiu (258 mg, 1,864 mmol) în DMSO (1,5 mL) a fost agitat la 130°C timp de 17 ore. Amestecul de reacție a fost acidulat cu 1 M acid citric apos și extras cu acetat de etil. Extractele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și evaporate pentru a da un produs brut care a fost purificat prin HPLC cu fază inversă utilizând un gradient de 10-99% acetonitril în 5 mM HCl apos pentru a da N-(benzensulfonil)-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (87 mg, 47%). ESI-MS m/z calc. 591,21, găsit 592,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,21 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,04 - 7,96 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,42 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,28 (dd, *J* = 10,2, 7,0

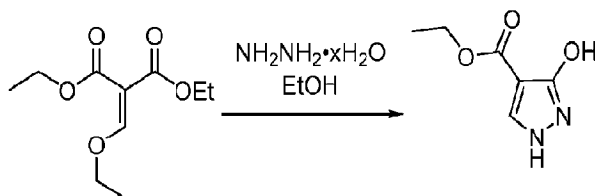
Hz, 1H), 2,17 - 2,01 (m, 3H), 1,82 (dd, $J = 11,9, 5,5$ Hz, 1H), 1,52 (d, $J = 9,4$ Hz, 6H), 1,36 (t, $J = 12,1$ Hz, 1H), 1,01 - 0,92 (m, 2H), 0,92 - 0,85 (m, 2H), 0,65 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). pKa: $4,95 \pm 0,06$.

Sinteză de sare de sodiu de N-(benzensulfonil)-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (sarea de sodiu a Compusului 1)

N-(benzensulfonil)-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (1000 mg, 1,679 mmol) a fost dizolvat în etanol (19,87 ml) sub încălzire, filtrat clar printr-un filtru de seringă (0,2 μ m), spălat cu etanol cald (10 ml) și soluția caldă a fost tratată cu 1M NaOH (1,679 ml, 1,679 mmol). Soluția a fost evaporată la 30-35°C, coevaporată de 3 ori cu etanol (~20 ml), pentru a da un solid, care a fost uscat peste noapte sub vid într-un cabinet de uscare la 45°C cu un azot roșu pentru a da 951 mg a unui solid colorat crem. Solidul a fost uscat mai departe sub vid într-un cabinet de uscare la 45°C cu un azot roșu în timpul sfârșitului de săptămână. S-au obținut 930 mg (89%) de sarea de sodiu de N-(benzensulfonil)-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă ca un solid amorf alburui. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 6,7, 3,1$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 4,9, 2,0$ Hz, 3H), 6,74 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,93 - 2,78 (m, 2H), 2,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,78 (dd, $J = 11,8, 5,6$ Hz, 1H), 1,52 (d, $J = 13,6$ Hz, 6H), 1,33 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,00 - 0,92 (m, 2H), 0,89 (q, $J = 5,3, 4,6$ Hz, 2H), 0,71 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). EST-MS m/z calc. 591,2127, găsită 592,0 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 3,28 minute. XRPD (vezi FIG. 5).

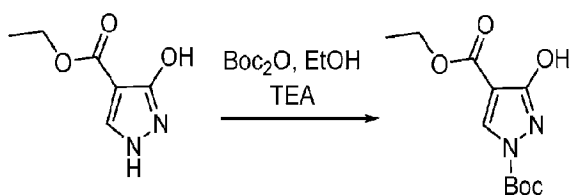
Sinteză alternată de acid 2-Cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic

Etapa 1: 3-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxilat de etil



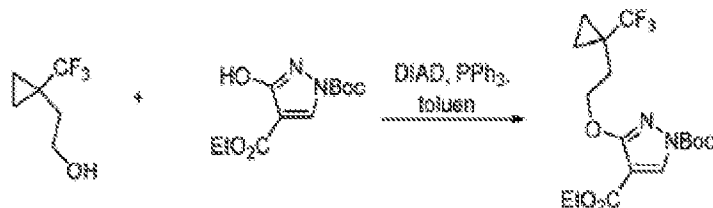
Un amestec de EtOH (20,00 L, 10 vol) și dietil 2-(etoximetilen)propandioat (2000 g, 9,249 mol, 1,0 echiv) a fost adăugat sub azot purjat într-un reactor de 50 L echipat cu un condensator de reflux (10 °C) și cămașă setată la 40°C. Amestecul a fost agitat, și apoi s-a adăugat hidrat de hidrazină (538,9 g de 55 %g/g, 523,7 mL de 55 %g/g, 9,249 mol, 1,00 echiv) în porții printr-o pâlnie de adăugare. Odată ce adăugarea a fost completă, reacția a fost încălzită la 75°C timp de 22 ore pentru a da o soluție de etil 3-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxilat care a fost utilizată direct în etapa următoare.

Etapa 2: 1-(terț-butil) 4-etil 3-hidroxi-1H-pirazol-1,4-dicarboxilat



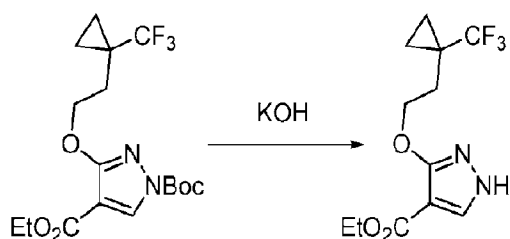
Soluția de 3-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxilat de etil a fost răcită de la 75°C până la 40°C, apoi s-a adăugat trietilamină (TEA) (46,80 g, 64,46 mL, 462,5 mmol, 0,05 echiv.). S-a adăugat în reactor o soluție de Boc anhidridă (2,119 kg, 9,711 mol 1,05 echiv) în EtOH (2,000 L, 1 echiv) peste 35 min. Amestecul a fost agitat timp de 4 ore pentru a completa reacția; s-a adăugat apoi apă (10,00 L, 5,0 vol) peste 15 minute. Amestecul rezultat a fost răcit la 20°C pentru a completa cristalizarea produsului. Cristalele au fost lăsate să se matureze timp de 1 oră, apoi amestecul a fost filtrat. Solidul a fost spălat cu un amestec de EtOH (4,000 L, 2,0 vol) și apă (2,000 L, 1,0 vol). Solidul a fost apoi uscat in vid pentru a da 1-(terț-butil)-4-etil-3-hidroxi-1H-pirazol-1,4-dicarboxilat (1530 g, 65%) ca solid cristalin, ca ac fin, incolor. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,61 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 4,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa 3: 1-(terț-butil) 4-etil 3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1,4-dicarboxilat



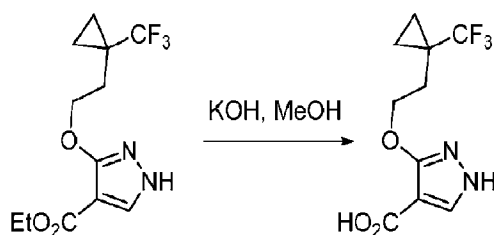
Un reactor de 5L a fost pornit cu cămașa setată la 40°C, agitând la 450 rpm, cu condensator de reflux la temperatura camerei și purjare de azot. Vasul a fost încărcat cu toluen (1,0L, 10,0 vol), 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol (100,0g, 648,8 mmol, 1,0 echiv), și 1-(terț-butil) 4-etil 3-hidroxi-1H-pirazol-1,4-dicarboxilat (166,3 g, 648,8 mmol), și amestecul a fost agitat. Amestecul de reacție a fost încărcat cu trifenil fosfină (195,7 g, 746,1 mmol, 1,15 echiv), apoi reactorul a fost setat pentru a menține o temperatura internă de 40°C. S-a adăugat diizopropil azoldicarboxilat (150,9 g, 746,1 mmol, 1,15 echiv) într-o pâlnie de adăugare și s-a adăugat la reacție în timp ce s-a menținut temperatura reacției între 40 și 50°C (adăugarea a fost exotermică, adăugarea exotermei controlată), și s-a agitat timp de un total de 2,5 ore. Odată ce reacția a fost considerată completă prin HPLC, s-a adăugat heptan (400 mL, 4 vol), soluția a fost răcită la 20°C peste 60 minute, și grupul de complex de trifenilfosfină oxid-DIAD (TPPO-DIAD) a cristalizat. Odată ajuns la temperatura camerei, amestecul a fost filtrat, și solidul a fost spălat cu heptan (400 mL, 4,0 vol) și tras uscat. Filtratul a fost utilizat în etapa următoare ca soluție în toluen-heptan fără purificare suplimentară.

Etapă 4: 3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-4-carboxilat de etil



Un reactor de 500mL a fost pornit cu cămașa setată la 40°C, agitând la 450 rpm, cu condensator de reflux la temperatura camerei, și purjare de azot. Vasul a fost încărcat cu o soluție de toluen constând din aproximativ 160 mmol, 65,0 g de 1-(terț-butil) 4-etil 3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1,4-dicarboxilat în 3 vol de toluen (preparat prin concentrare unei porțiuni de 25% de filtrat din reacția anterioară până la 4 volume într-un evaporator rotativ). Reacția a fost setată pentru a menține o temperatură internă la 40°C și s-a adăugat KOH (33,1 g, 1,5 echiv. de 45% soluție apoasă KOH) într-o porție, conducând la o adăugare exotermică ușoară, în timp ce CO₂ a fost generat după îndepărtarea grupării de protecție. Reacția a continuat timp de 1,5 ore, a fost monitorizată prin HPLC, cu cristalizarea parțială a produsului în timpul reacției. S-a adăugat heptan (160 mL, 2,5 vol) la amestecul de reacție și reacția a fost răcită la temperatura camerei peste 30 minute. Amestecul rezultat a fost filtrat, și solidul a fost spălat cu heptan (80,00 mL, 1,25 vol), tras uscat, apoi uscat *in vid* (55°C, *vid*). S-au obținut 52,3 g de etil 3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-4-carboxilat ca solid brut, incolor care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

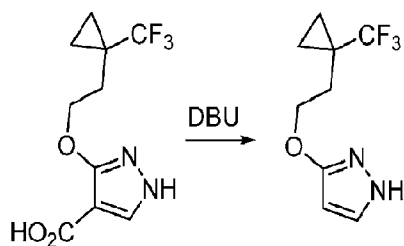
Etapă 5: acid 3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-4-carboxilic



Un reactor de 500mL a fost pornit cu cămașa setată la 40°C, agitând la 450 rpm, cu condensator de reflux la temperatura camerei, și purjare de azot. Vasul a fost încărcat cu metanol (150,0 mL, 3,0 vol), o soluție de etil 3-(2-(1-(trifluorometil) ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-4-carboxilat (50,0 g, 171,1 mmol, 1,0 echiv), și reacția a fost agitată pentru a suspenda solidele. Reactorul a fost setat pentru a menține temperatura internă la 40°C. La amestec s-a adăugat KOH (96 g de 45% KOH apoasă, 1,71 mol, 10,0

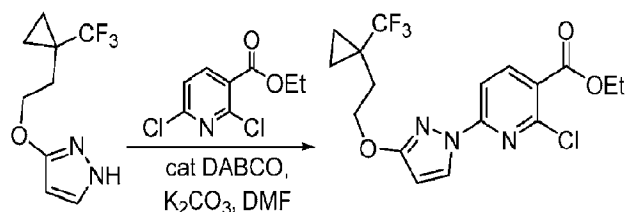
echiv) în porții menținând temperatura internă <50°C. Odată ce adăugarea a fost completă, reacția a fost setată pentru a menține temperatura la 50°C, și reacția a continuat timp de 23 ore, și a fost monitorizată prin HPLC. Odată finalizată, reacția a fost răcită la 10°C apoi concentrată parțial pe un evaporator rotativ pentru a îndepărta cea mai mare parte din MeOH. Soluția rezultată a fost diluată cu apă (250 mL, 5,0 vol) și 2-Me-THF (150 mL, 3,0 vol), și transferată în reactor, agitată la temperatura camerei, apoi oprită, și straturile au fost lăsate să se separe. Straturile au fost testat, cu complexul TPPO-DIAD rămas în stratul organic și produs în stratul apos. Stratul apos a fost spălat din nou cu 2-Me-THF (100 mL, 2,0 vol), straturile separate, și stratul apos întors în vasul reactorului. Agitatorul a fost pornit și setat la 450 rpm, și cămașa reactorului a fost setată la 0°C. PH-ul a fost ajustat la pH acid prin adăugarea de 6M HCl apos (427mL, 15 echiv) în porții, menținând temperatura internă între 10 și 30°C. Produsul a început să cristalizeze aproape de pH neutru și a fost însoțit de evacuări puternice de gaze, și astfel acidul a fost adăugat încet, și apoi adăugat mai departe pentru a atinge pH 1 odată ce evacuarea gazelor s-a terminat. La suspensia rezultată s-a adăugat 2-Me-THF (400 mL, 8,0 vol), și produsul a fost lăsat să se dizolve în stratul organic. Agitarea a fost oprită, straturile au fost separate, și stratul apos a fost întors în reactor, agitat și reextras cu 2-Me-THF (100 mL, 2,0 vol). Straturile organice au fost combinate în reactor și agitate la temperatura camerei, spălate cu saramură (100mL, 2 volume), uscate pe Na₂SO₄, filtrate prin celite, și solidul a fost spălat cu 2-Me-THF (50 mL, 1,0 vol). Filtratul a fost transferat în flaconul unui evaporator rotativ curat, agitat, încălzit la 50°C și s-a adăugat heptan (200 mL, 4,0 vol), și apoi s-a concentrat parțial cu adăugare de heptan (300 mL, 6,0 vol) și apoi s-a însământat cu 50mg de acid 3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-4-carboxilic), și produsul a cristalizat în timpul îndepărtării solventului. Distilarea a fost oprită când grupul de 2-Me-THF s-a distilat. Încălzitorul băii a fost oprit, vidul îndepărtat, și amestecul a fost lăsat să se agite și să se răcească la temperatura camerei. Amestecul a fost filtrat (viteză lentă) și solidul a fost spălat cu heptan (100 mL, 2,0 vol), și solidul a fost colectat și uscat *in vid* (50°C, evaporator rotativ). S-au obținut 22,47 g de acid 3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-4-carboxilic ca un solid alburiu. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,45 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 4,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,05 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,92 (m, 4H).

Etapa 6: 3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol



Un amestec de toluen (490,0 mL), acid 3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-4-carboxilic (70,0 g, 264,9 mmol), și DMSO (70,00 mL) a fost plasat într-un reactor și încălzit la 100°C cu agitare. S-a adăugat în reactor DBU (aproximativ 20,16 g, 19,80 mL, 132,4 mmol) peste 15 min. Amestecul a fost agitat timp de 20 ore pentru a completa reacția și apoi răcit la 20°C. Amestecul a fost spălat cu apă (350,0 mL), apoi cu 0,5N HCl apos (280,0 mL), apoi apă (2 × 140,0 mL), și în cele din urmă cu saramură (210,0 mL). Stratul organic a fost uscat cu Na₂SO₄, și apoi s-a adăugat cărbune activat (5 g, Darco 100 mesh) la suspensia agitată. Amestecul uscat a fost filtrat prin celite, și solidul a fost spălat cu toluen (140,0 mL) și apoi tras uscat. Filtratul a fost concentrat într-un evaporator rotativ (50°C, vac) pentru a da 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol (30,89 g, 53%) ca un ulei chihlimbariu. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,87 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,23 - 4,06 (m, 2H), 2,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,00 - 0,77 (m, 4H).

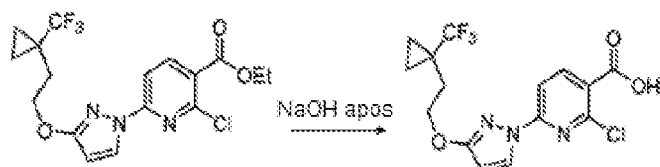
Etapa 7: 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de etil



Un amestec de DMF (180,0 mL), 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de etil (aproximativ 29,97 g, 136,2 mmol), 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol (30,0 g, 136,2 mmol), și K₂CO₃, (325 mesh, aproximativ 24,48 g, 177,1 mmol) a fost adăugat la un reactor agitat la 20°C. S-a adăugat apoi în

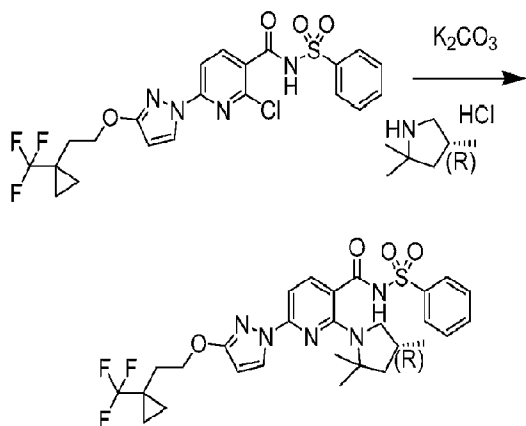
reactor DABCO (aproximativ 2,292 g, 20,43 mmol), și amestecul a fost agitat la 20°C timp de 1 oră, și apoi temperatura a fost crescută până la 30°C, și amestecul a fost agitat timp de 24 ore pentru a completa reacția. Amestecul a fost răcit la 20°C; apoi s-a adăugat încet apă (360 mL). Amestecul a fost apoi drenat din reactor și solidul a fost izolat prin filtrare. Solidul a fost apoi spălat cu apă (2 × 150 mL), și apoi solidul a fost uscat sub vid la 55°C pentru a da etil 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxilat (51,37 g, 93%) ca solid fin, colorat în bej. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,44 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,21 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,34 (m, 4H), 2,09 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,00 - 0,84 (m, 4H).

Etapă 8: acid 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxilic



O soluție de 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de etil (50,0 g, 123,8 mmol) în THF (300,0 mL) a fost preparată într-un reactor la 20°C. S-a adăugat EtOH (150,0 mL), urmat de NaOH apoasă (aproximativ 59,44 g de 10 %g/g, 148,6 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 1 oră pentru a completa reacția; apoi s-a adăugat încet IN HCl apos (750,0 mL). Suspensia rezultată a fost agitată timp de 30 min la 10°C, și apoi solidul a fost izolat prin filtrare. Solidul a fost spălat cu apă (150 mL apoi 2 × 100 mL) și apoi tras uscat în vid. Solidul a fost apoi uscat mai departe sub vid cu încălzire pentru a da acid 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (42,29 g, 91%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,63 (s, 1H), 8,48 - 8,35 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,09 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,01 - 0,82 (m, 4H).

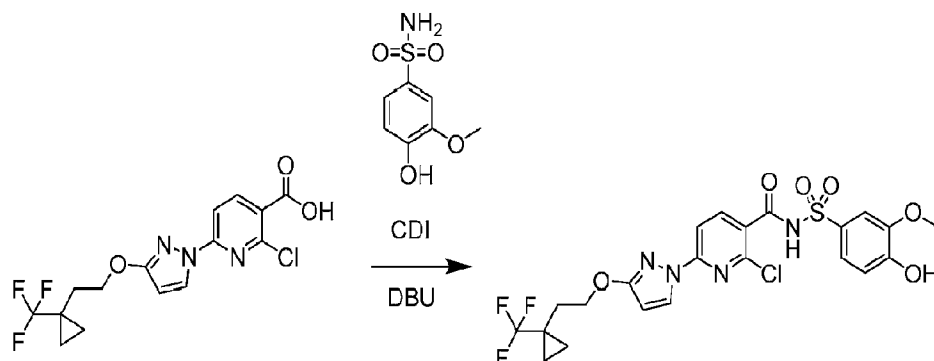
Exemplul sintetic 2: Sinteza Compusului 2, (R)-N-(Fenilsulfonil)-6-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,2,4-trimetilpirolidin-1-il)nicotinamidă



(R)-N-(Fenilsulfonil)-6-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,2,4-trimetilpirolidin-1-il)nicotinamidă a fost sintetizată într-un mod analog cu Compusul 1 utilizând N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (1,5 g, 2,91 mmol), carbonat de potasiu (2,0 g, 14,56 mmol), (4R)-2,2,4-trimetilpirolidină (sare clorhidrat) (1,0 g, 6,7 mmol) în NMP (*N*-Metil-2-pirolidonă) (7,5 mL) și 1,2-dietoxietan (1,5 mL) rezultând N-(benzensulfonil)-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4R)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (1,38 g, 79%). ESI-MS *m/z* calc. 591,2127, găsit 592,0 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,3 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,51 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,3, 6,7 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,41 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,27 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,82 (dd, *J* = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,52 (d, *J* = 9,4 Hz, 6H), 1,36 (t, *J* = 12,1 Hz, 1H), 0,99 - 0,92 (m, 2H), 0,88 (tt, *J* = 3,9, 1,6 Hz, 2H), 0,64 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

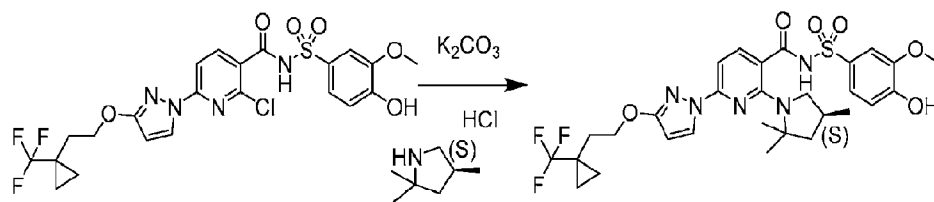
Exemplul sintetic 3: Sinteza Compusului 3, (S)-N-((4-Hidroxi-3-metoxifenil) sulfonil)-6-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,2,4-trimetilpirolidin-1-il)nicotinamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-((4-hidroxi-3-metoxifenil)sulfonil)-6-(3-(2-(1-(trifluorometil) ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinamidă



O soluție de acid 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (0,843 g, 2,24 mmol) și carbonil diimidazol (434 mg, 2,68 mmol) în THF (2,5 mL) a fost agitată timp de 2,5 ore, și s-au adăugat 4-hidroxi-3-metoxibenzensulfonamidă (0,500 g, 2,46 mmol) și DBU (0,5 mL, 3,35 mmol). Reacția a fost agitată timp de 21 ore, diluată cu acetat de etil (5 mL), acidulată cu 1 N acid clorhidric apos (10 mL), și extrasă cu acetat de etil. Extractele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de acetat de etil în hexani (50-100%) pentru a da 2-cloro-N-((4-hidroxi-3-metoxifenil)sulfonil)-6-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinamidă (906 mg, 72%). ESI-MS m/z calc. 560,07, găsit 515,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,74 minute.

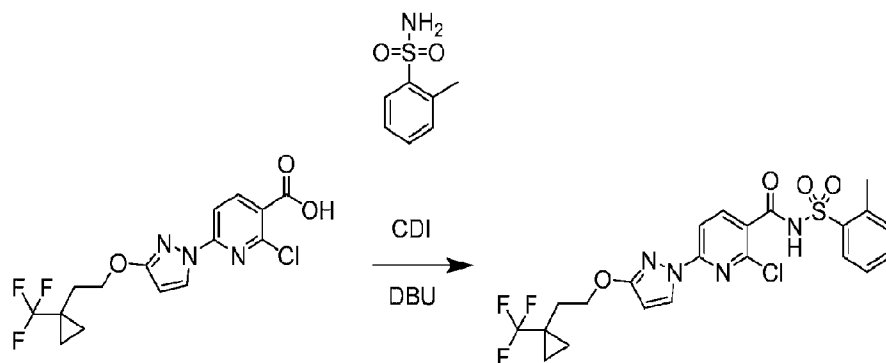
Etapă B: (S)-N-((4-Hidroxi-3-metoxifenil)sulfonil)-6-(3-(2-(1-(trifluorometil) ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,2,4-trimetilpirelidin-1-il)nicotinamidă



Un amestec de 2-cloro-N-((4-hidroxi-3-metoxifenil)sulfonil)-6-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinamidă (906 mg, 1,62 mmol), sare clorhidrat de (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (545 mg, 3,64 mmol), și carbonat de potasiu (1,29 g, 9,33 mmol) în DMSO (5,5 mL) a fost agitat la 120°C timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu 15 mL de apă și 5 mL de acetat de etil. Amestecul de reacție a fost apoi acidulat cu 6 N acid clorhidric apos, și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu 10 mL de acetat de etil. Extractele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și evaporate pentru a da un produs brut care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil în hexani pentru a da (S)-N-((4-hidroxi-3-metoxifenil)sulfonil)-6-(3-(2-(1-(trifluorometil) ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-2-(2,2,4-trimetilpirolidin-1-il)nicotinamidă (470 mg, 45%). ESI-MS m/z calc. 637,2, găsit 638,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 10,07 minute.

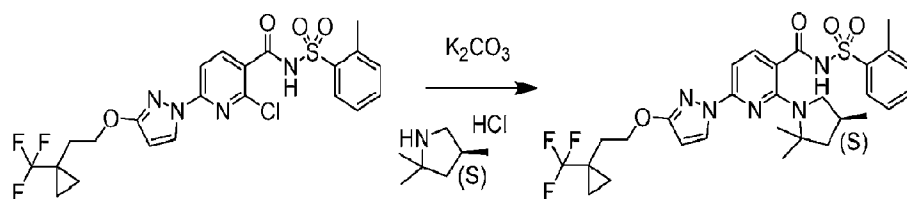
Exemplul sintetic 4: Sinteza Compusului 4, N-(o-Tolilsulfonil)-6[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-(o-tolilsulfonil)-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxilpirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



La acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (196 mg, 0,5217 mmol) în THF (1,739 mL) s-a adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (aproximativ 106,6 mg, 0,6573 mmol) și reacția a fost agitată timp de o oră. S-a adăugat 2-metilbenzensulfonamidă (aproximativ 89,32 mg, 0,5217 mmol), urmată de 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-enă (DBU) (aproximativ 262,2 mg, 257,6 μL, 1,722 mmol) și reacția a fost agitată timp de 3 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și 1 M acid citric apos și straturile au fost separate. Straturile organice au fost uscate și concentrate și solidul rezultat, 2-cloro-N-(o-tolilsulfonyl)-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-

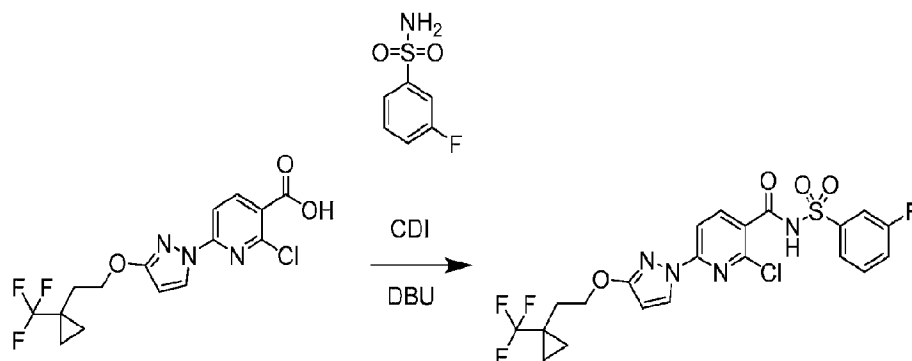
carboxamidă (aproximativ 252 mg) a fost utilizat pentru etapa următoare fără caracterizare.
Etapă B: N-(o-Tolilsulfonyl)-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



La 2-cloro-N-(o-tolilsulfonyl)-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (aproximativ 252 mg) și carbonat de potasiu (392 mg, 2,84 mmol) în 0,4 mL de DMSO s-a adăugat (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (sare clorhidrat) (212 mg, 1,42 mmol) și reacția a fost agitată la 130°C timp de 16 ore. Reacția a fost răcită, diluată cu acetat de etil și 1 M acid citric apos și straturile au fost separate. Organicele au fost uscate, concentrate și reziduul rezultat a fost purificat cu gel de siliciu (24 g) eluând cu 0-14% metanol în diclorometan pentru a da N-(o-tolilsulfonyl)-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (60,6 mg, 19%) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,63 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,16 (ddt, J = 11,8, 9,0, 4,5 Hz, 1H), 2,08 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,82 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,35 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,00 - 0,93 (m, 2H), 0,92 - 0,84 (m, 2H), 0,69 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 605,23, găsit 606,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,92 minute

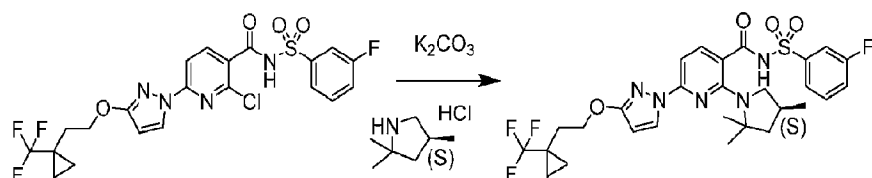
Exemplul sintetic 5: Sinteza Compusului 5, N-(3-Fluorofenil)sulfonyl-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-(3-fluorofenil)sulfonyl-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



La acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (0,200 g, 0,532 mmol) în THF (1,7 mL) s-a adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (108,8 mg, 0,6707 mmol) și reacția a fost agitată timp de 1 oră. S-a adăugat 3-Fluorobenzensulfonamidă (93,25 mg, 0,5323 mmol), urmată de 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-enă (DBU) (267,5 mg, 262,8 μL, 1,757 mmol) și reacția a fost agitată timp de 2 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și 1 M acid citric apos și straturile au fost separate. Organicele au fost uscate și concentrate și solidul rezultat, 2-cloro-N-(3-fluorofenil)sulfonyl-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (aproximativ 259 mg), a fost utilizat în etapa următoare fără caracterizare.

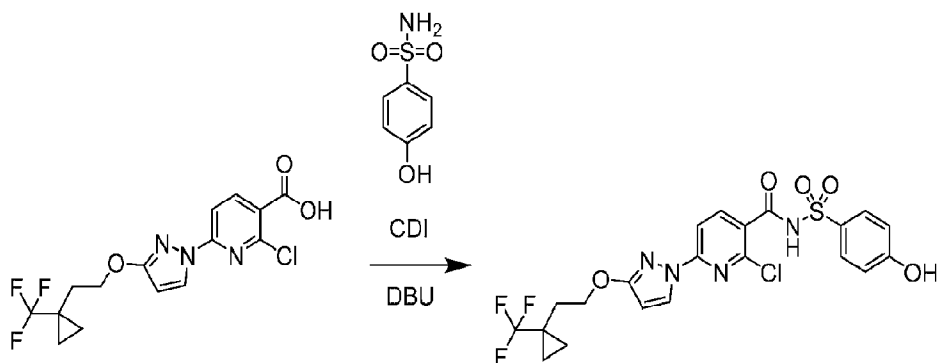
Etapa B: N-(3-Fluorofenil)sulfonyl-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



La 2-cloro-N-(3-fluorofenil)sulfonyl-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (aproximativ 259 mg, 0,486 mmol) și carbonat de potasiu (389,6 mg, 2,819 mmol) în 0,4 mL de DMSO s-a adăugat (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (sare clorhidrat) (211,0 mg, 1,41 mmol) și reacția a fost agitată la 130°C timp de 16 ore. Reacția a fost răcită, diluată cu acetat de etil și 1 M acid citric apos și straturile au fost separate. Organicele au fost uscate, concentrate și reziduul rezultat a fost purificat pe gel de siliciu (24 g) eluând cu 0-14% metanol în diclorometan pentru a da N-(3-fluorofenil)sulfonyl-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (50,0 mg, 15%) ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,23 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 2H), 7,65 (td, J = 8,1, 5,3 Hz, 1H), 7,46 (tdd, J = 8,5, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,68 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,10 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,89 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 9,7 Hz, 6H), 1,48 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,02 - 0,96 (m, 2H), 0,86 - 0,77 (m, 5H). ESI-MS m/z calc. 609,2, găsit 610,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,81 minute

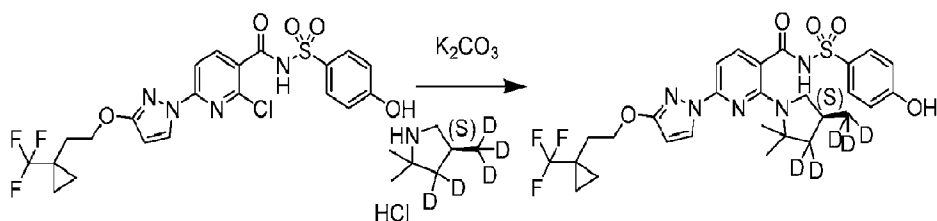
Exemplul sintetic 6: Sinteza Compusului 6,2-[(4S)-3,3-Dideuterio-2,2-dimetil-4-(trideutetiometil)pirolidin-1-il]-N-(4-hidroxifenil)sulfonyl-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxil]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapa A: 2-Cloro-N-(4-hidroxifenil)sulfonyl-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



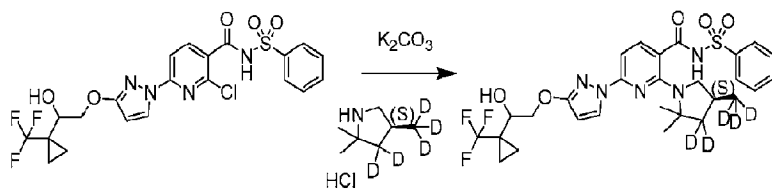
Acidul 2-Cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (0,100 g, 0,266 mmol) și CDI (aproximativ 51,38 mg, 0,3169 mmol) au fost combinate în THF (600,0 μL) și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat 4-Hidroxibenzensulfonamidă (aproximativ 50,69 mg, 0,2927 mmol) urmată de DBU (aproximativ 54,41 mg, 53,45 μL, 0,3574 mmol) și reacția a fost agitată timp de încă 16 ore suplimentare la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu 10 mL de 1 M acid citric apos, și extras cu trei porții de 10 mL de acetat de etil. Organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate pentru a da un solid alb 2-cloro-N-(4-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (128 mg, 91%) care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 530,1, găsit 531,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,69 minute.

Etapa B: 2-[(4S)-3,3-Dideuterio-2,2-dimetil-4-(trideuteriometil)pirolidin-1-il]-N-(4-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



2-Cloro-N-(4-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (1,0 g, 1,9 mmol), sare clorhidrat de (S)-2,2-dimetil-4-(metil-*d*₃)pirolidin-3,3-*d*₂ (0,892 g, 5,66 mmol) și carbonat de potasiu (1,55 g, 11,2 mmol) au fost combinate în DMSO (6 mL) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, și diluată cu apă (10 mL). După agitare timp de 15 minute s-a adăugat acetat de etil (50 mL) la amestec. Amestecul a fost acidulat cu 1M acid citric apos (pH~3-4) (30 mL) și straturile au fost separate. Organicele au fost combinate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Materialul brut obținut a fost purificat prin cromatografie pe coloană (24 g de gel de siliciu) utilizând un gradient de 0-30% acetat de etil în heptan. Frațiunile individuale au fost analizate prin HPLC și fracțiunile care au îndeplinit specificațiile de puritate necesare au fost combinate, evaporate și triturate într-un amestec de 9:1 acetat de etil/MTBE. Organicele au fost evaporate până la 10% și solidul obținut a fost filtrat și uscat peste noapte sub vid înaintat pentru a da 2-[(4S)-3,3-dideuterio-2,2-dimetil-4-(trideuteriometil)pirolidin-1-il]-N-(4-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (0,38 g, 32%) ESI-MS *m/z* calc. 612,2, găsit 613,7 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,40 minute.

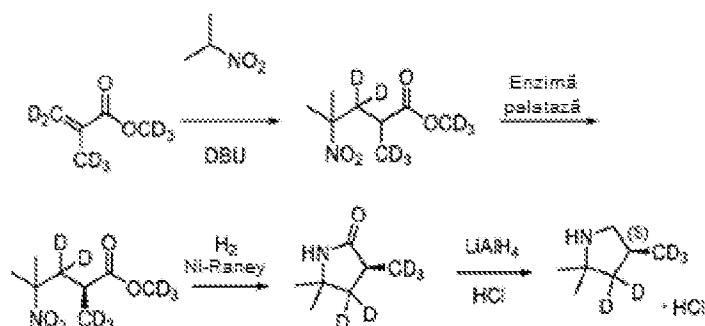
Exemplul sintetic 7: Sinteza Compusului 7, N-(Benzensulfonil)-2-[(4S)-3,3-dideuterio-2,2-dimetil-4-(trideuteriometil)pirolidin-1-il]-6-[3-[2-hidroxi-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



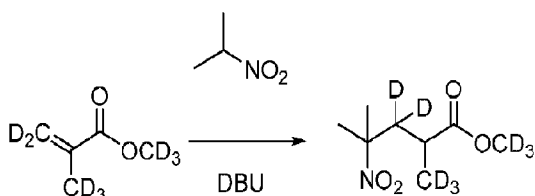
Un vas de reacție a fost încărcat cu N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[2-hidroxi-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (0,500 g, 0,942 mmol), (4S)-3,3-

dideuterio-2,2-dimetil-4-(trideuteriometil)pirolidină (sare clorhidrat) (320 mg, 2,07 mmol), NMP (3,000 mL) și 1,2-dietoxietan (500,0 μ L) sub o atmosferă de azot. S-a adăugat carbonat de potasiu (650,8 mg, 4,709 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 130°C. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit și diluat cu apă (2,000 mL) și pH-ul ajustat la <3 cu HCl apos (1,3 mL de 6 M, 7,800 mmol), care a fost adăugat în picătură. PH-ul a fost ajustată mai departe cu acid clorhidric (146,0 μ L de 6 M, 0,8760 mmol). Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (4 mL) de două ori și straturile organice combinate au fost spălate cu apă de două ori, saramură, și uscate pe sulfat de sodiu. Stratul organic a fost apoi concentrat la un reziduu care a fost purificat pe gel de siliciu utilizând un gradient de 0-60% acetat de etil în hexani. Acest material a fost apoi triturat într-un amestec de heptani și MTBE pentru a da N-(benzensulfonil)-2-[(4S)-3,3-dideuterio-2,2-dimetil-4-(trideuteriometil)pirolidin-1-il]-6-[3-[2-hidroxi-2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (266 mg, 46%) ESI-MS m/z calc. 612,2, găsit 613,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,67 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,51 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,05 - 7,94 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 5,5, 2,7 Hz, 1H), 4,42 - 4,28 (m, 1H), 4,23 - 4,09 (m, 1H), 3,89 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,37 - 2,22 (m, 1H), 2,06 (dd, J = 10,6, 7,0 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 9,7 Hz, 6H), 1,04 - 0,83 (m, 4H).

Sinteză de clorhidrat de (4S)-3,3-Dideuterio-2,2-dimetil-4(trideuteriometil) pirolidină



Etapă A: Metil-d₃ 4-metil-2-(metil-d₃)-4-nitropentanoat-3,3-d₂



Un balon de 500 mL, cu trei gâturi cu fund rotund echipat cu o bară de agitare magnetică, o linie de azot și un termocuplu J-Kem cu manta de încălzire a fost încărcat cu 2-nitropropan (34,3 g, 385 mmol), d₈-metil metacrilat (50,0 g, 460 mmol), și a fost agitat la temperatura ambiantă când s-a adăugat 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (DBU, 1,47 g, 9,62 mmol) într-o porție. Soluția de reacție a fost exotermă de la 20 la ~40°C și a fost lăsată să se agite fără încălzire sau răcire timp de 16 ore. Reacția a fost completată numai parțial (HPLC) astfel că soluția a fost încălzită la 80°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție este diluat cu MTBE (170 mL), spălat cu 1 M HCl (15 mL), uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat (29" Hg la 60°C) pentru a îndepărta solventul și orice materii prime reziduale pentru a da produsul ca ulei galben deschis (75 g, 99%). Acesta a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară prin distilare.

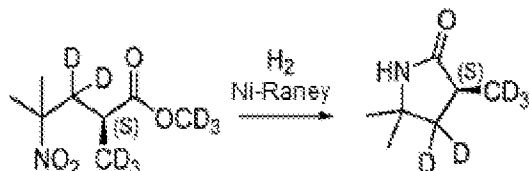
Etapă B: Metil-d₃ (S)-4-metil-2-(metil-d₃)-4-nitropentanoat-3,3-d₂



Un balon de 5 L, cu trei gâturi cu fund rotund echipat cu un agitator mecanic la partea superioară, o linie de azot și un termocuplu J-Kem cu manta de încălzire a fost încărcat cu metil-d₃ 4-

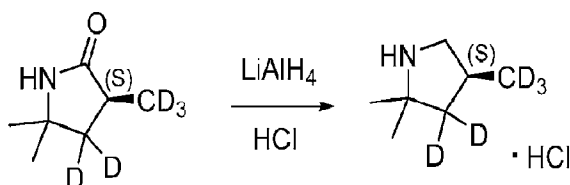
metil-2-(metil- d_3)-4-nitropentanoat-3,3- d_2 (75 g, 380 mmol) și 2000 mL de tampon Na-fosfat la pH 7,5 @ 0,8 M. La acestea s-a adăugat lipază din Rhizomucor miehei (sigma L4277, palatază din Novozime) (0,5 vol) și s-a agitat la 30°C timp de 25 ore. HPLC chirală (ADH 4,6 x250 mm, 5μm, 1,0 mL/min, 98%Heptan /2% IPA) prezintă 99,8/0,2 raport de enantiomeri. Amestecul de reacție a fost extras de două ori cu MTBE (1 L de fiecare dată). Organicele au inclus orice emulsie formată în timpul extracțiilor. Organicele combinate au fost spălate de două ori cu o soluție apoasă de bicarbonat de sodiu (5 vol), saramură (5 vol), uscate pe sulfat de sodiu și concentrate sub vid pentru a da produsul dorit metil- d_3 (S)-4-metil-2-(metil- d_3)-4-nitropentanoat-3,3- d_2 ca ulei galben pal (32,5 g, randament 43%).

Etapă C: (S)-5,5-Dimetil-3-(metil- d_3)pirolidin-2-onă-4,4- d_2



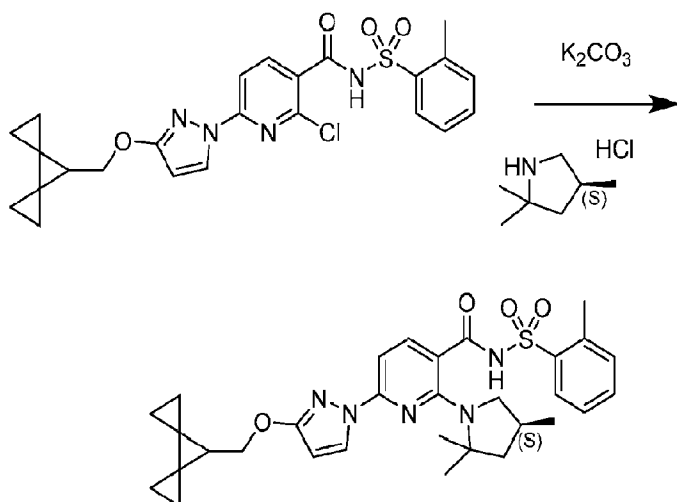
Un vas cu presiune ridicată (sticlă de agitare Parr, 500 mL) a fost purjat cu, și menținut sub N_2 . Vasul a fost încărcat secvențial cu apă deionizată clătită (de 3 ori) Ni Raney®2800 umed (6,1 g), metil- d_3 (S)-4-metil-2-(metil- d_3)-4-nitropentanoat-3,3- d_2 (32,5 g, 165 mmol), și etanol (290 mL). Vasul a fost etanșat și evacuat/reumplut cu N_2 (de 3 ori). Fără agitare, vasul a fost apoi evacuat și reumplut cu H_2 (30 psi). Sticla Parr a fost agitată în timp ce s-a încălzit conținutul până la 60°C, și presiunea H_2 a fost menținută la 30 psi timp de 8 ore. Vasul a fost evacuat/reumplut cu N_2 (de 3 ori) și conținutul a fost îndepărtat prin filtrare în vid (strat de celite; strat de N_2). Flaconul/tamponul de filtrare a fost spălat cu etanol (3 x 50 mL). După spălarea finală, turta filtrată cu solvent umed a fost transferată la un alt receptor și acoperită cu apă pentru eliminare. Notă: În nici un moment catalizatorul nu trebuie să fie complet uscat (păstrarea umezelii prin procesul de filtrare). Filtratul și spălările au fost combinate și concentrate (40°C/40 torr) pentru a da (S)-5,5-dimetil-3-(metil- d_3)pirolidin-2-onă-4,4- d_2 ca solid alb (20 g, 92%).

Etapă D: clorhidrat de (4S)-3,3-Dideuterio-2,2-dimetil-4-(trideuteriometil) pirolidină



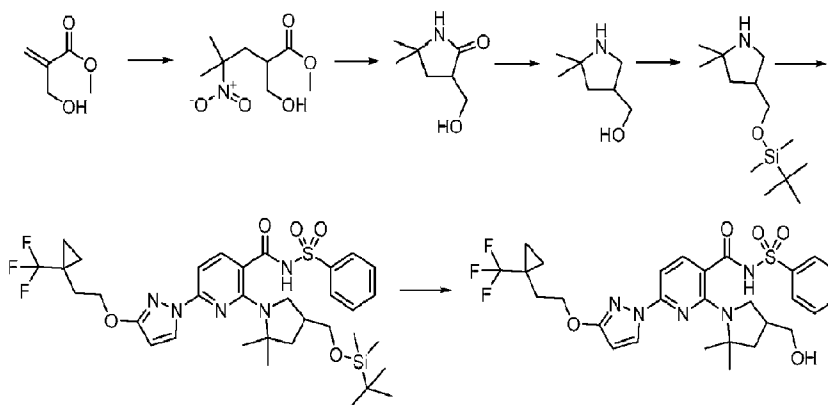
Un balon de 1 L, cu trei găuri, cu fund rotund echipat cu un agitator mecanic la partea sa superioară, o linie de azot și un termocuplu J-Kem a fost încărcat cu granule de hidrură de aluminu litu (7,6 g, 202 mmol) în THF (80 mL, 4 vol) și încălzit de la 20 - 36°C (căldura amestecului). S-a adăugat o soluție de (S)-5,5-dimetil-3-(metil- d_3)pirolidin-2-onă-4,4- d_2 (20 g, 150 mmol) în THF (120 mL, 6 vol) la suspensie peste 30 minute în timp ce s-a permis creșterea temperaturii de reacție la ~60°C. Temperatura reacției a fost crescută aproape de reflux (~68°C) și menținută acolo timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit sub 40°C și diluat cu 200 mL (10 vol) de MTBE. Amestecul a fost stins încet prin adăugarea în picătură a soluției apoase saturate de sulfat de sodiu (1 vol) peste 2 ore. Notă: S-a observat degazarea viguroasă (H_2), amestecul a devenit gros apoi s-a subțiat, și amestecul gri închis s-a transformat în alb. După ce adăugarea a fost completată, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. Solidul a fost îndepărtat prin filtrare (Strat de celite) și spălat cu acetat de etil (4 vol). Cu răcire externă și un strat de N_2 , filtratul și spălările au fost combinate și tratate cu adăugarea în picătură de 4 M HCl anhidru în dioxan (38 mL, 152 mmol) în timp ce s-a menținut temperatura sub 20°C. După ce adăugarea a fost completată (20 minute), suspensia rezultantă a fost concentrată sub vid la 45°C. Suspensia a fost reumplută cu heptani (4 vol) de două ori în timpul concentrației. Suspensia a fost răcită sub 30°C când solidul a fost colectat prin filtrare sub un strat de N_2 . Solidul a fost uscat sub suclune de N_2 și uscat mai departe sub vid înaintat la 45°C pentru a da clorhidratul de (4S)-3,3-dideuterio-2,2-dimetil-4-(trideuteriometil) pirolidină (17,5 g, 75%). Produsul este aproape higroscopic astfel că el a fost manipulat sub azot.

Exemplul sintetic 8: Sinteza Compusului 8,6-[3-(Dispiro[2,0,2⁴,1³]beptan-7-ilmetoi)pirazol-1-il]-N-(o-tolilsulfonil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

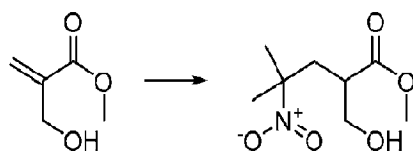


2-Cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2⁴]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]-N-(o-tolilsulfonil) piridin-3-carboxamida (0,170 g, 0,341 mmol) și (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (Sare clorhidrat) (0,116 g, 1,02 mmol) au fost combinate și dizolvate în DMSO (2 mL). În final, s-a adăugat carbonat de potasiu măcinat (95 mg, 0,68 mmol). Amestecul de reacție a fost etanșat și încălzit peste noapte la 130°C. După răcirea la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (50 mL) și spălat cu acid citric apos (1 M, 2 × 50 mL) și saramură (1 × 50 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Produsul a fost izolat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu un gradient de 0-20% de metanol în diclorometan pe o coloană de 12 grame cu gel de siliciu pentru a da 6-[3-(dispiro[2,0,2⁴,1³]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]-N-(o-tolilsulfonil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (0,030 g, 15%). ESI-MS *m/z* calc. 575,26, găsit 576,36 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,46 minute.

Exemplul sintetic 9: Sinteza Compusului 9, N-(Benzensulfonil)-2-[4-(hidroximetil)-2,2-dimetilpirolidin-1-il]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



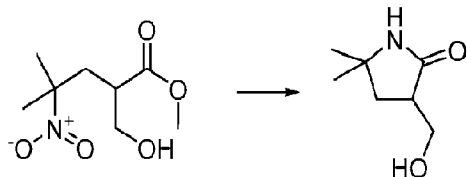
Etapă A: ester metilic al acidului 2-Hidroximetil-4-metil-4-nitro-pentanoic



S-a adăugat 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (3,6 mL, 24 mmol) la 2-nitropropan (26,5 mL, 292 mmol). Acest amestec a fost încălzit la 65°C și căldura a fost oprită și s-a adăugat metil 2-(hidroximetil)acrilat (25 mL, 243 mmol) în picătură. Căldura a fost apoi repornită la 80°C. După încălzire timp de 1 oră, căldura a fost oprită și reacția a fost agitată la temperatura camerei peste noapte înainte încălzirea la 80°C timp de alte 2 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil (250 mL) și spălată cu 1M acid clorhidric (2 × 125 mL), bicarbonat apos (125 mL) și saramură (125 mL). Amestecul produsului de reacție a fost cromatografiat pe o coloană de 330g de gel de siliciu în 0-60% hexan:eter eluând la 55-60%

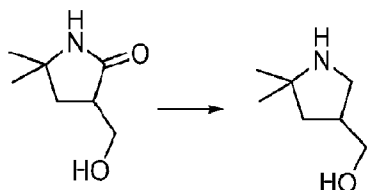
pentru a da esterul metilic al acidului 2-hidroximetil-4-metil-4-nitro-pentanoic (29,68g, 60%) ca ulei verde deschis. ESI-MS m/z calc. 205,21, găsit 206,1 (M+1)⁺. Timp de retenție: 1,67 minute. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) ppm 1,50 - 1,59 (m, 6H) 1,85 - 1,98 (m, 1 H) 2,10 - 2,23 (m, 1 H) 2,36 - 2,50 (m, 1 H) 2,60 (d, J=5,71 Hz, 1 H) 3,66 - 3,77 (s, 3 H).

5 **Etapa B: 3-Hidroximetil-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă**



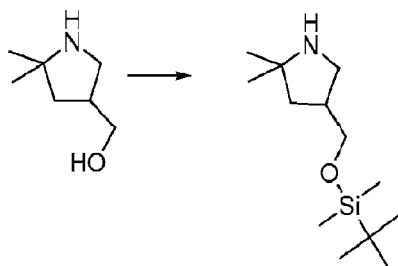
10 Esterul metilic al acidului hidroximetil-4-metil-4-nitro-pentanoic (4,45g, 21,7 mmol) a fost adăugat la etanolul absolut (60 mL) urmat de nichel Raney (1,7g, ~15% g). Reacția a fost încălzită la 60°C sub 2 bar de H₂ peste noapte. S-a adăugat mai mult nichel Raney (1,0g, ~50% g) și reacția a fost încălzită la 60°C sub 5 bar H₂ timp de 3,5 ore. În acest punct, s-a adăugat mai mult ester metilic al acidului 2-hidroximetil-4-metil-4-nitro-pentanoic (3,95g, 19,3 mmol) și reacția a fost încălzită timp de 72 ore reumplând H₂ pentru a menține 5 bar. Reacția a fost filtrată prin celite și spălată cu metanol. Reacția
15 brută a fost cromatografiat pe gel de siliciu și eluată cu 0-10% diclorometan:metanol la 10%, rezultând 3-hidroximetil-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (3,69g, 63%) ca solid alb. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (d, J=9,01 Hz, 6 H) 1,72 (dd, J=12,52, 10,33 Hz, 1 H) 2,04 (dd, J=12,58, 8,84 Hz, 1 H) 2,73 - 2,91 (m, 1 H) 3,31 (d, J=4,72 Hz, 1 H) 3,64 - 3,95 (m, 2 H) 5,93 (br. s., 1 H).

20 **Etapa C: (5,5-Dimetil-pirolidin-3-il)-metanol**



25 Hidrura de aluminu litu (3,90g, 103,00 mmol) a fost suspendată în tetrahidrofuran (60 mL). S-a adăugat apoi în picătură hidroximetil-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (3,69g, 25,77 mmol) în tetrahidrofuran (30 mL) și reacția a fost încălzită la 65°C timp de 40 ore. Reacția a fost diluată cu 2-metil-tetrahidrofuran (125 mL) și apoi răcită într-o baie cu gheață înainte de a se adăuga în picătură sare Rochelle saturată apoasă (200 mL). Stratul organic a fost extras cu 2-metil-tetrahidrofuran (2 × 200 mL) și uscat pe sulfat de sodiu pentru a da (5,5-dimetil-pirolidin-3-il)-metanol brut (3,47g, 104%). ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,06 - 1,24 (m, 6 H) 1,29 (dd, J=12,58, 7,20 Hz, 2 H) 1,43 (s, 1 H) 1,68 - 1,89 (bs, 1 H)
30 2,31 - 2,52 (m, 1 H) 2,83 (dd, J=11,10, 5,49 Hz, 1 H) 3,05 - 3,26 (m, 1 H) 3,48 - 3,71 (m, 1 H).

Etapa D: 4-(terț-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-pirolidină

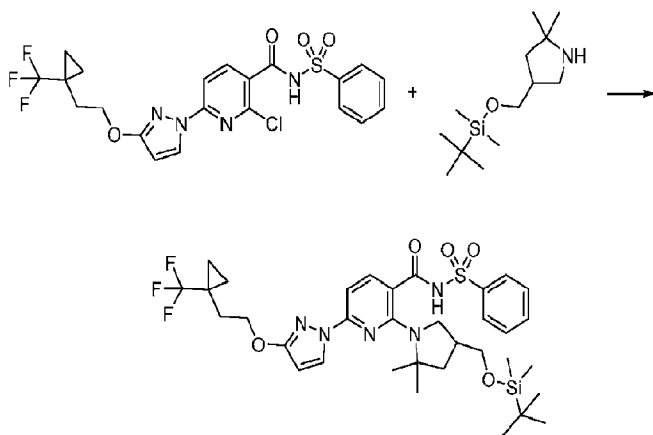


35 La (5,5-dimetil-pirolidin-3-il)-metanol (3,08g, 23,8 mmol), clorură de terțbutildimetilsilil (4,31g, 28,6 mmol) în acetonitril (24 mL), s-a adăugat 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (5,3 mL, 35,7 mmol). Reacția a fost agitată timp de 3,5 ore. Reacția a fost diluată cu cloroform (250 mL) și spălată cu apă (125 mL) și saramură (125 mL) apoi uscată pe sulfat de sodiu. Brutul a fost cromatografiat pe gel de siliciu și eluat cu diclorometan/metanol, eluând la 15-35% metanol pentru a da 4-(terț-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-pirolidină (3,88g, 67%) ca ulei galben după două coloane. ESI-MS m/z calc. 243,47, găsit 244,2 (M+1)⁺ Timp de retenție: 2,52 minute. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm -0,05 - 0,11 (m, 6 H) 0,89 (s, 9 H) 1,19 (d, J=18,02 Hz, 6 H) 1,25 - 1,32 (m, 1 H) 1,74 (dd, J=12,63, 8,79 Hz, 1
40

H) 1,92 (br. s., 1 H) 2,32 - 2,50 (m, 1 H) 2,81 (dd, J=11,54, 6,37 Hz, 1 H) 3,11 (dd, J=11,48, 7,97 Hz, 1 H) 3,45 - 3,61 (m, 2H).

Etapă E: N-(Benzensulfonil)-2-[4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-il]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă

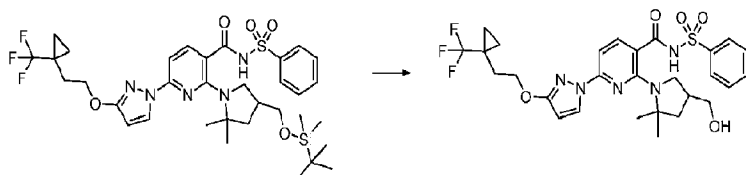
5



N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il] piridin-3-carboxamidă (25 mg, 0,04855 mmol), terț-butil-[(5,5-dimetilpirolidin-3-il)metoxi]-dimetil-silan (aproximativ 35,45 mg, 0,1456 mmol), și K₂CO₃ (aproximativ 33,56 mg, 0,2428 mmol) au fost combinate în DMSO (0,5 mL) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Reacția a fost partiționată între o soluție 1M de acid citric și acetat de etil și organicele au fost separate. Organicele au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(benzensulfonil)-2-[4-[[terț-butil(dimetil)silil]oximetil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-il]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (15 mg, 43%) ESI-MS m/z calc. 721,2941, găsit 722,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,97 minute.

Etapă F: N-(Benzensulfonil)-2-[4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-il]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă

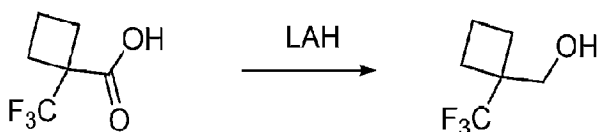
20



N-(Benzensulfonil)-2-[4-[[terț-butil(dimetil)silil]oximetil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-il]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (15 mg, 43%) a fost dizolvată în THF (1 mL) și răcită într-o baie cu gheață. S-a adăugat fluorură de tetra-n-butilamoniu în THF (300 μL de 1 M, 0,3000 mmol) și reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră și apoi partiționat între acetat de etil și soluție 1M de acid citric. Organicele au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(benzensulfonil)-2-[4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-il]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (8,5 mg, 29%) ESI-MS m/z calc. 607,20764, găsit 608,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,9 minute.

Exemplul sintetic 10: Sinteza Compusului 10, N-(Benzensulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

(1-Trifluorometil-ciclobutil)-metanol

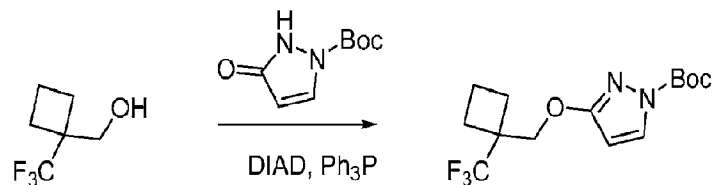


Acidul 1-Trifluorometil-ciclobutancarboxilic (5,0 g, 30. mmol) a fost dizolvat în dietil eter (60 mL) și răcit la 0°C. S-a adăugat hidruură de aluminu litiu (38,66 mL, 1M în dietil eter) în picătură și

40

soluția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Soluția de reacție a fost răcită la 0°C cu agitare, și s-a adăugat sulfat de sodiu decahidrat, care a condus la evoluția graduală a gazului. Adăugarea în porții a continuat până când nu s-a mai observat barbotare la temperatura camerei. Soluția de reacție a fost apoi filtrată peste un pat de Celite, spălând cu dietil eter. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 5,44 g dintr-un amestec conținând produsul dorit și unele reziduuri de dietil eter (36% din integrarea RMN). Acest lucru a dat 1-trifluorometil-ciclobutil-metanol (3,46 g, 78%) ca ulei incolor. ¹H RMN (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,82 (s, 2H), 2,39-2,14 (m, 2H), 2,10-1,85 (m, 4H).

Ester terț-butilic al acidului 3-(1-trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-pirazol-1-carboxilic



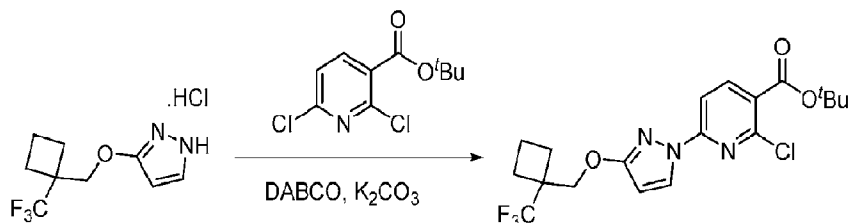
1-Trifluorometil-ciclobutil-metanol (1,50 g, 9,73 mmol) și esterul terț-butilic al acidului 3-oxo-2,3-dihidro-pirazol-1-carboxilic (1,63 g, 8,85 mmol) au fost dizolvate în tetrahidrofuran anhidru (32 mL). Soluția a fost degazată prin sonicare și stropită cu azot gazos. S-a adăugat trifenilfosfină (2,55 g, 9,73 mmol), și s-a adăugat apoi în picături azodicarboxilat de diizopropil (1,92 mL, 9,73 mmol). După terminarea adăugării, reacția a fost încălzită la 50°C timp de 16 ore. După răcire la temperatura camerei, reacția a fost diluată cu acetat de etil (100 mL) și spălată cu 1M soluție de hidroxid de sodiu (2 × 100 mL), apoi saramură (125 mL). Organicele au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Ulei galben brut a fost purificat prin cromatografie rapidă utilizând o metodă de gradient de 0-10% acetat de etil în hexani pentru a da esterul terț-butilic al acidului 3-(1-trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-pirazol-1-carboxilic (2,48 g, 87%) ca un solid alburiu. ESI-MS m/z calc. 320,31, găsit 321,1 (M+1)⁺. Timp de retenție: 3,74 minute

Sare clorhidrat de 3-(1-(trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-1H-pirazol



Esterul terț-butilic al acidului 3-(1-(trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-pirazol-1-carboxilic (2,48 g, 7,74 mmol) a fost dizolvat în 4M acid clorhidric în dioxan (77 mL). Soluția a fost agitată peste noapte la temperatura camerei, urmată de îndepărtarea volatilelor sub presiune redusă pentru a da sarea clorhidrat de 3-(1-(trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-1H-pirazol (1,95 g, 98%) ca pulbere albă. ESI-MS m/z calc. 220,20, găsit 221,2 (M+1)⁺. Timp de retenție: 2,67 minute.

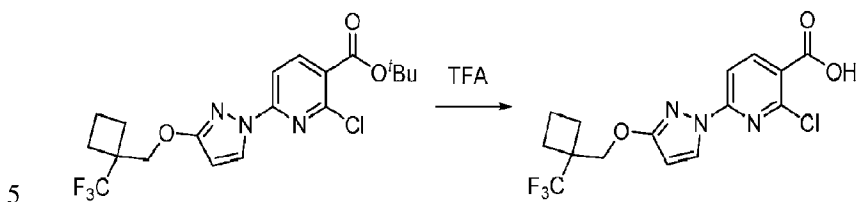
2-cloro-6-(3-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinat de terț-butil



Sarea clorhidrat de 3-(1-(trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-1H-pirazol (1,95 g, 7,61 mmol) și esterul terț-butilic al acidului 2,6-dicloro-nicotinic (1,89 g, 7,62 mmol) au fost dizolvate în dimetilformamidă (15 mL), și s-a adăugat carbonat de potasiu (4,21 g, 30,5 mmol) urmat de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (0,43 g, 3,8 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei peste noapte, apoi s-a adăugat apă (150 mL) și stratul apos a fost extras cu 4:1 acetat de etil:hexani (100 mL). Faza organică a fost spălată cu saramură (70 mL), uscată pe sulfat de sodiu, și concentrată sub presiune redusă. Uleiul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând o metodă de gradient de 0-10% acetat de etil în hexani pentru a da esterul terț-butilic al acidului 2-cloro-6-[3-(1-trifluorometil-

ciclobutilmetoxi)-pirazol-1-il]-nicotinic (1,94 g, 66%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 431,85, găsit 432,2 (M+1)⁺. Timp de retenție: 4,61 minute.

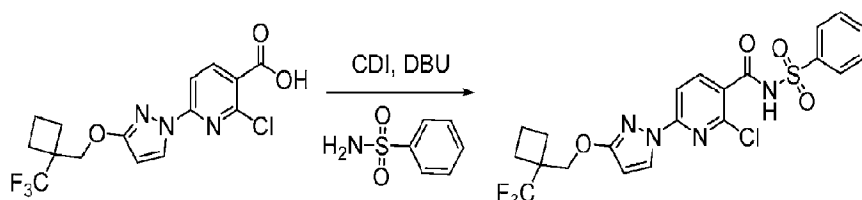
Acid 2-cloro-6-[3-(1-trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-pirazol-1-il]-nicotinic



10 Esterul terț-butilic al acidului 2-cloro-6-[3-(1-trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-pirazol-1-il]-nicotinic (1,9 g, 4,40 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (20 mL) și s-a adăugat acid trifluoroacetic (5,0 mL). Soluția de reacție a fost agitată la temperatura camerei peste noapte, după care volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-(1-trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-pirazol-1-il]-nicotinic (1,61 g, 97%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 375,74, găsit 376,2 (M+1)⁺. Timp de retenție: 3,57 minute.

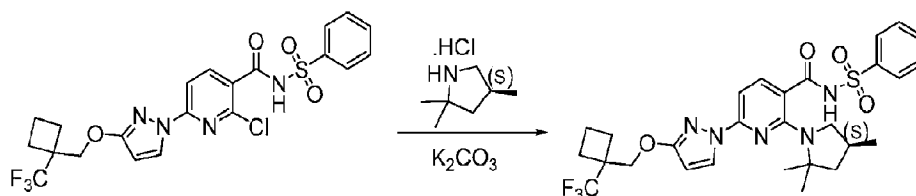
Sinteză de N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă

15



20 La o soluție agitată de acid 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (0,150 g, 0,399 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (3,0 mL) s-a adăugat CDI (78 mg, 0,4810 mmol) într-o porție. Soluția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Apoi s-a adăugat benzensulfonamidă solidă (76 mg, 0,48 mmol) într-o porție, urmată de DBU (183 mg, 1,20 mmol) și soluția colorată ca ceaiul a fost agitată la temperatura ambiantă pentru încă 2 ore suplimentare. La amestecul de reacție s-a adăugat încet acid citric (2,5 mL de 1,0 M, 2,500 mmol), urmat de saramură (5 mL). După agitare timp de 10 min, materialul omogen a fost extras cu acetat de etil (3 × 25 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. După uscare sub vid timp de 1 oră, s-a obținut N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (181 mg, 88%) ca solid alb. Acesta a conținut unele impurități acide inițiale, și a fost utilizat în etapa ulterioară fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 514,0689, găsit 515,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,98 minute

30 **Sinteză de N-(Benzensulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă**

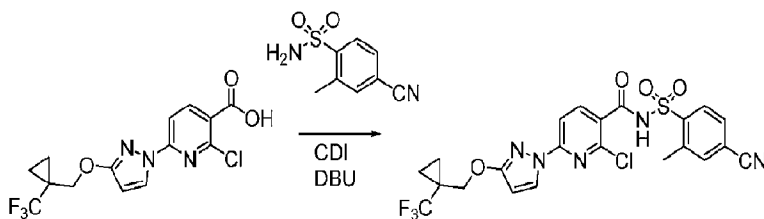


35 Un amestec de N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]-metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (0,160 g, 0,311 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (Sare clorhidrat) (139 mg, 0,932 mmol) și carbonat de potasiu (215 mg, 1,554 mmol) a fost agitat în sulfoxid dimetil anhidru (2,7 mL) sub o atmosferă de azot la 130°C timp de 18 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și diluată cu apă (15 mL) și extrasă cu acetat de etil (3 × 25 mL). Organicele combinate succesiv au fost spălate cu 1 M acid citric apos (310 μL de 1,0 M, 0,3107 mmol), și saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și evaporate pentru a da un material brut galben. Acesta a fost purificat din sistemul CombiFlashRf utilizând o coloană de aur cu gel de siliciu de 40 g și eluând cu 0-5 % metanol în clorură de metilen (peste 45 min). Produsul s-a obținut la 25 min (2,6% metanol). Frațiunile dorite au fost combinate și concentrate sub presiune redusă. După uscarea suplimentară peste noapte sub vid înaintat, s-

a obținut N-(benzensulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil) ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare de HCl, 40 mg, 20%). ESI-MS m/z calc. 591,2127, găsit 592,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,25 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (tt, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,65 (dt, J = 8,2, 2,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,42 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,36 - 2,22 (m, 3H), 2,11 (td, J = 12,1, 5,7 Hz, 4H), 1,95 (qd, J = 9,7, 4,3 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,37 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 0,65 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

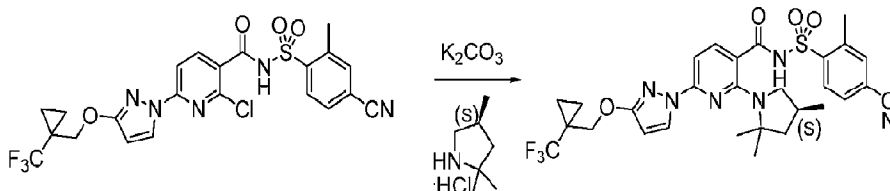
Exemplul sintetic 11: Sinteza Compusului 11, N-(4-Ciano-2-metil-fenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-(4-ciano-2-metil-fenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



O soluție de acid 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (186,4 mg, 0,5 mmol) și 1,1'-carbonildiimidazol (97,29 mg, 0,60 mmol) în THF (2,5 mL) a fost agitată timp de 30 minute, și s-au adăugat 4-ciano-2-metil-benzensulfonamidă (127,5 mg, 0,65 mmol) și 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-enă (DBU) (89,7 μL, 0,60 mmol). După 16 ore, reacția a fost diluată cu 1 M acid citric apos și extrasă cu acetat de etil. Extractele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu cu 0-5% metanol în diclorometan pentru a da 2-cloro-N-(4-ciano-2-metil-fenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (270 mg, 100%) ESI-MS m/z calc. 539,06, găsit 540,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,73 minute.

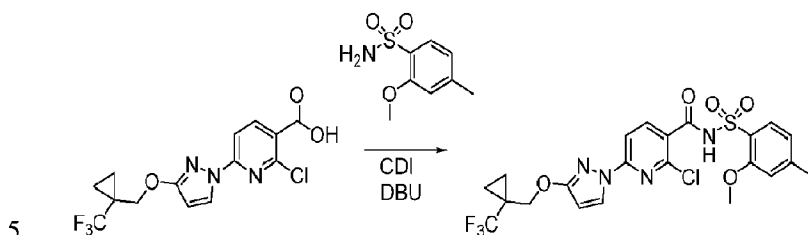
Etapă B: N-(4-Ciano-2-metil-fenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



Un amestec de 2-cloro-N-(4-ciano-2-metil-fenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (270 mg, 0,50 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (Sare clorhidrat) (168,1 mg, 1,123 mmol), și carbonat de potasiu (310,4 mg, 2,246 mmol) în DMSO (1,87 mL) a fost agitat la 130°C timp de 15 ore. Reacțiile au fost acidulate cu 1 M acid citric apos și extrase cu acetat de etil. Extractele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, și evaporate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu cu 0-5% metanol în diclorometan pentru a da un produs impur. Produsul impur a fost repurificat utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C18 (2) (75 × 30 mm, 5 μm dimensiunea particulei) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), și o rulare cu gradient dual de la 1-99% fază mobilă B peste 15,0 minute. Fază mobilă A = H₂O (5 mM HCl). Fază mobilă B = CH₃CN. Debit = 50 mL/min, și temperatura coloanei = 25°C pentru a furniza N-(4-ciano-2-metilfenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (150 mg, 48%) ESI-MS m/z calc. 616,21, găsit 617,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,06 minute. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,96 (s, 1H), 8,23 — 8,18 (m, 2H), 8,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,43 — 4,32 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,27 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 2,25 (s, 1H), 2,17 (dd, J = 11,3, 5,7 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 11,9, 5,3 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 4,4 Hz, 6H), 1,36 (s, 1H), 1,09 (dt, J = 5,5, 1,6 Hz, 4H), 0,70 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

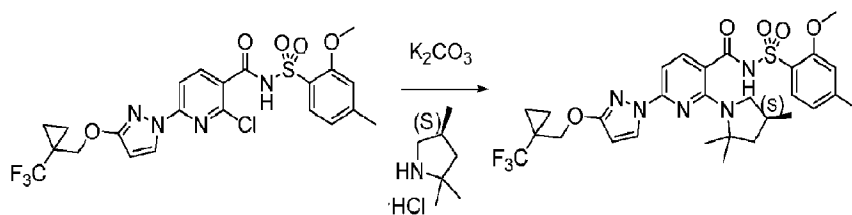
Exemplul sintetic 12: Sinteza Compusului 12, N-(2-Metoxi-4-metil-fenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-(2-metoxi-4-metil-fenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



O soluție de acid 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (186,4 mg, 0,5 mmol) și 1,1'-carbonildiimidazol (97,29 mg, 0,60 mmol) în THF (2,5 mL) a fost agitată timp de 30 minute, și s-au adăugat 2-metoxi-4-metil-benzensulfonamidă (130,8 mg, 0,65 mmol) și 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-enă (DBU) (89,7 μ L, 0,60 mmol). După 16 ore reacția a fost diluată cu 1 M acid citric apos și extrasă cu acetat de etil. Extractele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu cu 0-5% metanol în diclorometan pentru a da 2-cloro-N-(2-metoxi-4-metil-fenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (210 mg, 77%) ESI-MS m/z calc. 544,1, găsit 545,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,73 minute ca solid incolor.

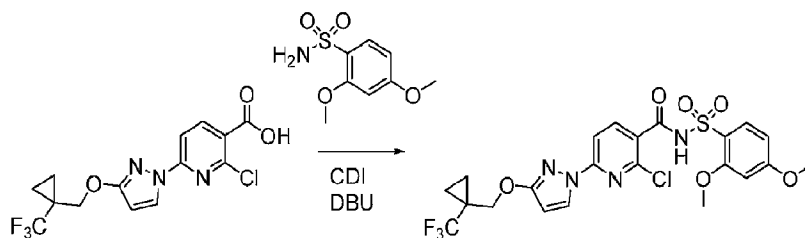
Etapă B: N-(2-Metoxi-4-metil-fenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



Un amestec de 2-cloro-N-(2-metoxi-4-metil-fenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (210 mg, 0,3854 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (Sare clorhidrat) (168,1 mg, 1,123 mmol), și carbonat de potasiu (310,4 mg, 2,246 mmol) în DMSO (1,87 mL) a fost agitat la 130°C timp de 15 ore. Reacția a fost acidulată cu 1 M acid citric apos și extrasă cu acetat de etil. Extractele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, și evaporate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu cu 0-5% metanol în diclorometan pentru a da un produs impur. Produsul impur a fost repurificat utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C18 (2) (75 $\times$ 30 mm, 5 μ m dimensiunea particulei) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), și o rulare cu gradient dual de la 1-99% fază mobilă B peste 15,0 minute. Faza mobilă A = H₂O (5 mM HCl). Faza mobilă B = CH₃CN. Debit = 50 mL/min, și temperatura coloanei = 25°C pentru a furniza N-(2-metoxi-4-metilfenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (95 mg, 39,25%) ESI-MS m/z calc. 621,2, găsit 622,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,19 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 10,1, 8,1 Hz, 2H), 6,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,43 — 4,30 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,49 — 2,38 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (dd, J = 11,2, 6,1 Hz, 1H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 11,0 Hz, 6H), 1,37 (s, 1H), 1,12 — 1,04 (m, 4H), 0,78 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

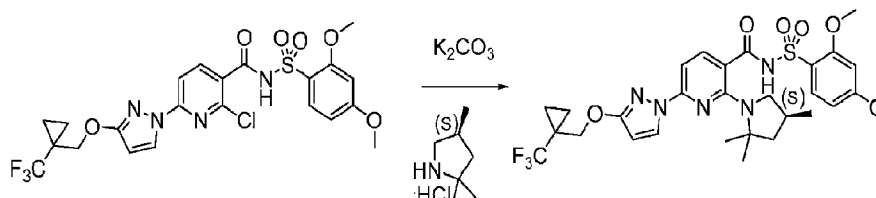
Exemplul sintetic 13: Sinteza Compusului 13: N-(2,4-Dimetoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-(2,4-dimetoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



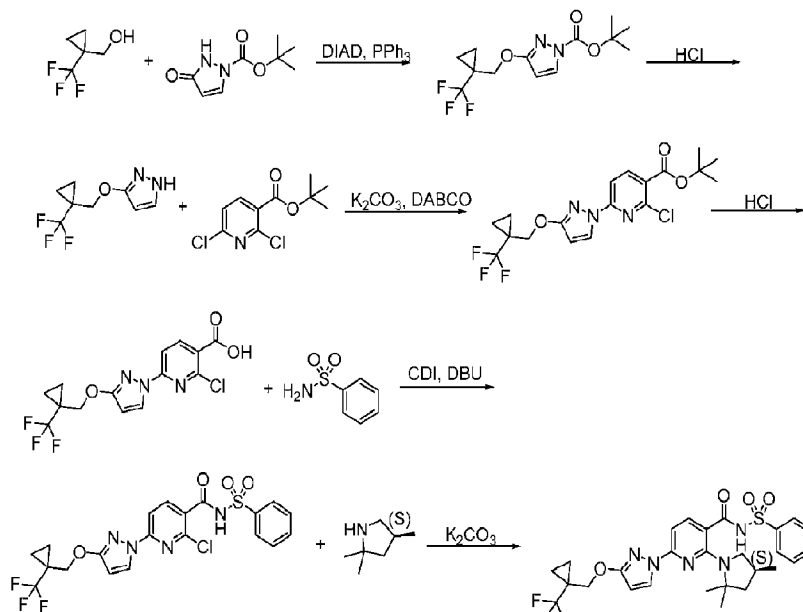
O soluție de acid 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (186,4 mg, 0,5 mmol) și 1,1'-carbonildiimidazol (97,29 mg, 0,60 mmol) în THF (2,5 mL) a fost agitată timp de 30 minute, și s-au adăugat 2,4-dimetoxibenzensulfonamidă (141,2 mg, 0,65 mmol) și 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-enă (DBU) (89,7 μ L, 0,60 mmol). După 16 ore reacția a fost diluată cu 1 M acid citric apos și extrasă cu acetat de etil. Extractele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu cu 0-5% metanol în diclorometan pentru a da 2-cloro-N-(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (210 mg, 75%) ESI-MS m/z calc. 560,1, găsit 561,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,71 minute ca solid incolor.

Etapă B: N-(2,4-Dimetoxifenil)sulfonyl-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi] pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



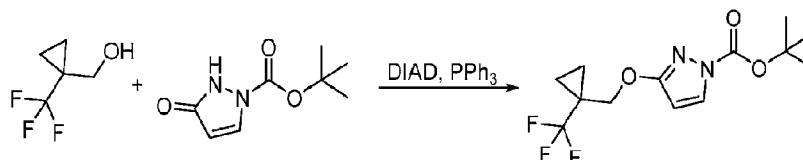
Un amestec de 2-cloro-N-(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (210 mg, 0,3744 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (Sare clorhidrat) (168,1 mg, 1,123 mmol), și carbonat de potasiu (310,4 mg, 2,246 mmol) în DMSO (1,87 mL) a fost agitat la 130°C timp de 15 ore. Reacțiile au fost acidulate cu 1 M acid citric apos și extrase cu acetat de etil. Extractele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, și evaporate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu cu 0-5% metanol în diclorometan pentru a da un produs impur. Produsul impur a fost repurificat utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C18 (2) (75 $\times$ 30 mm, 5 μ m dimensiunea particulei) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), și o rulare cu gradient dual de la 1-99% fază mobilă B peste 15,0 minute. Fază mobilă A = H₂O (5 mM HCl). Fază mobilă B = CH₃CN. Debit = 50 mL/min, și temperatura coloanei = 25°C pentru a furniza N-(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (110 mg, 46%) ESI-MS m/z calc. 637,2, găsit 638,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,14 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,43 — 4,31 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,42 (dd, J = 10,5, 7,0 Hz, 1H), 2,21 (dd, J = 11,6, 5,9 Hz, 1H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,38 (s, 1H), 1,09 (dt, J = 5,9, 1,6 Hz, 4H), 0,80 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Exemplul sintetic 14: Sinteza Compusului 14: N-(Benzensulfonyl)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



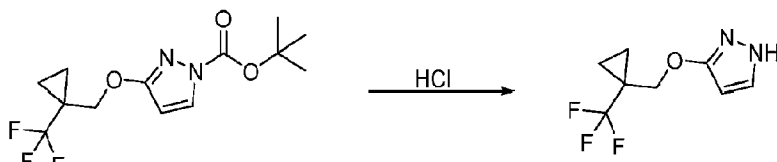
Etapa A: 3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-carboxilat de terț-butil

5



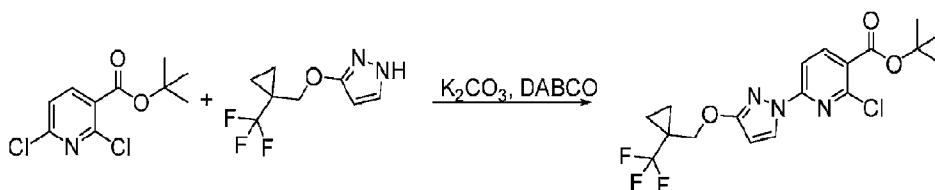
Un balon de 5000 mL cu 3 gâturi, cu fund rotund, dotat cu un agitator mecanic, o manta de încălzire, o sondă/controlor de temperatură J-Kem, o pâlnie de adăugare, un condensator de reflux răcit cu apă și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu 5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilat de terț-butil (70 g, 0,3800 mol) și tetrahidrofuran (840 mL, 12 mL/g) care au furnizat o soluție clară galben pal. S-a început agitarea și temperatura recipientului a fost înregistrată la 19°C. Vasul a fost apoi încărcat cu [1-(trifluorometil)ciclopropil]metanol (58,56 g, 0,4180 mol) adăugat curat într-o porție urmat de trifenilfosfină (109,6 g, 0,4180 mol) adăugată ca solid într-o porție. Soluția clară galben pal rezultată a fost apoi tratată cu azodicarboxilat de diizopropil (lichid clar rozaliu-portocaliu) (82,3 mL, 0,4180 mol) adăugat curat în picătură într-o oră, conducând la o exotermă graduală la 40°C și la o soluție clară chihlimburiu deschis. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la o temperatură a recipientului de 50°C și condițiile au fost menținute timp de 2 ore când analiza prin LC/MS a indicat consumul complet de materie primă. Amestecul de reacție clar chihlimburiu a fost concentrat sub presiune redusă și uleiul clar chihlimburiu închis rezultat a fost suspendat în toluen (560 mL) și agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, timp în care un solid (oxid de trifenilfosfină MW = 278,28) a precipitat. Suspensia groasă a fost filtrată printr-o pâlnie Buchner fritată de sticlă și turta de filtru a fost spălată deplasat cu toluen (150 mL) și apoi trasă timp de 30 minute. Filtratul clar chihlimburiu a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza un ulei clar chihlimburiu. Materialul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu (încărcare solidă pe coloană RediSep de 1,5 kg de celite) eluând cu un gradient de 100% hexan până la 20% EtOAc în hexan colectând fracțiuni de 450 mL. Produsul a eluat în jur de 5% EtOAc în hexan. Fracțiunile dorite au fost combinate și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza un ulei clar galben pal ca produs dorit, 3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-carboxilat de terț-butil (81 g, 0,264 mol, 70%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,07 (dp, J = 4,9, 1,3 Hz, 4H). ESI-MS m/z calc. 306,11914, găsit 259,0 (M-48)⁺; Timp de retenție: 1,76 minute.

Etapa B: 3-[[1-(Trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazol



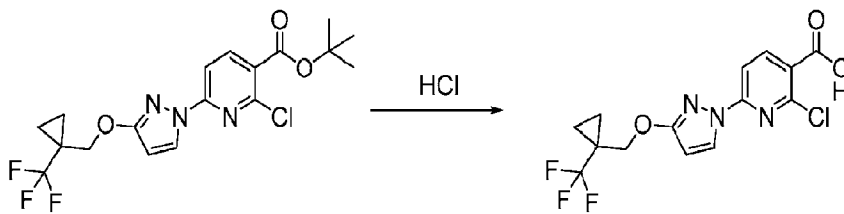
Un balon de 5000 mL cu 3 gâturi, cu fund rotund a fost dotat cu un agitator mecanic, o manta de încălzire, o sondă de temperatură J-Kem, un condensator de reflux răcit cu apă, o pâlnie de adăugare și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu 3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-carboxilat de terț-butil (80 g, 0,2612 mol), diclorometan (320 mL, 4 mL/g) și alcool metilic (320 mL, 4 mL/g) care au furnizat o soluție clară galben pal. S-a început agitarea și temperatura recipientului a fost înregistrată la 19°C. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu 4 M HCl în 1,4-dioxan (195,9 mL, 0,7836 mol) care a fost adăugat ulterior în picătură într-o oră, conducând la o exotermă graduală la 30°C. Soluția clară galben pal rezultată a fost încălzită la o temperatură a recipientului de 45°C și condițiile au fost menținute timp de 1 oră când analiza prin LC/MS a indicat terminarea reacției. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei și apoi a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul rămas a fost dizolvat în metil eter de terț-butil (640 mL) și apoi transferat la o pâlnie separatoare și partiționat cu 2 M soluție de hidroxid de sodiu (391,8 mL, 0,7836 mol). Stratul organic a fost îndepărtat și reziduul apos a fost extras cu metil eter de terț-butil (2 × 200 mL). Organicele combinate au fost spălate cu soluție de clorură de sodiu saturată (500 mL), uscate pe sulfat de sodiu (300 g) și apoi filtrate printr-o pâlnie Buchner fritată de sticlă. Filtratul clar galben pal a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza un ulei clar galben deschis care s-a solidificat după ce a stat, pentru a furniza un solid alb (49,5 g, 0,240 mol, 92%) ca produs dorit, 3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 1,09 — 0,97 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 206,0667, găsit 207,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,07 minute.

Etapă C: 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]met-oxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de terț-butil



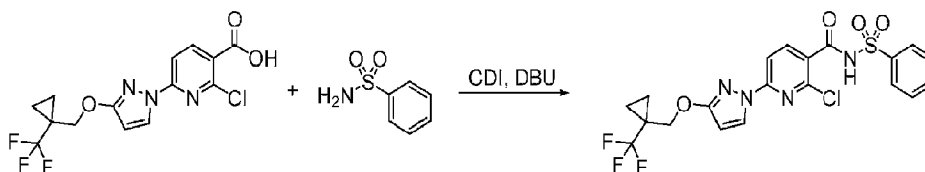
Un balon de 5000 mL cu 3 gâturi, cu fund rotund a fost dotat cu un agitator mecanic, o baie de răcire utilizată ca izolare secundară, o sondă de temperatură J-Kem, un condensator de reflux răcit cu apă, o pâlnie de adăugare și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu 3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazol (45 g, 0,2183 mol) și N,N-dimetilformamidă (540 mL, 12 mL/g) care au furnizat o soluție clară galben pal. S-a început agitarea și temperatura recipientului a fost înregistrată la 17°C. Vasul a fost apoi încărcat cu 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de terț-butil (54,16 g, 0,2183 mol) adăugat ca solid într-o porție. Soluția clară galben pal rezultată a fost apoi tratată cu carbonat de potasiu (39,22 g, 0,2838 mol) adăugat ca solid într-o porție urmat de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (3,67 g, 0,03274 mol) adăugat ca solid într-o porție. Suspensia galben pal rezultată a fost lăsată să se agite la temperatura camerei timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 10°C cu o baie cu gheață zdrobită/apă răcită. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu apă (540 mL) adăugată în picătură peste 45 minute care a condus la o suspensie groasă și la o exotermă la 15°C. Suspensia rezultată a continuat să fie agitată la 15°C timp de 30 minute și apoi a fost filtrată printr-o pâlnie Buchner fritată de sticlă. Turta de filtru a fost spălată deplasat cu apă (2 × 500 mL) și apoi trasă în Buchner timp de 2 ore. Materialul a fost apoi lăsat la aer uscat peste noapte pentru a furniza (73 g, 0,175 mol, 80%) un solid granular alb ca 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de terț-butil. ESI-MS m/z calc. 361,0441, găsit 361,9 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,27 minute.

Etapă D: Acid 2-CMor0-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



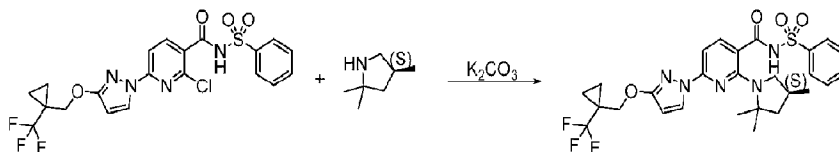
Un balon de 1000 mL cu 3 gâturi, cu fund rotund a fost dotat cu un agitator mecanic, o manta de încălzire, o sondă/controlor de temperatură J-Kem, o pâlnie de adăugare, un condensator de reflux răcit cu apă și o admisie/evacuare de azit. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de terț-butil (70 g, 0,1675 mol) și 2-propanol (350 mL) care au furnizat o suspensie albicioasă. S-a început agitarea și temperatura recipientului a fost înregistrată la 19°C. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu 6 M HCl apos (139,6 mL, 0,8375 mol) care a fost adăugat în picătură peste 10 minute, conducând la o exotermă la 30°C. Suspensia rezultată a fost apoi încălzită la reflux (temperatura recipientului ~82°C). După încălzire suspensia se transformă într-o soluție clară galben pal (temperatura recipientului ~75°C în acest punct). După agitare la reflux timp de ~30 minute un solid a început să se precipite. S-a continuat agitarea suspensiei la reflux timp de încă 30 minute suplimentare moment în care s-a adăugat apă (210 mL) în picătură peste 15 minute. Căldura a fost apoi îndepărtată și s-a continuat agitarea suspensiei și a fost lăsată să se răcească încet la temperatura camerei. Materialul a fost colectat prin filtrare în vid într-o pâlnie Bucher fritată de sticlă și turta de filtru a fost spălată deplasat cu 1:1 apă/2-propanol (100 mL) urmată de apă (2 × 100 mL) și apoi trasă în Buchner timp de 30 minute. Materialul a fost uscat mai departe într-un cuptor cu vid la 45°C timp de 24 ore pentru a furniza acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (56 g, 0,155 mol, 92%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,64 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 1,16 — 1,07 (m, 4H). ESI-MS *m/z* calc. 361,0441, găsit 361,9 (M+1)⁺; Timp de retenție: 3,23 minute

Etapă E: N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (150 mg, 0,4144 mmol) a fost dizolvat în THF (2,000 mL). S-a adăugat CDI (aproximativ 80,64 mg, 0,4973 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore. S-a adăugat benzensulfonamidă (aproximativ 84,68 mg, 0,5387 mmol) urmată de DBU (aproximativ 126,2 mg, 124,0 μL, 0,8288 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la temperatura camerei timp de alte 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat la jumătate din volum, diluat cu diclorometan și injectat direct pe o coloană cu gel de siliciu de 12 grame și supus la un gradient de 0-10% metanol în diclorometan; produsul a eluat la 10%. Frațiunile conținând produsul dorit au fost combinate și concentrate. S-a obținut N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (168 mg, 81%) ca ulei clar incolor. ESI-MS *m/z* calc. 500,05328, găsit 501,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,92 minute (3 minut run).

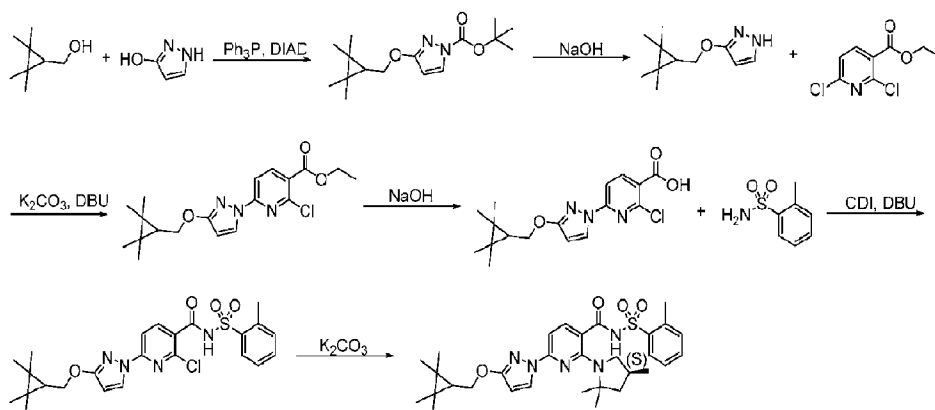
Etapă F: N-(Benzensulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



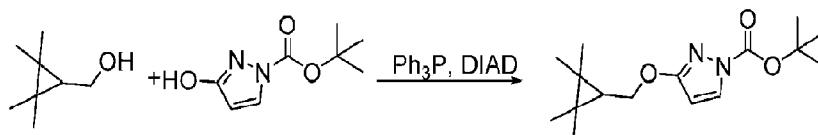
N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (168 mg, 0,3354 mmol) și (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (Sare clorhidrat) (aproximativ 150,6 mg, 1,006 mmol) au fost combinate și dizolvate în DMSO (0,5 mL). În final s-a adăugat carbonat de

potasiu măcinat (aproximativ 278,1 mg, 2,012 mmol), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la 130°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (50 mL) și spălat cu 1 M acid citric apos (2× 50 mL) și saramură (1× 50 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu: coloană cu gel de siliciu de 24 grame, 0-5% gradient MeOH/DCM; produsul a eluat la 2,5%. Frațiunile pure au fost combinate și concentrate sub presiune redusă, și azeotropate cu MeOH, pentru a furniza N-(benzensulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (74,9 mg, 39%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,51 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,05 - 7,95 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 8,3, 6,7 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 2H), 2,40 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,26 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,09 (dt, J = 12,3, 6,4 Hz, 1H), 1,82 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,36 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,15 - 1,04 (m, 4H), 0,64 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 577,1971, găsit 578,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,16 minute (3 minute rulare).

Exemplul sintetic 15: Sinteza Compusului 15: N-(o-Tolilsulfonil)-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il] piridin-3-carboxamidă

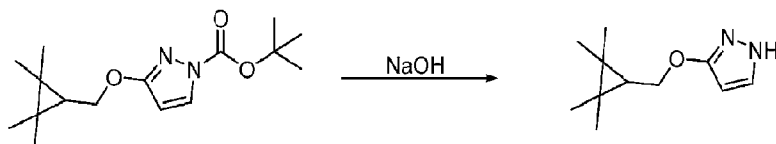


Etapa A: 3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-carboxilat de terț-butil



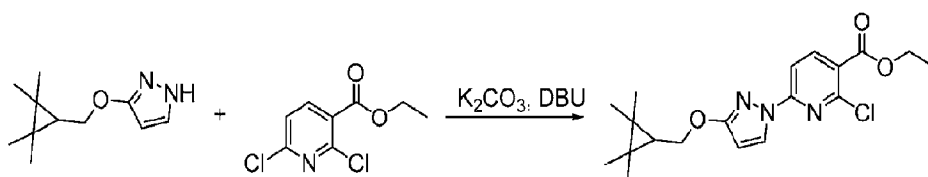
La o soluție degazată de Ph₃P (aproximativ 51,28 g, 195,5 mmol) în toluen (360,0 mL) sub azot gazos la 0°C s-a adăugat DIAD (diizopropilazodicarboxilat) (aproximativ 39,53 g, 37,86 mL, 195,5 mmol) în picătură. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 min rezultând o suspensie albă. La amestec s-a adăugat o soluție de (2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metanol (aproximativ 29,84 g of 70 %g/g, 162,9 mmol) și 3-hidroxi-pirazol-1-carboxilat de terț-butil (30 g, 162,9 mmol) în toluen (600,0 mL) în picătură la ~5°C în 2 ore. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și agitat timp de 18 ore. Amestecul a fost încălzit la 75°C pentru un total de 6 ore și apoi lăsat să se răcească la temperatura ambiantă. Suspensia a fost diluată cu heptan (900,0 mL) și agitată la temperatura ambiantă timp de 3 ore. Suspensia a fost filtrată peste celite și precipitatul spălat 3X cu 100 mL de heptan. Filtratul a fost concentrat în vid rezultând un ulei galben gros. Produsul brut a fost cromatografiat pe o coloană cu gel de siliciu de 750 grame încărcând cu diclorometan și eluând cu un gradient de 0-20% EtOAc/hexani. Frațiunile colectate conținând produsul au fost concentrate în vid rezultând un solid alburii. S-a obținut 3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-carboxilat de terț-butil (30,1 g, 63%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,82 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,12 (s, 6H), 1,04 (s, 6H), 0,70 (t, J = 7,8 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 294,19434, găsit 295,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,19 minute.

Etapa B: 3-[(2,2,3,3-Tetrametilciclopropil)metoxi]-1H-pirazol



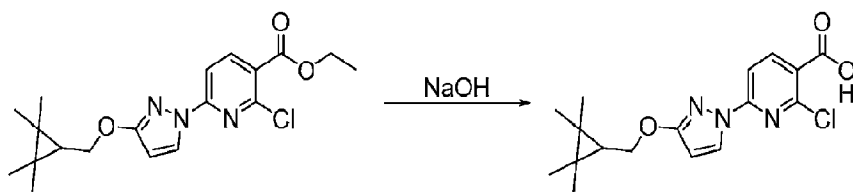
La o soluție de 3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-carboxilat de terț-butil (127 g, 431,4 mmol) în THF (317,5 mL) și alcool etilic (635,0 mL) s-a adăugat încet hidroxid de sodiu (aproximativ 431,4 mL de 2 M, 862,8 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Cea mai mare parte din solvent a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul apos a fost diluat cu apă (400 mL) și extras cu t-butil eter de metil (762,0 mL). Faza organică a fost spălată de două ori cu saramură (2 × 300 mL) și faza apoasă a fost extrasă înapoi o dată cu t-butil eter de metil (250 mL). Fazele organice combinate au fost uscate, filtrate și evaporate pentru a da 3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]-1H-pirazol (75 g, 89%) ca ulei vâcos. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,78 (s, 1H), 7,48 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,05 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 1,08 (s, 6H), 1,00 (s, 6H), 0,67 (t, J = 7,7 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 194,1419, găsit 195,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,43 minute.

Etapă C: 2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de etil



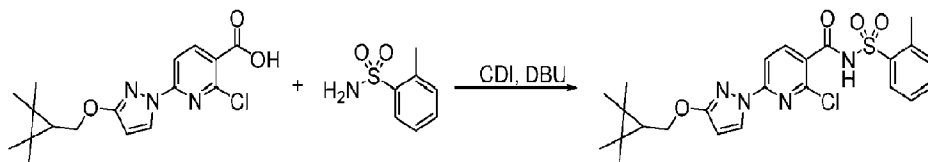
La 2,6-dicloropiridin-3-carboxilatul de etil (16,8 g, 76,35 mmol) și 3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]-1H-pirazol (aproximativ 14,83 g, 76,35 mmol) în DMF (201,6 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (aproximativ 13,72 g, 99,26 mmol) urmat de DABCO (aproximativ 1,284 g, 11,45 mmol). Suspensia a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Suspensia fină crem a fost diluată încet cu apă (201,6 mL), și suspensia groasă rezultată a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 30 minute cu un agitator situat la partea superioară. Precipitatul a fost colectat utilizând un mediu fritat și spălat de 3 ori cu 25 mL de apă. Solidul a fost uscat în aer timp de 30 minute, și apoi uscat în vid utilizând un azeotrop EtOAc. S-a obținut 2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de etil (28,8 g, 100%) ca un solid alburiu. ESI-MS m/z calc. 377,1506, găsit 378,37 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,47 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (dd, J = 2,9, 0,9 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 6,24 (dd, J = 2,9, 0,9 Hz, 1H), 4,34 (td, J = 7,5, 6,6 Hz, 2H), 4,28 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 1,34 (td, J = 7,1, 0,9 Hz, 3H), 1,11 (s, 6H), 1,05 (s, 6H), 0,75 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

Etapă D: Acid 2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



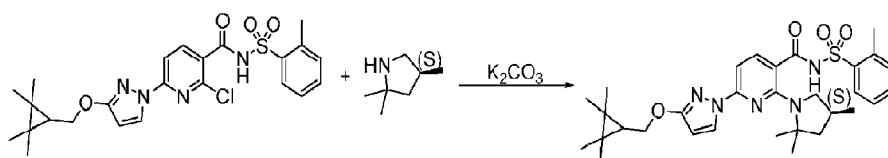
2-Cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de etil (146 g, 386,4 mmol) în THF (730,0 mL) și EtOH (292,0 mL) a fost tratat cu NaOH (aproximativ 772,8 mL de 1 M, 772,8 mmol) și soluția a fost agitată la temperatura camerei timp de 5 ore. Cea mai mare parte din solvent a fost îndepărtată sub presiune redusă, și soluția a fost acidulată prin adăugare de acid citric (aproximativ 148,5 g, 89,19 mL, 772,8 mmol) sub răcire cu gheață. Suspensia groasă formată (pH 2-3) a fost agitată în baia cu gheață timp de 1 oră, filtrată, spălată cu multă apă și uscată într-un cabinet de uscare sub vid la 45°C cu un azot roșu timp de două zile pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (128,2 g, 90%) ca un solid alburiu. ESI-MS m/z calc. 349,11932, găsit 350,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,11 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,64 (s, 1H), 8,69 - 8,22 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 1,08 (d, J = 24,9 Hz, 12H), 0,75 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

Etapă E: 2-Cloro-N-(o-tolilsulfonil)-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (150 mg, 0,429 mmol) și a fost dizolvat/suspendat în THF (2 mL), și s-a adăugat carbonil diimidazol (64,2 mg, 0,396 mmol). Suspensia a fost lăsată să se agite la temperatura camerei timp de 1,5 ore. S-a adăugat apoi 2-metilbenzensulfonamidă (73,4 mg, 0,429 mmol) urmată de DBU (59,2 μ L, 0,396 mmol). Soluția rezultată a fost apoi agitată timp de alte 1,5 ore. Volatilele au fost evaporate. Reziduul rămas a fost preluat în diclorometan (2 mL) și spălat cu 1 M acid citric apos (1 $\times$ 2 mL). Stratul organic a fost injectat pe o coloană cu gel de siliciu pentru cromatografie: coloană cu gel de siliciu de 12 grame, 0-10% gradient de MeOH/DCM. S-a obținut 2-cloro-N-(o-tolilsulfonil)-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (115 mg, 53%). ESI-MS m/z calc. 502,14417, găsit 503,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,25 minute.

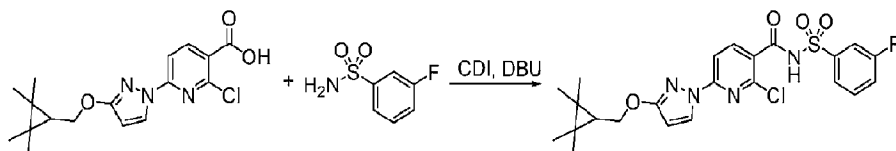
Etapă F: N-(o-Tolilsulfonil)-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



2-Cloro-N-metilsulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (115 mg, 0,229 mmol) și (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (Sare clorhidrat) (106 mg, 0,935 mmol) au fost combinate și dizolvate în DMSO (1 mL). În final s-a adăugat carbonat de potasiu măcinat (258 mg, 1,87 mmol). Amestecul de reacție a fost etanșat și încălzit peste noapte la 130°C. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (50 mL) și spălat cu acid citric apos (1 M, 2 $\times$ 50 mL) și saramură (1 $\times$ 50 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Produsul a fost izolat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu un gradient de 0-5% MeOH/DCM pe o coloană cu gel de siliciu de 12 grame. S-a obținut N-(o-Tolilsulfonil)-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (57,2 mg, 42%). ESI-MS m/z calc. 579,2879, găsit 580,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,52 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,62 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,16 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,82 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,35 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,10 (s, 6H), 1,04 (d, J = 1,1 Hz, 6H), 0,77 - 0,67 (m, 4H).

Exemplul sintetic 16: Sinteza Compusului 16: N-(3-Fluorofenil)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

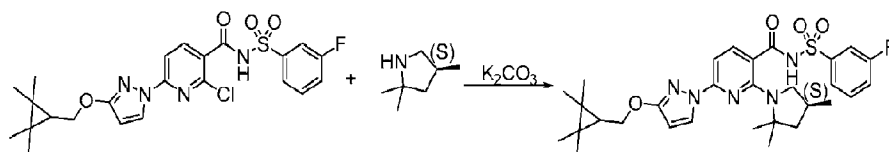
Etapă A: 2-Cloro-N-(3-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (150 mg, 0,429 mmol) a fost dizolvat/suspendat în THF (2 mL), și s-a adăugat carbonil diimidazol (64,2 mg, 0,396 mmol). Suspensia a fost lăsată să se agite la temperatura camerei timp de 1,5 ore. S-a adăugat apoi 3-fluorobenzensulfonamidă (75,1 mg, 0,429 mmol) urmată de DBU (59,2 μ L, 0,396 mmol). Soluția rezultată a fost apoi agitată timp de alte 1,5 ore. Volatilele au fost evaporate. Reziduul rămas a fost preluat în diclorometan (2 mL) și spălat cu 1 M acid citric apos (1 $\times$ 2 mL). Stratul organic a fost injectat pe o coloană cu gel de siliciu pentru a fi purificat prin cromatografie: coloană cu gel de siliciu de 12 grame, gradient de 0-10% MeOH/DCM. S-a obținut 2-cloro-N-(3-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-

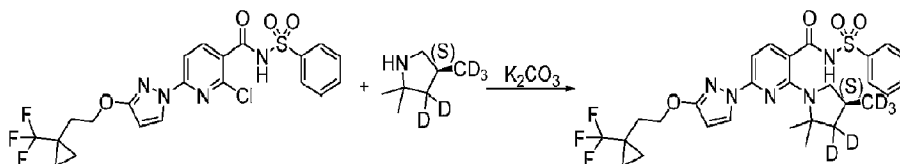
tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (150 mg, 70%). ESI-MS m/z calc. 506,11908, găsit 507,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,24 minute.

Etapă B: N-(3-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi] pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



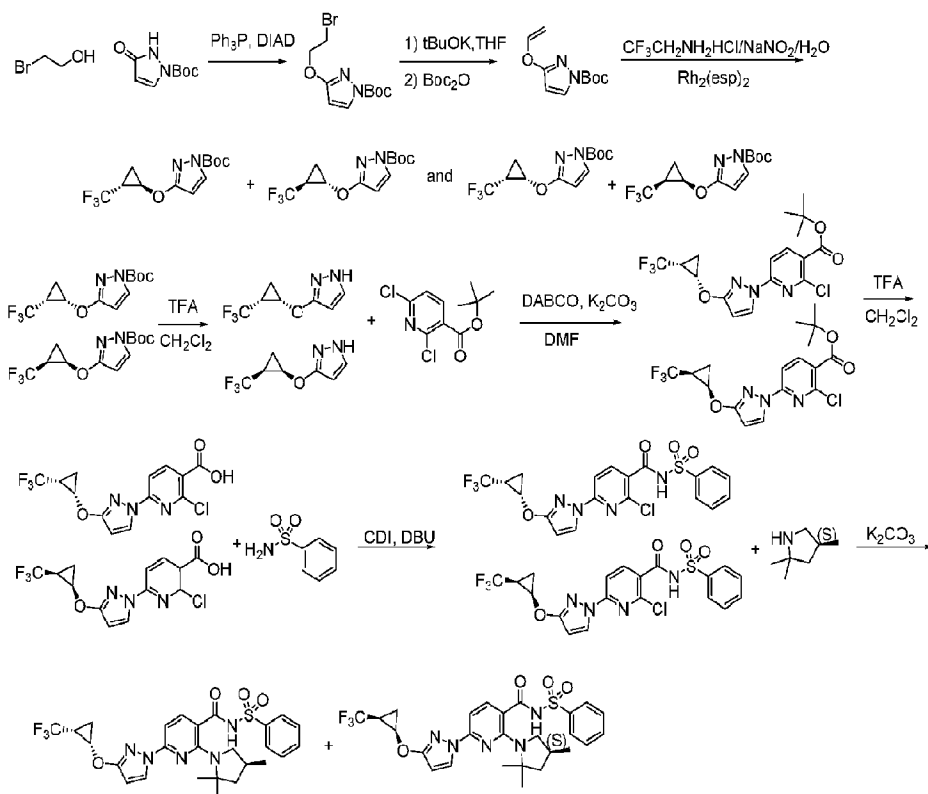
2-Cloro-N-(3-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (158 mg, 0,312 mmol), și (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (Sare clorhidrat) (105,9 mg, 0,935 mmol) au fost combinate și dizolvate în DMSO (1 mL). În final s-a adăugat carbonat de potasiu măcinat (258 mg, 1,87 mmol). Amestecul de reacție a fost etanșat și încălzit peste noapte la 130°C. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (50 mL) și spălat cu acid citric apos (1 M, 2 × 50 mL) și saramură (1 × 50 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Produsul a fost izolat prin cromatografie pe coloană eluând cu un gradient de 0-5% MeOH/DCM pe o coloană cu gel de siliciu de 12 grame. S-a obținut N-(3-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (28,4 mg, 16%). ESI-MS m/z calc. 583,2629, găsit 584,6 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,46 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,61 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 2H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,63 (td, J = 8,6, 2,6, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 2,13 (td, J = 11,8, 6,0 Hz, 1H), 1,84 (dd, J = 11,8, 5,5 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,39 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,10 (s, 6H), 1,04 (s, 6H), 0,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 0,70 (t, J = 6,6 Hz, 3H).

Exemplul sintetic 17: Sinteza Compusului 17: N-(Benzensulfonil)-2-[(4S)-3,3-dideuterio-2,2-dimetil-4-(trideuteriometil)pirolidin-1-il]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



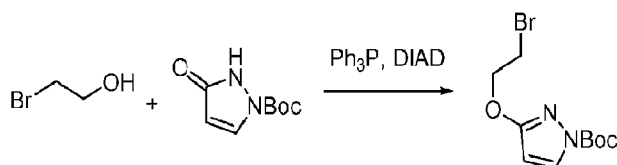
N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (2 g, 3,884 mmol) a fost dizolvată în NMP (10,00 mL) și 1,2-dietoxietan (2,000 mL). S-au adăugat carbonat de potasiu (aproximativ 2,684 g, 19,42 mmol) și (4S)-3,3-dideuterio-2,2-dimetil-4-(trideuteriometil)pirolidină (Sare clorhidrat) (aproximativ 1,502 g, 9,710 mmol), și suspensia rezultată a fost încălzită până la 130°C și agitată peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit și turnat în gheață agitată rapid (60,00 mL) și acid acetic (aproximativ 3,499 g, 3,313 mL, 58,26 mmol). După agitare timp de 20 minute pentru a forma un solid curgător destul de uniform, solidele au fost separate prin filtrare și spălate cu apă. Turta a fost dizolvată în diclorometan, și aposul rezultat forțat să iasă a fost separat. Stratul de diclorometan a fost spălat cu apă de două ori și saramură și uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. S-a adăugat etanol (20 mL), și soluția a fost concentrată la câțiva mililitri. S-a adăugat foarte încet apă în picătură. Suspensia care s-a format a fost încălzită la o suspensie subțire și lăsată să se răcească peste 30 minute. Solidele cristaline au fost filtrate și spălate cu o cantitate mică de etanol pentru a da N-(benzensulfonil)-2-[(4S)-3,3-dideuterio-2,2-dimetil-4-(trideuteriometil)pirolidin-1-il]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (600 mg, 26%). ESI-MS m/z calc. 596,24, găsit 597,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,29 minute.

Exemplul sintetic 18: Sinteza Compusului 18: N-(Benzensulfonil)-6-[3-[(cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



Etapa A: 3-(2-bromoetoxi)-1H-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil

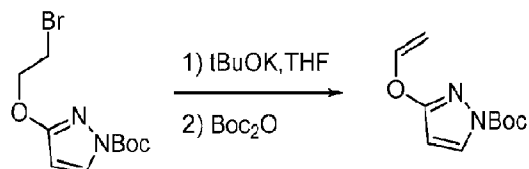
5



La o soluție de 2-bromoetanol (1,69 g, 13,53 mmol), *terț*-butil-2,3-dihidro-3-oxopirazol-1-carboxilat (2,08 g, 11,28 mmol) și trifenilfosfină (3,55 g, 13,53 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (45 mL) la 0°C s-a adăugat în picătură azodicarboxilat de diizopropil (2,74 g, 13,53 mmol). După ce adăugarea a fost completă, soluția de reacție a fost agitată la 0°C timp de 1 oră, apoi încălzită la temperatura camerei și agitată timp de 2 ore suplimentare. S-a adăugat eter (400 mL). Soluția organică a fost spălată cu soluție saturată de carbonat de sodiu apoasă (80 mL), saramură (50 mL), apoi uscată pe sulfat de magneziu, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul obținut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând o metodă cu gradient de hexani-acetat de etil (0 până la 15% acetat de etil) pentru a da 3-(2-bromoetoxi)-1H-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (2,56 g, 78%) ca solid alb. ^1H RMN (250MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,85 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,63 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,68 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,64 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 292,0 găsit 292,9 ($\text{M}+1$)⁺. Timp de retenție: 4,91 minute.

Etapa B: 3-(viniloxi)-1H-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil

20

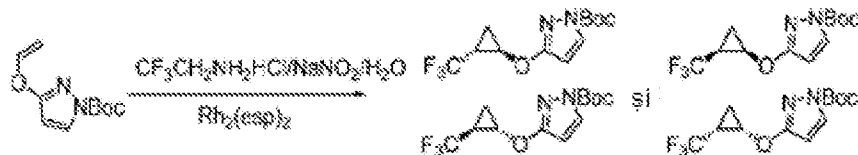


La soluție de 3-(2-bromoetoxi)-1H-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (2,52 g, 8,66 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (90 mL) s-a adăugat *terț*-butoxid de potasiu (1,46 g, 13,0 mmol). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore, apoi s-a adăugat di-*terț*-butil dicarbonat (5,67 g, 26,0 mmol) și s-a agitată timp de încă o altă oră. S-a adăugat dietil eter (400 mL). Straturile organice au fost spălate cu apă (50 mL), saramură (2 × 50mL), uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul obținut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând o metodă cu gradient de hexani-acetat

25

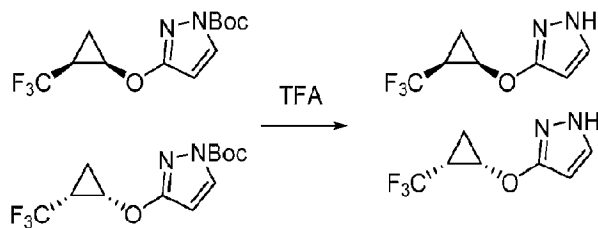
de etil (0 până la 10% acetat de etil) pentru a da 3-(viniloxi)-1*H*-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (1,10 g, 60%) ca ulei incolor. ¹H RMN (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,89 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 6, 13,5 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,88 (dd, *J* = 1,8, 13,5 Hz, 1H), 4,50 (dd, *J* = 1,8, 6,0 Hz, 1H), 1,62 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 210,1 găsit 211,0 (M+1)⁺. Timp de retenție: 4,74 minute.

5 **Etapa C: 3-(2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1*H*-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil**



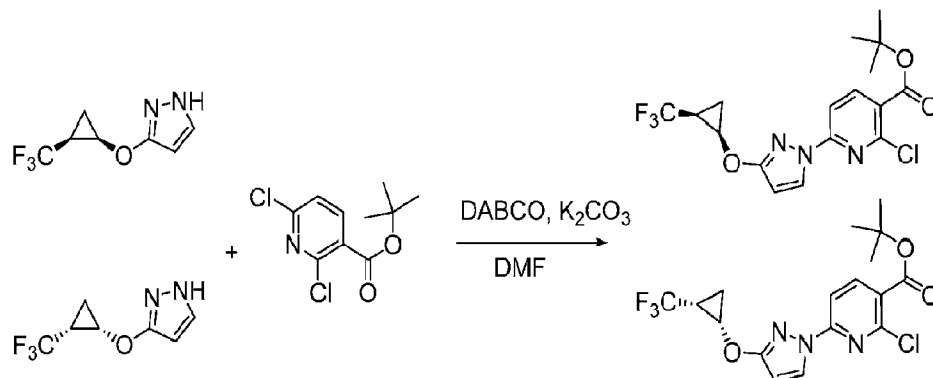
3-(viniloxi)-1*H*-pirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil (1,10 g, 5,23 mmol) într-un flacon în formă
 10 de pară (100 mL) s-a adăugat apă (20 mL) și s-a barbotat cu argon timp de 5 minute, apoi s-a adăugat
 acetat de sodiu (85,8 mg, 1,05 mmol) urmat de clorhidrat de 2,2,2-trifluoroetilamină (3,57 g, 26,17 mmol)
 și acid sulfuric concentrat (51,3 mg, 0,523 mmol). Soluția a fost barbotată cu argon timp de alte 5 minute
 înainte de a se adăuga bis[rodiu(acid α,α,α',α'-tetrametil-1,3-benzendipropionic)] (397 mg, 0,523 mmol).
 15 Soluția de reacție a fost ținută sub argon cu balon în timp ce soluția apoasă de nitrit de sodiu (2,17 g, 31,4
 mmol) în apă (12,8 mL) a fost adăugată printr-o pompă de seringă în 10 ore. După ce adăugarea a fost
 completă, soluția rezultată a fost agitată timp de încă 6 ore suplimentare. S-a adăugat dietil eter (300 mL)
 și stratul organic a fost separat. Apoi stratul organic a fost spălat cu saramură (30 mL), uscat pe sulfat de
 magneziu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul obținut a fost purificat prin cromatografie pe
 20 gel de siliciu utilizând metoda cu gradient de hexani - diclorometan (0 până la 100% diclorometan).
 Reziduul obținut a fost supus din nou la cromatografie pe gel de siliciu (hexani și acetat de etil, gradient
 de 0 până la 10% acetat de etil) pentru a da 3-(1,2-trans-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1*H*-pirazol-1-
 carboxilat de *terț*-butil și 3-(1,2-cis-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1*H*-pirazol-1-carboxilat de *terț*-
 butil. 3-(1,2-trans-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1*H*-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil: (366 mg, 24%);
 un solid alb. ¹H RMN (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,84 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,91 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,49
 25 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,56-1,25 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 292,1 găsit 293,1 (M+1)⁺. Timp
 de retenție: 5,22 minute. 3-(1,2-cis-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1*H*-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil:
 (314mg, 21%); un solid alb. ¹H RMN (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,90 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* =
 2,8 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,30 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 292,1 găsit
 293,1 (M+1)⁺. Timp de retenție: 5,48 minute.

30 **Etapa D: 3-(1,2-cis-2-(Trifluorometil)ciclopropoxi)-1*H*-pirazol**



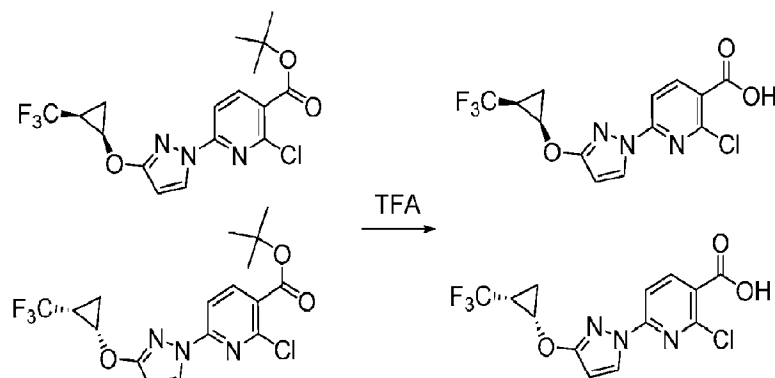
S-a adăugat acid trifluoroacetic (2,76 g, 24,3 mmol) la soluția de 3-(1,2-cis-2-
 35 (trifluorometil)ciclopropoxi)-1*H*-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (708 mg, 2,43 mmol) în diclorometan
 anhidru (24 mL). Soluția rezultată a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. S-a adăugat 1,2-
 dicloroetan (10 mL) la soluția de reacție. Toți solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă. Reziduul
 obținut a fost dizolvat în etil eter (150 mL), spălat cu soluție saturată apoasă de bicarbonat de sodiu (30
 mL). Soluția organică a fost uscată pe sulfat de magneziu, filtrată și concentrată sub presiune redusă
 40 pentru a da 3-(1,2-cis-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1*H*-pirazol brut (461 mg, 99%) ca ulei galben-marou.
 Produsul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără nici o purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc.
 192,1 găsit 193,0 (M+1)⁺. Timp de retenție: 3,26 minute.

Etapa E: 6-(3-(1,2-cis-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-2-cloropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil



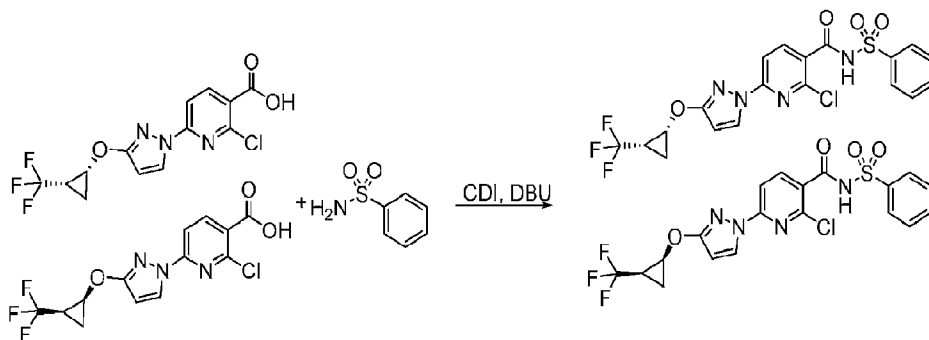
La soluția de 3-(1,2-cis-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1*H*-pirazol brut (461 mg, 2,43 mmol) în dimetilformamidă (8 mL) s-a adăugat 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de terț-butil (659 mg, 2,67 mmol), carbonat de potasiu (669 mg, 4,85 mmol) și 1,4-diazabiclo [2,2,2]octan (55 mg, 0,49 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 48 ore. Soluția de reacție a fost diluată cu eter (200 mL), spălată cu apă (4 × 20mL) și saramură (20 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduu obținut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând o metodă cu gradient de hexani — diclorometan (0 până la 100% diclorometan) pentru a da 6-(3-(1,2-cis-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-2-cloropiridin-3-carboxilat de terț-butil (731mg, 68%) ca solid alb. ¹H RMN (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,39 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,5Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 1,93(m, 1H), 1,62(s, 9H), 1,45-1,26(m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 403,1 găsit 404,1 (M+1)⁺. Timp de retenție: 7,29 minute.

Etapa F: Acid 6-(3-(1,2-cis-2-(Trifluorometil)ciclopropoxi)-]-1*H*-pirazol-1-il)-2-cloropiridin-3-carboxilic



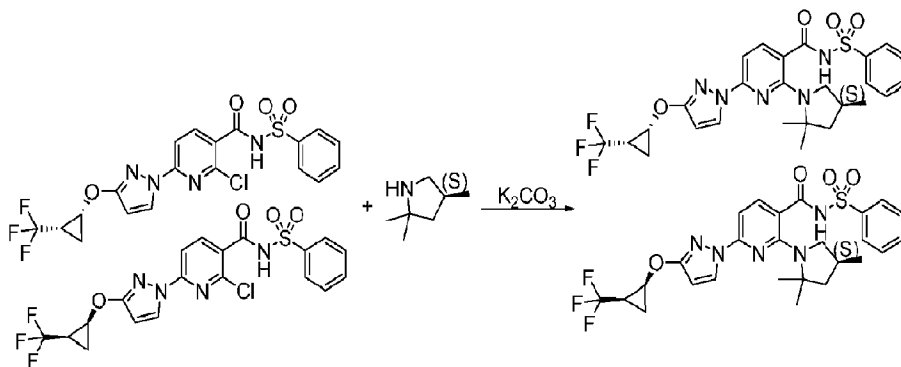
Acidul trifluoroacetic (2,03 g, 17,8 mmol) a fost adăugat la soluția de 6-(3-(1,2-cis-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-2-cloropiridin-3-carboxilat de terț-butil (718 mg, 1,78 mmol) în diclorometan anhidru (18 mL). Soluția rezultată a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. S-a adăugat 1,2-dicloroetan (10 mL) la soluția de reacție. Toți solventii au fost îndepărtați sub presiune redusă. La solidul brut obținut s-a adăugat 10% etil eter în hexani (25 mL) și s-a sonicat timp de 30 minute, s-a filtrat, s-a spălat cu 10% etil eter în hexani (10 mL), hexani (10 mL) și s-a uscat sub vid ridicat pentru a da acidul 6-(3-(1,2-cis-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-2-cloropiridin-3-carboxilic (517mg, 84%) ca solid alb. ¹H RMN (500MHz, DMSO) δ (ppm): 13,6 (bs, 1H), 8,47 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,32 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 347,0 găsit 347,9 (M+1)⁺. Timp de retenție: 5,20 minute.

Etapa G: N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[(cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



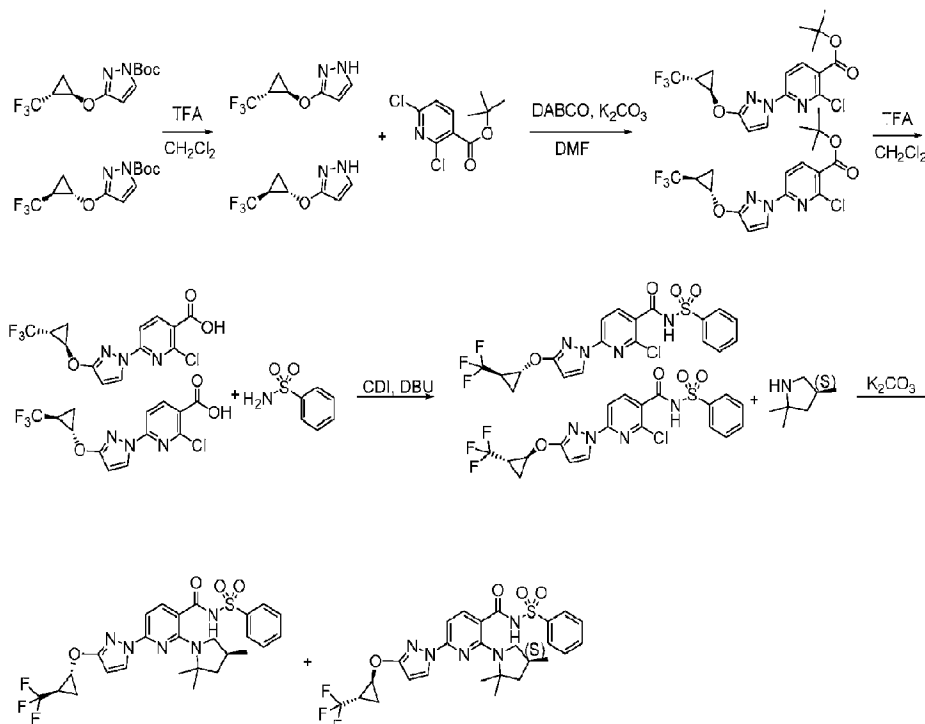
Acidul 6-(3-(1,2-Cis-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-il)-2-cloropiridin-3-carboxilic (125 mg, 0,360 mmol) a fost dizolvat în THF (1 mL). S-a adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (75,6 mg, 0,431 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a adăugat benzensulfonamidă (67,8 mg, 0,431 mmol) urmată de DBU (64,5 μ L, 0,431 mmol). Amestecul final de reacție a fost lăsat să se agite peste noapte la temperatura camerei. Volatilele au fost îndepărtate prin evaporare. Acestea au fost preluate în EtOAc (50 mL) și spălate cu soluție 1 M de acid citric apos (2×50 mL) și saramură (1×50 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. S-a obținut N-(benzensulfonyl)-2-cloro-6-[3-[(cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (201 mg). ESI-MS m/z calc. 486,03763, găsit 486,9 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,67 minute (1 minut rulare).

Etapă H; N-(Benzensulfonyl)-6-[3-[(cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



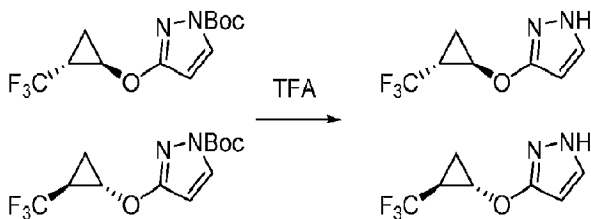
N-(benzensulfonyl)-2-cloro-6-[3-[(cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (175 mg, 0,3595 mmol) a fost dizolvată în DMSO (1 mL). S-a adăugat (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (Sare clorhidrat) (161 mg, 1,08 mmol) urmată de carbonat de potasiu (298 mg, 2,16 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la 130°C peste noapte. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (50 mL) și spălat cu acid citric apos (1 M, 2×50 mL) și saramură (1×50 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Produsul a fost izolat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu pe o coloană cu gel de siliciu de 12 grame eluând cu un gradient de 0-10% EtOAc/hexan. S-a obținut N-(benzensulfonyl)-6-[3-[(cis)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (114,3 mg, 56%). ESI-MS m/z calc. 563,1814, găsit 564,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,08 minute

Exemplul sintetic 19: Sinteza Compusului 19: N-(Benzensulfonyl)-6-[3-[(trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



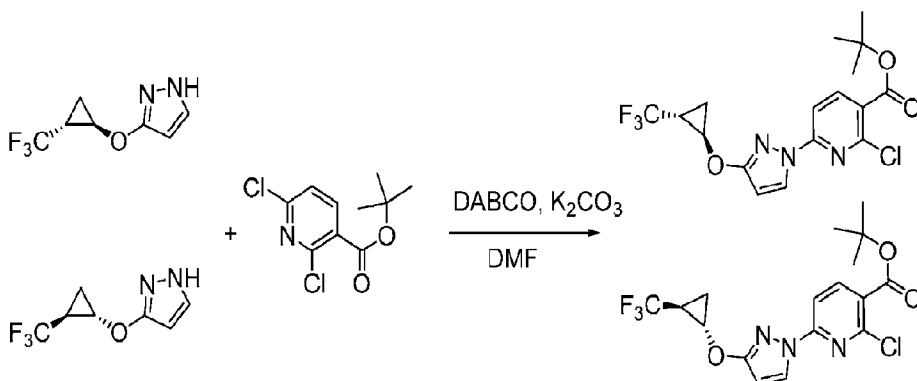
Etapă A: 3-(1,2-trans-2-(Trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol

5



S-a adăugat acid trifluoroacetic (3,15 g, 27,64 mmol) la o soluție de 3-(1,2-trans-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (807 mg, 2,76 mmol) în diclorometan anhidru (28 mL). Soluția rezultată a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. S-a adăugat 1,2-dicloroetan (15 mL) la soluția de reacție. Toți solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă. Reziduul obținut a fost dizolvat în etil eter (200 mL), spălat cu soluție saturată apoasă de bicarbonat de sodiu (30 mL). Soluția organică a fost uscată pe sulfat de magneziu, filtrată și concentrată sub presiune redusă pentru a da 3-(1,2-trans-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H-pirazol brut (525mg, 99%) ca ulei galben-maro. Produsul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără nici o purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 192,1 găsit 193,0 (M+1)⁺. Timp de retenție: 2,97 minute.

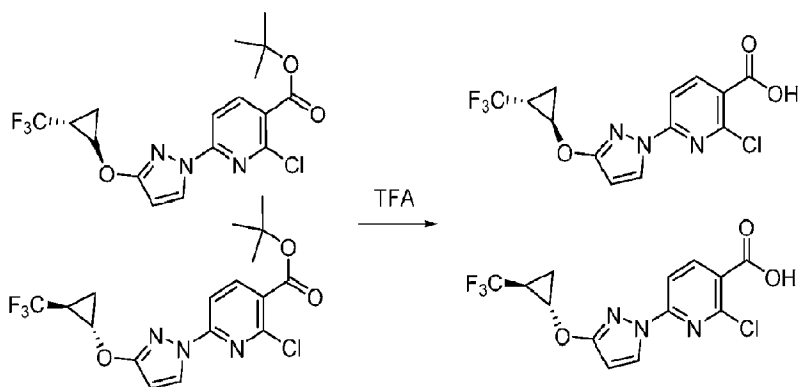
Etapă B: 6-(3-(1,2-trans-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1H pirazol-1-il)-2-cloropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil



20

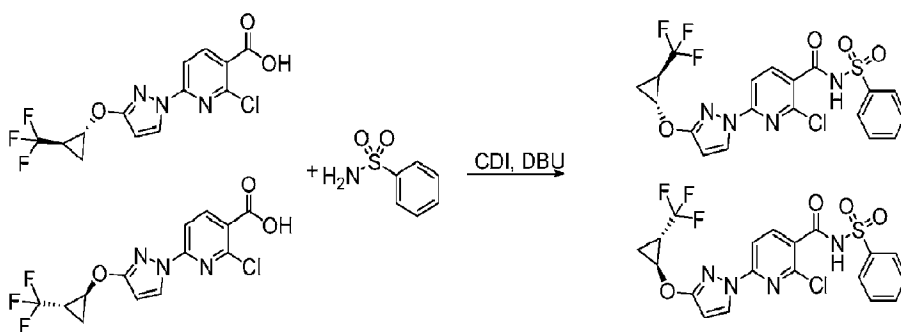
La soluție de 3-(1,2-trans-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1*H*-pirazol brut (525 mg, 2,76 mmol) în dimetilformamidă (9,2 mL) s-a adăugat 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil (751 mg, 3,04 mmol), carbonat de potasiu (763 mg, 5,53 mmol) și 1,4-diazabicyclo [2,2,2]octan (62 mg, 0,55 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 48 ore. Soluția de reacție a fost diluată cu eter (250 mL), spălată cu apă (4 × 20 mL) și saramură (20 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul obținut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând metoda cu gradient de hexani — diclorometan (0 până la 100% diclorometan) pentru a da 6-(3-(1,2-trans-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-2-cloropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil (314 mg, 21%) ca ulei incolor. ESI-MS *m/z* calc. 403,1 găsit 404,1 (M+1)⁺. Timp de retenție: 6,92 minute. ¹H RMN (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,38 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,44 (m, 1H), 1,31 (m, 1H).

Etapă C: acid 6-(3-(1,2-Trans-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-2-cloropiridin-3-carboxilic



S-a adăugat acid trifluoroacetic (2,39 g, 21,0 mmol) la o soluție de 6-(3-(1,2-trans-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-2-cloropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil (847 mg, 2,10 mmol) în diclorometan anhidru (21 mL). Soluția rezultată a fost agitată la temperatura camerei timp de 20 ore. S-a adăugat 1,2-dicloroetan (15 mL) la amestecul de reacție. Toți solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă. Solidul brut obținut a fost adăugat la 10% etil eter în hexani (30 mL) și sonicat timp de 30 minute, filtrat, spălat cu 10% etil eter în hexani (10 mL), hexani (10 mL) și uscat sub vid ridicat pentru a da acidul 6-(3-(1,2-trans-2-(trifluorometil)ciclopropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-2-cloropiridin-3-carboxilic (600 mg, 82%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 347,0 găsit 347,9 (M+1)⁺. Timp de retenție: 4,91 minute. ¹H RMN(500MHz, DMSO) δ (ppm): 8,46 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,34 (m, 1H).

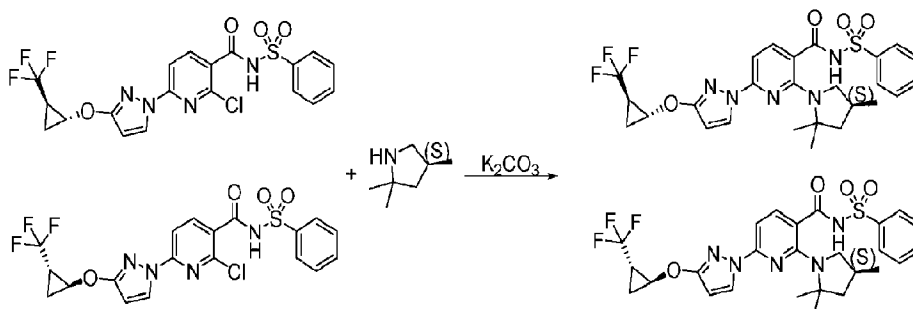
Etapă D: N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[(trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 6-(3-(1,2-trans-2-(Trifluorometil)ciclopropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-2-cloropiridin-3-carboxilic (125 mg, 0,360 mmol) a fost dizolvat în THF (1 mL). S-a adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (75,6 mg, 0,431 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a adăugat benzensulfonamidă (67,8 mg, 0,431 mmol) urmată de DBU (64,5 μL, 0,431 mmol). Amestecul final de reacție a fost lăsat să se agite peste noapte la temperatura camerei. Volatilele au fost îndepărtat prin evaporare. Acestea au fost preluate în EtOAc (50 mL) și spălate cu soluție apoasă 1 M de acid citric (2 × 50 mL) și saramură (1 × 50 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub

presiune redusă. S-a obținut N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[(trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (199 mg). ESI-MS m/z calc. 486,0, găsit 486,9 (M+1)+; Timp de retenție: 0,65 minute (1 minut rulare).

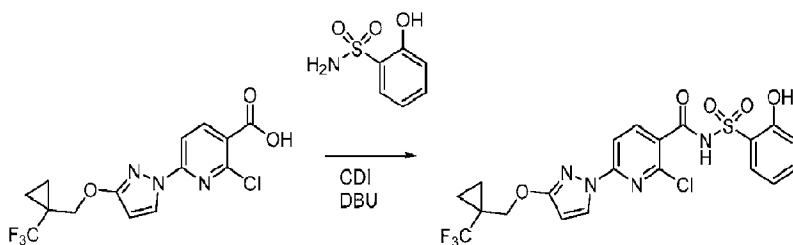
Etapă E: N-(Benzensulfonil)-6-[3-[(trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[(trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (175 mg, 0,3595 mmol) a fost dizolvată în DMSO (1 mL). S-a adăugat (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (Sare clorhidrat) (161 mg, 1,08 mmol) urmată de carbonat de potasiu (298 mg, 2,16 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la 130°C peste noapte. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (50 mL) și spălat cu acid citric apos (1 M, 2 × 50 mL) și saramură (1 × 50 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Produsul a fost izolat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu pe o coloană cu gel de siliciu de 12 grame eluând cu un gradient de 0-10% EtOAc/hexan. S-a obținut N-(benzensulfonil)-6-[3-[(trans)-2-(trifluorometil)ciclopropoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (115,7 mg, 57%). ESI-MS m/z calc. 563,1814, găsit 564,5 (M+1)+; Timp de retenție: 2,01 minute.

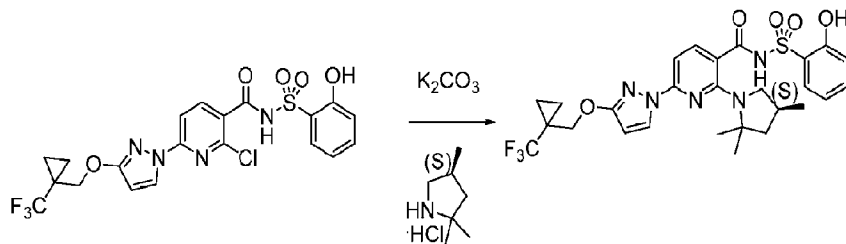
Exemplul sintetic 20: Sinteza Compusului 20: N-(2-Hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-(2-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



O soluție de acid 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (181 mg, 0,5 mmol) și carbonildiimidazol (aproximativ 97,3 mg, 0,60 mmol) în DMF (2,5 mL) a fost agitată timp de 30 minute. O soluție de 2-hidroxibenzensulfonamidă (aproximativ 113 mg, 0,65 mmol) și hexametildisilazidă de sodiu (aproximativ 600 μL de 1 M, 0,60 mmol) în DMF (2,5 mL) a fost agitată timp de 30 minute. Cele două soluții au fost combinate și agitate timp de 15 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost acidulat cu 10mL acid citric apos 1 M, și extras cu 10 mL acetat de etil. Extractele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de 0-5% de metanol în diclorometan pentru a da 2-cloro-N-(2-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (82 mg, 32%) ESI-MS m/z calc. 516,0, găsit 517,2 (M+1)+; Timp de retenție: 0,67 minute.

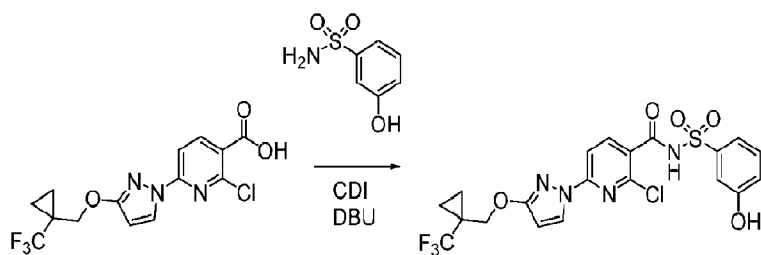
Etapă B: N-(2-Hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



2-Cloro-N-(2-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (82 mg, 0,16 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (Sare clorhidrat) (aproximativ 71 mg, 0,48 mmol), și carbonat de potasiu (aproximativ 132 mg, 0,95 mmol) au fost combinate în DMSO (793 μ L) și încălzite la 130°C timp de 15 ore. Reacția a fost filtrată și purificată utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C18 (2) (75 $\times$ 30 mm, 5 μ m dimensiunea particulei) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), și o rulare cu gradient dual de la 30-99% fază mobilă B peste 15,0 minute [fază mobilă A = H₂O (5 mM HCl); fază mobilă B = acetonitril; debit = 50 mL/min, și temperatura coloanei = 25°C] pentru a da N-(2-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (44 mg, 46%) ESI-MS m/z calc. 593,2, găsit 594,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,07 minute.

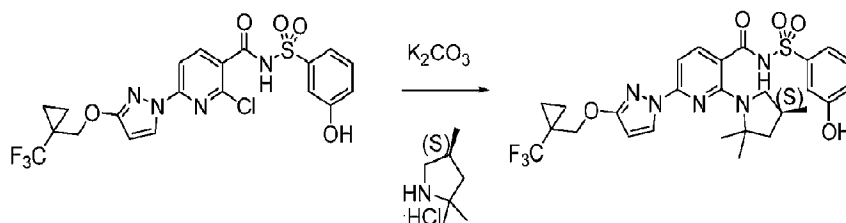
Exemplul sintetic 21: Sinteza Compusului 21: N-(3-Hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-(3-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (181 mg, 0,50 mmol) și carbonil diimidazolul (aproximativ 97 mg, 0,60 mmol) în DMF (2,5 mL) au fost agitate timp de 30 minute. 3-hidroxibenzensulfonamida (aproximativ 113 mg, 0,65 mmol) și NaH (aproximativ 24,0 mg de 60 %g/g, 0,60 mmol) în DMF (2,5 mL) au fost agitate timp de 30 minute. Cele două soluții au fost combinate și agitate timp de 4 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost acidulat cu 10mL de acid citric apos 1 M, și extras cu 10 mL acetat de etil. Extractele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de 0-8% de metanol în diclorometan pentru a da 2-cloro-N-(3-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (250 mg, 97%). ESI-MS m/z calc. 516,0482, găsit 517,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,67 minute.

Etapă B: N-(3-Hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi] pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

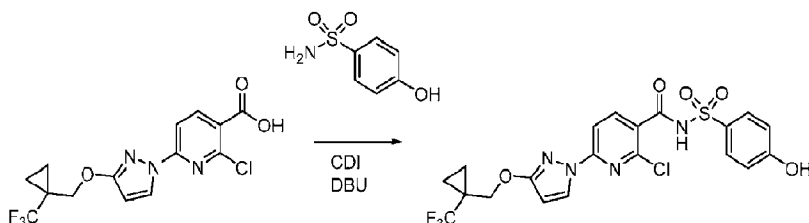


2-Cloro-N-(3-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (290 mg, 0,56 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (Sare clorhidrat) (aproximativ 252 mg, 1,68 mmol), și carbonatul de potasiu (aproximativ 465 mg, 3,37 mmol) în DMSO (2,80 mL) au fost încălzite la 130°C timp de 15 ore. Reacția a fost filtrată și purificată utilizând o metodă

HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C18 (2) (75 × 30 mm, 5 μm dimensiunea particulei) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), și o rulare cu gradient dual de la 30-99% fază mobilă B peste 15,0 minute [fază mobilă A = H₂O (5 mM HCl); fază mobilă B = acetonitril; debit = 50 mL/min, și temperatura coloanei = 25°C] pentru a da N-(3-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (37 mg, 11%) ESI-MS m/z calc. 593,2, găsit 594,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,98 minute.

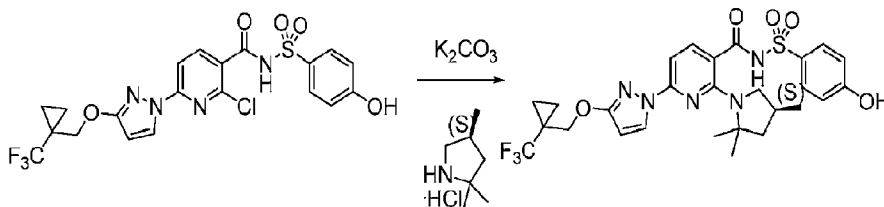
Exemplul sintetic 22: Sinteza Compusului 22: N-(4-Hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-(4-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (181 mg, 0,50 mmol) și carbonil diimidazolul (aproximativ 97 mg, 0,60 mmol) în DMF (2,5 mL) au fost agitate timp de 30 minute. 4-hidroxibenzensulfonamida (aproximativ 113 mg, 0,65 mmol) și NaH (aproximativ 24,0 mg de 60 %g/g, 0,60 mmol) în DMF (2,5 mL) au fost agitate timp de 30 minute. Cele două soluții au fost combinate și agitate timp de 4 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost acidulat cu 10mL de acid citric apos 1 M, și extras cu 10 mL acetat de etil. Extractele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de 0-8% de metanol în diclorometan pentru a da 2-cloro-N-(4-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (210 mg, 81%) ESI-MS m/z calc. 516,0, găsit 517,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,64 minute.

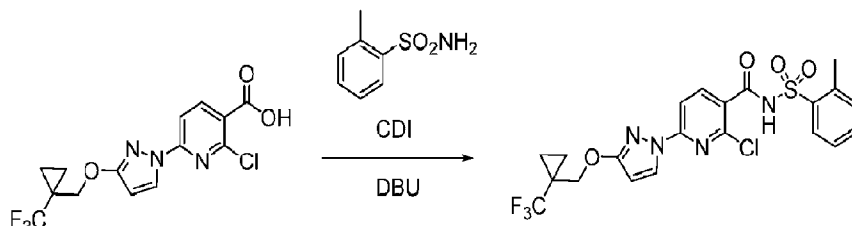
Etapă B: N-(4-Hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



2-Cloro-N-(4-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (220 mg, 0,42 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (Sare clorhidrat) (aproximativ 191 mg, 1,28 mmol), și carbonatul de potasiu (aproximativ 353 mg, 2,56 mmol) în DMSO (2,13 mL) au fost încălzite la 130°C timp de 15 ore. Reacția a fost filtrată și purificată utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C18 (2) (75 × 30 mm, 5 μm dimensiunea particulei) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), și o rulare cu gradient dual de la 30-99% fază mobilă B peste 15,0 minute [fază mobilă A = H₂O (5 mM HCl); fază mobilă B = acetonitril; debit = 50 mL/min, și temperatura coloanei = 25°C] pentru a da N-(4-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (48 mg, 19%) ESI-MS m/z calc. 593,2, găsit 594,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,98 minute.

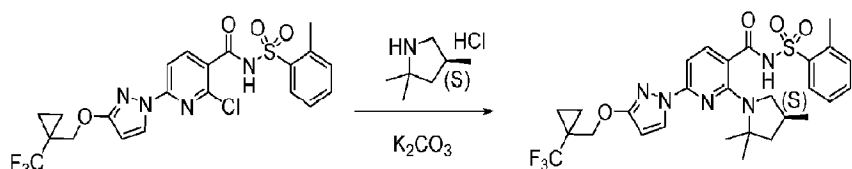
Exemplul sintetic 23: Sinteza Compusului 23: N-(o-Tolilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-(o-tolilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (200 mg, 0,5529 mmol) și CDI (aproximativ 107,6 mg, 0,6635 mmol) au fost combinate în THF (960 μ L) și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat 2-metilbenzensulfonamidă (aproximativ 123,1 mg, 0,7188 mmol) urmată de DBU (aproximativ 101,0 mg, 99,21 μ L, 0,6635 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 ore suplimentare la temperatura camerei. S-a adăugat o soluție de acid citric 1M (1 mL) și reacția a fost agitată timp de 20 min. Solidul rezultat a fost colectat prin filtrare în vid (spălare cu apă) și uscat sub vid pentru a da o pulbere albă, care a fost utilizată în etapa următoare fără purificare suplimentară. 2-cloro-N-(o-tolilsulfonyl)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (280 mg, 98%) ESI-MS m/z calc. 514,1, găsit 515,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,73 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ d 13,56 - 12,55 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,23 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,12 - 1,06 (m, 4H).

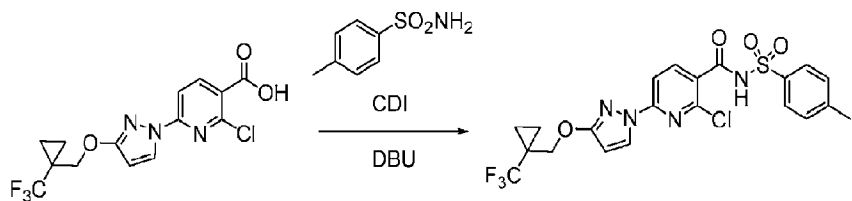
Etapă B: N-(o-Tolylsulfonyl)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



2-Cloro-N-(o-tolilsulfonyl)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxamida (114,7 mg, 0,2227 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (100 mg, 0,6682) și, K₂CO₃ (184,6 mg, 1,336 mmol) au fost combinate în DMSO (0,5 mL) într-un tub cu capac înfiletat și încălzite la 130°C timp de 16 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu 20 mL de acetat de etil, și 10 mL apă și transferat la o pâlnie separatoare. S-au adăugat 15 mL de acid citric apos 1 M, și stratul organic a fost separat. Stratul apos a fost extras suplimentar de două ori cu 15 mL acetat de etil, și organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Materialul brut rezultat a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(o-tolilsulfonyl)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (101 mg, 77%). ESI-MS m/z calc. 591,21, găsit 592,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,22 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,74 (s, 1H), 8,38 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,33 - 8,22 (m, 2H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 2H), 3,36 - 3,29 (m, 3H), 2,40 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,27 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,11 (tt, J = 12,1, 6,3 Hz, 1H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 1,53 (d, J = 9,8 Hz, 6H), 1,39 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,09 (dt, J = 6,7, 2,2 Hz, 4H), 0,68 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

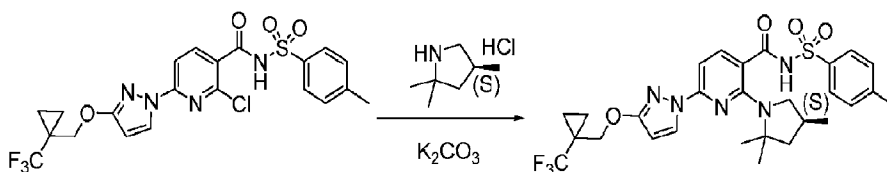
Exemplul sintetic 24: Sinteza Compusului 24: N-(p-Tolilsulfonyl)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il] piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-(p-tolilsulfonyl)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (200 mg, 0,5529 mmol) și CDI (aproximativ 107,6 mg, 0,6635 mmol) au fost combinate în THF (1,200 mL) și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat 4-metilbenzensulfonamidă (aproximativ 123,1 mg, 0,7188 mmol) urmată de DBU (aproximativ 101,0 mg, 99,21 μ L, 0,6635 mmol) și reacția a fost agitată timp de încă 16 ore suplimentare la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu acid citric apos 1M și apă, apoi extras 3x 20 mL acetat de etil. Organicile combinate au fost spălate cu 10 mL acid citric 1M, urmate de saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate, apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu 0-10% metanol/diclorometan pentru a da 2-cloro-N-(p-tolilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil) ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (262 mg, 92%) ESI-MS m/z calc. 514,0689, găsit 515,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,74 minute.

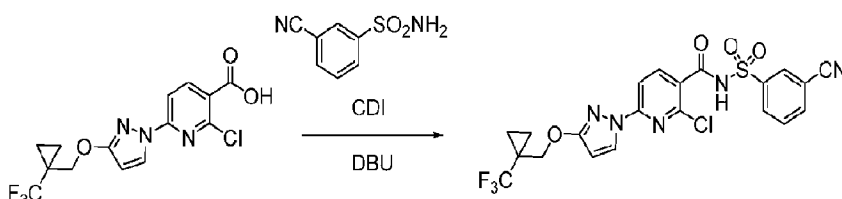
Etapă B: N-(p-tolilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



2-cloro-N-(p-Tolilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (114,7 mg, 0,2227), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (Sare clorhidrat) (100 mg, 0,6682) și, K₂CO₃ (184,6 mg, 1,336 mmol) au fost combinate în DMSO (0,5 mL) într-un tub cu capac înfiletat și încălzite la 130°C timp de 16 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu 20 mL de acetat de etil, și 10 mL apă și transferat la o pâlnie separatoare. S-a adăugat 15 mL de acid citric apos 1M, și stratul organic a fost separat. Stratul apos a fost extras suplimentar de două ori cu 15 mL acetat de etil, și organicile combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Materialul brut rezultat a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(p-tolilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil) ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (65 mg, 49%). ESI-MS m/z calc. 591,21, găsit 592,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,25 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,74 (s, 1H), 8,38 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,33 - 8,22 (m, 2H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 2H), 3,36 - 3,29 (m, 3H), 2,40 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,27 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,11 (tt, J = 12,1, 6,3 Hz, 1H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 1,53 (d, J = 9,8 Hz, 6H), 1,39 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,09 (dt, J = 6,7, 2,2 Hz, 4H), 0,68 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

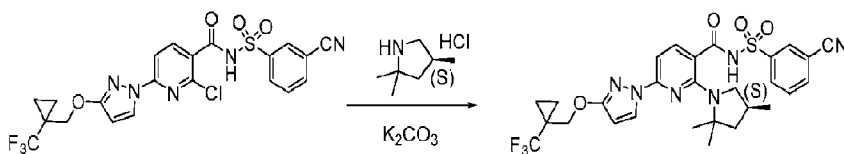
Exemplul sintetic 25: Sinteza Compusului 25: N-(3Cianofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-(3-cianofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (200 mg, 0,5529 mmol) și CDI (aproximativ 107,6 mg, 0,6635 mmol) au fost combinate în THF (1,200 mL) și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat 3-cianobenzensulfonamidă (aproximativ 131,0 mg, 0,7188 mmol) urmată de DBU (aproximativ 101,0 mg, 99,21 μ L, 0,6635 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 ore suplimentare la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu acid citric apos 1M și apă, și extras cu 3x 20 mL acetat de etil. Organicile combinate au fost spălate cu 10 mL de acid citric 1M, urmate de saramură, apoi uscate pe sulfat de sodiu și concentrate și utilizate în etapa următoare fără purificare suplimentară. 2-cloro-N-(3-cianofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxamidă (228 mg, 78%) ESI-MS m/z calc. 525,0485, găsit 526,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,7 minute.

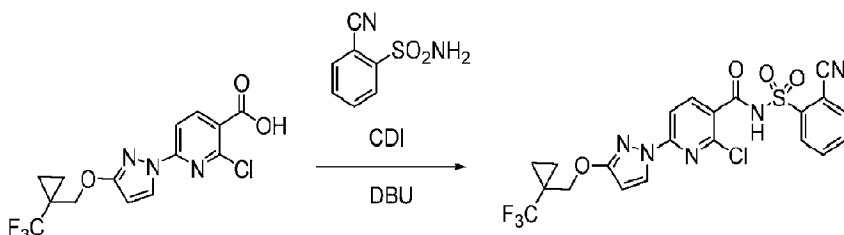
Etapă B: N-(3-cianofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi] pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



2-Cloro-N-(3-cianofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (117,1 mg, 0,2227), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (100 mg, 0,6682) și, K₂CO₃ (184,6 mg, 1,336 mmol) au fost combinate în DMSO (0,5 mL) într-un tub cu capac înfiletat și încălzite la 130°C timp de 16 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu 20 mL acetat de etil, și 10 mL apă și transferat la o pâlnie separatoare. S-au adăugat 15 mL de acid citric apos 1 M, și stratul organic a fost separat. Stratul apos a fost extras suplimentar de două ori cu 15 mL acetat de etil, și organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Materialul brut rezultat a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(3-cianofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă, (73 mg, 54%) ESI-MS m/z calc. 602,19, găsit 603,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,04 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,74 (s, 1H), 8,38 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,30 (ddd, J = 8,1, 1,9, 1,1 Hz, 1H), 8,24 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 2H), 2,40 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,27 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,11 (tt, J = 12,1, 6,3 Hz, 1H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 1,53 (d, J = 9,8 Hz, 6H), 1,39 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,09 (dt, J = 6,7, 2,2 Hz, 4H), 0,68 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

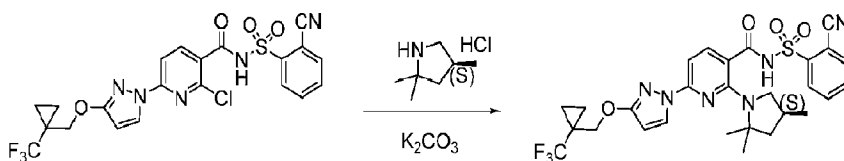
Exemplul sintetic 26: Sinteza Compusului 26: N-(2-Cianofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-(2-cianofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (200 mg, 0,5529 mmol) și CDI (aproximativ 107,6 mg, 0,6635 mmol) au fost combinate în THF (1,200 mL) și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat 2-cianobenzenesulfonamidă (aproximativ 131,0 mg, 0,7188 mmol) urmată de DBU (aproximativ 101,0 mg, 99,21 μL, 0,6635 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 ore suplimentare la temperatura camerei. S-a adăugat o soluție de acid citric 1M (1 mL) și reacția a fost agitată timp de 20 minute. Precipitatul solid rezultat a fost colectat prin filtrare în vid (spălare cu apă) pentru a da un solid alb, care a fost uscat sub vid și utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară, 2-cloro-N-(2-cianofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (279 mg, 96%) ESI-MS m/z calc. 525,0485, găsit 526,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,69 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,23 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,46 - 8,39 (m, 1H), 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 1,11 (dt, J = 7,6, 2,2 Hz, 4H).

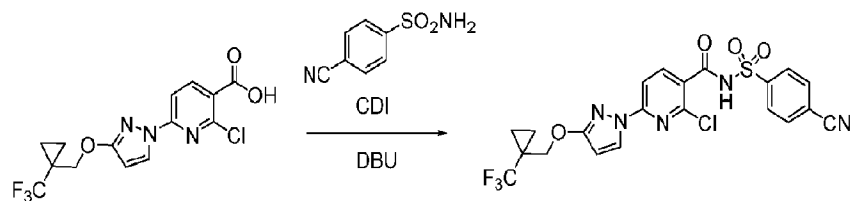
Etapă B: N-(2-Cianofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



2-Cloro-N-(2-cianofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (117,1 mg, 0,2227), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (100 mg, 0,6682) și, K₂CO₃ (184,6 mg, 1,336 mmol) au fost combinate în DMSO (0,5 mL) într-un tub cu capac înfiletat și încălzite la 130°C timp de 16 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu 20 mL acetat de etil, și 10 mL apă și transferat la o pâlnie separatoare. S-au adăugat 15 mL de soluție de acid citric apos 1 M, și stratul organic a fost separat. Stratul apos a fost extras suplimentar de două ori cu 15 mL acetat de etil, și organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Materialul brut rezultat a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(2-cianofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă, (41 mg, 31%) ESI-MS m/z calc. 602,19, găsit 603,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,12 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,17 - 8,11 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 2H), 3,07 - 2,91 (m, 2H), 2,32 (d, J = 19,0 Hz, 1H), 1,98 (q, J = 5,9, 5,5 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,57 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 1,13 - 1,06 (m, 4H), 1,02 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

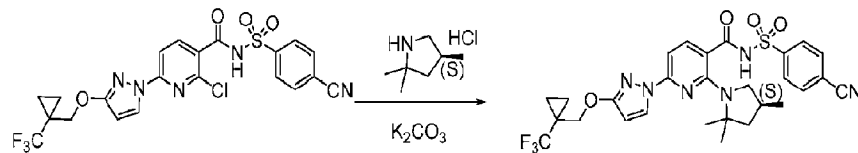
Exemplul sintetic 27: Sinteza Compusului 27: N-(4-Cianofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-(4-cianofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil) ciclopropil] metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (150 mg, 0,4147 mmol) și CDI (81 mg, 0,4995 mmol) au fost combinate în THF (900,0 μL) și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat 4-cianobenzensulfonamidă (98 mg, 0,5379 mmol) urmată de DBU (75 μL, 0,5015 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat DBU suplimentar (80 μL, 0,5350 mmol), și reacția a fost agitată timp de o oră suplimentară la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu 20 mL ai unei soluții de acid citric 1M și apă și extras cu 3x 20 mL acetat de etil. Organicele combinate au fost spălate cu 10 mL de acid citric 1M, urmate de saramură, apoi uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Materialul rezultat a fost purificat suplimentar prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de 0-10% de metanol în diclorometan, pentru a da un solid alb; 2-cloro-N-(4-cianofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (192 mg, 88%) ESI-MS m/z calc. 525,0485, găsit 526,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,71 minute.

Etapă B: N-(4-Cianofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

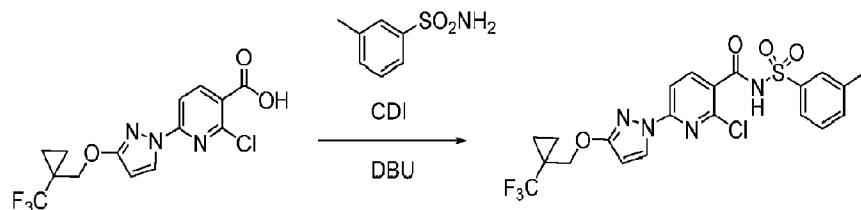


2-Cloro-N-(4-cianofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (117,1 mg, 0,2227), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (100 mg, 0,6682) și, K₂CO₃ (184,6 mg, 1,336 mmol) au fost combinate în DMSO (0,5 mL) într-un tub cu capac înfiletat și încălzite la 130°C timp de 16 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu 20 mL acetat de etil, și 10 mL apă și transferat la o pâlnie separatoare. S-a adăugat o soluție de 15 mL acid citric apos 1 M, și stratul organic a fost separat. Stratul apos a fost extras suplimentar de două ori cu 15 mL acetat de etil, și organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Materialul brut rezultat a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(4-cianofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă, (62 mg, 46%) ESI-MS m/z calc. 602,19, găsit 603,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,04 minute. ¹H RMN

(400 MHz, DMSO) δ 12,77 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 4H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,50 - 4,17 (m, 2H), 2,33 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,20 (dd, J = 10,2, 6,9 Hz, 1H), 2,11 (tt, J = 11,9, 6,4 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 11,8, 5,4 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 5,6 Hz, 6H), 1,37 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,13 - 1,05 (m, 4H), 0,66 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Exemplul sintetic 28: Sinteza Compusului 28: N-(m-Tolilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

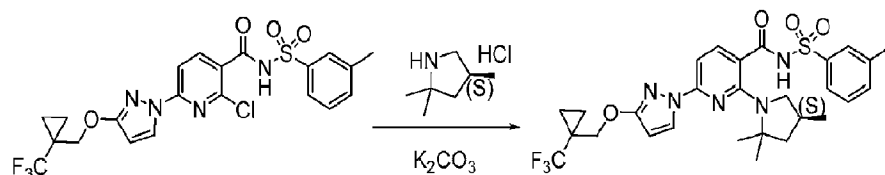
Etapă A: 2-Cloro-N-(m-tolilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxilpirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (200 mg, 0,5529 mmol) și CDI (aproximativ 107,6 mg, 0,6635 mmol) au fost combinate în THF (964,9 μ L) și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat 3-metilbenzensulfonamidă (aproximativ 123,1 mg, 0,7188 mmol) urmată de DBU (aproximativ 101,0 mg, 99,21 μ L, 0,6635 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 ore suplimentare la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu o soluție de acid citric apoasă 1M și apă, și extras cu 3x 20 mL acetat de etil. Organicele combinate au fost spălate cu 10 mL de acid citric 1M, urmat de saramură, uscate pe sulfat de sodiu, concentrate, și în final purificate prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol/diclorometan pentru a da un solid alb,

2-cloro-N-(m-tolilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (178 mg, 63%) ESI-MS m/z calc. 514,0689, găsit 515,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,74 minute.

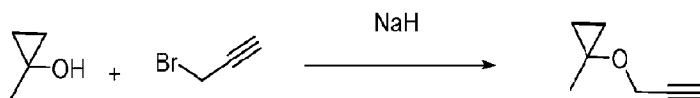
Etapă B: N-(m-Tolilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



2-Cloro-N-(m-tolilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (114,7 mg, 0,2227 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (100 mg, 0,6682) și, K₂CO₃ (184,6 mg, 1,336 mmol) au fost combinate în DMSO (0,5 mL) într-un tub cu capac înfiletat și încălzite la 130°C timp de 16 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu 20 mL acetat de etil, și 10 mL apă și transferat la o pâlnie separatoare. S-au adăugat 15 mL dintr-o soluție de acid citric apos 1M, și stratul organic a fost separat. Stratul apos a fost extras suplimentar de două ori cu 15 mL acetat de etil, și organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Materialul brut rezultat a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(m-tolilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil) ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă, (45 mg, 34%) ESI-MS m/z calc. 591,2, găsit 592,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,24 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,41 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,79 (tt, J = 6,0, 2,5 Hz, 3H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,48 - 4,24 (m, 2H), 2,46 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,11 (dt, J = 13,2, 6,5 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 11,8, 5,5 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 12,0 Hz, 6H), 1,38 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,09 (dd, J = 4,5, 3,2 Hz, 4H), 0,66 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

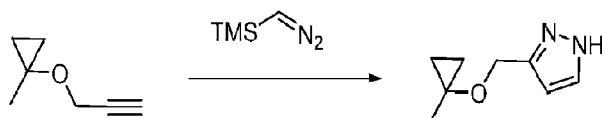
Exemplul sintetic 29: Sinteza Compusului 29: Sinteza de N-(Benzensulfonil)-6-[3-[(1-metilciclopropoxi)metil]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il] piridin-3-carboxamidă

Etapă A: (1-Metil-1-(prop-2-in-1-iloxi)ciclopropan



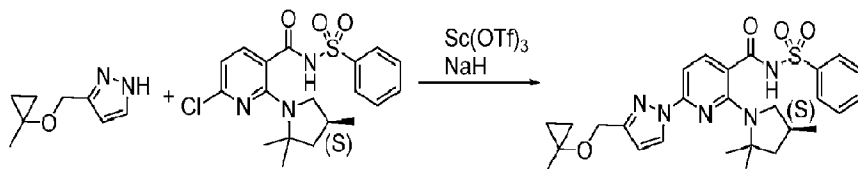
1-Metilciclopropan-1-ol (1,0 g, 13,9 mmol) a fost dizolvat în Et₂O (50 mL) și răcit la 0°C. S-a adăugat în porții NaH (50% în ulei, 0,67 g, 13,9 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 10 min la 0 °C înainte ca bromura de propargil (80% în toluen, 3,1 g, 20,9 mmol) să fie adăugată în picătură. Amestecul a fost agitat timp de 1 oră la 0°C. Deoarece reacția nu a continuat să se desfășoare, s-a adăugat DMF (20 mL). Amestecul a fost agitat timp de o oră suplimentară la 0° și stins cu NH₄Cl apoasă saturată. Amestecul a fost extras cu Et₂O (2×50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă de două ori și saramură, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate (la 40°C, 500 mbar) pentru a da (1-metil-1-(prop-2-in-1-iloxi)ciclopropan brut care a fost utilizat ca atare în etapa următoare. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): d 0,39 (m, 2H); 0,85 (m, 2H); 1,40 (s, 3H); 2,37 (s, 1H); 4,10 (s, 2H).

Etapă B: 3-((1-metilciclopropoxi)metil)-1H-pirazol



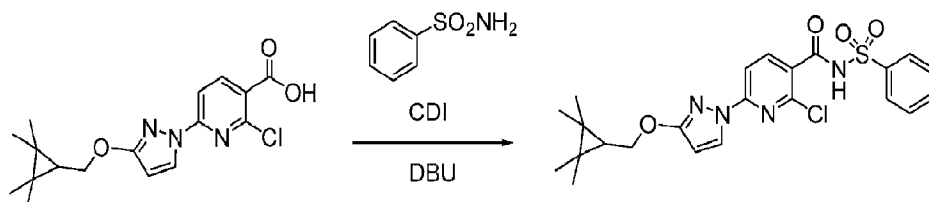
(1-metil-1-(prop-2-in-1-iloxi)ciclopropanul brut din câteva loturi (max 27,8 mmol, 3,0 g) a fost amestecat cu trimetilsilil diazometan (2,0 M în hexan, 10 mL, 20 mmol) și agitat într-o eprubetă etanșată la 115°C timp de 18 ore. Amestecul a fost răcit la 40°C și stins cu MeOH (20 mL) și concentrat. Cromatografia pe coloană (siliciu; heptani/EtOAc 2:1) a dat 3-((1-metilciclopropoxi)metil)-1H-pirazol ca ulei incolor (1,2 g, 28% în două etape). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): d 0,44 (m, 2H); 0,85 (m, 2H); 1,44 (s, 3H); 4,60 (s, 2H); 6,23 (s, 1H); 7,51 (s, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): d 13,4, 20,3, 58,4, 61,9, 103,9, 132,9 (un carbon cuaternar nu este prezentat).

Etapă C: N-(Benzensulfonil)-6-[3-[(1-metilciclopropoxi)metil]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



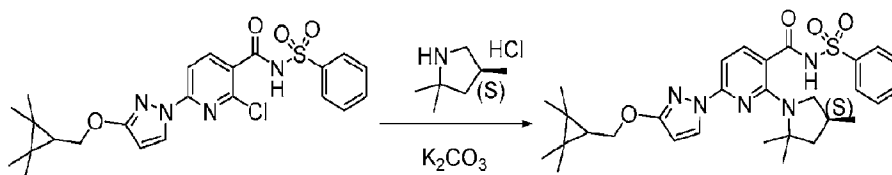
N-(Benzensulfonil)-6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (83 mg, 0,2035 mmol), 3-[(1-metilciclopropoxi)metil]-1H-pirazol (62 mg, 0,4074 mmol), și triflatul de scandiu (10 mg, 0,02032 mmol) au fost combinate în DMSO (1,660 mL). S-a adăugat NaH (41 mg de 60 %g/g, 1,025 mmol) și reacția a fost agitată timp de 15 minute înainte de a fi etanșată și încălzită la 160°C timp de 16 ore. Reacția a fost răcită și partiționată între acetat de etil și o soluție de acid citric 1M. Organicele au fost separate, spălate cu saramură, și uscate pe sulfat de sodiu. Organicele au fost apoi evaporate sub presiune redusă, și materialul brut a fost purificat prin HPLC preparativă (1-99 CH₃CN în apă cu 5 mM HCl), peste 30 minute. Fracțiuni conținând produsul au fost diluate cu apă și extrase cu acetat de etil pentru a da, după concentrație N-(benzensulfonil)-6-[3-[(1-metilciclopropoxi)metil]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (10 mg, 9%) ESI-MS m/z calc. 523,22534, găsit 524,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,04 minute.

Exemplul sintetic 30: Sinteza Compusului 30: N-(Benzensulfonil)-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il] piridin-3-carboxamidă
Etapă A: N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (200 mg, 0,5717 mmol) și CDI (111 mg, 0,6846 mmol) au fost combinate în THF (1,2 mL) și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat benzensulfonamidă (117 mg, 0,7443 mmol) urmată de DBU (102 μL, 0,6821 mmol) și reacția a fost agitată timp de 6 ore suplimentare la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu o soluție 1M de acid citric și apă, și extras cu 3 × 20 mL acetat de etil. Organicile combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate, apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de 0-10% metanol în diclorometan pentru a da o pulbere albă. N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (250 mg, 89%) ESI-MS m/z calc. 488,1285, găsit 489,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,81 minute.

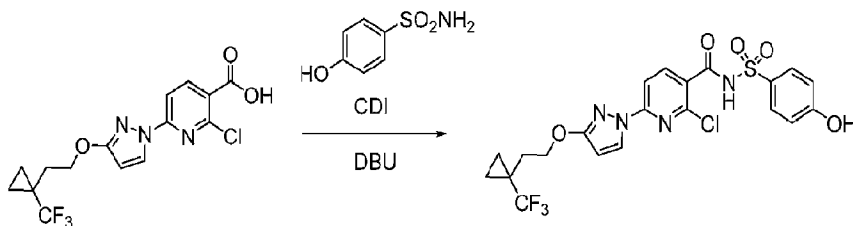
Etapă B: N-(Benzensulfonil)-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (115 mg, 0,2352 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (aproximativ 105,9 mg, 0,7077 mmol), și carbonatul de potasiu (aproximativ 195,6 mg, 1,415 mmol) au fost combinate în DMSO (575,0 μL) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, diluată cu 15 mL apă, 15 mL acid citric 1M, și 30 mL acetat de etil. Straturile apoase și organice au fost separate, și stratul apos a fost extras suplimentar de două ori cu 30 mL acetat de etil, organicile au fost combinate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Solidul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan, și apoi purificat suplimentar prin cromatografie pe siliciu utilizând 0-100% acetat de etil în diclorometan, pentru a da N-(benzensulfonil)-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (43 mg, 32%) ESI-MS m/z calc. 565,2723, găsit 566,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,43 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,47 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 10,2, 7,1 Hz, 1H), 2,17 - 2,03 (m, 1H), 1,82 (dd, J = 11,8, 5,5 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 9,4 Hz, 6H), 1,36 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,10 (s, 6H), 1,04 (s, 6H), 0,73 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 0,65 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Exemplul sintetic 31: Sinteza Compusului 31: N N-(4-Hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

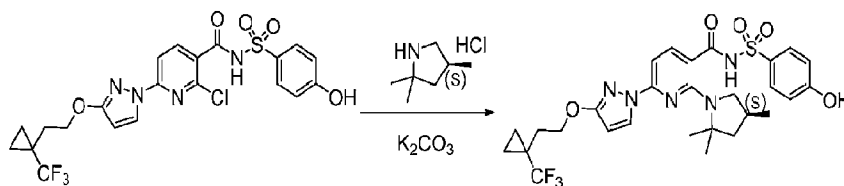
Etapă A: 2-Cloro-N-(4-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (100 mg, 0,2661 mmol) și CDI (aproximativ 51,38 mg, 0,3169 mmol) au fost combinate în THF (600,0 μL) și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat 4-hidroxibenzensulfonamidă (aproximativ 50,69 mg, 0,2927 mmol) urmată de DBU (aproximativ 53,45 μL, 0,3574 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 ore suplimentare la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu 10 mL acid citric 1M, și extras de 3 ori cu 10 mL de acetat de etil. Organicile combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate pentru a da un solid alb, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

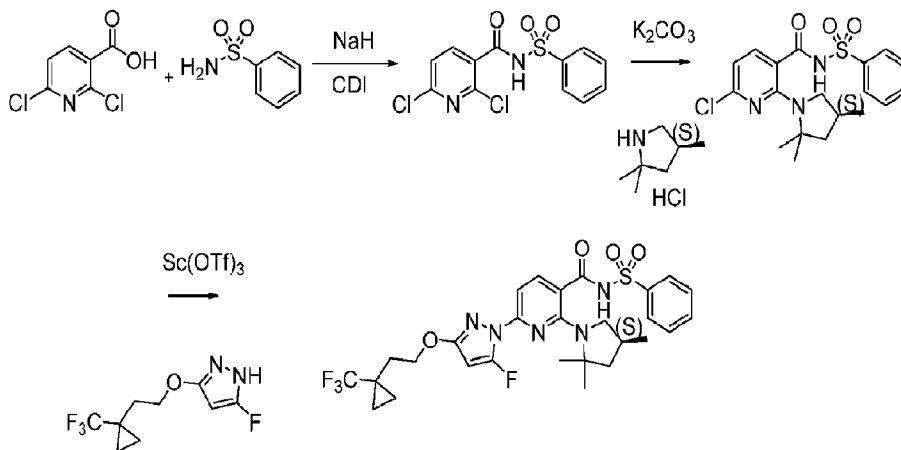
2-cloro-N-(4-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (128 mg, 91%) ESI-MS m/z calc. 530,06384, găsit 531,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,69 minute.

Etapa B: N-(4-Hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi] pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

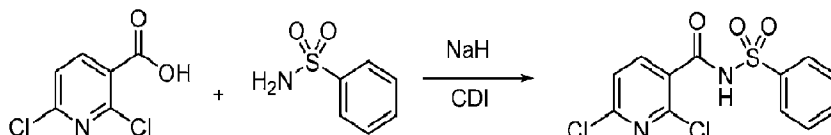


2-Cloro-N-(4-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (134 mg, 0,2524 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (113 mg, 0,7550 mmol), și carbonatul de potasiu (210 mg, 1,519 mmol) au fost combinate în dimetil sulfoxid (670,0 μ L) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, și s-a adăugat 1 mL de apă. După 15 minute de agitare, conținuturile fiolei au fost lăsate să se decanteze, porțiunea lichidă a fost îndepărtată cu pipeta și solidele rămase au fost dizolvate cu 20 mL acetat de etil. Organicele au fost spălate cu 15 mL acid citric 1M. Straturile apoase și organice au fost separate, și stratul apos a fost extras suplimentar de două ori cu 15 mL acetat de etil. Organicele au fost combinate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Solidul brut rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(4-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (43 mg, 28%) ESI-MS m/z calc. 607,20764, găsit 608,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,07 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,25 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 2,26 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,07 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,82 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,38 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,00 - 0,93 (m, 2H), 0,91 - 0,86 (m, 2H), 0,69 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Exemplul sintetic 32: Sinteza Compusului 32: N-(Benzensulfonil)-6-[5-fluoro-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropi]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



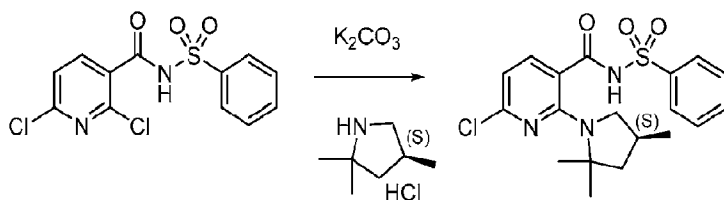
Etapa A: N-(benzensulfonil)-2,6-dicloro-piridin-3-carboxamidă



Un balon de 5000 mL, cu 3 găuri, cu fund rotund, a fost dotat cu un agitator mecanic, o baie de răcire, o sondă/controlor de temperatură J-Kem, un condensator de reflux răcit cu apă, o pâlnie de adăugare și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu 60 g% hidruură de sodiu în ulei mineral (26,04 g, 0,6510 mol). Vasul a fost apoi încărcat încet cu N,N-dimetilformamidă (200 mL). S-a început agitarea și temperatura recipientului a fost înregistrată la 19°C. Pâlnia de adăugare a fost apoi încărcată cu o soluție de benzensulfonamidă (102,3 g, 0,6510 mol) în N,N-dimetilformamidă (868 mL, ~8,5 mL/g, 0,75M), necesitând o încălzire ușoară pentru a obține o soluție omogenă. Soluția

galben pal clară rezultată de benzensulfonamidă a fost adăugată ulterior în picătură într-o oră la balonul cu fund rotund care a condus la o oarecare spumare ușoară și evoluție a gazului. După completarea adăugării, temperatura recipientului a fost înregistrată la 28°C. Vasul a fost apoi dotat cu o manta de încălzire și amestecul gri a fost încălzit la 60°C. Agitarea amestecului a continuat la 60°C timp de 1 oră, moment în care a părut că evoluția gazului s-a oprit. Agitarea amestecului a continuat în timp ce amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei. Între timp, un balon de 1000 mL, cu 3 gâturi, cu fund rotund, a fost dotat cu un agitator mecanic, o manta de încălzire, o sondă/controlor de temperatură J-Kem, un condensator de reflux cu apă răcită și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu acid 2,6-dicloropiridin-3-carboxilic (100 g, 0,5208 mol) și N,N-dimetilformamidă (500 mL, 5 ml/g) care au furnizat o soluție clară galben deschis. S-a început agitarea și temperatura recipientului a fost înregistrată la 17°C. Vasul a fost apoi încărcat cu carbonil diimidazol (84,45 g, 0,5208 mol) adăugat ca solid în porții peste 10 minute care au condus la spumarea ușoară și evoluția gazului, neobservând nici o exotermă. Agitarea soluției clare chihlimbariu deschis rezultate a continuat la temperatura camerei timp de 1 oră. Flaconul care a conținut sarea de sodiu benzensulfonamidă formată anterior în N,N-dimetilformamidă a fost tratat în picătură peste 45 minute cu soluția clară chihlimbarie (2,6-dicloropiridin-3-il)(1H-imidazol-1-il)metanonă intermediară. După completarea adăugării, vasul a fost dotat cu o manta de încălzire și amestecul a fost încălzit la 60°C și condițiile au fost menținute timp de 1 oră când analiza prin LC/MS a indicat finslizarea consumului intermediarului. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei și apoi a fost turnată în soluție de HCl 6M cu gheață rece (500 mL). Amestecul rezultat a fost diluat în plus cu apă (500 mL) și apoi transferat la o pâlnie separatoare și partiționat cu acetat de etil (1000 mL). Stratul organic a fost îndepărtat și aposul rezidual a fost extras cu acetat de etil (2 × 500 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție saturată de clorură de sodiu (3 × 500 mL), uscate pe sulfat de sodiu (300 g) și apoi filtrate printr-o pâlnie Buchner fritată de sticlă. Soluția clară galben pal a fost concentrată sub presiune redusă până la un volum de aproximativ 200 mL. Uleiul rezidual clar a fost diluat cu metil terț-butil eter (1000 mL) și apoi concentrat din nou sub presiune redusă, timp în care un solid a început să precipite. Volumul a fost redus până la aproximativ 200 mL. Suspensia rezultată a fost lăsată să stea la temperatura camerei timp de 30 minute și apoi filtrată printr-o pâlnie Buchner fritată de sticlă. Turta de filtru a fost spălată deplasat cu metil terț-butil eter (2 × 150 mL) și apoi trasă în pâlnia Buchner timp de 30 minute. Materialul a fost uscat mai departe într-un cuptor cu vid la 45°C timp de 2 ore pentru a furniza un solid alb (101 g, 0,305 mol, randament 58%) ca produs dorit, N-(benzensulfonil)-2,6-dicloro-piridin-3-carboxamidă. ESI-MS m/z calc. 329,96326, găsit 330,9 (M+ 1)+ ; Timp de retenție: 1,22 minute.

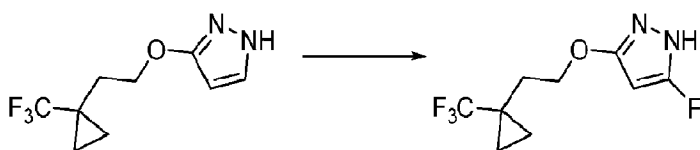
Etapa B: N-(benzensulfonil)-6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



Un flacon RB de 5000 mL cu 3 gâturi a fost dotat cu un agitator mecanic, o manta de încălzire, o sondă/controlor de temperatură J-Kem, un condensator de reflux cu apă răcită și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu N-(benzensulfonil)-2,6-dicloro-piridin-3-carboxamidă (100 g, 0,3020 mol), clorhidrat de (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (54,24 g, 0,3624 mol) și dimetil sulfoxid (500 mL, 5 mL/g) care au furnizat o soluție clară galben pal. S-a început agitarea și temperatura recipientului a fost înregistrată la 19°C. Vasul a fost apoi încărcat cu pulbere de carbonat de potasiu (167 g, 1,208 mol, 325 mesh) adăugată ca solid în porții peste 10 minute care au condus la unele evoluții minore ale gazului și spumare. Suspensia albicioasă rezultată a fost agitată la temperatura camerei timp de 10 minute și apoi încălzită la o temperatură a recipientului de 115°C și condițiile au fost menținute timp de 24 ore. Analiza prin LC/MS a indicat terminarea reacției și suspensia chihlimbarie a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei. Un flacon RB de 5000 mL cu 3 gâturi a fost dotat cu un agitator mecanic, o baie de răcire și o sondă de temperatură J-Kem. Vasul a fost încărcat cu HCl 2M (1057 mL, 2,114 mol) și s-a început agitarea la o rată viguroasă. Baia de răcire a fost încărcată cu gheață zdrobită/apă și temperatura recipientului a scăzut până la 0°C. Amestecul de reacție al suspensiei chihlimbarii a fost adăugat ulterior încet în porții în 30 minute care au condus la precipitarea unui solid și la o exotermă la 8°C. Notă: Spumare ușoară după adăugare. După completarea adăugării, suspensia rezultată a continuat să fie agitată la ~5°C timp de 1 oră și apoi colectată prin filtrare în vid într-o pâlnie Buchner fritată de sticlă. Turta de filtru a fost spălată deplasat cu apă (4 × 500 mL) și apoi trasă timp de 2 ore în pâlnia Buchner pentru a furniza un solid alb (150 g). Un flacon RB de 5000 mL cu 3 gâturi a fost

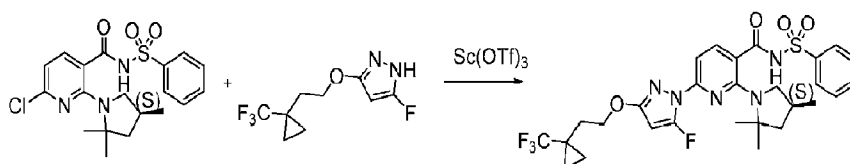
dotat cu un agitator mecanic, o manta de încălzire, o sondă/controlor de temperatură J-Kem, un condensator de reflux răcit cu apă și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu produsul izolat (150g) și 2-propanol (1050 ml, 7 ml/g) care au furnizat o suspensie galben pal. S-a început agitarea și temperatura recipientului a fost înregistrată la 19°C. Temperatura recipientului a fost crescută la reflux (~82°C) și condițiile au fost menținute timp de 10 minute care au condus la o soluție clară chihlimburiu pal. S-a continuat agitarea soluției și soluția a fost lăsată să se răcească încet la temperatura camerei, timp în care a început să se formeze un solid. S-a continuat agitarea suspensiei și vasul a fost dotat cu o baie de răcire care a fost încărcată cu gheață zdrobită/apă. Temperatura recipientului a fost scăzută până la 0°C și agitarea suspensiei groase a continuat la 0°C timp de 1 oră. Materialul a fost colectat prin filtrare în vid într-o pânză Buchner fritată de sticlă și turta de filtru a fost spălată deplasat cu 2-propanol (2 × 50 mL) cu gheață rece și apoi tras în Buchner timp de 30 minute. Materialul a fost uscat mai departe într-un cuptor cu vid la 45°C timp de 15 ore pentru a furniza un solid alb (100 g, 0,245 mol, randament 81%) ca produs, N-(benzensulfonil)-6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă ca solvat de 2-propanol cu 11 g% 2-propanol. ESI-MS m/z calc. 407,10703, găsit 408,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,9 minute.

Etapă C: 5-Fluoro-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol



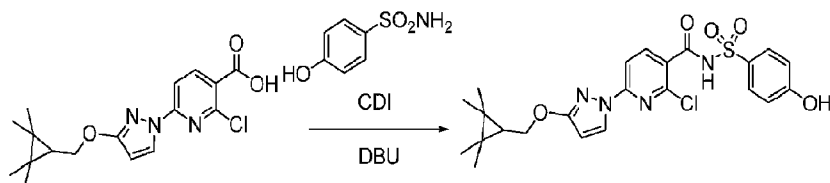
O soluție de 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol (0,68 g, 3,088 mmol) și 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diaziabicyclo[2,2,2]octan;ditetrafluoroborat (1,3 g, 3,7 mmol) în acetonitril (15 mL) a fost agitată la 50°C timp de 17 ore. Reacția a fost diluată cu apă și extrasă cu acetat de etil. Extractele combinate au fost spălate cu apă, uscate pe sulfat de sodiu, și evaporate. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu un gradient de 0-30% acetat de etil în hexani pentru a da produsul încă impur ca ulei maro care a fost purificat suplimentar utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C18 (2) (75 × 30 mm, 5 μm dimensiunea particulei) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), și o rulare cu gradient dual de la 1-99% fază mobilă B peste 15,0 minute (Fază mobilă A = H₂O (5 mM HCl). Fază mobilă B = CH₃CN, debit = 50 mL/min, și temperatura coloanei = 25°C) dând 5-fluoro-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol (90 mg) ca ulei arămiu. ESI-MS m/z calc. 238,07292, găsit 239,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,56 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,70 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,30 - 4,16 (m, 2H), 2,04 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 0,97 - 0,91 (m, 2H), 0,88 - 0,81 (m, 2H).

Etapă D: N-(benzensulfonil)-6-[5-fluoro-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



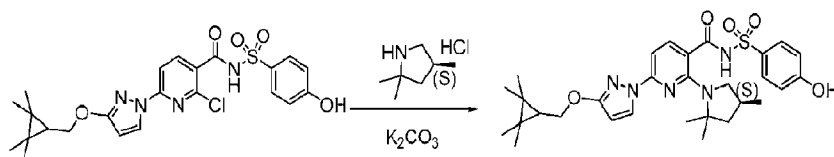
Un amestec de 5-fluoro-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol (87 mg, 0,3653 mmol), N-(benzensulfonil)-6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (79 mg, 0,19 mmol), triflat de scandiu (10 mg, 0,020 mmol) și hidrură de sodiu (38 mg de 60 %g/g, 0,95 mmol) în DMSO (0,92 mL) a fost agitat la 160°C timp de 15 ore. Reacția a fost filtrată și purificată utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C18 (2) (75 × 30 mm, 5 μm dimensiunea particulei) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), și o rulare cu gradient dual de la 50-99% fază mobilă B peste 15,0 minute (Fază mobilă A = H₂O (5 mM HCl). Fază mobilă B = CH₃CN. Debit = 50 mL/min, și temperatura coloanei = 25 °C) dând N-(benzensulfonil)-6-[5-fluoro-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (11 mg, 10%). ESI-MS m/z calc. 609,2033, găsit 610,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,3 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,53 (s, 1H), 8,26 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,2, 6,7 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,38 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,10 (q, J = 7,0 Hz, 3H), 1,82 (dd, J = 12,0, 5,5 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,36 (s, 1H), 0,96 (dd, J = 3,7, 2,4 Hz, 2H), 0,89 (dt, J = 3,7, 1,9 Hz, 2H), 0,64 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Exemplul sintetic 33: Sinteza Compusului 33: N-(4-Hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-2- [(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă
Etapă A: 2-Cloro-N-(4-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil) metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (150 mg, 0,4288 mmol) și CDI (83 mg, 0,5119 mmol) au fost combinate în THF (750 μ L) și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat 4-hidroxibenzensulfonamidă (86 mg, 0,4966 mmol) urmată de DBU (90 μ L, 0,6018 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 ore suplimentare la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu 10 mL de acid citric 1M, și extras cu 3x 10 mL acetat de etil. Organicele combinate au fost spălate cu apă, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate pentru a da un solid alb, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. 2-cloro-N-(4-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (235 mg, 94%) ESI-MS m/z calc. 504,1234, găsit 505,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,75 minute.

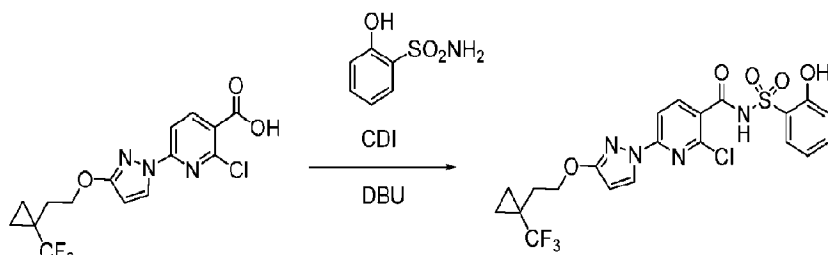
Etapă 2: N-(4-Hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi] pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



2-Cloro-N-(4-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil) metoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (235 mg, 0,4654 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (aproximativ 209,2 mg, 1,398 mmol), și carbonatul de potasiu (aproximativ 387,4 mg, 2,803 mmol) au fost combinate în DMSO (775,7 μ L) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, și s-a adăugat 1 mL de apă. După o agitare de 15 minute, conținutul fiolei a fost lăsat să se decanteze, porțiunea lichidă a fost îndepărtată cu pipeta și solidele rămase au fost dizolvate cu 20 mL acetat de etil, apoi spălate cu 15 mL acid citric 1M. Straturile apoase și organice au fost separate, și stratul apos a fost extras suplimentar de două ori cu 15 mL acetat de etil. Organicele au fost combinate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Solidul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(4-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (30 mg, 11%) ESI-MS m/z calc. 581,2672, găsit 582,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,26 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,24 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,97 - 6,92 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,26 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 2,10 (dt, J = 13,1, 6,8 Hz, 1H), 1,82 (dd, J = 11,9, 5,4 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,37 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,10 (s, 6H), 1,04 (s, 6H), 0,73 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 0,69 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

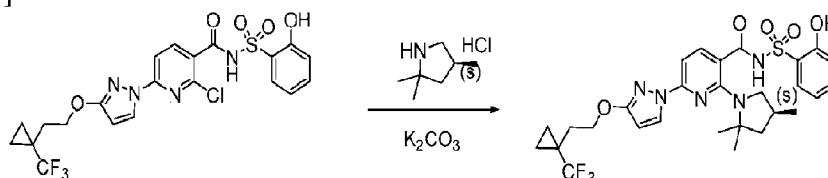
Exemplul sintetic 34: Sinteza Compusului 34: N-(2-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-(2-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (100 mg, 0,2661 mmol) și CDI (51 mg, 0,3145 mmol) au fost combinate în THF (600,0 μ L) și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat 2-hidroxibenzensulfonamidă (51 mg, 0,2945 mmol) urmată de DBU (55 μ L, 0,3678 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 ore suplimentare la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu 10 mL de acid citric 1M, și extras cu 3x 10 mL acetat de etil. Organicele combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate pentru a da un solid alb, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. 2-cloro-N-(2-hidroxifenil)sulfonyl-6-[3-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (132 mg, 93%) ESI-MS m/z calc. 530,06384, găsit 531,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,7 minute.

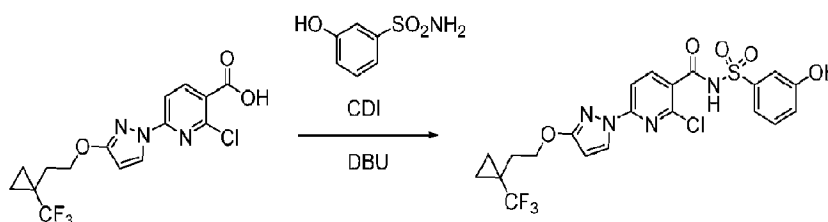
Etapa B: N-(2-hidroxifenil)sulfonyl-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă
[0443]



2-Cloro-N-(2-hidroxifenil)sulfonyl-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (132 mg, 0,2486 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (190 mg, 1,270 mmol), și carbonatul de potasiu (345 mg, 2,496 mmol) au fost combinate în DMSO (660,0 μ L) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, și s-a adăugat 1 mL de apă. După o agitare de 15 minute, conținutul fiolei a fost lăsat să se decanteze, porțiunea lichidă a fost îndepărtată cu pipeta și solidele rămase au fost dizolvate cu 20 mL acetat de etil, apoi spălate cu 15 mL de acid citric 1M. Straturile apoase și organice au fost separate, și stratul apos a fost extras suplimentar de două ori cu 15 mL acetat de etil. Organicele au fost combinate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Solidul rezultat a fost purificat suplimentar prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(2-hidroxifenil)sulfonyl-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (51 mg, 31%) ESI-MS m/z calc. 607,20764, găsit 608,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,14 minute ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,41 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 2H), 7,56 - 7,43 (m, 1H), 7,07 - 6,95 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,08 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 8,1 Hz, 6H), 1,39 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,00 - 0,92 (m, 2H), 0,90 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 0,82 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

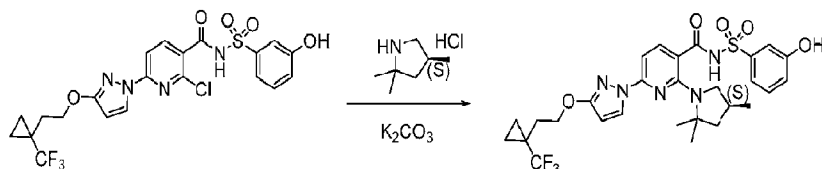
Exemplul sintetic 35: Sinteza Compusului 35: N-(3-Hidroxifenil)sulfonyl-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il] piridin-3-carboxamidă

Etapa A: 2-Cloro-N-(3-hidroxifenil)sulfonyl-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



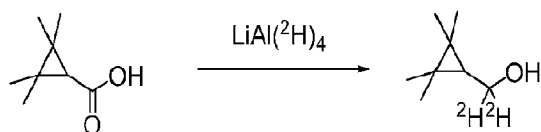
Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (100 mg, 0,2661 mmol) și CDI (51 mg, 0,3145 mmol) au fost combinate în THF (600,0 μL) și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat 3-hidroxibenzensulfonamidă (51 mg, 0,2945 mmol) urmată de DBU (55 μL, 0,3678 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 ore suplimentare la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu 10 mL de acid citric 1 M, și extras cu 3 × 10 mL acetat de etil. Organicele combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate pentru a da un solid alb, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. 2-cloro-N-(3-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (135 mg, 96%) ESI-MS m/z calc. 530,06384, găsit 531,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,69 minute.

Etapa B: N-(3-Hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



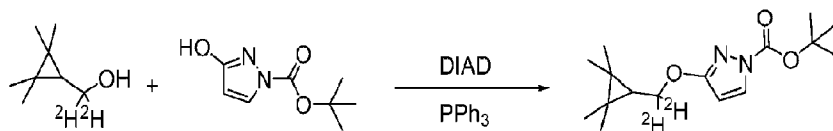
2-Cloro-N-(3-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (135 mg, 0,2543 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (193 mg, 1,290 mmol), și carbonatul de potasiu (352 mg, 2,547 mmol) au fost combinate în DMSO (508,6 μL) și încălzite la 130°C timp de 16 or. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, și s-a adăugat 1 mL de apă. După o agitare de 15 minute, conținutul fiolei a fost lăsat să se decanteze și porțiunea lichidă a fost îndepărtată cu pipeta și eliminată. Solidele rămase au fost dizolvate în 20 mL acetat de etil și apoi spălate cu 15 mL de acid citric 1M. Straturile apoase și organice au fost separate, și stratul apos a fost extras suplimentar de două ori cu 15 mL acetat de etil. Organicele au fost combinate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Solidul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(3-hidroxifenil)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (40 mg, 26%) ESI-MS m/z calc. 607,20764, găsit 608,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,05 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,44 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,37 (m, 2H), 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,47 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,33 (s, 2H), 2,08 (m, J = 8,1, 7,0 Hz, 2H), 1,84 (dd, J = 11,8, 5,5 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,38 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,96 (td, J = 5,0, 3,3 Hz, 2H), 0,90 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 0,70 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Exemplul sintetic 36: Sinteza Compusului 36: N-(Benzensulfonil)-6-[3-[dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă
Etapa A: Dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metanol



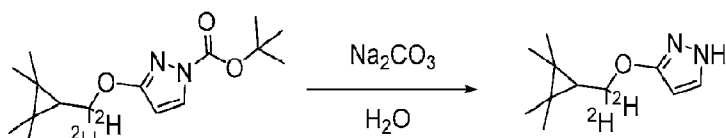
Acidul 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxilic (1,077 g, 7,574 mmol) a fost dizolvat în dietil eter anhidru într-un balon cu fun rotund de 100 mL purjat cu azot. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C. S-a adăugat tetradeuterioalumanuidă solidă (sare de litiu) (420 mg, 10,01 mmol) în 3 porții. Amestecul de reacție a fost lăsat să atingă gradual temperatura camerei și s-a agitat pentru un total de 16 ore. Amestecul de reacție a fost apoi din nou răcit la 0°C. S-a adăugat HCl (apos, 0,2 N, 5 mL) în picătură, urmat de 20 mL apă. Faza apoasă a fost extrasă cu dietil eter (2 × 30 mL). Fazele organice combinate au fost spălate cu NaHCO₃ apoasă, urmată de saramură, apoi uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate pentru a da dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metanol (920 mg, 93%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 4,11 (s, 1H), 1,04 (s, 6H), 0,93 (s, 6H), 0,37 (s, 1H).

Etapa B: 3-[dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi] pirazol-1-carboxilat de terț-butil



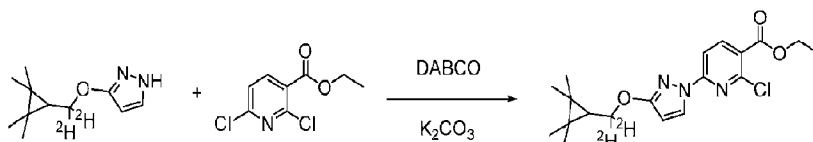
DIAD (1,4 mL, 7,111 mmol) a fost adăugat în picătură la o soluție de trifenil fosfină (1,815 g, 6,920 mmol) în 40 mL de toluen anhidru, la 0°C. După 30 minute la 0°C, o soluție de 3-hidroxi-pirazole-1-carboxilat de terț-butil (1,155 g, 6,271 mmol) și dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metanol (980 mg, 7,525 mmol) în 30 mL toluen a fost adăugată încet prin seringă. Reacția a fost încălzită la temperatura camerei timp de 45 minute, și apoi a fost încălzită la 55°C timp de 18 ore. Amestecul a fost evaporat și materialul rezultat a fost partiționat între acetatul de etil (30 mL) și IN hidroxid de sodiu (30 mL). Organicele au fost separate, spălate cu saramură (30 mL), uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-30% acetat de etil în hexani pentru a da un ulei care eventual s-a solidificat la un solid puțin galben: 3-[dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil) metoxi]pirazol-1-carboxilat de terț-butil (820 mg, 44%) ESI-MS m/z calc. 296,2069, găsit 297,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,79 minute.

Etapă C: 3-[Dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]-1H-pirazol



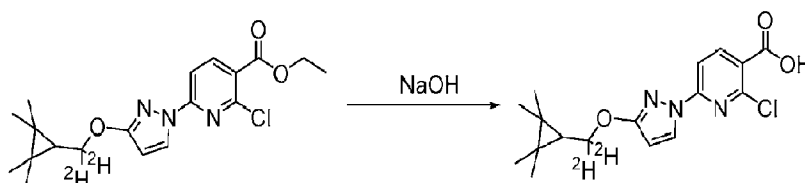
La 3-[dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-carboxilat de terț-butil (800 mg, 2,699 mmol) în 1,2-dimetoxietan (10 mL) s-a adăugat carbonat de sodiu (460 mg, 4,340 mmol) în apă (3 mL), și amestecul de reacție a fost încălzit la 90°C timp de 16 ore într-o fiolă cu capac înfiletat. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și diluat cu apă (50 mL) și acetat de etil (50 mL). Organicele au fost separate, și stratul apos a fost extras cu 2 × 25 mL acetat de etil. Organicele combinate au fost spălate cu saramură, și uscate pe sulfat de sodiu, apoi concentrate pentru a da un ulei incolor. 3-[dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]-1H-pirazol (492 mg, 93%) ESI-MS m/z calc. 196,15446, găsit 197,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,57 minute, ¹H RMN(400 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 7,48 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 5,65 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 1,08 (s, 6H), 1,00 (s, 6H), 0,66 (s, 1H).

Etapă D: Etil 2-cloro-6-[3-[dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat



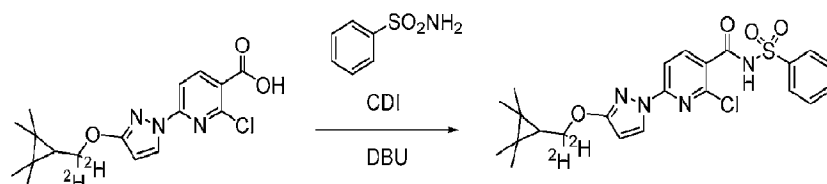
Un balon cu fund rotund a fost încărcat sub azot cu 3-[dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]-1H-pirazol (485 mg, 2,471 mmol), etil 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat (545 mg, 2,477 mmol), K₂CO₃ (513 mg, 3,712 mmol) (proaspăt măcinat într-un mortar) și DMF anhidră (4,128 mL). S-a adăugat DABCO (50 mg, 0,4457 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (50 mL) și apă (50 mL) și cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă suplimentar cu acetat de etil (2 × 30 mL), și extractele combinate au fost spălate cu saramură și uscate pe sulfat de sodiu, după care solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Materialul a fost supus la cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de 0-20% acetat de etil în hexani. Frațiunile pure au fost combinate și solvenții îndepărtați sub presiune redusă pentru a furniza un solid alb; etil 2-cloro-6-[3-[dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat (505 mg, 54%) ESI-MS m/z calc. 379,16318, găsit 380,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,9 minute ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,42 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,11 (s, 6H), 1,04 (s, 6H), 0,74 (s, 1H).

Etapă E: Acid 2-cloro-6-[3-[dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



O soluție de hidroxid de sodiu (275 mg, 6,875 mmol) în apă (2,500 mL) a fost adăugată la o soluție de etil 2-cloro-6-[3-[dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil) metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat (500 mg, 1,316 mmol) în izopropanol (2,500 mL) și agitată la 90°C timp de 45 minute. Reacția a fost răcită la temperatura camerei apoi diluată cu 50 mL acetat de etil, 20 mL de acid citric 1M, și 10mL apă. Organicele au fost separate, și porțiunea apoasă a fost extrasă cu 2x 25 mL acetat de etil. Organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Solidul rezultat a fost triturat în 40 mL apă, pe scurt sonicat, și colectat prin filtrare apoi uscat pentru a da un solid alb, acid 2-cloro-6-[3-[dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (404 mg, 87%) ESI-MS m/z calc. 351,13187, găsit 352,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,77 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,41 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 1,11 (s, 6H), 1,04 (s, 6H), 0,74 (s, 1H).

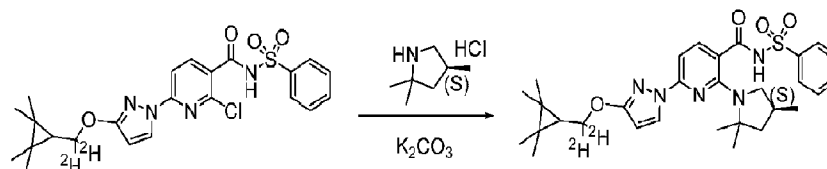
Etapă F: N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (100 mg, 0,2842 mmol) și CDI (55 mg, 0,3392 mmol) au fost combinate în THF (600,0 μL) și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat benzensulfonamidă (49 mg, 0,3117 mmol) urmată de DBU (57 μL, 0,3812 mmol) și reacția a fost agitată pentru încă 16 ore suplimentare la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu 10 mL de acid citric 1M, și extras cu 3x 10 mL acetat de etil. Organicele combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate pentru a da aproximativ 135 mg dintr-un solid alb, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

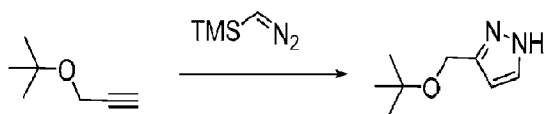
N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă ESI-MS m/z calc. 490,14105, găsit 491,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,81 minute.

Etapă G: N-(Benzensulfonil)-6-[3-[dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil) metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

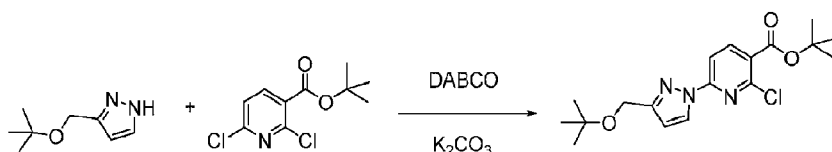


N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil) metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (135 mg, 0,2749 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (Sare clorhidrat) (128 mg, 0,8553 mmol), și carbonatul de potasiu (237 mg, 1,715 mmol) au fost combinate în DMSO (458,2 μL) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, și s-a adăugat 1 mL de apă. După 15 minute de agitare, conținutul fiolei a fost lăsat să se decanteze, porțiunea lichidă a fost îndepărtată cu pipeta și solidele rămase au fost dizolvate cu 20 mL acetat de etil apoi spălate cu 15 mL de acid citric 1M. Straturile apoase și organice au fost separate, și stratul apos a fost extras suplimentar de două ori cu 15 mL acetat de etil. Organicele au fost combinate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Solidul rezultat a fost purificat suplimentar prin cromatografie pe gel de siliiu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(benzensulfonil)-6-[3-[dideuterio-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il] piridin-3-carboxamidă (112 mg, 72%) ESI-MS m/z calc. 567,28485, găsit 568,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,42 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,99 (dt, J = 7,1, 1,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 2,40 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,26 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,09 (dq, J = 11,7, 6,0 Hz, 1H), 1,82 (dd, J = 11,8, 5,4 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 9,5 Hz, 6H), 1,36 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,10 (s, 6H), 1,04 (s, 6H), 0,72 (s, 1H), 0,64 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

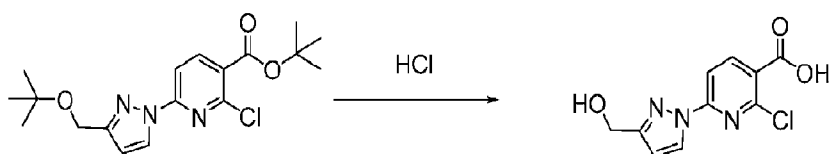
Exemplul sintetic 37: Sinteza Compusului 37: N-(Benzensulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoximetil]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 3-(terț-butoximetil)-1H-pirazol

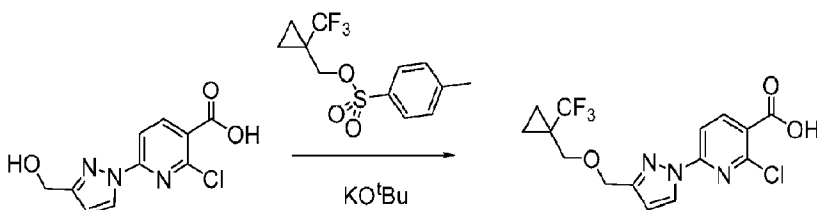
Alcoolul terț-butilpropargil (2,5 g, 22,2 mmol) a fost amestecat cu trimetilsilil diazometan (2,0 M în hexan, 11,1 mL, 22,2 mmol) și agitat într-o eprubetă etanșată la 115°C timp de 18 ore. Amestecul a fost răcit la 40°C și stins cu metanol (5 mL) și concentrat. Cromatografia pe coloană (siliciu; heptani/EtOAc 2:1 până la 1:1) a dat 3-(terț-butoximetil)-1H-pirazol ca ulei incolor (1,5 g, 44%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,26 (s, 9H); 4,53 (s, 2H); 6,22 (s, 1H); 7,48 (s, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 27,3, 57,2, 73,9, 103,5, 134,0 (un carbon cuaternar nu este prezentat).

Etapă B: 6-[3-(terț-butoximetil)pirazol-1-il]-2-cloropiridin-3-carboxilat de terț-butil

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat sub azot cu 3-(terț-butoximetil)-1H-pirazol (1,241 g, 8,047 mmol), terț-butil 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat (2,0 g, 8,061 mmol), K₂CO₃ (1,448 g, 10,48 mmol) (proaspăt măcinat într-un mortar) și DMF anhidră (12,41 mL). S-a adăugat DABCO (163 mg, 1,453 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (50 mL) și apă și saramură (50 mL) și cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă suplimentar cu acetat de etil (2 × 30 mL). Extractele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și solventul îndepărtat sub presiune redusă. Materialul a fost supus la cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0 până la 10%) în hexani. Fracțiunile pure au fost combinate și solventii îndepărtați sub presiune redusă pentru a furniza 6-[3-(terț-butoximetil)pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilat de terț-butil (1,956 g, 66%) ca ulei incolor, care s-a solidificat la un solid alb peste noapte la vid ridicat. ESI-MS m/z calc. 365,1506, găsit 366,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,82 minute

Etapă C: Acid 2-cloro-6-[3-(hidroximetil)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic

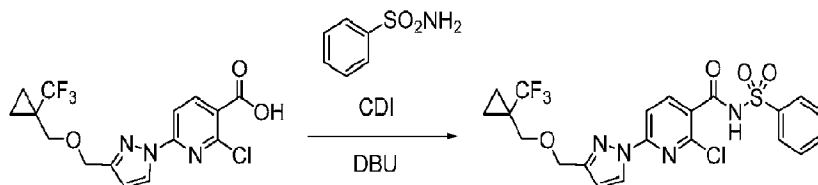
6-[3-(Terț-butoximetil)pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilatul de terț-butil (538 mg, 1,471 mmol) a fost dizolvat în HCl în dioxan (8,0 mL of 4 M, 32,00 mmol) și încălzit la 60°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la temperatura camerei și concentrat la sec, dând o pulbere albă. Acid 2-cloro-6-[3-(hidroximetil)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (370 mg, 99%) ESI-MS m/z calc. 253,02542, găsit 254,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,33 minute.

Etapă D: Acid 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoximetil]pirazol-1-il] piridin-3-carboxilic

4-metilbenzensulfonatul de [1-(trifluorometil)ciclopropil]metil (1,3 g, 4,417 mmol), și acidul 2-cloro-6-[3-(hidroximetil)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (370 mg, 1,459 mmol), au fost combinate în DMSO anhidru (9,250 mL). S-a adăugat terț-butoxipotasiu (660 mg, 5,882 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei. După 30 minute amestecul de reacție a fost turnat în acid citric 1M

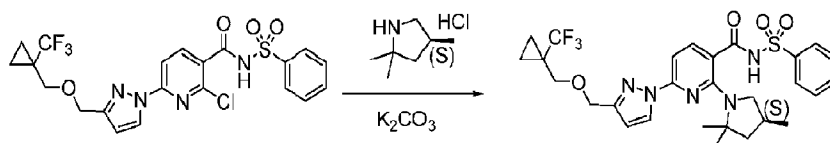
(15 mL) și extras cu 3×15 mL acetat de etil. Organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Materialul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de 0-10% metanol în diclorometan. Frațiunile conținând produsul au fost colectate și concentrate pentru a da un solid alb. Acid 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoximetil]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (292 mg, 53%) ESI-MS m/z calc. 375,05975, găsit 376,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,62 minute.

Etapa E: N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoximetil]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoximetil]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (60 mg, 0,1597 mmol) și CDI (31 mg, 0,1912 mmol) au fost combinate în THF (360,0 μ L) și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat benzensulfonamidă (28 mg, 0,1781 mmol) urmată de DBU (35 μ L, 0,2340 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 ore suplimentare la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu 10 mL de acid citric 1M, și extras cu 3×10 mL acetat de etil. Organicele combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate pentru a da un solid alb, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoximetil]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (aproximativ 78 mg) ESI-MS m/z calc. 514,0689, găsit 515,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,69 minute.

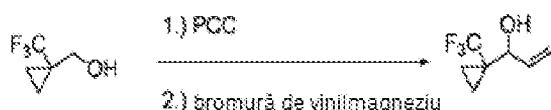
Etapa G: N-(Benzensulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoximetil]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoximetil]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (78 mg, 0,1515 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (Sare clorhidrat) (115 mg, 0,7684 mmol), și carbonatul de potasiu (210 mg, 1,519 mmol) au fost combinate în DMSO (390,0 μ L) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, și s-a adăugat 1 mL de apă. După 15 minute de agitare, conținutul fiolei a fost lăsat să se decanteze, porțiunea de lichid a fost îndepărtată cu pipeta și solidele rămase au fost dizolvate cu 20 mL acetat de etil, apoi spălate cu 15 mL de acid citric 1M. Straturile apoase și organice au fost separate, și stratul apos a fost extras suplimentar de două ori cu 15 mL acetat de etil. Organicele au fost combinate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Solidul rezultat a fost purificat suplimentar prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(benzensulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoximetil]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (46 mg, 51%) ESI-MS m/z calc. 591,2127, găsit 592,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,11 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,56 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 2H), 7,89 - 7,79 (m, 1H), 7,73 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,42 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 96 Hz, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 1,83 (dd, J = 11,7, 5,5 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 9,4 Hz, 6H), 1,37 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,03 - 0,94 (m, 2H), 0,91 - 0,80 (m, 2H), 0,65 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

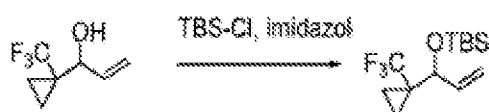
Exemplul sintetic 38: Sinteza compusului 38: N-(Benzensulfonil)-6-[3-[2-hidroxi-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etape A-B: 1-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]prop-2-en-1-ol



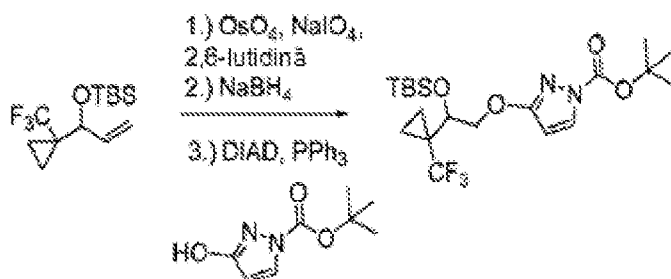
[1-(Trifluorometil)ciclopropil]metanol (1 g, 7,138 mmol) a fost agitat în diclorometan uscat (30 mL) și răcit la 0°C într-o baie de gheață. Cloro-hidroxi-dioxo-crom;piridină (2,77 g, 12,85 mmol) s-a adăugat într-o porție, și baia cu gheață a fost îndepărtată și reacția a fost agitată timp de 24 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost turnat în 100 mL dietil eter și filtrat printr-un strat de siliciu cu un strat de celite pe partea superioară, eluând cu dietil eter. Filtratele rezultate au fost uscate pe sulfat de sodiu, apoi filtrate prin bumbac și utilizate în etapa următoare fără concentrație din cauza volatilității aldehidei. Filtratul brut a fost răcit la 0°C, și s-a adăugat încet bromo(vinil)magneziu (14,5 mL de 1 M, 14,50 mmol) (în THF). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească încet aproape de temperatura camerei în 2 ore. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la 0°C, stins cu 1M HCl, și diluat cu apă. Straturile au fost separate, și stratul apos a fost extras de 4 ori suplimentar cu dietil eter. Organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate parțial. Materialul brut rezultat a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. 1-[1-(trifluorometil)ciclopropil]prop-2-en-1-ol (aproximativ 1,25g brut, cu THF rămas substanțial) brut ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 5,95 - 5,84 (m, 1H), 5,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,32 (ddd, J = 17,1, 2,1, 1,4 Hz, 1H), 5,18 (ddd, J = 10,4, 2,0, 1,3 Hz, 1H), 4,17 (tt, J = 6,4, 1,4 Hz, 1H), 0,95 - 0,87 (m, 4H).

Etapă C: terț-butil-dimetil-[1-[1-(trifluorometil)ciclopropil]aliloxi]silan



1-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]prop-2-en-1-ol (270 mg, 1,625 mmol) și imidazol (220 mg, 3,232 mmol) au fost dizolvate în DMF (2 mL) și răcite la 0°C într-o baie de gheață. S-a adăugat apoi TBS-Cl (clorură de terț-butildimetilsilil) (370 mg, 2,455 mmol) într-o singură porție, și după 15 minute baia cu gheață a fost îndepărtată și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite 16 ore la temperatura camerei. S-a adăugat apoi clorura de amoniu saturată apoasă (1 mL), și amestecul de reacție a fost agitat timp de 20 minute. Amestecul de reacție a fost apoi diluat cu 30 mL dietil eter și 20 mL de apă. Organicele au fost separate, și stratul apos a fost extras cu 2 × 15 mL dietil eter. Organicele combinate au fost spălate cu apă, apoi saramură și uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate sub vid. Materialul brut a fost apoi trecut printr-un dop de siliciu, eluând cu hexani, și concentrat la un ulei conținând impurități silil care se suprapun substanțial, dar care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară, terț-butil-dimetil-[1-[1-(trifluorometil)ciclopropil]aliloxi]silan (aproximativ 317 mg, brut).

Etapăle D-F: 3-[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-carboxilat de terț-butil



Terț-butil-dimetil-[1-[1-(trifluorometil)ciclopropil]aliloxi]silan (220 mg, 0,7846 mmol) (brut) a fost combinat în dioxan (6 mL) și apă (2 mL) cu 2,6-dimetilpiridină (185 μL, 1,597 mmol) și periodat de sodiu (675 mg, 3,156 mmol). S-a adăugat apoi tetraoxosmiu (420 μL, 0,3139 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 20 ore la temperatura camerei. Reacția a fost apoi diluată cu 30 mL diclorometan și 30 mL apă. Organicele au fost separate, și stratul apos a fost extras cu 2 × 25 mL diclorometan. Organicele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate până la aproximativ 8 mL și utilizate în etapa următoare, fără izolare.

Amestecul brut din etapa anterioară a fost diluat cu metanol (10 mL), și răcit la 0°C. S-a adăugat borohidru de sodiu (90 mg, 2,379 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost apoi stins cu acid acetic și concentrat. Materialul rezultat a fost partiționat între acetat de etil și bicarbonat de sodiu apos și straturile au fost separate. Porțiunea apoasă a fost extrasă cu 2x acetat de etil, și organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Alcoolul brut rezultat a fost utilizat în etapa următoare fără purificare. Produsul brut a fost combinat cu trifenilfosfină (300 mg, 1,144 mmol) și 3-hidroxi-pirazole-1-carboxilat de terț-butil (145 mg, 0,7872

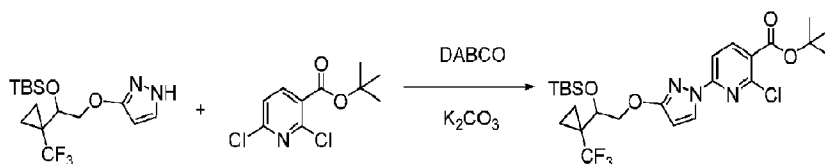
mmol) dizolvat în THF (15 mL). Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și s-a adăugat încet DIAD (230 μ L, 1,187 mmol). Baia cu gheață a fost îndepărtată, și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de o oră, apoi încălzită la 55°C timp de 16 ore suplimentare. Amestecul de reacție a fost concentrat parțial, dizolvat în 100 mL acetat de etil, spălat cu 25 mL IN NaOH, saramură, uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Materialul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-50% acetat de etil în hexani pentru a da, cu o impuritate activă UV care se suprapune, 3-[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-carboxilat de terț-butil (63 mg, 18%) ESI-MS m/z calc. 450,21616, găsit 451,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,95 minute.

Etapă G: 3-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)-2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol



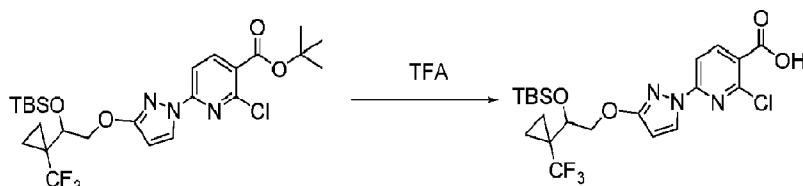
3-[2-[Terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-carboxilat de terț-butil (63 mg, 0,1398 mmol) (cu o impuritate majoră prezentă) a fost dizolvat în diclorometan (1,312 mL) cu TFA (acid trifluoracetic) (aproximativ 194,3 mg, 131,3 μ L, 1,704 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 minute. S-au adăugat hexani (1 mL), și reacția a fost evaporată și uleiul rezultat a fost partiționat între acetat de etil (10 mL) și o soluție saturată de bicarbonat de sodiu. Organicele au fost separate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și evaporate pentru a da un ulei incolor, 3-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)-2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol (37 mg, 76%) ESI-MS m/z calc. 350,16373, găsit 351,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,81 minute.

Etapă H: 6-[3-[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilat de terț-butil



Un balon cu fund rotund a fost încărcat sub azot cu terț-butil-dimetil-[2-(1H-pirazol-3-iloxi)-1-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]silan (37 mg, 0,1056 mmol), 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de terț-butil (26 mg, 0,1048 mmol), K₂CO₃ (25 mg, 0,1809 mmol) (proaspăt măcinat într-un mortar) și DMF anhidră (250 μ L). S-a adăugat DABCO (2 mg, 0,01783 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (15 mL) și apă (15 mL) și cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă suplimentar cu acetat de etil (2 $\times$ 15 mL). Extractele combinate au fost spălate cu saramură și uscate pe sulfat de sodiu și solvenții îndepărtați sub presiune redusă. Materialul a fost supus la cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0 până la 20%) în hexani. Frațiunile pure au fost combinate și solvenții îndepărtați sub presiune redusă pentru a furniza un ulei incolor, 6-[3-[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilat de terț-butil (20 mg, 34%). ESI-MS m/z calc. 561,20374, găsit 562,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,84 minute, ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,44 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 0,13 - 0,03 (m, 6H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 3,89 (s, 1H), 1,56 (s, 9H), 0,98 (d, J = 35,8 Hz, 4H), 0,86 (s, 9H).

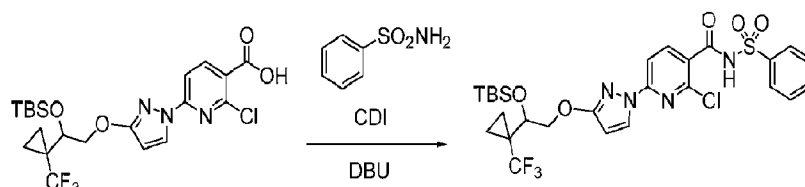
Etapă I: Acid 6-[3-[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilic



6-[3-[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilat de terț-butil (20 mg, 0,03558 mmol) și TFA (50 μ L, 0,6490 mmol) au fost combinate

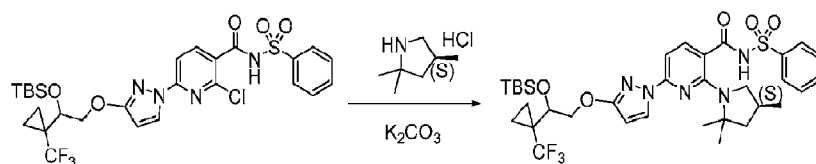
în diclorometan (0,75 mL) și încălzite la 45°C timp de 3 ore. Reacția a fost evaporată. S-au adăugat hexani și amestecul a fost evaporat din nou pentru a da un solid alb, acidul 6-[3-[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilic (18 mg, 100%) ESI-MS m/z calc. 505,14114, găsit 506,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,59 minute.

Etapa J: N-(Benzensulfonil)-6-[3-[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxamidă



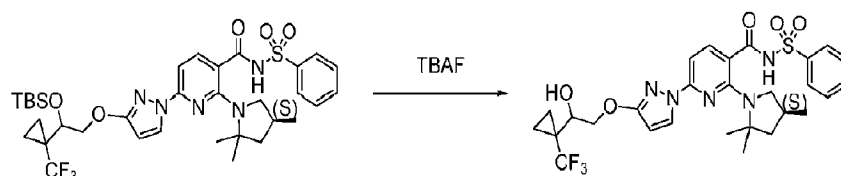
Acidul 6-[3-[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilic (19 mg, 0,03755 mmol) și CDI (8 mg, 0,04934 mmol) au fost combinate în THF (200 μ L) și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat benzensulfonamidă (7 mg, 0,04453 mmol) urmată de DBU (10 μ L, 0,06687 mmol) și reacția a fost agitată timp de 2 ore suplimentare la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost apoi diluat cu 10 mL de acid citric 1M, și extras cu 3 $\times$ 10 mL acetat de etil. Organicele combinate au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate pentru a da un solid alb, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară N-(benzensulfonil)-6-[3-[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxamidă (aproximativ 22 mg) ESI-MS m/z calc. 644,1503, găsit 645,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,8 minute.

Etapa O: N-(Benzensulfonil)-6-[3-[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



N-(Benzensulfonil)-6-[3-[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxamida (22 mg, 0,03410 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (Sare clorhidrat) (aproximativ 40,83 mg, 0,2728 mmol), și carbonatul de potasiu (aproximativ 75,40 mg, 0,5456 mmol) au fost combinate în DMSO (180 μ L) și încălzite la 130°C timp de 24 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și diluată cu 15 mL acid citric 1M și 20 mL acetat de etil. Straturile apoase și organice au fost separate, și stratul apos a fost extras suplimentar de două ori cu 15 mL acetat de etil. Organicele au fost combinate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Solidul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan pentru a da materialul protejat TBS ca solid alb, N-(benzensulfonil)-6-[3-[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (8 mg, 32%) ESI-MS m/z calc. 721,2941, găsit 722,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,88 minute.

Etapa P: N-(Benzensulfonil)-6-[3-[2-hidroxi-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

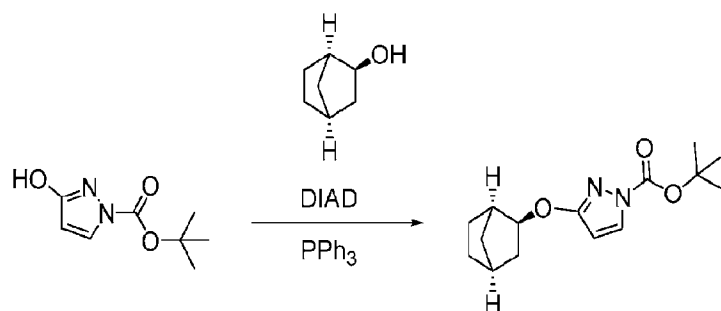


N-(Benzensulfonil)-6-[3-[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (8mg, 0,0341 mmol) a fost apoi dizolvată în THF (0,4 mL), răcită la 0°C, și s-a adăugat fluorură de tetrabutilamoniu (1M în THF, aproximativ 0,17mL, 0,1705 mmol) prin seringă. După 5 minute reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei. După 20 minute la temperatura camerei amestecul de reacție a fost

turnat în 10 mL de acid citric 1M, și extras cu 3×10 mL acetat de etil. Organicile combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate. Materialul brut rezultat a fost apoi purificat de două ori prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(Benzensulfonil)-6-[3-[2-hidroxi-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (3 mg, 14%) ESI-MS m/z calc. 607,20764, găsit 608,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,99 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 5,5, 2,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,32 (m, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 4,20 - 4,12 (m, 1H), 3,89 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,82 (dd, J = 12,1, 5,5 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 9,7 Hz, 6H), 1,43 - 1,36 (m, 1H), 1,03 - 0,89 (m, 4H), 0,65 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

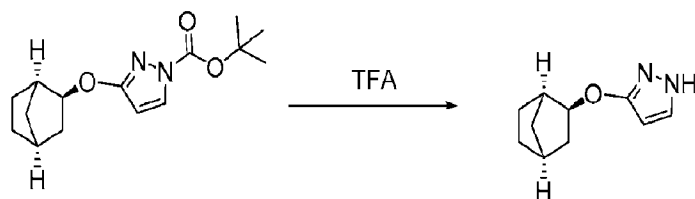
Exemplul sintetic 39: Sinteza Compusului 39: N-(benzensulfonil)-6-[3-[(1R,2S,4S)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il] piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 3-(((1R,2S,4S)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)oxi)-1H-pirazol-1-carboxilat de terț-butil



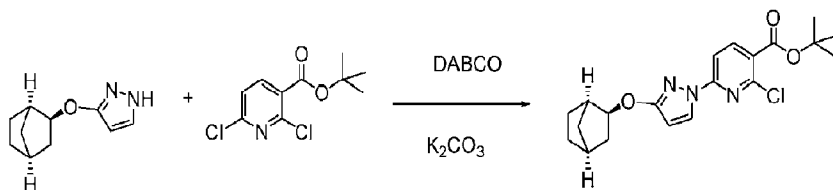
3-Hidroxipirazol-1-carboxilat de terț-butil (1,632 g, 8,860 mmol), (+)-endo-2-norborneol (1 g, 8,915 mmol), și trifenil fosfină (2,57 g, 9,798 mmol) au fost combinate în THF (21,98 mL) și reacția a fost răcită într-o baie de gheață. La amestec s-a adăugat DIAD (2 mL, 10,16 mmol) în picătură și reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 16 ore. Amestecul a fost evaporat și materialul rezultat a fost partiționat între acetat de etil (30 mL) și IN hidroxid de sodiu (30 mL). Organicile au fost separate, spălate cu saramură (30 mL), uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-30% acetat de etil în hexani pentru a da 3-(((1R,2S,4S)-biciclo [2,2,1]heptan-2-il)oxi)-1H-pirazol-1-carboxilat de terț-butil (2,08 g, 84%) ESI-MS m/z calc. 278,16306, găsit 279,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,72 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,05 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,43 - 2,36 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 1,75 (td, J = 6,7, 2,4 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,53 - 1,49 (m, 2H), 1,42 (ddt, J = 14,8, 7,8, 4,4 Hz, 2H), 1,18 - 1,07 (m, 3H).

Etapă B: 3-[(1R,2S,4S)-norbornan-2-il]oxi-1H-pirazol



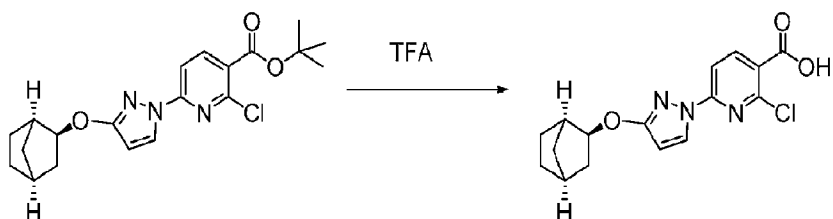
3-[(1R,2S,4S)-Norbornan-2-il]oxipirazol-1-carboxilat de terț-butil (2,08 g, 7,473 mmol) a fost dizolvat în CH₂Cl₂ (20,80 mL) cu acid trifluoroacetic (5,8 mL, 75,28 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost evaporată sub presiune redusă și uleiul rezultat a fost partiționat între acetat de etil (50 mL) și o soluție saturată de bicarbonat de sodiu (30 mL). Organicile au fost separate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate sub vid pentru a da un ulei, 3-[(1R,2S,4S)-norbornan-2-il]oxi-1H-pirazol (1,29 g, 97%) ESI-MS m/z calc. 178,11061, găsit 179,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,45 minute.

Etapă C: 2-cloro-6-[3-[(1R,2S,4S)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de terț-butil



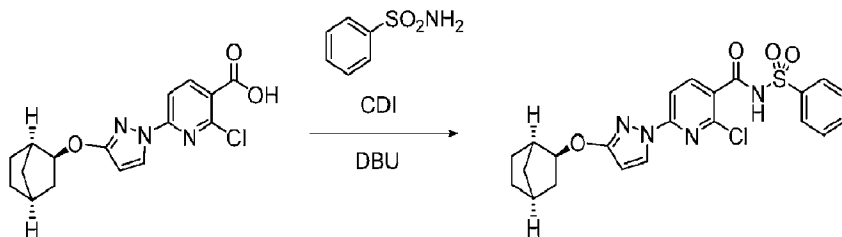
Un balon de 100 mL cu fund rotund a fost încărcat sub azot cu 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de terț-butil (1,796 g, 7,239 mmol), 3-[(1R,2S,4S)-norbornan-2-il]oxi-1H-pirazol (1,29 g, 7,238 mmol), și K₂CO₃ (1,310 g, 9,479 mmol) (proaspăt măcinat într-un mortar) și DMF anhidră (12 mL). S-a adăugat DABCO (146 mg, 1,302 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot timp de 8 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (50 mL), apă și saramură (50 mL) și cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă suplimentar cu acetat de etil (2 × 50 mL). Extractele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și solventul îndepărtat sub presiune redusă. Materialul a fost supus la cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0 până la 20%) în hexani. Frațiunile pure au fost combinate și solventii îndepărtați sub presiune redusă pentru a furniza 2-cloro-6-[3-[(1R,2S,4S)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de terț-butil (1,814 g, 64%) ESI-MS m/z calc. 389,1506, găsit 390,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,92 minute ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 2,45 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 2,29 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,55 - 1,39 (m, 4H), 1,22 - 1,08 (m, 3H).

Etapa D: Acid 2-cloro-6-[3-[(1R,2S,4S)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



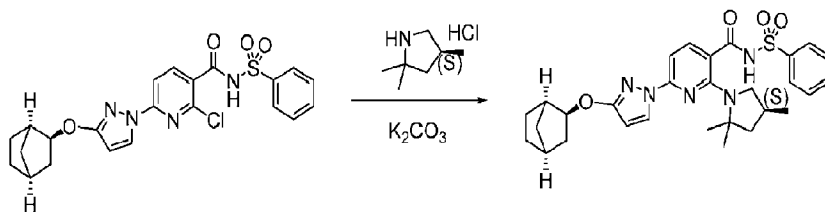
2-Cloro-6-[3-[(1R,2S,4S)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de terț-butil (1,814 g, 4,653 mmol) și TFA (5 mL, 64,90 mmol) au fost combinate în diclorometan (18,14 mL) și încălzite la 40°C timp de 2 ore. Reacția a fost evaporată. S-au adăugat hexani și amestecul a fost evaporat din nou pentru a da un solid alb, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. Acidul 2-cloro-6-[3-[(1R,2S,4S)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (1,47 g, 79%) ESI-MS m/z calc. 333,088, găsit 334,2 (M-1)⁺; Timp de retenție: 0,71 minute.

Etapa E: N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[(1R,2S,4S)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



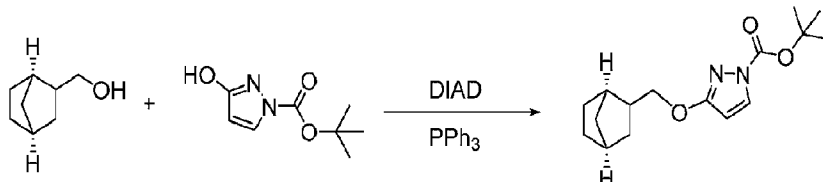
Acidul 2-cloro-6-[3-[(1R,2S,4S)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (100 mg) și CDI (52 mg, 0,323 mmol) au fost combinate în THF și agitate timp de 2 ore la temperatura camerei. S-au adăugat apoi benzen sulfonamidă (52 mg, 0,331 mmol) și DBU (0,048 mL, 0,323 mmol) și reacția a fost agitată 2 ore suplimentare la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost apoi turnat în 20 mL acid citric 1M și extras cu 3x 20 mL acetat de etil. Organicele combinate au fost spălate cu apă, apoi saramură, uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate pentru a da aproximativ 122 mg N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[(1R,2S,4S)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă care a fost utilizată în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 490,12, găsit 491,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,75 minute.

Etapa F: N-(Benzensulfonil)-6-[3-[(1R,2S,4S)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



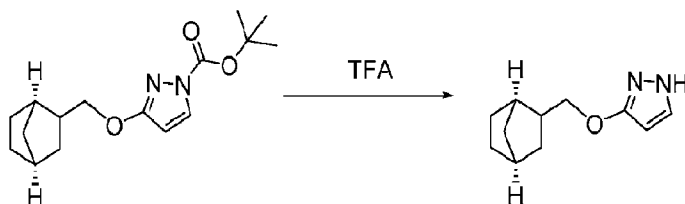
N-(benzensulfonyl)-2-cloro-6-[3-[(1R,2S,4S)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il] piridin-3-carboxamida (120 mg, 0,2537 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (113,9 mg, 0,7611 mmol), și carbonatul de potasiu (210,3 mg, 1,522 mmol) au fost combinate în 0,423 mL DMSO într-o fiolă cu capac înfiletat și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la temperatura camerei, și s-au adăugat 3 mL de apă, conducând la formarea unui precipitat. După 30 minute, porțiunea lichidă a fost îndepărtat cu seringă și eliminată, și solidele rămase au fost dizolvate în 15 mL acetat de etil. Organicele au fost spălate cu 15 mL acid citric 1M, și stratul apos a fost extras un timp suplimentar cu 15 mL acetat de etil. Organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient de 0-10% metanol în diclorometan. Frațiunile pure au fost combinate și concentrate pentru a da N-(benzensulfonyl)-6-[3-[(1R,2S,4S)-norbornan-2-il]oxipirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (59 mg, 40%). ESI-MS m/z calc. 549,24, găsit 550,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,37 minute ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,50 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 2,27 (q, $J = 10,0$, 7,6 Hz, 2H), 2,09 (dq, $J = 11,6$, 5,9, 5,4 Hz, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,56 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (dd, $J = 13,8$, 6,6 Hz, 3H), 1,36 (t, $J = 12,1$ Hz, 1H), 1,25 - 1,06 (m, 4H), 0,64 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Exemplul sintetic 40: Sinteza Compusului 40: N-(Benzensulfonyl)-6-[3-[(1R,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă
Etapă A: 3-[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-carboxilat de terț-butil



3-Hidroxipirazol-1-carboxilatul de terț-butil (1,327 g, 7,204 mmol), [(1S,4R)-norbornan-2-il]metanol (1 g, 7,924 mmol) (amestec de endo și exo), și trifenil fosfina (2,09 g, 7,968 mmol) au fost combinate în THF (17,87 mL) și reacția a fost răcită într-o baie de gheață. La amestec s-a adăugat DIAD (1,627 mL, 8,263 mmol) în picătură și reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei și agitată timp de 72 ore. Amestecul a fost evaporat și materialul rezultat a fost partiționat între acetat de etil (50 mL) și IN hidroxid de sodiu (50 mL). Organicele au fost separate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-30% acetat de etil în hexani pentru a da 3-[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-carboxilat de terț-butil (1,698 g, 81%) ESI-MS m/z calc. 292,17868, găsit 293,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,77 minute. (2 diastereomeri - amestec de norboran substituit endo și exo) ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,06 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,10 (dd, $J = 2,9$, 1,0 Hz, 1H), 4,23 - 3,81 (m, 2H), 2,29 - 2,15 (m, 2H), 1,69 (dq, $J = 12,1$, 4,2 Hz, 1H), 1,54 (d, $J = 1,4$ Hz, 9H), 1,51 - 1,03 (m, 7H), 0,75 (dd, $J = 5,0$, 2,4 Hz, 1H).

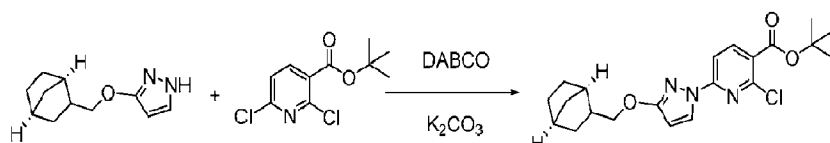
Etapă B: 3-[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]-1H-pirazol



3-[(1S,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-carboxilat de terț-butil (1,698 g, 5,808 mmol) a fost dizolvat în CH₂Cl₂ (16,98 mL) cu acid trifluoroacetic (aproximativ 6,622 g, 4,474 mL, 58,08 mmol) și

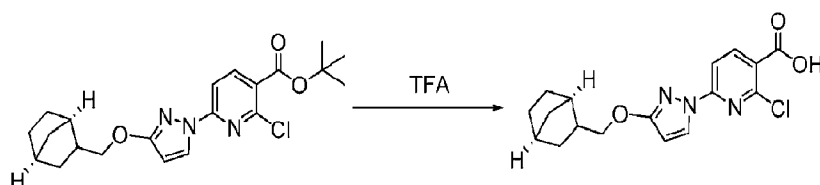
reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost evaporată și uleiul rezultat a fost partiționat între acetat de etil (50 mL) și o soluție saturată de bicarbonat de sodiu (30 mL). Organicele au fost separate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate sub vid pentru a da un ulei, 3-[[[(1S,4R)-norboman-2-il]metoxi]-1H-pirazol (1,11 g, 99%) ESI-MS m/z calc. 192,12627, găsit 193,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,52 minute.

Etapa C: 2-cloro-6-[3-[[[(1S,4R)-norboman-2-il]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de terț-butil



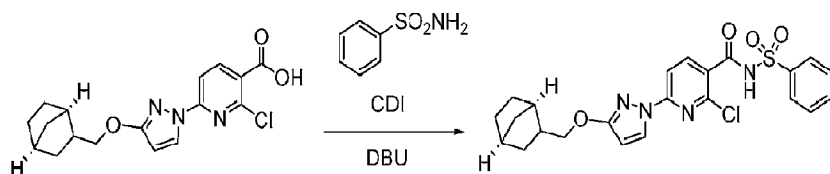
Un balon cu fund rotund a fost încărcat sub azot cu 3-[[[(1S,4R)-norboman-2-il]metoxi]-1H-pirazol (1,11 g, 5,774 mmol) (amestec de doi diastereomeri), 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de terț-butil (1,433 g, 5,776 mmol), K₂CO₃ (1,05 g, 7,597 mmol) (proaspăt macinat într-un mortar) și DMF anhidră (10 mL). S-a adăugat DABCO (117 mg, 1,043 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (50 mL) și apă (50 mL) și cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă suplimentar cu acetat de etil (2 × 30 mL). Extractele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și solventul îndepărtat sub presiune redusă. Materialul a fost supus la cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0 până la 20%) în hexani. Frațiunile pure au fost combinate și solvenții îndepărtați sub presiune redusă pentru a furniza 2-cloro-6-[3-[[[(1S,4R)-norboman-2-il]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de terț-butil (1,88 g, 81%) ESI-MS m/z calc. 403,16626, găsit 404,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,94 minute

Etapa D: Acid 2-cloro-6-[3-[[[(1S,4R)-norboman-2-il]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



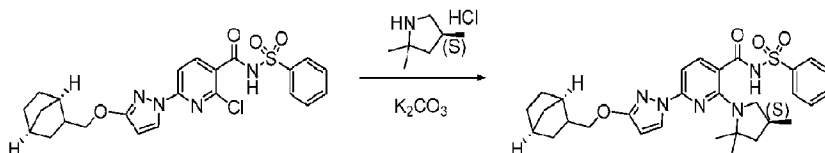
2-Cloro-6-[3-[[[(1S,4R)-norboman-2-il]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de terț-butil (1,88 g, 4,655 mmol) și TFA (5 mL, 64,90 mmol) au fost combinate în diclorometan (18,80 mL) și încălzite la 40°C timp de 2 ore. Reacția a fost evaporată. S-au adăugat hexani și amestecul a fost evaporat din nou pentru a da un solid alb, acidul 2-cloro-6-[3-[[[(1S,4R)-norboman-2-il]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (1,58 g, 98%) ESI-MS m/z calc. 347,10367, găsit 348,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,75 minute.

Etapa E: N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[[[(1R,4R)-norboman-2-il]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



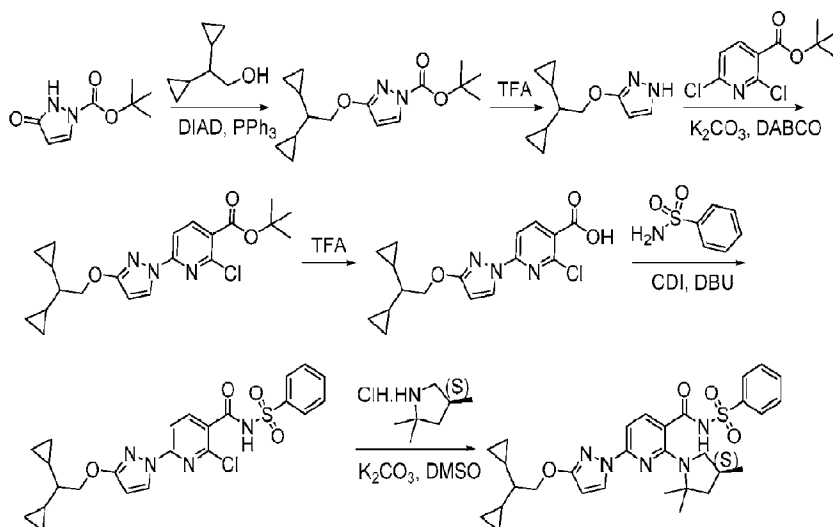
Acidul 2-cloro-6-[3-[[[(1S,4R)-norboman-2-il]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (100 mg, 0,2875 mmol) și CDI (60,59 mg, 0,3737 mmol) au fost agitate în THF (0,5 mL) la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat apoi benzensulfonamidă (50 mg, 0,3181 mmol), urmată de DBU (0,05588 mL, 0,3737) și reacția a fost agitată 4 ore suplimentare la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost apoi diluat cu 25 mL acetat de etil și turnat în 25 mL acid citric. Stratul apos a fost extras cu 25 mL suplimentari de acetat de etil, și organicele combinate au fost spălate cu apă apoi saramură, uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate pentru a da N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[[[(1R,4R)-norboman-2-il]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (aproximativ 135 mg), care a fost utilizată în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 486,11, găsit 487,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,84 minute.

Etapa F: N-(benzensulfonil)-6-[3-[[[(1R,4R)-norboman-2-il]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

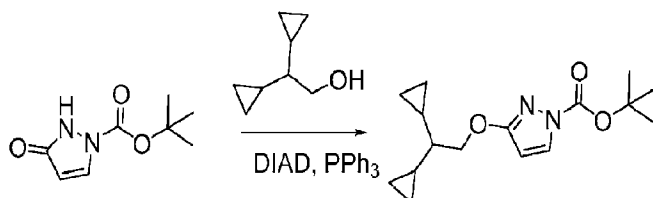


N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[[[(1R,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida, (135 mg, 0,2772 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (Sare clorhidrat) (124,5 mg, 0,8316 mmol), și carbonatul de potasiu (229,8 mg, 1,663 mmol) au fost combinate în DMSO într-o fiolă cu capac înfiletat și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la temperatura camerei, și s-au adăugat 3 mL de apă, conducând la formarea unui precipitat. După 30 minute, porțiunea lichidă a fost îndepărtat cu seringă și eliminată, și solidele rămase au fost dizolvat în 15 mL acetat de etil. Organicele au fost spălate cu 15 mL acid citric 1M, și stratul apos a fost extras un timp suplimentar cu 15 mL acetat de etil. Organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient de 0-10% metanol în diclorometan. Frațiunile pure au fost combinate și concentrate pentru a da N-(benzensulfonil)-6-[3-[[[(1R,4R)-norbornan-2-il]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă, (amestec de endo și exo norbornan) ESI-MS m/z calc. 563,26, găsit 564,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,45 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,50 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 2,8, 1,0 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 2H), 7,80 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 8,3, 6,7 Hz, 2H), 6,92 (dd, J = 8,3, 5,8 Hz, 1H), 6,12 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 4,23 - 3,90 (m, 2H), 2,40 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,35 - 2,16 (m, 4H), 2,09 (tt, J = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 1,82 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,73 (s, 1H), 1,52 (d, J = 9,7 Hz, 7H), 1,50 - 1,45 (m, 1H), 1,42 - 1,27 (m, 4H), 1,21 - 1,08 (m, 2H), 0,75 (ddd, J = 12,5, 5,0, 2,2 Hz, 1H), 0,64 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Exemplul sintetic 41: Sinteza Compusului 41: N-(Benzensulfonil)-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



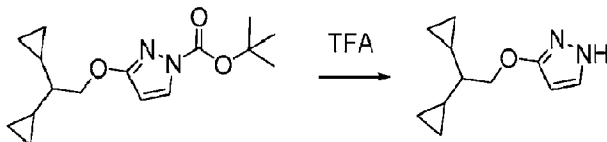
Etapa A: 3-(2, 2-diciclopropiletoxi) pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



O soluție de 2,2-diciclopropiletanol (500 mg, 3,962 mmol), 3-hidroxi-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (730 mg, 3,963 mmol), și trifenilfosfan (1,1 g, 4,194 mmol) în THF uscat (20,0 mL) a fost răcită într-o baie de gheață, și s-a adăugat încet DIAD (800,0 μL, 4,063 mmol) sub atmosferă de N₂. Reacția a fost lăsată să se încălzească încet la temperatura camerei și a fost agitată timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, spălat cu bicarbonat de sodiu apos saturat, saramură, uscat pe sulfat de sodiu, și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu cu 100% hexani până

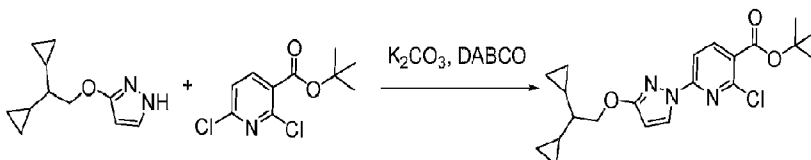
la 50% acetat de etil în hexani pentru a da 3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (783 mg, 68%) ca ulei incolor. ESI-MS m/z calc. 292,17868, găsit 293,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,98 minute. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,62 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,13 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,58 (qt, J = 8,2, 5,0 Hz, 2H), 0,36 (tt, J = 8,9, 5,6 Hz, 1H), 0,32 - 0,12 (m, 4H) 0,10 - 0,08 (m, 4H).

Etapă B: 3-(2,2-Diciclopropiletoxi)-1H-pirazol:



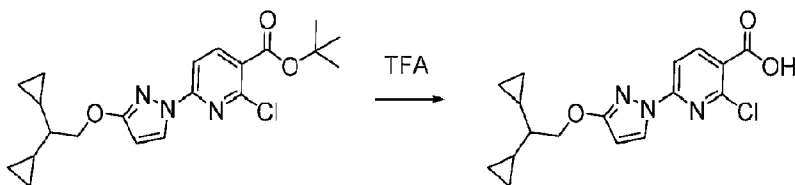
O soluție de 3-(2, 2-diciclopropiletoxi) pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (750 mg, 2,565 mmol) și acid trifluoroacetic (1,0 mL, 12,98 mmol) în diclorometan (4 mL) a fost agitată timp de 2,5 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost alcalinizat cu bicarbonat de sodiu apos saturat și extras cu acetat de etil. Extractele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și evaporate pentru a da 3-(2,2-diciclopropiletoxi)-1H-pirazol ca ulei incolor care a fost utilizat așa cum este fără purificare suplimentară pentru următoarea reacție. ESI-MS m/z calc. 192,12627, găsit 193,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,32 minute.

Etapă C: 2-cloro-6-[3-(2, 2-diciclopropiletoxi) pirazol-1-il] piridin-3-carboxilat de *terț*-butil



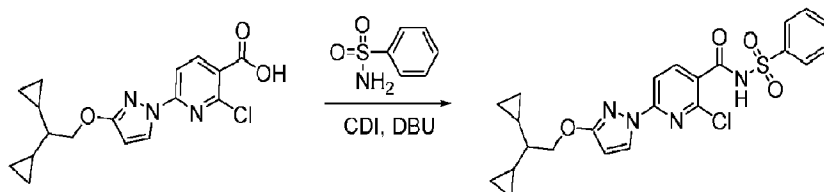
Un amestec de 3-(2,2-diciclopropiletoxi)-1H-pirazol (493,0 mg, 2,564 mmol), 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil (682,0 mg, 2,749 mmol), carbonat de potasiu (430,0 mg, 3,111 mmol), și 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (60 mg, 0,5349 mmol) în DMSO (20,0 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 ore. Reacția a fost diluată cu apă și extrasă cu acetat de etil. Extractele combinate au fost spălate cu saramură și uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu 100% hexani până la 20% acetat de etil în hexani pentru a da 2-cloro-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (680 mg, 66%) ca ulei incolor. ESI-MS m/z calc. 403,16626, găsit 404,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,49 minute. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,61 (s, 9H), 0,92 - 0,75 (m, 2H), 0,70 - 0,56 (m, 1H), 0,54 - 0,36 (m, 4H), 0,32 - 0,13 (m, 4H).

Etapă D: Acid 2-cloro-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi) pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



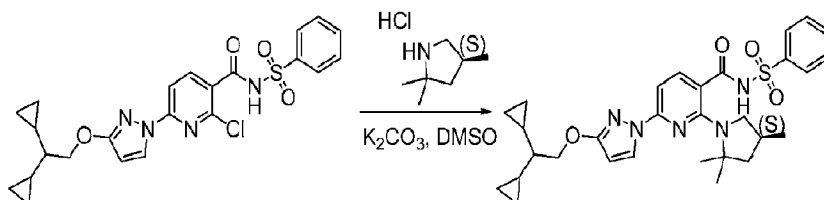
O soluție de 2-cloro-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (675 mg, 1,671 mmol) în acid trifluoroacetic (1,5 mL, 19,47 mmol) și diclorometan (4,5 mL) a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei. Solventul a fost evaporat, și de două ori reziduul a fost preluat în THF și concentrat sub vid pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-(2, 2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (580 mg, 100%). ESI-MS m/z calc. 347,10367, găsit 348,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,95 minute.

Etapă E: N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-(2, 2-diciclopropiletoxi) pirazol-1-il] piridin-3-carboxamidă



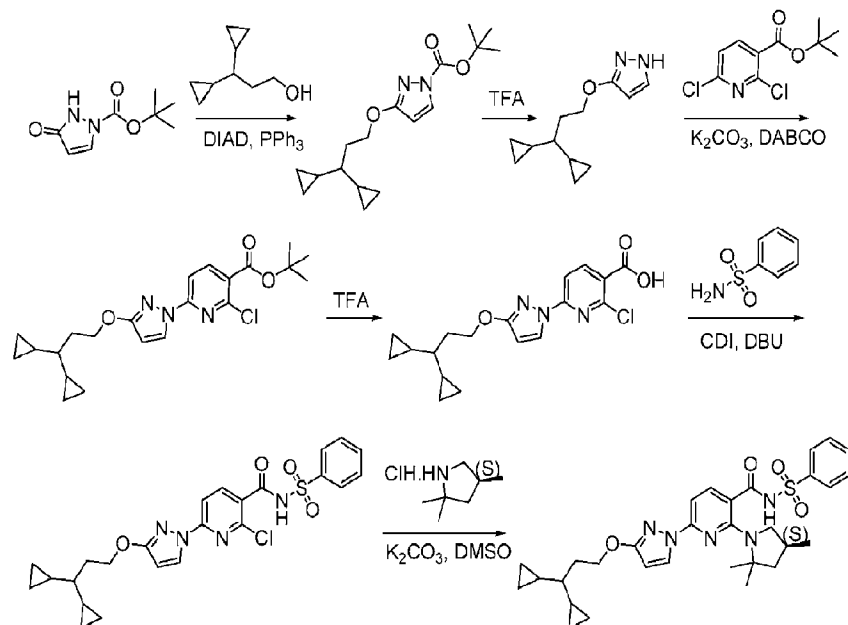
O soluție de acid 2-cloro-6-[3-(2, 2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (100 mg, 0,2875 mmol) și carbonil diimidazol (60,0 mg, 0,3700 mmol) în THF (2,0 mL) a fost agitată timp de 45 minute. Apoi, s-au adăugat benzensulfonamidă (50 mg, 0,3181 mmol) și DBU (60 μ L, 0,4012 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore suplimentare la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție saturată de clorură de amoniu și extras cu acetat de etil. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și evaporate pentru a da N-(benzensulfonyl)-2-cloro-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă care a fost utilizată așa cum este pentru următoarea reacție. ESI-MS m/z calc. 486,11285, găsit 487,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,79 minute.

Etapa F: N-(Benzensulfonyl)-6-[3-(2, 2-diciclopropiletoxi) pirazol-1-il]-2-[(4S)-2, 2, 4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

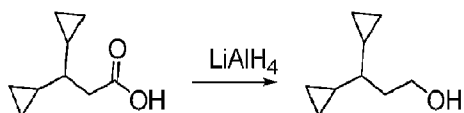


Un amestec de N-(benzensulfonyl)-2-cloro-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (140,0 mg, 0,2875 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (Sare clorhidrat) (145,0 mg, 0,9689 mmol), și carbonat de potasiu (240,0 mg, 1,737 mmol) în DMSO (2 mL) a fost agitat la 130°C timp de 15 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtrat a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 50-99% fază mobilă B peste 15,0 minute (Fază mobilă A = H₂O (5 mM HCl) și Fază mobilă B = CH₃CN) pentru a da N-(benzensulfonyl)-6-[3-(2,2-diciclopropiletoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (75,9 mg, 45%) ca solid alburiu. ESI-MS m/z calc. 563,25665, găsit 564,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,3 minute. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,18 - 8,08 (m, 2H), 7,66 - 7,47 (m, 5H), 5,96 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,48 (dd, J = 10,4, 8,4 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 10,4, 7,6 Hz, 1H), 2,61 (dt, J = 15,3, 7,8 Hz, 1H), 2,14 (dd, J = 12,4, 7,9 Hz, 1H), 1,73 (dd, J = 12,4, 9,5 Hz, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,81 (qt, J = 8,3, 5,0 Hz, 2H), 0,61 (tt, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 0,55 - 0,38 (m, 4H), 0,23 (p, J = 4,8 Hz, 4H).

Exemplul sintetic 42: Sinteza Compusului 42: N-(Benzensulfonyl)-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

**3,3-diciclopropilpropan-1-ol**

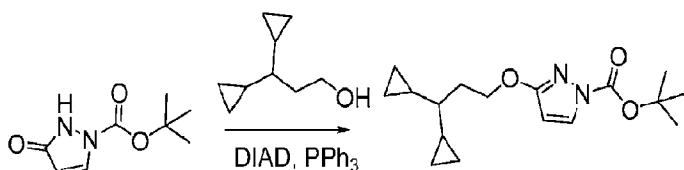
5



La o soluție de acid 3,3-diciclopropilpropanoic (200 mg, 1,297 mmol) în THF uscat (2,000 mL) s-a adăugat hidruură de aluminiu litiu (845,0 μ L de 2 M, 1,690 mmol) într-o baie de apă/gheață sub atmosferă de N_2 încet în picătură. Amestecul a fost lăsat să se încălzească gradual la temperatura camerei și agitat timp de 16 ore. Flaconul a fost din nou răcită într-o baie cu gheață și stins secvențial cu apă (70,0 μ L, 3,886 mmol) (încet), urmat de NaOH (70,0 μ L of 6 M, 0,4200 mmol), apoi apă (200 μ L, 11,10 mmol) rezultând un solid granular alb în amestec. La acest amestec, s-a adăugat $MgSO_4$ anhidru și s-a agitat timp de 10 minute. Amestecul eterogen alb rezultat a fost filtrat prin celite și precipitatul a fost spălat cu eter. Filtratul a fost concentrat pentru a da 3,3-diciclopropilpropan-1-ol (140 mg, 77%). ESI-MS m/z calc. 140,12012, găsit 141,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,5 minute.

15

Etapa A: 3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil



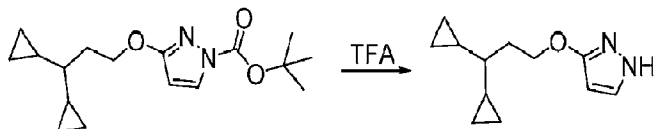
20

O soluție de 3,3-diciclopropilpropan-1-ol (140,0 mg, 0,9984 mmol), 3-hidroxi-pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (185,0 mg, 1,004 mmol), și trifenilfosfan (278 mg, 1,060 mmol) în THF uscat (7,0 mL) a fost răcită într-o baie cu gheață, și s-a adăugat încet DIAD (200,0 μ L, 1,016 mmol) sub o atmosferă de N_2 . Reacția a fost lăsată să se încălzească încet la temperatura camerei și a fost agitată timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, saramură, uscat pe sulfat de sodiu, și evaporat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând 100% hexani până la 50% acetat de etil în hexani pentru a da 3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (255 mg, 83%) ca ulei incolor. ESI-MS m/z calc. 306,19434, găsit 307,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,81 minute.

25

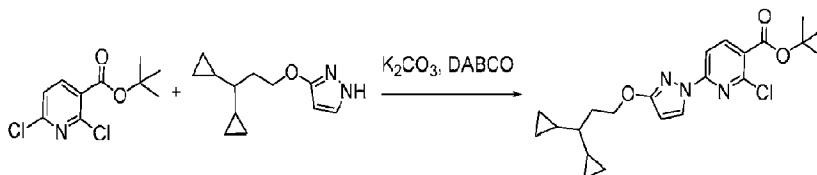
Etapa B: 3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol

30



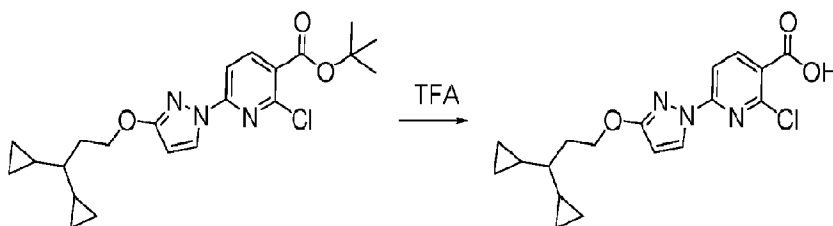
O soluție de 3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (255 mg, 0,8322 mmol) și acid trifluoroacetic (325,0 μ L, 4,218 mmol) în diclorometan (1 mL) a fost agitată timp de 2,5 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub vid pentru a da 3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol (Sare trifluoroacetat) ca ulei incolor care a fost utilizat așa cum este fără purificare suplimentară pentru următoare reacție. ESI-MS m/z calc. 206,1419, găsit 207,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,59 minute.

Etapa C: 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil



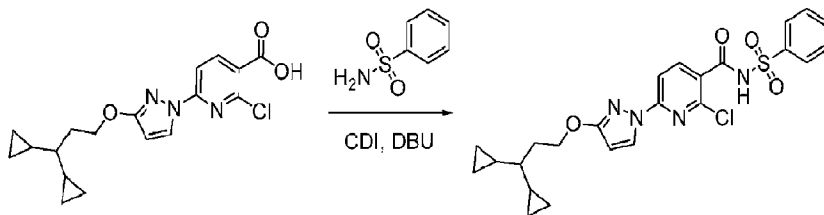
Un amestec de 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil (220,0 mg, 0,8867 mmol), 3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol (266,0 mg, 0,8305 mmol), carbonat de potasiu (230 mg, 1,664 mmol) și 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (20 mg, 0,1783 mmol) în DMSO (10 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 ore. Reacția a fost diluată cu apă și extrasă cu acetat de etil. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând 100% hexani până la 20% acetat de etil în hexani pentru a da 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (245 mg, 71%) ca ulei incolor. ESI-MS m/z calc. 417,18192, găsit 418,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,28 minute.

Etapa D: Acid 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



O soluție de 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (245,0 mg, 0,5862 mmol) în acid trifluoroacetic (500,0 μ L, 6,490 mmol) și diclorometan (1,5 mL) a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei. Solventul a fost evaporat, și reziduul a fost preluat de două ori în THF și concentrat sub vid pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (204 mg, 96%) ca solid alb care a fost utilizat așa cum este pentru reacția următoare. ESI-MS m/z calc. 361,11932, găsit 362,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,8 minute. ¹H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,47 - 8,32 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,98 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 0,75 - 0,64 (m, 2H), 0,50 - 0,39 (m, 4H), 0,35 - 0,26 (m, 1H), 0,26 - 0,19 (m, 2H), 0,15 - 0,06 (m, 2H).

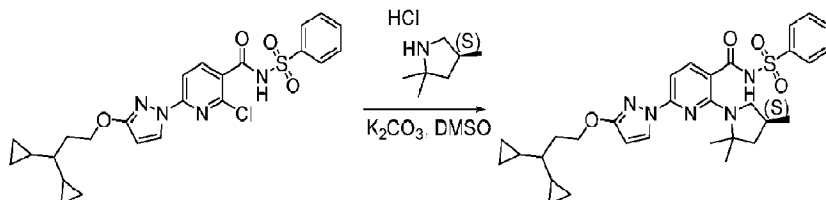
Etapa E: N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



O soluție de acid 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (50,0 mg, 0,1382 mmol) și carbonil diimidazol (30,0 mg, 0,1850 mmol) în THF (2,0 mL) a fost agitată timp de 45 minute. Apoi, s-au adăugat benzensulfonamidă (25,0 mg, 0,1590 mmol) și DBU (30 μ L, 0,2006

mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore suplimentare la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție saturată de clorură de amoniu și extras cu acetat de etil. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și evaporate pentru a da N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (84 mg, 121%) ca ulei vâcos maro deschis care a fost utilizat (considerând conversie de 100%) așa cum este pentru următoarea reacție. ESI-MS m/z calc. 500,1285, găsit 501,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,83 minute.

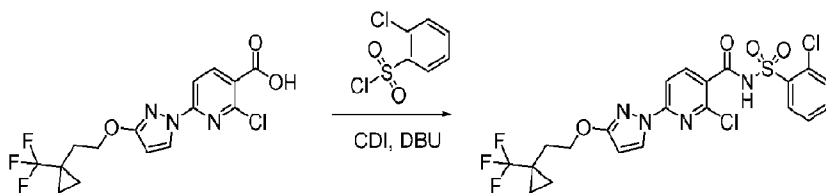
Etapa F: N-(Benzensulfonil)-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



Un amestec de N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (68,0 mg, 0,1357 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (Sare clorhidrat) (70,0 mg, 0,4677 mmol), și carbonat de potasiu (115,0 mg, 0,8321 mmol) în DMSO (1 mL) a fost agitat la 130°C timp de 15 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 50-99% fază mobilă B peste 15,0 minute (Fază mobilă A=H₂O (5 mM HCl) și Fază mobilă B=CH₃CN pentru a da N-(benzensulfonil)-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (23,1 mg, 29%). ESI-MS m/z calc. 577,2723, găsit 578,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,0 minute. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 5,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,49 (dd, J = 10,3, 8,5 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 10,4, 7,6 Hz, 1H), 2,70 - 2,56 (m, 1H), 2,14 (dd, J = 12,4, 7,9 Hz, 1H), 1,97 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,73 (dd, J = 12,4, 9,4 Hz, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,73 - 0,59 (m, 2H), 0,50 - 0,37 (m, 4H), 0,37 - 0,29 (m, 1H), 0,24 - 0,15 (m, 2H), 0,12 - 0,07 (m, 2H).

Exemplul sintetic 43: Sinteza Compusului 43: N-(2-clorofenil) sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

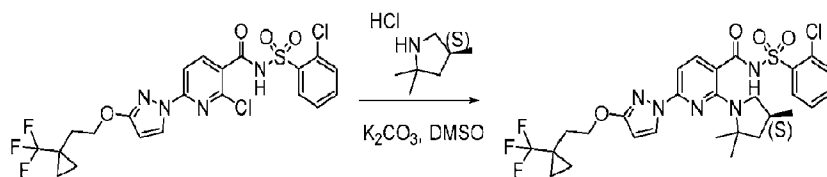
Etapa A: 2-Cloro-N-(2-clorofenil) sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Etapa 1: Clorura de 2-clorobenzensulfonil (50 μL, 0,3667 mmol) a fost dizolvată în amoniac în metanol (150 μL of 7 M, 1,050 mmol) și agitată la temperatura camerei timp de 30 minute. Amestecul a fost evaporat la sec și reevaporat din diclorometan. Solidele au fost dizolvate în THF (1 mL) și s-a adăugat DBU (60 μL, 0,4012 mmol). Amestecul a fost agitat la 70°C timp de 30 minute pentru a elibera orice amoniac rămas din reacție.

Etapa 2: Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (100 mg, 0,2661 mmol) și carbonil diimidazol (53 mg, 0,3269 mmol) au fost combinate în THF (1,000 mL) și agitate timp de 2 ore. În acest punct, acest amestec a fost adăugat la amestecul de sulfonamidă (din etapa-1) și reacția a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție de acid citric 1M, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de magneziu, și evaporate pentru a da 2-cloro-N-(2-clorofenil) sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă împreună cu materia primă și amida primară. Amestecul a fost utilizat așa cum este pentru reacția următoare. ESI-MS m/z calc. 548,02997, găsit 549,28 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,76 minute.

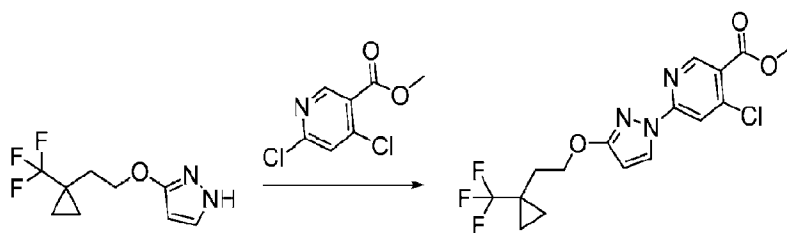
Etapa B: N-(2-Clorofenil)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



Un amestec de 2-cloro-N-(2-clorofenil)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (50,0 mg, 0,09102 mmol) (amestec ca cel din etapa A), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (Sare clorhidrat) (50,0 mg, 0,3341 mmol), și carbonat de potasiu (80,0 mg, 0,5788 mmol) în DMSO (2,0 mL) a fost agitat la 130°C timp de 15 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 50-99% fază mobilă B peste 15,0 minute (Fază mobilă A=H₂O (5 mM HCl) și Fază mobilă B=CH₃CN) pentru a da N-(2-clorofenil)sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (18,7 mg, 31%). ESI-MS m/z calc. 625,17377, găsit 626,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,35 minute. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,43 - 8,36 (m, 1H), 8,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 3H), 5,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 10,6, 8,1 Hz, 1H), 2,73 - 2,55 (m, 1H), 2,16 (dd, J = 12,4, 7,7 Hz, 1H), 2,09 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,77 (dd, J = 12,5, 9,6 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,09 - 0,97 (m, 2H), 0,81 - 0,64 (m, 2H).

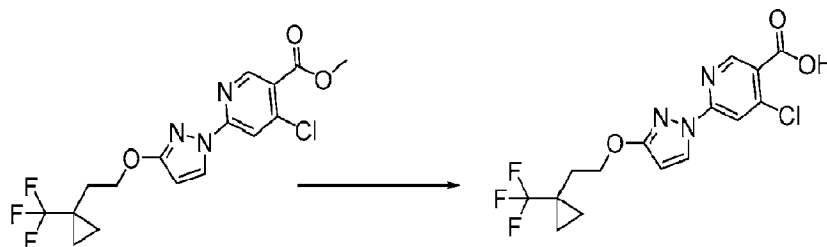
Exemplul sintetic 44: Sinteza Compusului 44: Preparare de (S)-N-(fenilsulfonil)-6-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-4-(2,2,4-trimetilpirolidin-1-il)nicotinamidă

Etapa A: 6-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-4-cloropiridin-3-carboxilat de metil



La soluție de 3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol (720 mg, 3,27 mmol) și 4,6-dicloropiridin-3-carboxilat de metil (742 mg, 3,60 mmol) în N,N-dimetilformamidă (11 mL) s-au adăugat carbonat de potasiu (9,36 g, 9,82 mmol) și 1,4-diazabicyclo [2,2,2]octan (110 mg, 0,98 mmol). Soluția rezultată a fost încălzită la 80°C timp de 16 ore. Soluția de reacție a fost răcită la temperatura camerei și diluată cu dietil eter (400 mL). S-a adăugat apoi apă (50 mL), și straturile organice au fost separate. Straturile organice au fost spălate cu soluție apoasă IN de acid clorhidric (15 mL), saremură (3 × 15 mL), uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând 0 - 20% hexani - acetat de etil pentru a da 6-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-4-cloropiridin-3-carboxilat de metil (631 mg, 49%) ca solid alb. ¹H RMN (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,84 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,8Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 5,96 (d, J = 2,8Hz, 1H), 4,42 (t, J = 7,0Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,11 (t, J = 7,0Hz, 2H), 1,05 (m, 2H), 0,76 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 389,1 găsit 390,0 (M1). Timp de retenție: 7,08 minute.

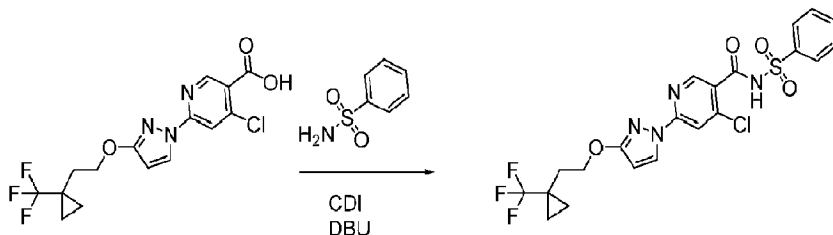
Etapa B: Acid 6-(3-(2-(1-(Trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-4-cloropiridin-3-carboxilic



6-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-4-cloropiridin-3-carboxilatul de metil (553 mg, 1,42 mmol) a fost dizolvat într-un amestec de tetrahidrofuran (3,5 mL) și metanol (3,5

mL), apoi s-a adăugat soluție apoasă de hidroxid de sodiu 2N (1,4 mL, 2,84 mmol). Soluția rezultată a fost agitată la temperatura camerei timp de 3 ore. Toți solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă. Reziuuul a fost acidulat cu soluție apoasă 1N de acid clorhidric până când valoarea pH-ului a atins 2 și a fost apoi extras cu acetat de etil (3 × 80 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură (2 × 20 mL), uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat pentru a da acidul 6-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-4-cloropiridin-3-carboxilic (534 mg, 97%) ca solid alb. ¹H RMN (250MHz, DMSO) δ (ppm): 8,85 (s, 1H), 8,51 (d, J = 3,0Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,21 (d, J = 3,0Hz, 1H), 4,36 (t, J = 7,0Hz, 2H), 2,11 (t, J = 7,0Hz, 2H), 0,95(m, 2H), 0,90 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 375,1 găsită 376,0 (M+1)⁺ Timp de retenție: 5,80 minute.

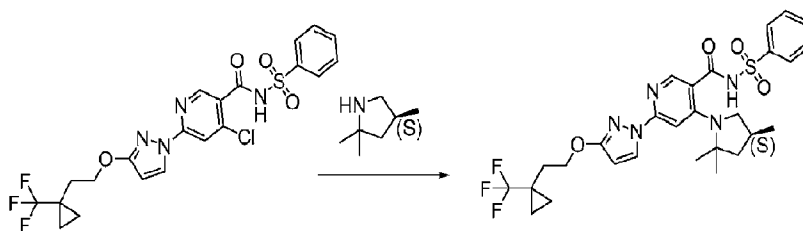
10 Etapa C: 4-Cloro-N-(fenilsulfonil)-6-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-nicotinamidă



15 Acidul 6-(3-(2-(1-(Trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-4-cloropiridin-3-carboxilic (528 mg, 1,40mmol) și 1,1'-carbonildiimidazol (341 mg, 2,11 mmol) în tetrahidrofuran (9 mL) au fost agitate timp de 2 ore la temperatura camerei, apoi s-au adăugat benzensulfonamidă (220 mg, 1,40 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (641 mg, 4,21 mmol). Soluția de reacție a fost agitată timp de 16 ore suplimentare și diluată cu acetat de etil (200 mL). Soluția a fost spălată cu soluție apoasă saturată de acid tartric (25 mL), apă (40 mL), saramură (40 mL), apoi uscată pe sulfat de magneziu, filtrată și concentrată. Reziuuul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând acetat de etil pentru a da 4-cloro-N-(fenilsulfonil)-6-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-nicotinamidă (411 mg, 57%) ca solid alb. ¹H RMN (250MHz, DMSO) δ (ppm): 8,56 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,94 (d, J = 6,8Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (m, 3H), 6,16 (d, J = 2,5Hz, 1H), 4,34 (t, J = 7,0Hz, 2H), 2,09 (t, J = 7,0Hz, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,89 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 514,1 găsit 515,0 (M1). Timp de retenție: 6,31 minute.

25 Etapa D: (S)-N-(Fenilsulfonil)-6-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-4-(2,2,4-trimetilpirolidin-1-il)nicotinamidă

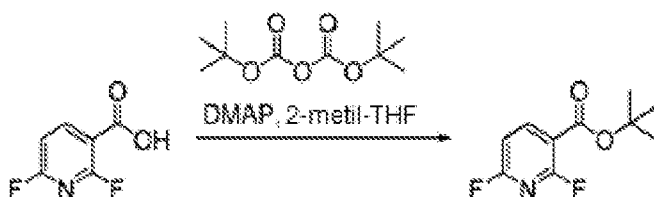
30



35 La soluția de 4-cloro-N-(fenilsulfonil)-6-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-nicotinamidă (54,6 mg, 0,11 mmol) în dimetil sulfoxid (0,5 mL) s-au adăugat clorhidrat de (S)-2,2,4-trimetilpirolidină (96 mg, 0,64 mmol) și fluorură de cesiu (97 mg, 0,64 mmol). Soluția rezultată a fost încălzită la 120°C timp de 48 ore. Amestecul a fost purificat prin HPLC cu fază inversă utilizând 5-100% apă-acetonitril (conținând 0,1% acid trifluoroacetic). Fracțiunile pure au fost combinate și liofilizate pentru a da produsul ca sare cu acid trifluoroacetic, care a fost redizolvat în 50% apă-acetonitril (0,1% acid clorhidric) și liofilizat din nou pentru a da sarea acidului clorhidric de (S)-N-(fenilsulfonil)-6-(3-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-4-(2,2,4-trimetilpirolidin-1-il)nicotinamidă (27,8 mg, 42%). ¹H RMN (250MHz, DMSO) δ (ppm): 12,65 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,3Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,0Hz, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,05 (dd, J = 1,3, 2,5Hz, 1H), 4,34 (d, J = 7,0Hz, 2H), 2,50 (m, 3H), 2,09 (t, J = 7,0Hz, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,53 (s, 6H), 0,87 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,64 (d, J = 6,0Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 591,2 găsit 592,6 (M1). Timp de retenție: 2,88 minute.

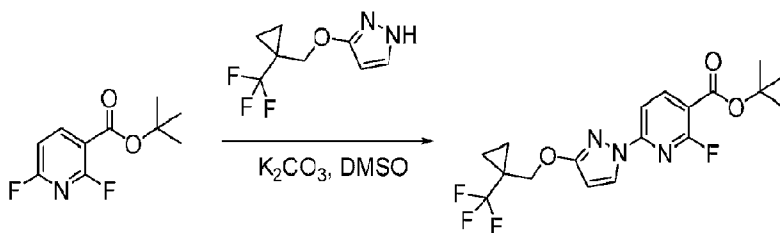
40 Exemplul sintetic 45: Sinteza Compusului 45, 46, & 47: N-(amino(oxo)(fenil)-λ⁶-sulfeniliden)-6-(3-((1-(trifluorometil)ciclopropil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)-2-((S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il)nicotinamidă izomer 1 și izomer 2

Etapa A: 2,6-difluoropiridin-3-carboxilat de *tert*-butil



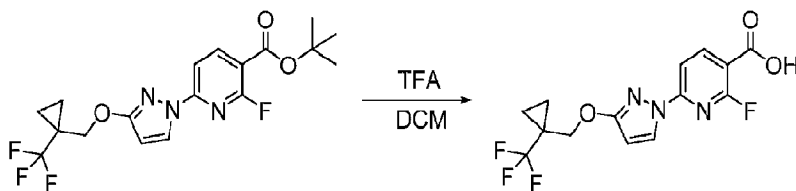
Acidul 2,6-difluoropiridin-3-carboxilic (1,0 g, 6,3 mmol) a fost dizolvat în 2-metil tetrahidrofuran anhidru (12 mL). S-a adăugat dicarbonat de di-*terț*-butil (1,5 g, 6,9 mmol) într-o porție urmat de 4-(dimetilamino)piridină (462 mg, 3,78 mmol). Amestecul a devenit o suspensie, cu cantitate mare de evoluție de gaz. Amestecul eterogen a fost agitat la temperatura camerei pe durata sfârșitului de săptămână și apoi diluat cu metil *terț*-butil eter (30 mL). Stratul organic a fost spălat succesiv cu HCl apos 1M (10 mL), soluție apoasă saturată 5% m/v de bicarbonat de sodiu (10 mL), uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu 0-30% acetat de etil în heptani, pentru a furniza 2,6-difluoropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil (360 mg, randament 26%) ca ulei galben deschis. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) ppm 1,60 (s, 9 H), 6,88 (ddd, *J* = 8,4, 3,0, 0,5 Hz, 1 H), 8,40 - 8,47 (m, 1 H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) ppm -61,5 - -61,4 (m, 1F), -60,3 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 F).

Etapă B: 2-fluoro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil



2,6-Difluoropiridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (1,8 g, 8,4 mmol), 3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazol (1,8 g, 8,7 mmol) și carbonatul de potasiu proaspăt macinat (1,7 g, 12 mmol) au fost adăugate la dimetilsulfoxidul anhidru (20 mL). Amestecul a fost agitat la 20°C sub azot timp de 16 ore și apoi diluat cu acetat de etil (100 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă (3 × 30 mL), uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu 0-15% acetat de etil în heptani, pentru a da 2-fluoro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (1,9 g, randament 57%) ca solid alb. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) ppm 0,92 - 0,99 (m, 2 H), 1,13 - 1,18 (m, 2 H), 1,60 (s, 9 H), 4,40 (s, 2 H), 6,00 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,30 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 8,37 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) ppm -69,7 (s, 3 F), -62,2 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 F). LCMS: [M+H]⁺ = 402,1.

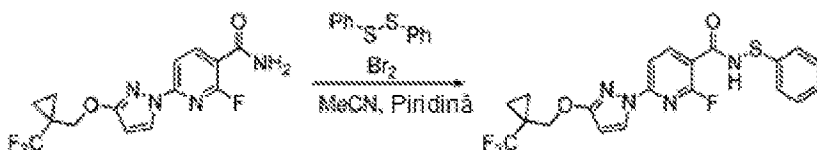
Etapă C: Acid 2-fluoro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



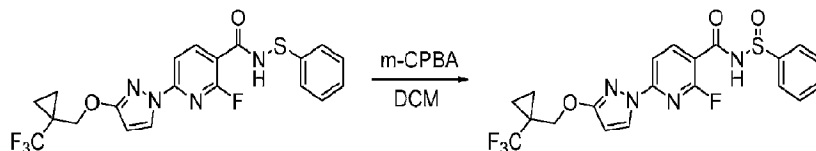
Acidul trifluoroacetic (4 mL) a fost adăugat la o soluție de 2-fluoro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (1,9 g, 4,7 mmol) în diclorometan (16 mL). Amestecul a fost agitat la 40°C timp de 4 ore, după care TLC a prezentat conversia deplină. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost triturat cu heptani, filtrat și uscat sub vid înaintat pentru a furniza acidul 2-fluoro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (1,6 g, randament 98%) ca solid alb. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,06 - 1,11 (m, 4 H), 4,39 (s, 2 H), 6,24 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1 H), 8,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 8,47 (dd, *J* = 9,6, 8,4 Hz, 1 H). ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) ppm -67,9 (s, 3 F), -63,2 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 F). LCMS: [M+H]⁺ = 346,1.

Etapă D: 2-Fluoro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă

La o suspensie de acid 2-fluoro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (1,6 g, 4,6 mmol) în diclorometan (20 mL) s-a adăugat o picătură de *N,N*-dimetilformamidă urmată de adăugarea în picătură a clorurii de oxalil (0,52 mL, 6,0 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de două ore până când barbotarea a fost oprită. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Solidul alb rezultat a fost dizolvat în tetrahidrofuran anhidru (10 mL) și adăugat la un amestec de 28% hidroxid de amoniu (10 mL) și tetrahidrofuranul (5 mL) a fost răcit cu o baie de apă cu gheață. Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră și apoi diluată cu acetat de etil (100 mL), spălată cu apă (20 mL), uscată pe sulfat de sodiu anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă pentru a da 2-fluoro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (1,55 g, 98% randament) ca solid alb. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) ppm 1,06 - 1,11 (m, 4 H), 4,38 (s, 2 H), 6,21 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,61 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1 H), 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 8,33 (dd, $J = 9,4, 8,4$ Hz, 1 H), 8,4 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) ppm -67,9 (s, 3 F), -66,3 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 F). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 345,1$.

Etapă E: 2-Fluoro-*N*-fenilsulfanil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă

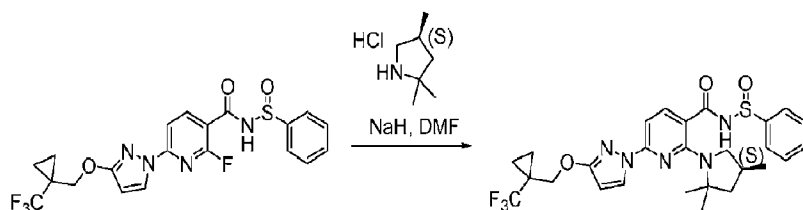
S-a adăugat încet brom (0,14 mL, 2,7 mmol) la o suspensie de difenil disulfură (596 mg, 2,73 mmol) în acetonitril anhidru (4 mL) la 0°C. Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 minute pentru a da o soluție. Această soluție a fost adăugată la o soluție de 2-fluoro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (940 mg, 2,73 mmol) în acetonitril anhidru (4 mL) și piridină (4 mL) la 0°C. Amestecul închis rezultat a fost agitat la temperatura camerei peste noapte, apoi concentrat sub presiune redusă și coevaporat cu toluen (10 mL). Solidul rezidual maro a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu 0-30% acetat de etil în heptani, pentru a da 2-fluoro-*N*-fenilsulfanil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (380 mg, 31% randament) ca solid alb. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) ppm 0,93 - 1,00 (m, 2 H), 1,14 - 1,19 (m, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 6,03 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 1 H), 7,30 - 7,42 (m, 4 H), 7,73 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1 H), 7,84 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 8,28 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 8,63 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453,0$.

Etapă F: rac-*N*-(benzensulfonil)-2-fluoro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă

S-a adăugat acid *meta*-cloroperoxibenzoic (469 mg de 77%, 2,1 mmol) la o soluție de 2-fluoro-*N*-fenilsulfanil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (860 mg, 1,90 mmol) în diclorometan (30 mL) la 0°C și reacția a fost agitată la aceeași temperatură timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu diclorometan (70 mL), spălat succesiv cu 10% m/v tiosulfat de sodiu, 5% m/v bicarbonat de sodiu, uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu 0-40% acetat de etil în heptani, pentru a da *N*-(benzensulfonil)-2-fluoro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida racemică (700 mg, 78% randament) ca solid alb. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3)

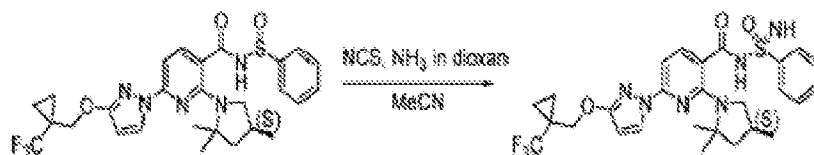
ppm 0,92 - 1,00 (m, 2 H), 1,13 - 1,20 (m, 2 H), 4,38 (d, $J = 12,1$, 1 H), 4,43 (d, $J = 12,1$, 1 H), 6,03 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 7,56 - 7,65 (m, 3 H), 7,70 - 7,78 (m, 1 H), 7,80 - 7,88 (m, 2 H), 8,24 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 8,40 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 9,61 (t, $J = 8,5$ Hz, 1 H). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) ppm -69,7 (s, 3 F), -63,2 (t, $J = 10,5$ Hz, 1 F). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469,0$.

5 **Etapă G: *N*-(Benzensulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă**



10 Clorhidratul de (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (400 mg, 2,67 mmol) a fost dizolvat în *N,N*-dimetilformamidă anhidră (10 mL), amestecul a fost răcit cu apă cu gheață și s-a adăugat hidru de sodiu (287 mg de 60% dispersie în ulei mineral, 7,2 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 10 minute și răcită înapoi până la 0°C. S-a adăugat o soluție de *N*-(benzensulfonil)-2-fluoro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă racemică (960 mg, 2,05 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (10 mL). După agitare la temperatura camerei timp de 10 minute amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 3 ore (LCMS a prezentat o conversie de 60%; a existat un lot dintr-o hidru de sodiu consumată). S-a adăugat tetrahidrofuran anhidru (0,5 mL) și reacția a fost agitată la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost stins cu apă (10 mL) la 0°C apoi extras cu acetat de etil (80 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă (3 × 20 mL), saramură (10 mL), uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu 0-50% acetat de etil în heptani. Frațiunile conținând produsul și materia primă au fost combinate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost agitat într-un amestec de heptani (10 mL) și diclorometan (10 mL) timp de 30 minute și apoi filtrat. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da *N*-(benzensulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (500 mg, puritate prin LCMS 88%, randament 38%) ca solid galben care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 562,2$.

25 **Etapă H: Sinteză de *N*-(fenilsulfonimidoyl)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă**



30 S-a adăugat amoniac (7,8 mL a unei soluții 0,5 M în dioxan, 3,9 mmol) la o soluție de *N*-(benzensulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (500 mg, puritate 88%, 0,78 mmol) în acetonitril anhidru (20 mL) la 0°C. S-a adăugat *N*-clorosuccinimidă (120 mg, 0,90 mmol) într-o porție (amestecul a devenit portocaliu) și reacția a fost agitată la 0°C timp de o oră. S-a adăugat *N*-clorosuccinimidă (12 mg, 0,090 mmol) suplimentară și reacția a fost agitată la aceeași temperatură timp de 30 minute și apoi stinsă cu 10% m/v soluție apoasă de tiosulfat de sodiu și extrasă cu acetat de etil (50 mL). Stratul organic a fost spălat succesiv cu 5% m/v soluție apoasă de bicarbonat de sodiu, saramură, uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu 5-45% acetat de etil în heptani, pentru a da un solid alb (300 mg) care a fost triturat cu acetonitril (3 mL) pentru a furniza un amestec diastereomeric de *N*-(amino(oxo)(fenil)-λ⁶sulfaneiliden)-6-(3-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)-1H-pirazol-1-il)-2-((S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il)nicotinamidă (Compusul 45) (180 mg, puritate 97% prin LCMS, randament 38%) ca solid alb. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) ppm 0,89 - 1,06 (m, 5 H), 1,08 - 1,18 (m, 2 H), 1,59 - 1,72 (m, 7 H), 1,81 - 1,95 (m, 1 H), 2,07 - 2,40 (m, 1 H), 2,59 - 2,71 (m, 0,4 H), 2,82 - 2,96 (m, 0,6 H), 3,18 (t, $J = 10,6$ Hz, 0,4 H), 3,29 (t, $J = 10,7$ Hz, 0,6 H), 4,32 - 4,43 (m, 2 H), 5,90 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,25 (br. s., 2 H), 6,90 - 6,97 (m, 1 H), 7,48 - 7,57 (m, 2 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,97 - 8,09 (m, 2,6 H), 8,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,4 H), 8,20 - 8,23 (m, 1 H). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) ppm -69,7 (s, 3 F). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 577,2$.

Isomerii au fost separați prin cromatografie chirală în fluid supercritic utilizând o coloană Fenomenex Lux-1 (250 × 21,2 mm), 5μm și eluând cu 20 % MeOH, 80 % CO₂ cu un debit de 70 mL/minut.

Diastereoizomer 1 (Compusul **46**): >98 % de ESI-MS *m/z* calc. 576,2131, găsit 577,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,82 minute; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 3H), 7,75 (s, 2H), 7,68 - 7,49 (m, 3H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,08 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 10,6, 7,1 Hz, 1H), 2,21 (dq, J = 12,1, 6,2 Hz, 1H), 1,97 - 1,79 (m, 1H), 1,55 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,44 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,09 (dd, J = 4,5, 3,1 Hz, 4H), 0,92 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Diastereoizomer 2 (Compusul **47**): >98% de. ESI-MS *m/z* calc. 576,2131, găsit 577,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,81 minute; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,99 - 7,88 (m, 3H), 7,79 (s, 2H), 7,69 - 7,55 (m, 3H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 2H), 2,63 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,21 - 2,03 (m, 1H), 1,80 (dd, J = 11,8, 5,4 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,33 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 1,09 (dt, J = 5,6, 2,1 Hz, 4H), 0,71 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

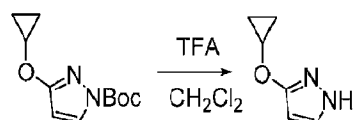
Exemplul sintetic 46: Sinteza Compusului 48: N-(Benzensulfonil)-6-[3-(ciclopropoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapa A: 3-ciclopropoxi-1H-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



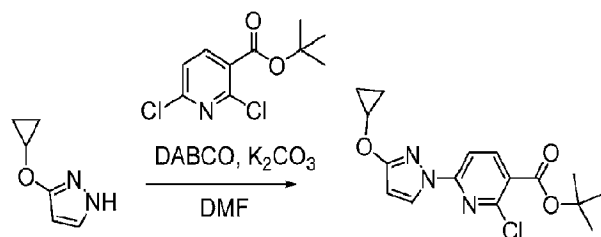
La o soluție de ciclopropanol (30,8 mg, 0,531 mmol), 2,3-dihidro-3-oxopirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (97,7 mg, 0,531 mmol) și trifenilfosfină (139,3 mg, 0,531 mmol) în toluen anhidru (2 mL) s-a adăugat azodicarboxilat de di-*terț*-butil (122,2 mg, 0,531 mmol). Soluția a fost purtată cu argon timp de 1 minut, și agitată la temperatura ambiantă timp de 30 minute. Apoi soluția de reacție a fost încălzită la 110°C timp de 5 ore suplimentare înainte de a fi răcită la temperatura ambiantă. Soluția a fost diluată cu eter (50 mL), spălată cu soluție apoasă de NaOH, saramură, uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul obținut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (hexan și acetat de etil, gradient de 0 până la 10% acetat de etil) pentru a da 3-ciclopropoxi-1H-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (52mg, 46%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 224,116, găsit 225,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 4,38 minute. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,86 (d, J = 2,8Hz, 1H), 5,93 (d, J = 2,8Hz, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 1,61 (s, 9H), 0,85-0,72 (m, 4H).

Etapa B: 3-Ciclopropoxi-1H-pirazol



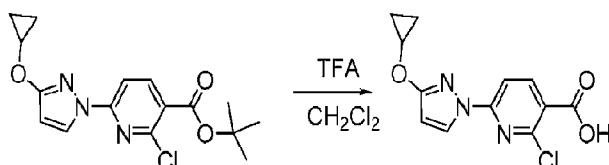
La o soluție de 3-ciclopropoxi-1H-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (131 mg, 0,584 mmol) în diclorometan (6 mL) s-a adăugat TFA (667 mg, 0,38 mL, 5,84 mmol). Soluția rezultată a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 3 ore. Toți solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă. Reziduul obținut a fost dizolvat în eter (100 mL), spălat cu soluție saturată apoasă de bicarbonat de sodiu, uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a da 3-ciclopropoxi-1H-pirazol ca ulei galben pal. Produs brut obținut a fost utilizat direct în etapa următoare.

Etapa 3: 2-cloro-6-(3-ciclopropoxi-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxilat de *terț*-butil



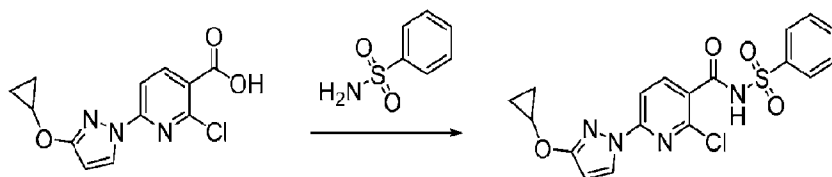
3-Ciclopropoxi-1*H*-pirazolul brut (73mg, 0,584 mmol), 2,6-dicloro piridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (159 mg, 0,643 mmol), K₂CO₃ (162mg, 1,17 mmol) și DABCO (13 mg, 0,117 mmol) au fost dizolvate în DMF anhidră (1,5 mL). Soluția de reacție a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Soluția de reacție a fost diluată cu eter (100 mL), spălată cu apă (3 × 25 mL) și saramură (25 mL). Straturile organice au fost separate, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul obținut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (hexan și diclorometan, gradient de 0 până la 100% diclorometan) pentru a da 2-cloro-6-(3-ciclopropoxi-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (153 mg, 78%) ca ulei lipicios. ESI-MS *m/z* calc. 335,104, găsit 336,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 6,84 minute.

Etapă D: Acid 2-cloro-6-(3-ciclopropoxi-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-carboxilic



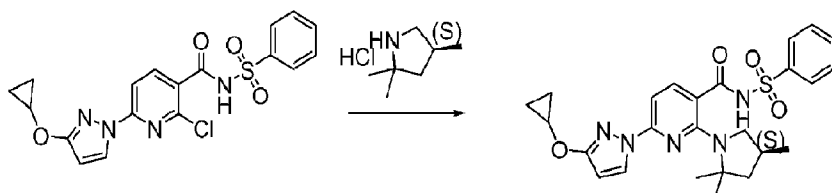
La o soluție de 2-cloro-6-(3-ciclopropoxi-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (153 mg, 0,456 mmol) în diclorometan (2,2 mL) s-a adăugat TFA (519 mg, 0,35 mL, 4,56 mmol). Soluția rezultată a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 48 ore. Apoi s-a adăugat 1,2-dicloroetan (2 mL), și toți solventii au fost îndepărtați sub presiune redusă. Solidul alb obținut a fost suspendat în amestecul de hexan și eter (10 mL, hexan/eter, 19/1), sonicat, filtrat, spălat cu hexan (10 mL) și uscat pentru a da acidul 2-cloro-6-(3-ciclopropoxi-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-carboxilic (122 mg, 97%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 279,041, găsit 279,9 (M+1)⁺; Timp de retenție: 4,43 minute. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 13,6 (s, 1H), 8,43 (d, J = 3,0Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5Hz, 1H), 6,28 (d, J = 3,0Hz, 1H), 4,16-4,13 (m, 1H), 0,79-0,71 (m, 4H).

Etapă E: N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-(ciclopropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-(ciclopropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (30 mg, 0,1073 mmol) în DMF (600,0 μL), HATU (1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridiniu 3-oxid hexafluorofosfat) (85 mg, 0,2235 mmol), și DIEA (diizopropiletilamină) (38 μL, 0,2182 mmol) au fost combinate și agitate la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și purificat pe HPLC cu fază inversă utilizând un gradient de 25-75% acetonitril în apă conținând 5mM HCl pentru a da N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-(ciclopropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,97 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 6,31 - 6,26 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 0,76 (s, 4H). ESI-MS *m/z* calc. 418,05026, găsit 419,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,63 minute (3 min rulare).

Etapă F: N-(Benzensulfonil)-6-[3-(ciclopropoxi)pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

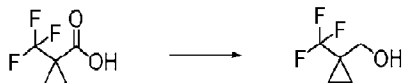


Un amestec de N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-(ciclopropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă, (4*S*)-2,2,4-trimetilpirolidină (Sare clorhidrat) (aproximativ 24,01 mg, 0,1604 mmol), CsF (aproximativ 36,00 mg, 0,2370 mmol), K₂CO₃ (aproximativ 72,01 mg, 0,5210 mmol) în DMSO (0,5 mL) a fost agitat la 140°C timp de 16 ore. Reacția a fost filtrată și purificată pe HPLC cu fază inversă utilizând un gradient de 25-75% acetonitril în apă conținând 5mM HCl pentru a da N-(benzensulfonil)-6-[3-

(ciclopropoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (5,6 mg, 11% în 2 etape) ESI-MS m/z calc. 495,19403, găsit 496,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,98 minute] (3 min rulare).

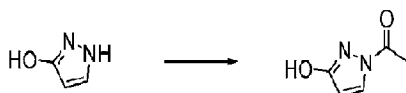
Exemplul sintetic 47: Sinteza compusului 49: N-(3-metoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapa A: (1-(Trifluorometil)ciclopropil)metanol



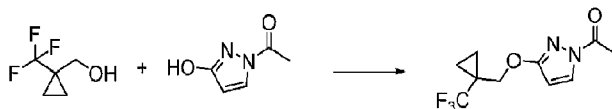
Acidul 1-(trifluorometil)ciclopropan-1-carboxilic (858 mg, 5,57 mmol, 1,00 echiv.) a fost dizolvat în dietil eter (15 mL). Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C. S-a adăugat hidruură de aluminu litu (274 mg, 7,24 mmol, 1,30 echiv.) în porții. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte și lăsat să ajungă la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C. S-a adăugat HCl (apos, 1 N, 25 mL) în picătură. Faza apoasă a fost extrasă cu dietil eter (2 × 25 mL). Fazele organice combinate au fost spălate cu saramură (25 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate în vid (T băii < 30°C) pentru a da (1-(trifluorometil)ciclopropil)metanol (547 mg, 3,90 mmol, randament 70%) ca ulei incolor. ¹H RMN (CDCl₃): δ 3,73 (s, 2H), 1,58 (br, 1H), 1,07-1,01 (m, 2H), 0,82-0,75 (m, 2H).

Etapa B: 1-(3-hidroxipirazol-1-il)etanonă



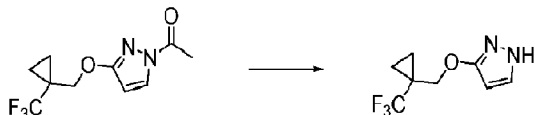
Un balon de 100 mL cu fund rotund echipat cu o bară de agitare și un condensator a fost încărcat cu 1H-pirazol-5-ol (4,97 g, 59,11 mmol) și piridină (25 mL, 309,1 mmol). Amestecul a fost agitat la 95°C. S-a adăugat în picătură o soluție de anhidridă acetică (5,6 mL, 59,35 mmol) în piridină (10 mL, 123,6 mmol) într-o perioadă de 3 minute. Amestecul a fost apoi agitat la 95°C timp de 3 ore suplimentare. Solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă. Reziduul solid a fost triturat în 40 mL de dietil eter, filtrat, spălat cu dietil eter și uscat pentru a da 1-(3-hidroxipirazol-1-il)etanonă (6,96 g, 93%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,13 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H).

Etapa C: 1-(3-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)-1H-pirazol-1-il)etan-1-onă



1-(3-Hidroxi-1H-pirazol-1-il)etan-1-onă (443 mg, 3,51 mmol, 1,00 echiv.) a fost dizolvată în THF (8 mL). S-au adăugat (1-(trifluorometil)ciclopropil)metanol (547 mg, 3,90 mmol, 1,11 echiv.) și trifenil fosfină (1,10 g, 4,21 mmol, 1,20 echiv.). Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C. S-a adăugat în picătură azodicarboxilat de diizopropil (829 mL, 851 mg, 4,21 mmol, 1,20 echiv.) (menținând temperatura < 5°C). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei în timpul sfârșitului de săptămână. Evaporarea volatilelor în vid a dat un ulei puțin galben (2,88 g). Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-25% acetat de etil în heptani pentru a da 1-(3-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)-1H-pirazol-1-il)etan-1-onă (701 mg, 2,82 mmol, 80% randament) ca solid alb. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,06 (d, 1H), 5,99 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,18-1,12 (m, 2H), 0,98-0,90 (m, 2H). ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ - 69,77.

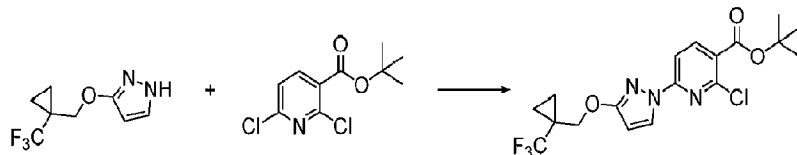
Etapa D: 3-((1-(Trifluorometil)ciclopropil)metoxi)-1H-pirazol



1-(3-((1-(Trifluorometil)ciclopropil)metoxi)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (695 mg, 2,80 mmol, 1,00 echiv.) a fost dizolvată în MeOH (30 mL). S-a adăugat NaOH (apos, 30%, 421 mL, 560 mg, 4,20 mmol, 1,50 echiv.). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Evaporarea volatilelor în vid a dat un solid alb (940 mg). Reziduul a fost partiționat între acetat de etil (25 mL) și apă (25 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (2 × 25 mL). Fazele organice combinate au fost spălate cu saramură (25 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate în vid pentru a da 3-((1-

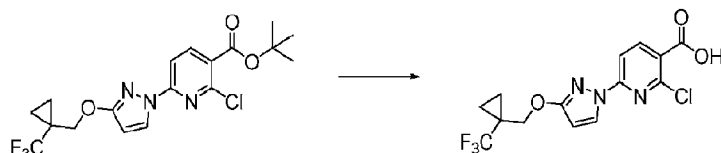
(trifluorometil)ciclopropil)metoxi]-1*H*-pirazol (548 mg, 2,66 mmol, randament 95%) ca puțin ulei galben. ¹H RMN (CDCl₃): δ 9,10 (br, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 4,29 (s, 2H), 1,14-1,08 (m, 2H), 0,96-0,89 (m, 2H). ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -69,75.

Etapă E: 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil



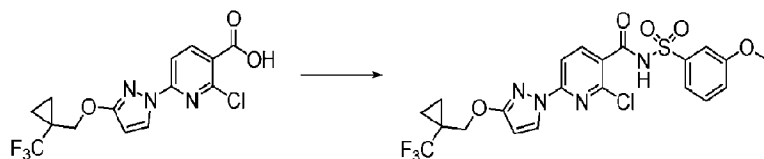
2,6-dicloropiridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (aproximativ 451,3 mg, 1,819 mmol), 3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1*H*-pirazol (375 mg, 1,819 mmol), și carbonatul de potasiu (aproximativ 301,7 mg, 2,183 mmol) (proaspăt măcinat) au fost combinate în DMSO anhidru (9,026 mL). S-a adăugat 1,4-diazabiclo[2,2,2]octan (aproximativ 40,81 mg, 0,3638 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (10 mL) și apă (2x5 mL) și cele două faze au fost separate. Organicele au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-30% acetat de etil în hexani pentru a da 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (620 mg, 82%) ESI-MS *m/z* calc. 417,1067, găsit 418,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,85 minute.

Etapă F: Acid 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



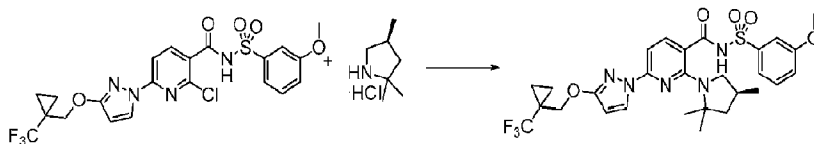
2-Cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (620 mg, 1,484 mmol) și TFA (aproximativ 1,692 g, 1,143 mL, 14,84 mmol) au fost combinate în DCM (5 mL) și încălzite la 40°C timp de 16 ore. Reacția a fost evaporată la un solid alb. S-au adăugat hexani și amestecul a fost evaporat din nou pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (500 mg, 93%). ESI-MS *m/z* calc. 361,0441, găsit 362,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,66 minute.

Etapă G: 2-Cloro-N-(3-metoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (200 mg, 0,55 mmol) și carbonildiimidazolul (110 mg, 0,66 mmol) au fost combinate în THF (2 mL) și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat 3-metoxibenzensulfonamidă (104 mg, 0,55 mmol), urmată de DBU (0,25 mL, 1,66 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu 10 mL acetat de etil, și spălat cu 10 mL acid citric apos 1M. Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (2 × 10 mL), și organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de 0-10% de metanol în diclorometan pentru a da 2-cloro-N-(3-metoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (217 mg, 74%) ESI-MS *m/z* calc. 530,06384, găsit 531,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,72 minute.

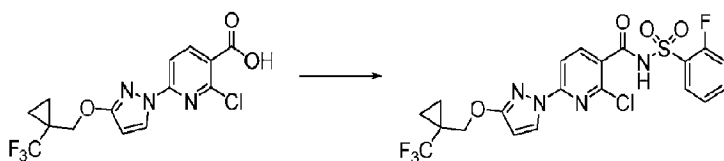
Etapă H: N-(3-metoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



2-Cloro-N-(3-metoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (120 mg, 0,23 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (sare clorhidrat) (107 mg, 0,71 mmol), și carbonatul de potasiu (173 mg, 1,25 mmol) au fost combinate în DMSO (600 μ L) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Reacția a fost partiționată între acetat de etil și apă. Organicele au fost separate, spălate cu o soluție de acid citric 1M, saramură, uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan pentru a da *N*-(3-metoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (92 mg, 67%) ESI-MS m/z calc. 607,20764, găsit 608,3 ($M+1$)+; Timp de retenție: 2,17 minute. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,45 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,20 - 2,03 (m, 1H), 1,84 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 10,9 Hz, 6H), 1,38 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,12 - 1,05 (m, 4H), 0,67 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

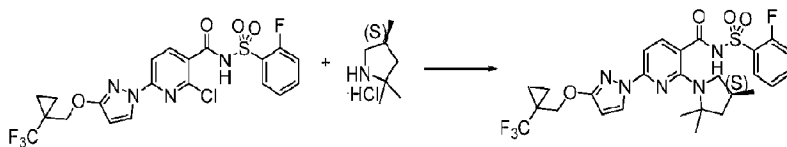
Exemplul sintetic 48: Sinteza Compusului 50: *N*-(2-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-*N*-(2-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (181 mg, 0,5 mmol) și carbonildiimidazolul (97 mg, 0,6 mmol) au fost combinate în THF (2,5 mL) și agitate la temperatura camerei timp de 30 minute. S-a adăugat 2-fluorobenzensulfonamidă (114 mg, 0,65 mmol), urmată de DBU (0,09 mL, 0,6 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 3 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu 10 mL acetat de etil, și spălat cu 10 mL acid citric apos 1M. Organicele au fost uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de 0-8% de metanol în diclorometan pentru a da 2-cloro-*N*-(2-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (180 mg, 69%) ESI-MS m/z calc. 518,0439, găsit 519,1 ($M+1$)+; Timp de retenție: 0,70 minute.

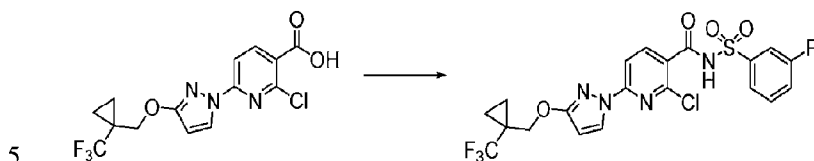
Etapă B: *N*-(2-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



2-Cloro-*N*-(2-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (78 mg, 0,15 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (67 mg, 0,45 mmol), și carbonatul de potasiu (124 mg, 0,9 mmol) au fost combinate în DMSO (600 μ L) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și purificat prin LC/MS utilizând un gradient de 30-99% acetonitril în 5 mM HCl apos pentru a da *N*-(2-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (28 mg, 31%). ESI-MS m/z calc. 595,1876, găsit 596,3 ($M+1$)+; Timp de retenție: 2,08 minute.

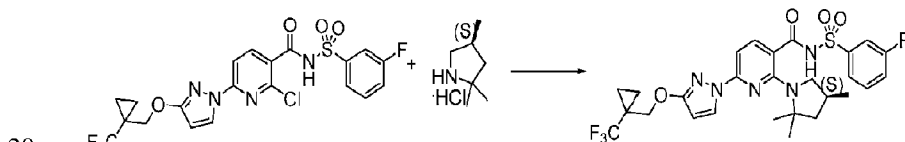
Exemplul sintetic 49: Sinteza Compusului 51: *N*-(3-Fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-(3-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3- carboxilic (181 mg, 0,5 mmol) și carbonildiimidazolul (97 mg, 0,6 mmol) au fost combinate în THF (2,5 mL) și agitate la temperatura camerei timp de 30 minute. S-a adăugat 3-fluorobenzensulfonamidă (114 mg, 0,65 mmol), urmată de DBU (0,09 mL, 0,6 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 3 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu 10 mL acetat de etil, și spălat cu 10 mL acid citric apos 1M. Organicele au fost uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de 0-8% de metanol în diclorometan pentru a da 2-cloro-N-(3-fluorofenil) sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (190 mg, 73%) ESI-MS m/z calc. 518,0439, găsit 519,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,72 minute.

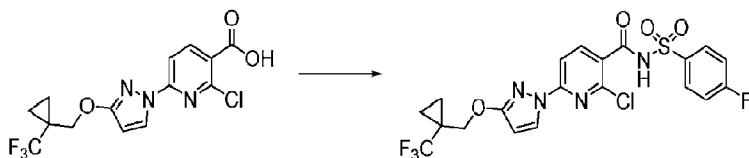
Etapă B: N-(3-Fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi] pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



2-Cloro-N-(3-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (78 mg, 0,15 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (67 mg, 0,45 mmol), și carbonatul de potasiu (124 mg, 0,9 mmol) au fost combinate în DMSO (600 μ L) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și purificat prin LC-MS pentru a da N-(3-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (47 mg, 52%). ESI-MS m/z calc. 595,1876, găsit 596,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,14 minute, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,80 - 7,69 (m, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,43 - 4,27 (m, 2H), 2,44 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,30 (dd, J = 10,2, 7,0 Hz, 1H), 2,23 - 2,08 (m, 1H), 1,84 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 9,7 Hz, 6H), 1,39 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,17 - 1,02 (m, 4H), 0,69 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Exemplul sintetic 50: Sinteza Compusului 52: N-(4-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-(4-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil) ciclopropil] metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă

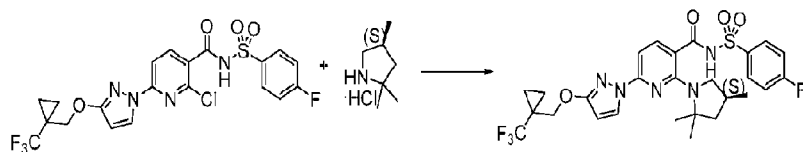


Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3- carboxilic (181 mg, 0,5 mmol) și carbonildiimidazolul (97 mg, 0,6 mmol) au fost combinate în THF (2,5 mL) și agitate la temperatura camerei timp de 30 minute. S-a adăugat 4-fluorobenzensulfonamidă (114 mg, 0,65 mmol), urmată de DBU (0,09 mL, 0,6 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 3 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu 10 mL acetat de etil, și spălat cu 10 mL acid citric apos 1M. Organicele au fost uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de 0-8% de metanol în diclorometan pentru a da 2-cloro-N-(4-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-

il]piridin-3-carboxamidă (160 mg, 62%). ESI-MS m/z calc. 518,0439, găsit 519,1 (M+1)+; Timp de retenție: 0,72 minute.

Etapă B: *N*-(4-Fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil) ciclopropil] metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il] piridin-3-carboxamidă

5

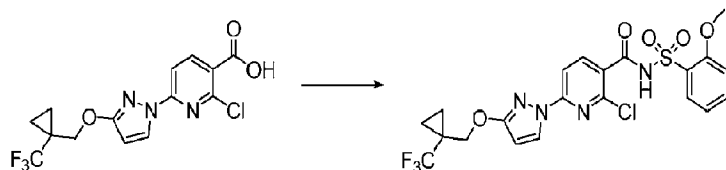


2-Cloro-*N*-(4-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (78 mg, 0,15 mmol), (4*S*)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (67 mg, 0,45 mmol), și carbonatul de potasiu (124 mg, 0,9 mmol) au fost combinate în DMSO (600 μ L) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și purificat prin LC/MS utilizând un gradient de 30-99% acetonitril în 5 mM HCl apos pentru a da *N*-(4-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il] -2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (34 mg, 38%). ESI-MS m/z calc. 595,1876, găsit 596,3 (M+1)+; Timp de retenție: 2,16 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,12 - 8,02 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 - 7,45 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 2H), 2,37 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,22 (dd, J = 10,1, 7,0 Hz, 1H), 2,18 - 2,05 (m, 1H), 1,83 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 8,8 Hz, 6H), 1,37 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,15 - 1,00 (m, 4H), 0,67 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Exemplul sintetic 51: Sinteza Compusului 53: *N*-(2-metoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il] piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-cloro-*N*-(2-metoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil) ciclopropil] metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă

25

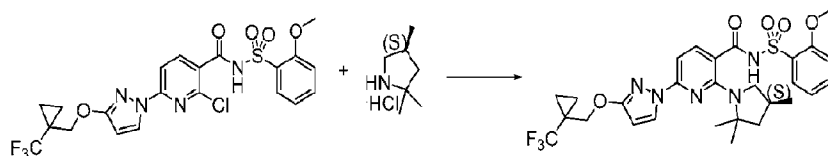


Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (200 mg, 0,55 mmol) și carbonildiimidazolul (110 mg, 0,66 mmol) au fost combinate în THF (2 mL) și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat 2-metoxibenzensulfonamidă (104 mg, 0,55 mmol), urmată de DBU (0,25 mL, 1,66 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu 10 mL acetat de etil, și spălat cu 10 mL de acid citric apos 1M. Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (2 $\times$ 10 mL), și organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost utilizat fără purificare suplimentară.

2-Cloro-*N*-(2-metoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (286 mg, 97%) ESI-MS m/z calc. 530,06384, găsit 531,1 (M+1)+; Timp de retenție: 0,70 minute.

Etapă B: *N*-(2-metoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi] pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

40



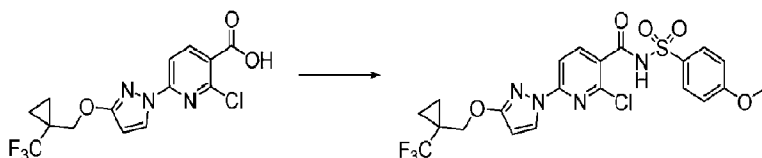
2-Cloro-*N*-(2-metoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (120 mg, 0,23 mmol), (4*S*)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (107 mg, 0,71 mmol), și carbonatul de potasiu (173 mg, 1,25 mmol) au fost combinate în DMSO (600 μ L) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Reacția a fost partiționată între acetat de etil și apă. Organicele au fost separate, spălate cu o soluție de acid citric 1M, saramură, uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan pentru a da *N*-(2-metoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi]pirazol-1-

45

il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (82 mg, 60%) ESI-MS m/z calc. 607,20764, găsit 608,3 (M+1)+; Timp de retenție: 2,15 minute.

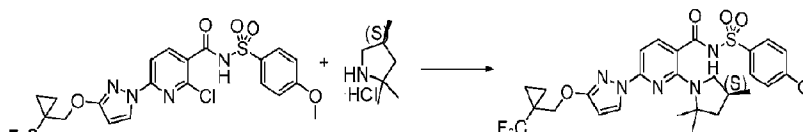
Exemplul sintetic 52: Sinteza Compusului 54: N-(4-metoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-(4-metoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (300 mg, 0,83 mmol) și carbonildiimidazolul (162 mg, 1,0 mmol) au fost combinate în THF (4 mL) și agitate la temperatura camerei timp de 30 minute. S-a adăugat 4-metoxibenzensulfonamidă (203 mg, 1,08 mmol), urmată de DBU (0,15 mL, 1,0 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu 10 mL acetat de etil, și spălat cu 10 mL de acid citric apos 1M. Organicele au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-8% metanol în diclorometan pentru a da 2-cloro-N-(4-metoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (430 mg, 97%) ESI-MS m/z calc. 530,06384, găsit 531,1 (M+1)+; Timp de retenție: 0,71 minute.

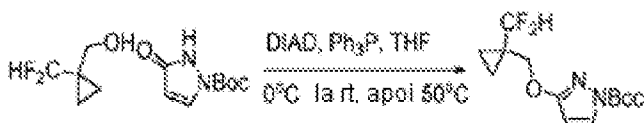
Etapă B: N-(4-Metoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi] pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



2-Cloro-N-(4-metoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (210 mg, 0,39 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (180 mg, 1,2 mmol), și carbonatul de potasiu (330 mg, 2,39 mmol) au fost combinate în DMSO (2 mL) și încălzite la 130°C timp de 15 ore. Reacția a fost partiționată între acetat de etil și apă. Organicele au fost separate, spălate cu o soluție 1M de acid citric, saramură, uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-5% metanol în diclorometan. Materialul a fost purificat suplimentar prin LC/MS utilizând un gradient de 30-99% acetonitril în 5 mM HCl apos pentru a da N-(4-metoxifenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (25 mg, 10%) ESI-MS m/z calc. 607,20764, găsit 608,3 (M+1)+; Timp de retenție: 2,16 minute. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,99 - 7,87 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,10 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,40 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,16 - 2,00 (m, 1H), 1,82 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 10,7 Hz, 6H), 1,37 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,16 - 1,02 (m, 4H), 0,64 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Exemplul sintetic 53: Sinteza Compusului 55: N-(Benzensulfonil)-6-[3-[(1-(difluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il] piridin-3-carboxamidă

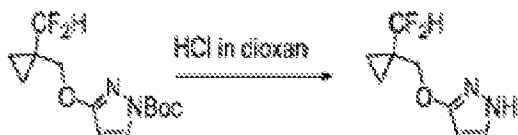
Etapă A: 3-((1-(difluorometil)ciclopropil)metoxi)-1H-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



La o soluție de (1-(difluorometil)ciclopropil)metanol (867 mg, 7,11 mmol), 2,3-dihidro-3-oxopirazole-1-carboxilat de *terț*-butil (1,19 g, 6,46 mmol), și trifenilfosfină (1,86g, 7,11 mmol) în

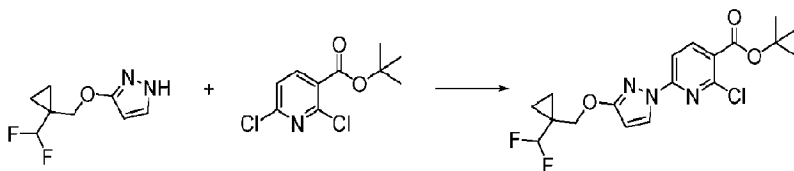
tetrahidrofuran (22 mL) la 0°C s-a adăugat azodicarboxilat de diizopropil (1,44 g, 7,11 mmol) în picătură. După ce adăugarea a fost completă, reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei, apoi încălzită la 50°C timp de 1 oră. Soluția de reacție a fost răcită la temperatura camerei și s-a adăugat acetat de etil (300 mL). Soluția a fost apoi spălată cu hidroxid de sodiu apos (20 mL, 1M), apă, saramură și uscată pe sulfat de magneziu, filtrată și concentrată. Reziduul obținut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (hexan și diclorometan, gradient 0 până la 100% de diclorometan) pentru a da 3-((1-(difluorometil)ciclopropil)metoxi)-1H-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil ca solid alb (1,50 g, randament 80%). ESI-MS m/z calc. 288,1, găsit 289,2 $M+1$ ⁺. Timp de retenție: 3,08 minute. ¹H RMN (250MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7,84(d, J = 3,0Hz, 1H), 5,97(t, J = 57,8Hz, 1H), 5,89(d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,32(s, 2H), 1,61(s, 9H), 0,97(m, 2H), 0,75(m, 2H).

Etapă B: 3-((1-(Difluorometil)ciclopropil)metoxi)-1H-pirazol



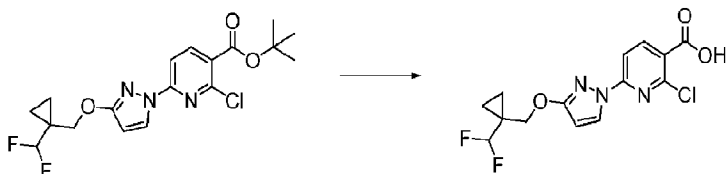
S-a adăugat rece de acid clorhidric (30 mL, 4,0M în 1,4-dioxan) la 3-((1-(difluorometil)ciclopropil)metoxi)-1H-pirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil (1,69 g, 5,88 mmol) într-un flacon cu fund rotund, și soluția de reacție a fost încălzită la temperatura camerei și agitată timp de 3 ore. După îndepărtarea tuturor solvenților sub presiune redusă, reziduul astfel obținut a fost partiționat între apă (50 mL) și dietil eter (80 mL). Stratul organic a fost separat și stratul apos extras cu dietil eter (2 × 80 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2 × 30 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul astfel obținut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (hexani și acetat de etil, 0 până la 40% gradient de acetat de etil) pentru a da 3-((1-(difluorometil)ciclopropil)metoxi)-1H-pirazol ca solid alb (997 mg, randament 90%). ESI-MS m/z calc. 188,1, găsit 189,1 $M+1$ ⁺. Timp de retenție: 1,94 minute. ¹H RMN (250MHz, DMSO) δ(ppm): 11,87(s, 1H), 7,51(m, 1H), 5,98(t, J = 57,0Hz, 1H), 5,66(m, 1H), 4,10(s, 2H), 0,80(m, 4H).

Etapă C: 2-cloro-6-[3-[[1-(difluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil



2,6-dicloropiridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (aproximativ 659,2 mg, 2,657 mmol), 3-[[1-(difluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazolul (500 mg, 2,657 mmol), și carbonatul de potasiu (aproximativ 440,6 mg, 3,188 mmol) (proaspăt măcinat) au fost combinate în DMSO anhidru (13,18 mL). S-a adăugat 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (aproximativ 59,61 mg, 0,5314 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (20 mL) și agitat timp de 15 min. Solidul rezultat a fost colectat și spălat cu apă. Solidul a fost dizolvat în diclorometan și cantitatea mică de strat apos îndepărtată. Organicele au fost uscate pe sulfat de sodiu și evaporate pentru a da 2-cloro-6-[3-[[1-(difluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (842 mg, 79%). ESI-MS m/z calc. 399,11612, găsit 400,1 $M+1$ ⁺; Timp de retenție: 0,82 minute.

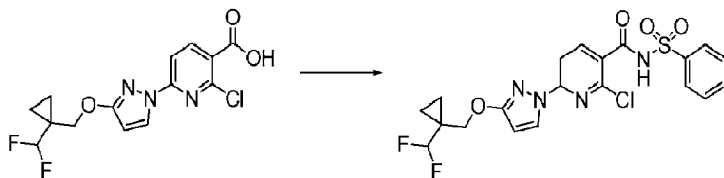
Etapă D: Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(difluorometil)ciclopropil]metoxil]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



2-Cloro-6-[3-[[1-(difluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (842 mg, 2,106 mmol) și TFA (aproximativ 2,401 g, 1,622 mL, 21,06 mmol) au fost dizolvate în diclorometan (8,420 mL) și încălzite la 40°C timp de 3 ore. Reacția a fost evaporată și solidul rezultat a fost triturat cu hexani și reevaporat pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-[[1-

(difluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (710 mg, 98%). ESI-MS m/z calc. 343,05353, găsit 344,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,62 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,59 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,98 (t, J = 56,4 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 0,93 - 0,84 (m, 4H).

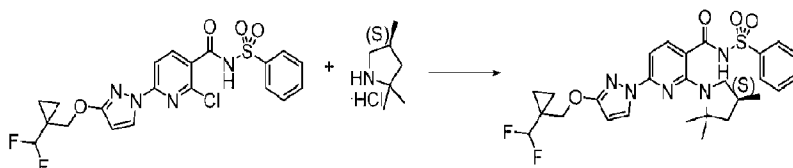
5 Etapa E: N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[[1-(difluorometil)ciclopropil] metoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



10 Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(difluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (200 mg, 0,5819 mmol) și carbonil diimidazol (aproximativ 113,2 mg, 0,6983 mmol) au fost combinate în THF (2,5 mL) și agitate timp de 2 ore. În acest punct, s-a adăugat benzensulfonamidă (aproximativ 91,47 mg, 0,5819 mmol) urmată de DBU (aproximativ 265,8 mg, 261,1 μL, 1,746 mmol) și reacția a fost agitată timp de 2 ore suplimentare la temperatura camerei. S-a adăugat o soluție de acid citric 1M (5 mL) și

15 reacția a fost agitată timp de 20 min. Soluția a fost extrasă cu acetat de etil. Organicele au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[[1-(difluorometil) ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (153,6 mg, 55%) ESI-MS m/z calc. 482,0627, găsit 483,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,68 minute.

20 Etapa F: N-(benzensulfonil)-6-[3-[[1-(difluorometil)ciclopropil] metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

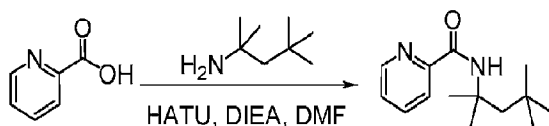


25 N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[[1-(difluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxamida (116 mg, 0,24 mmol), (4,S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (71 mg, 0,63 mmol), și carbonatul de potasiu (145 mg, 1,05 mmol) au fost combinate în DMSO (600 μL) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Reacția a fost partiționată între acetat de etil și apă. Organicele au fost separate, spălate cu o soluție 1M de acid citric, saramură, uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Materialul brut a fost

30 purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(benzensulfonil)-6-[3-[[1-(difluorometil)ciclopropil] metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (87 mg, 65%) ESI-MS m/z calc. 559,2065, găsit 560,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,06 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,65 (tt, J = 6,8, 1,6 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 4,32 - 4,23 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,28 (dd, J = 10,3, 7,0 Hz, 1H), 2,09 (dq, J = 11,9, 6,2 Hz, 1H), 1,82 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 9,5 Hz, 6H), 1,36 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,87 (dt, J = 5,1, 2,0 Hz, 4H), 0,65 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Exemplul sintetic 54: Sinteza Compusului 56: N-(Benzensulfonil)-2-(2,2,4,4-tetrametilpirolidin-1-il)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxamidă

40 Etapa A: N-(2,4,4-Trimetilpentan-2-il)picolinamidă

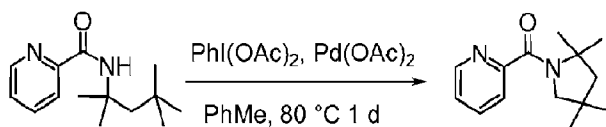


45 La 5°C, la acidul picolinic (20,5 g, 167 mmol) în DMF (200 mL) s-a adăugat HATU (65 g, 171 mmol, ~1,0 echiv), urmat de 2,4,4-trimetilpentan-2-amină (27,0 mL, ~1,0 echiv), și apoi DIEA (65 mL, ~2,5 eq). Reacția a fost agitată la RT timp de 1,0 oră. Amestecul de reacție a fost turnat pe apă cu gheață (350 mL) și extras cu EtOAc (2×600 mL). Extractul combinat a fost spălat cu apă (2×300 mL) și saramură (150 mL), uscat pe Na₂SO₄, și concentrat pentru a da un produs brut, care a fost purificat prin

filtrare cu dop printr-un strat de gel de siliciu, eluat cu 25% EtOAc în hexani, dând un ulei galben deschis. N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)picolinamidă (36 g, 92%); MS [M+1]: 235.

Etapa B: Piridin-2-il(2,2,4,4-tetrametilpirolidin-1-il)metanonă

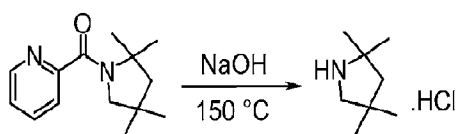
5



N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)picolinamida (36,0 g, 153 mmol), Pd(OAc)₂ (1,72 g, 5%), PhI(OAc)₂ (99,2 g, 308 mmol) au fost amestecate în toluen (600 mL) și încălzite la 80°C peste noapte (~18 ore). Reacția a fost concentrată pentru a îndepărta majoritatea toluenului și reziduu încărcat la o coloană cu gel de siliciu, eluat cu 50% EtOAc în hexani, conducând la un solid galben deschis. Piridin-2-il(2,2,4,4-tetrametilpirolidin-1-il)metanonă (32 g, 90%); MS [M+1]: 233. ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃) 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,76 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 1,79 (s, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,08 (s, 6H).

Etapa C: 2,2,4,4-Tetrametilpirolidină (sare de HCl)

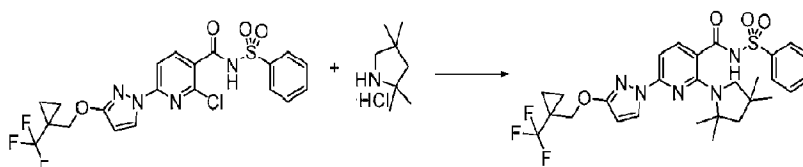
15



Piridin-2-il(2,2,4,4-tetrametilpirolidin-1-il)metanonă (6 g, 25,9 mmol) a fost dizolvată într-un amestec de NaOH (9,0 g, 225 mmol) în apă (6 mL) și EtOH (18 mL) într-un reactor cu presiune mică (~45 mL) și încălzită la 140°C timp de 48 ore. Reacția a fost completă. Amestecul a fost dizolvat cu 80 mL de apă și extras cu Et₂O (3×200 mL). Extractul a fost spălat cu apă (2×100 mL) și uscat pe Mg₂SO₄. După filtrare, gazul de HCl a fost barbotat prin filtrat timp de 5 min. S-a aformat un ulei pe fundul flaconului. Stratul superior de eter a fost decantat cu grijă, uleiul rămas a fost spălat cu eter (2×30 mL) și spălatura a fost decantată. Uleiul final a fost evaporat pentru a da un semi-solid alb, care a fost uscat într-un cuptor cu vid la 50°C timp de 1 zi, pentru a da un solid alburiu. 2,2,4,4-tetrametilpirolidină (sare de HCl) (4,0 g, 95%). MS [M+1]: 128. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) 9,39 (s, 2H), 3,01 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,69 (s, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,16 (s, 6H).

Etapa D: N-(benzensulfonil)-2-(2,2,4,4-tetrametilpirolidin-1-il)-6-13-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă

30

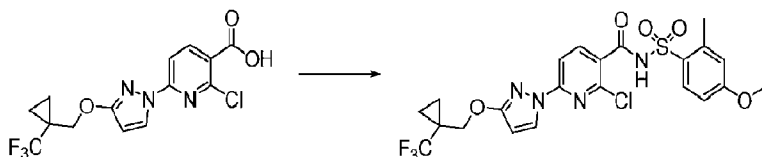


N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxamida (100 mg, 0,2 mmol), 2,2,4,4-tetrametilpirolidina (sare clorhidrat) (98 mg, 0,6 mmol), și carbonatul de potasiu (138 mg, 1,0 mmol) au fost combinate în DMSO (500 μL) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu apă (3mL) și agitată timp de 20 min. S-a format un solid și lichidul apos a fost decantat. Solidul a fost dizolvat în acetat de etil și spălat cu o soluție 1M de acid citric, apoi saramură. Organicele au fost uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(benzensulfonil)-2-(2,2,4,4-tetrametilpirolidin-1-il)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (57 mg, 48%) ESI-MS m/z calc. 591,2127, găsit 592,2 (M+1)+; Timp de retenție: 2,20 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 2H), 7,82 - 7,72 (m, 2H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,38 (s, 2H), 1,72 (s, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,14 - 1,04 (m, 4H), 0,81 (s, 6H).

Exemplul sintetic 55: Sinteza Compusului 57: N-(4-Metoxi-2-metil-fenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

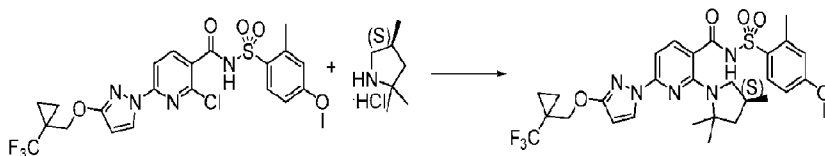
Etapa A: 2-Cloro-N-(4-metoxi-2-metil-fenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă

50



Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3- carboxilic (150 mg, 0,4023 mmol) și carbonil diimidazolul (82 mg, 0,5057 mmol) au fost combinate în THF (1,299 mL) și agitate timp de 2 ore. În acest punct, s-a adăugat 4-metoxi-2-metil-benzensulfonamidă (85 mg, 0,4224 mmol) urmată de DBU (200 μ L, 1,337 mmol) și reacția a fost agitată timp de 2 ore suplimentare la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, și evaporate pentru a da 2-cloro-N-(4-metoxi-2-metil-fenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil) ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (205 mg, 94%) ESI-MS m/z calc. 544,0795, găsit 545,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,73 minute.

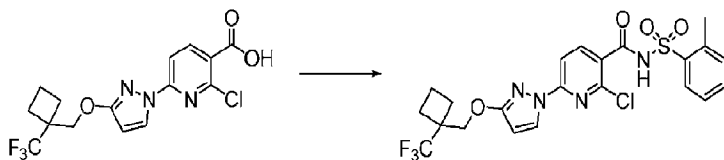
Etapă B: N-(4-Metoxi-2-metil-fenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil) ciclopropil] metoxi] pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il] piridin-3-carboxamidă



2-Cloro-N-(4-metoxi-2-metil-fenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (100 mg, 0,18 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (90 mg, 0,6 mmol), și carbonatul de potasiu (138 mg, 1,0 mmol) au fost combinate în DMSO (500 μ L) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu apă (3mL) și agitată timp de 20 min. S-a format un solid și lichidul apos a fost decantat. Solidul a fost dizolvat în acetat de etil și spălat cu o soluție 1M de acid citric, apoi saramură. Organicele au fost uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(4-metoxi-2-metil-fenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (75 mg, 67%) ESI-MS m/z calc. 621,22327, găsit 622,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,23 minute, ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,46 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,41 - 4,32 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 1,82 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,36 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,12 - 1,06 (m, 4H), 0,70 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

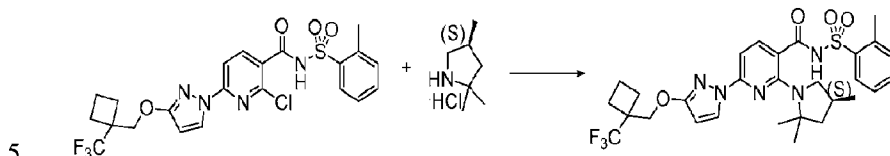
Exemplul sintetic 56: Sinteza Compusului 58: N-(o-Tolilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-(o-tolilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil] metoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3- carboxilic (150 mg, 0,3992 mmol) și carbonil diimidazolul (aproximativ 81,69 mg, 0,5038 mmol) au fost combinate în THF (1,339 mL) și agitate timp de 2 ore. În acest punct, s-a adăugat 2-metilbenzensulfonamidă (aproximativ 71,77 mg, 0,4192 mmol), urmată de DBU (aproximativ 202,6 mg, 199,0 μ L, 1,331 mmol) și reacția a fost agitată timp de 2 ore suplimentare la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1 M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, și evaporate pentru a da 2-cloro-N-(o-tolilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (208 mg, 99%) ESI-MS m/z calc. 528,0846, găsit 529,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,77 minute

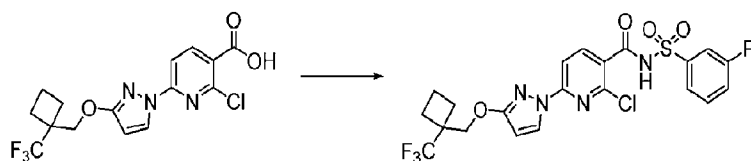
Etapă B: N-(o-tolilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



2-Cloro-N-(o-tolilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxamida (100 mg, 0,19 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (90 mg, 0,6 mmol), și carbonatul de potasiu (138 mg, 1,0 mmol) au fost combinate în DMSO (500 μ L) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu apă (3mL) și agitată timp de 20 min. S-a format un solid și lichidul apos a fost decantat. Solidul a fost dizolvat în acetat de etil și spălat cu o soluție 1M de acid citric, apoi saramură. Organicele au fost uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(o-tolilsulfonil)-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil] metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (69 mg, 60%) ESI-MS m/z calc. 605,22833, găsit 606,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,33 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,63 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,35 - 2,23 (m, 2H), 2,21 - 2,04 (m, 4H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,83 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,53 (s, 6H), 1,35 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,69 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

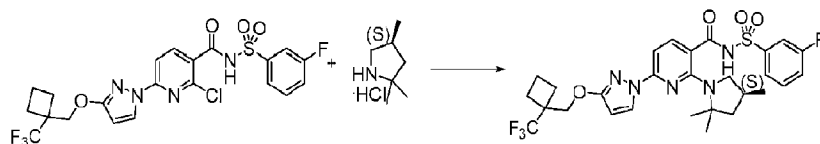
Exemplul sintetic 57: Sinteza Compusului 59: N-(3-Fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il] piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 2-Cloro-N-(3-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil] metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (150 mg, 0,3992 mmol) și carbonil diimidazolul (aproximativ 81,69 mg, 0,5038 mmol) au fost combinate în THF (1,339 mL) și agitate timp de 2 ore. În acest punct, s-a adăugat 3-fluorobenzenesulfonamidă (aproximativ 69,93 mg, 0,3992 mmol) urmată de DBU (aproximativ 202,6 mg, 199,0 μ L, 1,331 mmol) și reacția a fost agitată timp de 2 ore suplimentare la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, și evaporate pentru a da 2-cloro-N-(3-fluorofenil) sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (210 mg, 99%) ESI-MS m/z calc. 532,0595, găsit 533,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,77 minute.

Etapă B: N-(3-Fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil] metoxi] pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il] piridin-3-carboxamidă

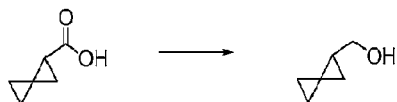


2-Cloro-N-(3-fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil] metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (100 mg, 0,19 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (90 mg, 0,6 mmol), și carbonatul de potasiu (138 mg, 1,0 mmol) au fost combinate în DMSO (500 μ L) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu apă (3mL) și agitată timp de 20 min. S-a format un solid și lichidul apos a fost decantat. Solidul a fost dizolvat în acetat de etil și spălat cu o soluție 1M de acid citric, apoi saramură. Organicele au fost uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(3-

fluorofenil)sulfonil-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclobutil] metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (73 mg, 63%) ESI-MS m/z calc. 609,2033, găsit 610,2 (M+1)+; Timp de retenție: 2,27 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,63 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,43 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 3H), 2,19 - 2,05 (m, 4H), 1,96 (td, J = 10,0, 5,3 Hz, 1H), 1,84 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,40 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 0,69 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

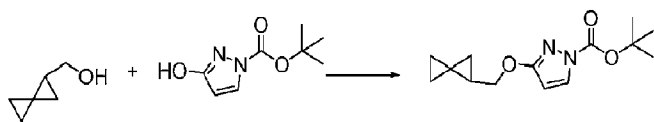
Exemplul sintetic 58: Sinteza compusului 60: N-(Benzensulfonil)-6-[3-(spiro[2,2]pentan-2-ilmetoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il] piridin-3-carboxamidă

Etapă A: spiro[2,2]Pent-1-il-metanol



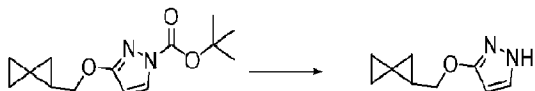
La o suspensie de hidrură de aluminiiu litiu (888 mg, 23,4 mmol) în tetrahidrofuran (30 mL) s-a adăugat acidul spiro[2,2]pentan-1-carboxilic (1,75 g, 15,6 mmol) în tetrahidrofuran (5 mL) în picătură peste 5 minute. Reacția a fost încălzită la 50°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu dietil eter (20 mL) și stinsă cu decahidrat de sulfat de sodiu solid. Amestecul a fost diluat cu dietil eter (100 mL), filtrat printr-un strat de celite și concentrat pentru a da spiro[2,2]pent-1-il-metanol (793 mg, 52%) ca un ulei. ESI-MS m/z calc. 98,15 găsit 98,8 (M+1)+. Timp de retenție: 2,54 minute. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) ppm 0,58 - 0,89 (m, 4 H) 0,91 - 1,09 (m, 1 H) 1,20 - 1,37 (m, 1H) 1,43 (m, 1H) 3,60 (dd, J = 11,98, 6,37 Hz, 2 H).

Etapă B: Ester de terț-butilic al acidului 3-(spiro[2,2]Pent-1-ilmetoxi)-pirazol-1-carboxilic



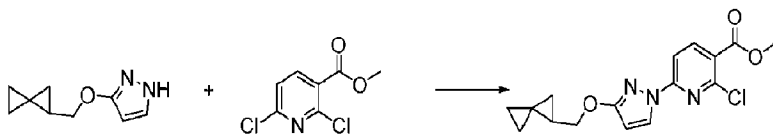
La o soluție de spiro[2,2]pent-1-il-metanol brut (966 mg, 9,8 mmol) în tetrahidrofuran (40 mL) s-a adăugat trifenil fosfină (2,58 g, 9,8 mmol), ester terț-butilic al acidului 3-hidroxi-pirazol-1-carboxilic (1,64 g, 8,9 mmol). Amestecul de reacție a fost răcit într-o baie cu gheață urmat de adăugarea de azodicarboxilat de diizopropil (1,9 mL, 9,8 mmol). Baia cu gheață a fost îndepărtată și reacția a fost agitată timp de 2 ore. Solventul a fost îndepărtat în vid și amestecul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând 10-20% hexani-dietil eter pentru a da 3-(spiro[2,2]pent-1-ilmetoxi)-pirazol-1-carboxilic (1,20 g, 44%) ca ulei clar. ESI-MS m/z calc. 264,33 găsit 265,1 (M+1)+. Timp de retenție: 3,36 minute

Etapă C: 3-(spiro[2,2]Pent-1-ilmetoxi)-1H-pirazol



La esterul terț-butilic al acidului 3-(spiro[2,2]pent-1-ilmetoxi)-pirazol-1-carboxilic (1,2 g, 4,54 mmol) s-a adăugat diclorometan (30 mL) și acid trifluoroacetic (3,4 mL, 45 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei și concentrat la sec în vid. Reziduul a fost azeotropat de două ori cu 1,2-dicloroetan (15 mL) pentru a da 3-(spiro[2,2]pent-1-ilmetoxi)-1H-pirazol brut (1,87 g, 51%) ca ulei galben. ESI-MS m/z calc. 164,09 găsit 164,6 (M+1)+. Timp de retenție: 2,11 minute

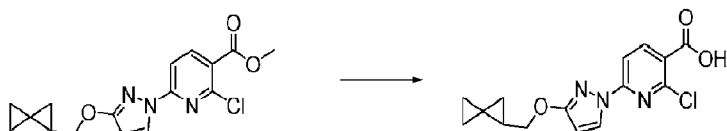
Etapă D: Ester metilic al acidului 2-cloro-6-[3-(spiro[2,2]pent-1-ilmetoxi)pirazol-1-il]-nicotinic



La 3-(spiro[2,2]pent-1-ilmetoxi)-1H-pirazolul brut (1,87 g, admis 4,54 mmol) s-a adăugat 2,6-dicloronicotinat de metil (935 mg, 4,54 mmol), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (102 mg, 0,91 mmol), dimetilformamidă (8 mL) și carbonat de potasiu (1,9 g, 13,6 mmol). Reacția a fost agitată timp de 48 ore la temperatura camerei, diluată cu dietil eter (75 mL) și spălată cu apă conținând o cantitate mică de

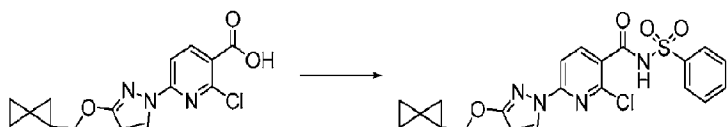
saramură (3 x 50 mL) și saramură (50 mL). Acest strat organic a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat în vid. Amestecul de reacție brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând 0-15% hexani:dielil eter pentru a da esterul metilic al acidului 2-cloro-6-[3-(spiro[2,2]pent-1-ilmetoxi)pirazol-1-il]-nicotinic (1,02 g, 67%) ca un solid alburiu. ESI-MS m/z calc. 333,09 găsit 333,9 (M+1)⁺. Timp de retenție: 3,85 minute.

Etapă E: Acid 2-cloro-6-[3-(spiro[2,2]pent-1-ilmetoxi)-pirazol-1-il]-nicotinic



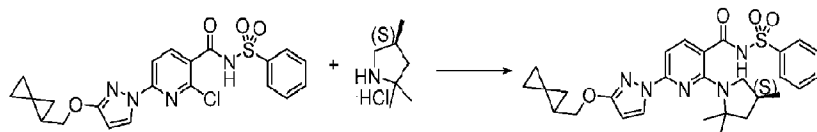
La esterul metilic al acidului 2-cloro-6-[3-(spiro[2,2]pent-1-ilmetoxi)pirazol-1-il]-nicotinic (990 mg, 2,97 mmol) s-a adăugat apă (6 mL), metanol (6 mL) și tetrahidrofuran (6 mL) urmate de hidroxid de litiu (285 mg, 11,88 mmol). Reacția a fost agitată timp de 1 oră și s-a adăugat acid clorhidric 1M (12 mL). Solidul alb format a fost separat prin filtrare, spălat cu apă și hexani pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-(spiro[2,2]pent-1-ilmetoxi)-pirazol-1-il]-nicotinic (927 mg, 98%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 319,07 găsit 320,0 (M+1)⁺. Timp de retenție: 3,25 minute 1H RMN (250 MHz, CDC13) ppm: 0,76 - 0,88 (m, 5 H), 1,11-1,13 (m, 1 H), 1,60 - 1,75 (m, 1H), 4,22 (dd, J=7,0, 3,3, Hz, 2H) 6,00 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,38 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,43 (d, J=8,5 Hz, 1H).

Etapă F: N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-(spiro[2,2]pentan-2-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



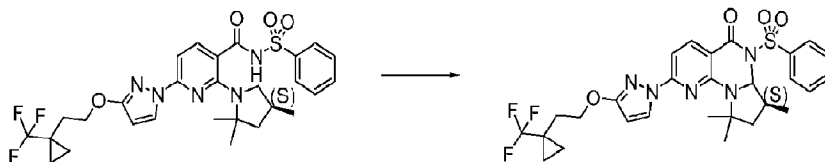
Acidul 2-cloro-6-[3-(spiro[2,2]pentan-2-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (50 mg, 0,16 mmol) și carbonil diimidazolul (38 mg, 0,23 mmol) au fost combinate în THF (1,5 mL) și agitate timp de 2 ore. În acest punct, s-a adăugat benzensulfonamidă (25 mg, 0,16 mmol) urmată de DBU (70 μ L, 0,47 mmol) și reacția a fost agitată timp de 2 ore suplimentare la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, și evaporate pentru a da N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-(spiro[2,2]pentan-2-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (72 mg, 98%) ESI-MS m/z calc. 458,08154, găsit 459,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,75 minute.

Etapă G: N-(benzensulfonil)-6-[3-(spiro[2,2]pentan-2-ilmetoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-(spiro[2,2]pentan-2-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (72 mg, 0,16 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (63 mg, 0,42 mmol), și carbonatul de potasiu (97 mg, 0,7 mmol) au fost combinate în DMSO (1 mL) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu apă (3mL) și agitată timp de 20 min. S-a format un solid și lichidul apos a fost decantat. Solidul a fost dizolvat în acetat de etil și spălat cu o soluție 1M de acid citric, apoi saramură. Organicele au fost uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(benzensulfonil)-6-[3-(spiro[2,2]pentan-2-ilmetoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (38 mg, 45%) ESI-MS m/z calc. 535,22534, găsit 536,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,22 minute.

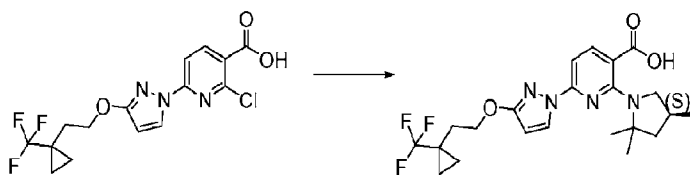
Exemplul sintetic 59: Sinteza Compusului 61: (5S)-7-(benzensulfonil)-3,3,5-trimetil-12-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2,7,13-triazatriciclo[7,4,0,0,2,6]trideca-1(9),10,12-trien-8-onă



N-(Benzensulfonil)-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (52 mg, 0,08789 mmol), NaOAc (14 mg, 0,1707 mmol), apa (16 μ L, 0,89 mmol), și $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbpi})]\text{PF}_6$ (5 mg, 0,004 mmol) au fost combinate în DMA (dimetilacetamidă) (0,9 μ L) și amestecul de reacție a fost plasat aproape de o sursă de lumină CFL de 23 W timp de 1,5 ore. Reacția a fost injectată direct pe o coloană cu gel de siliciu fără nici o prelucrare. Amestecul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-100% acetat de etil în hexani pentru a da (5S)-7-(benzensulfonil)-3,3,5-trimetil-12-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2,7,13-triazatriciclo[7,4,0,02,6]trideca-1(9),10,12-trien-8-onă (10 mg, 19%) ESI-MS m/z calc. 589,1971, găsit 590,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,51 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,04 (dt J = 12,2, 5,7 Hz, 1H), 2,17 (dd, J = 13,4, 7,3 Hz, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,86 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,97 (m, 2H), 0,88 (m, 2H).

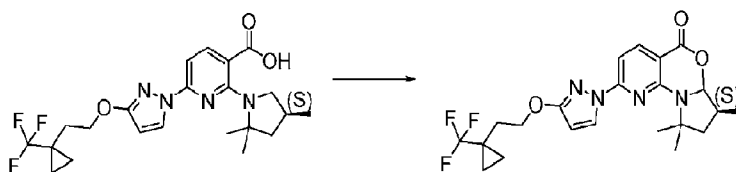
Exemplul sintetic 60: Sinteza Compusului 62: (5S)-3,3,5-trimetil-12-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-7-oxa-2,13-diazatriciclo [7,4,0,02,6]trideca-1(13),9,11-trien-8-onă

Etapă A: Acid 6-[3-[2-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxilic



La un amestec de acid 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (1 g, 2,661 mmol) și (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (Sare clorhidrat) (620 mg, 4,143 mmol) în N-metilpirolidinonă (5 mL) și 1,2-dietoxietan (1 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (1,8 g, 13,02 mmol). Suspensia a fost încălzită la 125°C timp de 68 ore. LC/MS a prezentat o conversie de 40%. S-a adăugat mai multă (4S)-2,2,4-trimetilpirolidină (400 mg) și reacția a continuat timp de 18 ore la 135°C. Suspensia de reacție a fost răcită la temperatura ambiantă și adăugată încet la o soluție agitată rapid de HCl (2 mL de 6 M, 12,00 mmol) în gheață (spume!) rezultând o suspensie maro. Suspensia a fost extrasă cu acetat de etil. Organicele au fost spălate cu apă, saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Materialul brut a fost cromatografiat pe siliciu utilizând un gradient de hexan/acetat de etil. Produsul a eliminat ~30% acetat de etil. Acid 6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxilic (667,8 mg, 55%). ESI-MS m/z calc. 452,20352, găsit 453,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,87 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,68 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 32,9, 7,9 Hz, 1H), 6,29 - 6,01 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,54 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,08 (s, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,74 - 1,46 (m, 7H), 1,12 - 1,01 (m, 3H), 0,92 (d, J = 29,3 Hz, 4H).

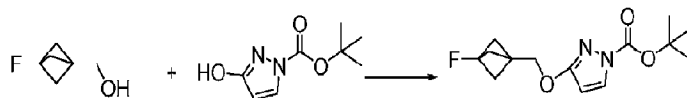
Etapă B: (5S)-3,3,5-Trimetil-12-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-7-oxa-2,13-diazatriciclo[7,4,0,02,6]trideca-1(13),9,11-trien-8-onă



Acidul 6-[3-[2-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxilic (50 mg, 0,1105 mmol), apa (20 μ L, 1,110 mmol), NaOAc (18 mg, 0,22 mmol), și $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppi}\}_2(\text{dtbpi})]\text{PF}_6$ (4 mg, 0,003565 mmol) au fost dizolvate în DMA (0,9 mL) și amestecul de reacție a fost plasat aproape de o sursă de lumină CFL de 23 W timp de 1,5 ore. Reacția a fost injectată

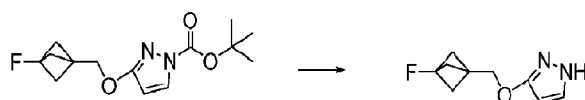
direct pe o coloană cu gel de siliciu fără nici o prelucrare. Amestecul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-100% acetat de etil în hexani pentru a da (5S)-3,3,5-trimetil-12-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-7-oxa-2,13-diazatriciclo[7,4,0,02,6]trideca-1(13),9,11-trien-8-onă (30,8 mg, 62%). ESI-MS m/z calc. 450,18787, găsit 451,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,35 minute.

Exemplul sintetic 61: Sinteza Compusului 63: N-(Benzensulfonil)-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1,1,1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il] piridin-3-carboxamidă
Etapa A: 3-[(3-fluoro-1-biciclo[1,1,1]pentanil)metoxi]pirazol-1-carboxilat de terț-butil



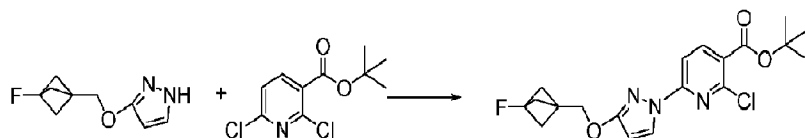
O soluție de (3-fluoro-1-biciclo[1,1,1]pentanil)metanol (0,27 g, 2,3 mmol), 3-hidroxipirazole-1-carboxilat de terț-butil (0,46 g, 2,5 mmol), și trifenil fosfină (0,67 g, 2,6 mmol) în THF (12 mL) a fost răcită într-o baie cu gheață, și s-a adăugat încet N-izopropoxycarboniliminocarbamatul de izopropil (0,50 mL, 2,6 mmol). Reacția a fost lăsată să se încălzească încet la temperatura camerei și a fost agitată timp de trei zile. Ea a fost diluată cu acetat de etil, spălată cu bicarbonat de sodiu apos saturat, uscată pe sulfat de sodiu, și evaporat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu cu 0-40% acetat de etil în hexani pentru a da 3-[(3-fluoro-1-biciclo[1,1,1]pentanil)metoxi]pirazol-1-carboxilat de terț-butil (0,43 g, 66%). ESI-MS m/z calc. 282,13797, găsit 283,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,65 minute.

Etapa B: 3-[(3-Fluoro-1-biciclo[1,1,1]pentanil)metoxi]-1H-pirazol



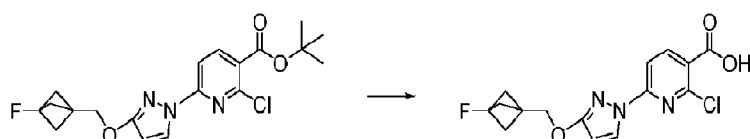
O soluție de 3-[(3-fluoro-1-biciclo[1,1,1]pentanil)metoxi]pirazol-1-carboxilat de terț-butil (0,43 g, 1,523 mmol) și acid trifluoroacetic (587 μ L, 7,62 mmol) în diclorometan (4 mL) a fost agitată timp de 5 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub vid, și reziduul a fost alcalinizat cu bicarbonat de sodiu apos saturat și extras cu acetat de etil. Extractele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și evaporate pentru a da 3-[(3-fluoro-1-biciclo[1,1,1]pentanil)metoxi]-1H-pirazol (0,28 g, 100%) ESI-MS m/z calc. 182,08554, găsit 183,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,39 minute.

Etapa C: 2-cloro-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1,1,1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxilat de terț-butil



Un amestec de 3-[(3-fluoro-1-biciclo[1,1,1]pentanil)metoxi]-1H-pirazol (0,28 g, 1,5 mmol), 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de terț-butil (0,38 g, 1,5 mmol), carbonat de potasiu (0,26 g, 1,9 mmol), și 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octan (34 mg, 0,30 mmol) în DMSO (7,5 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu apă și extrasă cu acetat de etil. Extractele combinate au fost spălate cu saramură și apă, uscate pe sulfat de sodiu, și evaporate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu cu 0-5% metanol în diclorometan pentru a da 2-cloro-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1,1,1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de terț-butil (0,50 g, 85%) ESI-MS m/z calc. 393,12555, găsit 394,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,86 minute.

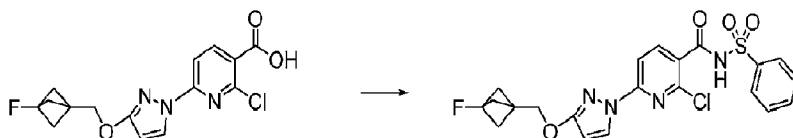
Etapa D: Acid 2-cloro-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1,1,1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



O soluție de 2-cloro-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1,1,1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de terț-butil (0,50 g, 1,270 mmol) și acid trifluoroacetic (978 μ L, 12,7 mmol) în diclorometan

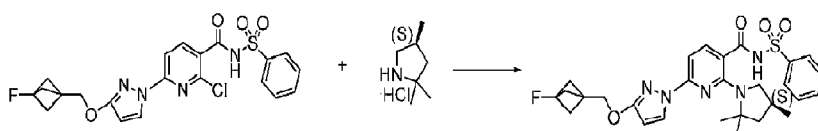
(6 mL) a fost agitată timp de 15 ore. Solventul a fost evaporat, și reziduul a fost preluat în acetonitril. Solventul a fost evaporat pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1,1,1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (0,43 g, 100%) ESI-MS m/z calc. 337,06296, găsit 338,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,63 minute 1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,13 (d, J = 2,6 Hz, 6H).

Etapă E: N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1,1,1]pentanil) metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Acidul 2-cloro-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1,1,1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (100 mg, 0,3 mmol) și carbonil diimidazolul (58 mg, 0,36 mmol) au fost combinate în THF (1,5 mL) și agitate timp de 2 ore. În acest punct, s-a adăugat benzensulfonamidă (61 mg, 0,39 mmol) urmată de DBU (54 μ L, 0,36 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 ore suplimentare la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, și evaporate pentru a da N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1,1,1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxamidă (190 mg, 135%) ESI-MS m/z calc. 476,07214, găsit 477,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,69 minute.

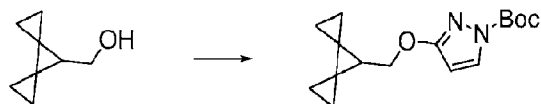
Etapă F: N-(Benzensulfonil)-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1,1,1]pentanil)metoxi] pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1,1,1]pentanil) metoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (140 mg, 0,29 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (131 mg, 0,88 mmol), și carbonatul de potasiu (243 mg, 1,76 mmol) au fost combinate în DMSO (1,5 mL) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și purificat prin LC/MS utilizând un gradient de 30-99% acetonitril în 5 mM HCl apos pentru a da N-(benzensulfonil)-6-[3-[(3-fluoro-1-biciclo[1,1,1]pentanil)metoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (89 mg, 54%) ESI-MS m/z calc. 553,2159, găsit 554,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,16 minute, 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,05 - 7,95 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,15 - 2,08 (m, 7H), 1,82 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 9,2 Hz, 6H), 1,36 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 0,64 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

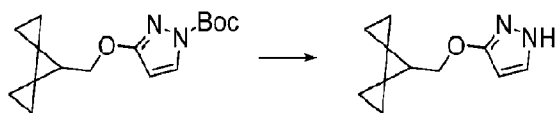
Exemplul sintetic 62: Sinteza Compusului 64: N-(Benzensulfonil)-6-[3-(dispiro [2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapă A: 3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il metoxi)-1H-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



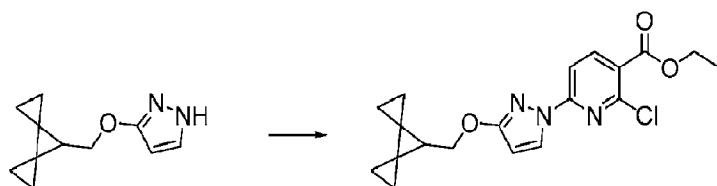
O soluție de dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il metanol (1,36 g, 11,0 mmol) (Meijere, și colab., Eur. J. Org. Chem. 2002, 485-492), 3-hidroxi-pirazole-1-carboxilat de *terț*-butil (2,3 g, 12 mmol), și trifenil fosfină (3,2 g, 12 mmol) în THF (28 mL) a fost răcită într-o baie cu gheață, și s-a adăugat încet azodicarboxilat de diizopropil (DIAD) (2,4 mL, 12 mmol). Baia de răcire a fost îndepărtată, și reacția a fost agitată timp de 15 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil, spălată cu bicarbonat de sodiu apos saturat, uscată pe sulfat de sodiu, și evaporată sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-20% acetat de etil în hexanil pentru a da 3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il metoxi)-1H-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (1,57 g, randament 49%) ca ulei incolor. ESI-MS m/z calc. 290,16306, găsit 291,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,76 minute.

Etapă B: 3-(Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)-1H-pirazol



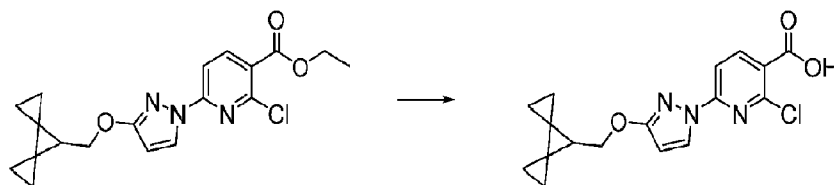
O soluție de 3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il metoxi)-1*H*-pirazol-1-carboxilat de terț-butil (1,57 g, 5,41 mmol) și acid trifluoroacetic (2,2 mL, 29 mmol) în diclorometan (20 mL) a fost agitată timp de trei ore. Volatilele au fost îndepărtate sub vid, și reziduul a fost alcalinizat cu bicarbonat de sodiu apos saturat și extras cu acetat de etil. Extractele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și evaporate pentru a da 3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)-1*H*-pirazol (0,94 g, randament 91%) ca ulei galben pal. ESI-MS *m/z* calc. 190,11061, găsit 191,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,52 minute.

Etapă C: 2-Cloro-6-(3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinat de etil



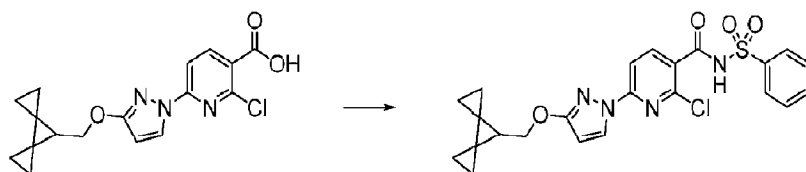
Un amestec de 3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)-1*H*-pirazol (0,94 g, 4,9 mmol), 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de etil (1,15 g, 5,23 mmol), carbonat de potasiu (0,83 g, 6,0 mmol), și 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (0,12 g, 1,1 mmol) în DMSO (16 mL) a fost agitat timp de 24 ore. Reacția a fost diluată cu apă și extrasă cu acetat de etil. Extractele combinate au fost spălate cu saramură și apă, uscate pe sulfat de sodiu, și evaporate sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu 0-20% acetat de etil în hexani pentru a da 2-cloro-6-(3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinat de etil (1,39 g, randament 75%) ca solid incolor. ESI-MS *m/z* calc. 373,11932, găsit 374,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,87 minute. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,36 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,41 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,94 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,02-0,89 (m, 4H), 0,75-0,65 (m, 2H), 0,65-0,53 (m, 2H)

Etapă D: Acid 2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



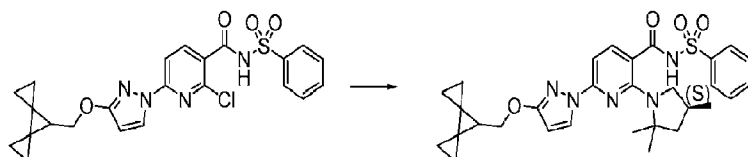
O soluție de 2-cloro-6-(3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinat de etil (1,39 g, 3,72 mmol) și hidroxid de sodiu (7,5 mL de soluție 1 M, 7,5 mmol) în THF (6 mL) și etanol (3 mL) a fost agitată timp de 90 de minute. Volatilele au fost îndepărtate sub vid, și s-a adăugat apă. Reacția a fost răcită într-o baie cu gheață, și s-a adăugat încet acid clorhidric (7,5 mL de soluție 1 M, 7,5 mmol). Reacția a fost diluată cu apă și extrasă cu acetat de etil. Extractele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, și evaporate pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (1,16 g, randament 82%) ca solid incolor. ESI-MS *m/z* calc. 345,088, găsit 346,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,73 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,41 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,93 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 0,97 - 0,79 (m, 4H), 0,76 - 0,66 (m, 2H), 0,65 - 0,56 (m, 2H)

Etapă E: *N*-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



O soluție de acid 2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (0,10 g, 0,29 mmol) și carbonil diimidazol (0,06 g, 0,4 mmol) în THF (1,4 mL) a fost agitată timp de 45 minute, și s-au adăugat benzensulfonamidă (55 mg, 0,35 mmol) și 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-enă (DBU) (130 μ L, 0,87 mmol). După 15 ore reacția a fost diluată cu acid citric apos 1 M și extrasă cu acetat de etil. Extractele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, și evaporate pentru a da *N*-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida brută (0,16 g) care a fost utilizată în etapa următoare așa cum este. ESI-MS m/z calc. 484,0972, găsit 485,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,81 minute.

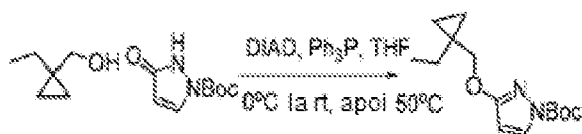
Etapa F: *N*-(Benzensulfonil)-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



Un amestec de *N*-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (0,14 g, 0,29 mmol), clorhidrat de (4*S*)-2,2,4-trimetilpirolidină (0,14 g, 0,94 mmol), și carbonat de potasiu (0,24 g, 1,7 mmol) în NMP (1,3 mL) a fost agitat la 130°C timp de 15 ore. Reacția a fost filtrată și purificată utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 30-99% acetonitril în 5 mM HCl apos. S-a obținut *N*-(benzensulfonil)-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (65 mg, randament 40%). ESI-MS m/z calc. 561,24097, găsit 562,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,35 minute.

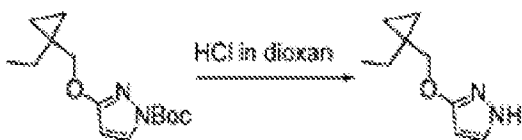
Exemplul sintetic 63: Sinteza Compusului 65: *N*-(benzensulfonil)-6-(3-hidroxipirazol-1-il)-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă

Etapa A: 3-((1-etilciclopropil)metoxi)-1*H*-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



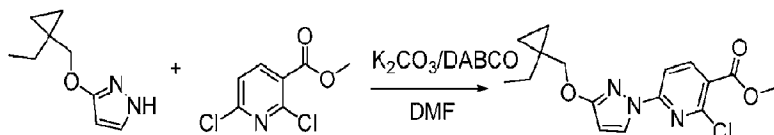
La o soluție de (1-etilciclopropil)metanol (1,68 g, 16,73 mmol), 2,3-dihidro-3-oxopirazole-1-carboxilat de *terț*-butil (2,80 g, 15,21 mmol) și trifenilfosfină (4,39 g, 16,73 mmol) în tetrahydrofuran (40 mL) la 0°C s-a adăugat azodicarboxilat de diizopropil (3,38 g, 16,73 mmol) în picătură. Reacția a fost încălzită la temperatura camerei, apoi a fost încălzită la 50°C timp de 21 ore. Soluția de reacție a fost răcită la temperatura camerei și s-a adăugat acetat de etil (500 mL). Stratul organic a fost spălat cu 0,3M soluție apoasă de hidroxid de sodiu (100 mL), saramură (2 x 50 mL) și uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând o metodă cu gradient de 0 până la 80% hexani/diclorometan pentru a da 3-((1-etilciclopropil)metoxi)-1*H*-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (1,73 g, 43%) ca ulei galben. ESI-MS m/z calc. 266,2, găsit 267,3 ($M+1$)⁺. Timp de retenție: 3,47 minute. ¹HNMR (250MHz, CDCh) δ (ppm): 7,82 (d, J = 2,5Hz, 1H), 5,88 (d, J = 2,5Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 1,60 (s, 9H), 1,48 (q, J = 7,5Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,5Hz, 3H), 0,49 (m, 2H), 0,42 (m, 2H).

Etapa B: 3-((1-Etilciclopropil)metoxi)-1*H*-pirazol



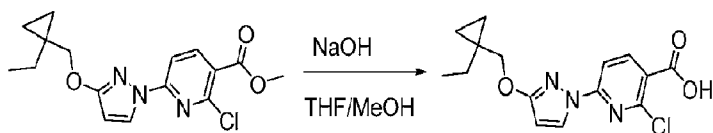
O soluție de 4M acid clorhidric în 1,4-dioxan (65 mL) a fost adăugată la 3-((1-etilciclopropil)metoxi)-1*H*-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (1,73 g, 6,49 mmol) și soluția de reacție a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore și concentrată la sec pentru a obține 3-((1-etilciclopropil)metoxi)-1*H*-pirazol brut ca un ulei care a fost utilizat direct în etapa următoare. ESI-MS m/z calc. 166,1, găsit 167,3 ($M+1$)⁺. Timp de retenție: 0,60 minute.

Etapa C: 2-Cloro-6-(3-((1-etilciclopropil)methoxy)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinat de metil



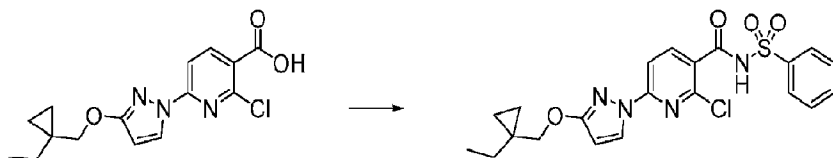
3-((1-Etilciclopropil)metoxi)-1H-pirazol (6,49 mmol) și 2,6-dicloronicotinatul de metil (1,81 g, 8 mmol) au fost adăugate în dimetilformamidă (20 mL). Carbonatul de potasiu (2,8 g, 20 mmol) și 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (0,167 g, 1,5 mmol) au fost adăugate în amestecul de reacție care a fost lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (60 mL) și extras cu dietil eter (3 x 60 mL). Stratul organic combinat a fost uscat pe sulfat de sodiu și evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost supus la cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând o metodă cu gradient de 0 până la 100% hexani/diclorometan pentru a da 2-cloro-6-(3-((1-etilciclopropil)metoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinat de metil (1,7 g, 77%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 335,10, găsit 336,5 ($M+1$)⁺. Timp de retenție: 4,29 minute. ¹H RMN (250 MHz, DMSO) δ (ppm): 8,43 (d, J = 2,8Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,4Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,4Hz, 1 H), 6,23 (d, J = 2,8Hz, 1 H), 4,08 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,44 (q, J = 7,4Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,4Hz, 3H), 0,53 (m, 2H), 0,42 (m, 2H).

Etapa D: Acid 2-cloro-6-(3-((1-etilciclopropil)metoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinic



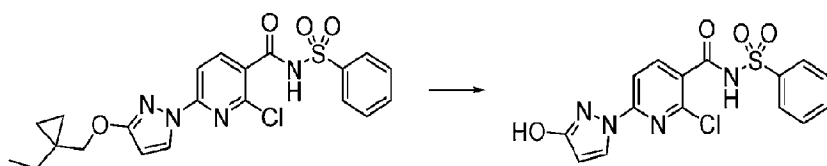
2-Chloro-6-(3-((1-etilciclopropil)metoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinat de metil (1,7 g, 50 mmol) a fost adăugat într-un balon răcit cu gheață, cu fund rotund cu tetrahidrofuran (5 mL) și metanol (5 mL). S-a adăugat încet hidroxid de sodiu (0,4 g, 10 mmol) în apă (5 mL) și soluția de reacție a fost agitată la temperatura camerei timp de 5 ore. Amestecul de reacție rezultat a fost concentrat sub presiune redusă pentru a îndepărta tetrahidrofuranul și a fost acidulat cu soluție apoasă IN de acid clorhidric la pH = 1 în baie de gheață. Solidul alb format a fost separat prin filtrare pentru a da acidul 2-cloro-6-(3-((1-etilciclopropil)metoxi)-1H-pirazol-1-il)-nicotinic (1,54 g, 95,0%). ESI-MS m/z calc. 321,09, găsit 322,2 ($M+1$)⁺. Timp de retenție: 3,59 minute. ¹H RMN (250 MHz, DMSO) δ (ppm): 8,43 (d, J = 2,8Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,4Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 8,4Hz, 1 H), 6,24 (d, J = 2,8Hz, 1 H), 4,09 (s, 2H), 1,45 (q, J = 7,4Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7,4Hz, 3H), 0,54 (m, 2H), 0,44 (m, 2H).

Etapa E: N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[(1-etilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxamidă



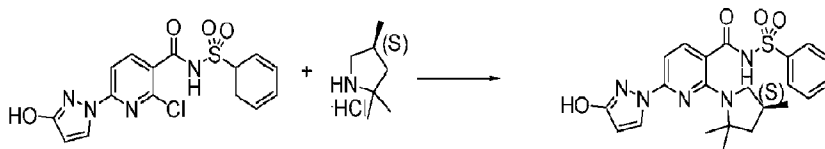
Acidul 2-cloro-6-[3-[(1-etilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (157 mg, 0,4879 mmol) și carbonil diimidazolul (100 mg, 0,6167 mmol) au fost combinate în THF (2 mL) și agitate timp de 2 ore. În acest punct, s-a adăugat benzensulfonamidă (77 mg, 0,4899 mmol) urmată de DBU (243 μ L, 1,625 mmol) și reacția a fost agitată 30 minute suplimentare la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, și evaporate pentru a da N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[(1-etilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida brută (224 mg, 100%) ESI-MS m/z calc. 460,0972, găsit 461,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,75 minute.

Etapa F: N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-(3-hidroxipirazol-1-il)piridin-3-carboxamidă



N-(Benzensulfonil)-2-cloro-6-[3-[(1-etilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (224 mg, 100%) a fost dizolvată în diclorometan (2 mL) cu TFA (1 mL, 12,98 mmol) și reacția a fost agitată timp de 4 ore. Reacția a fost evaporată la sec pentru a da N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-(3-hidroxipirazol-1-il)piridin-3-carboxamidă (136 mg, 74%) ESI-MS m/z calc. 378,01895, găsit 379,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,54 minute.

Etapă G: N-(benzensulfonil)-6-(3-hidroxipirazol-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă



N-(benzensulfonil)-2-cloro-6-(3-hidroxipirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (100 mg, 0,26 mmol), (4S)-2,2,4-trimetilpirolidina (sare clorhidrat) (110 mg, 0,76 mmol), și carbonatul de potasiu (180 mg, 1,3 mmol) au fost combinate în DMSO (0,5 mL) și încălzite la 130°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu apă (3 mL) și agitată timp de 20 min. S-a format un solid și lichidul apos a fost decantat. Solidul a fost dizolvat în acetat de etil și spălat cu o soluție 1M de acid citric, apoi saramură. Organicele au fost uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-10% metanol în diclorometan pentru a da N-(benzensulfonil)-6-(3-hidroxipirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (4,6 mg, 4%) ESI-MS m/z calc. 455,16272, găsit 456,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,50 minute.

Exemplu 5: TESTE & DATE

5A. Teste pentru detectarea și măsurarea proprietăților modulatorilor F508del-CFTR ai compușilor

Metode optice de potențial membranar pentru evaluarea proprietăților modulatorilor F508del-CFTR

Testul utilizează coloranți sensibili la tensiunea fluorescentă pentru a măsura modificările în potențialul membranar utilizând un cititor de placă fluorescent (de exemplu, FLIPR III, Molecular Devices, Inc.) ca citire pentru creșterea funcționalității F508del în celulele 3T3 NIH. Forța de agrenare pentru răspuns este crearea unui gradient de ioni clorură în conjuncție cu activarea canalului și concurent cu tratamentul compusului cu o singură etapă de adăugare de lichid după ce celulele au fost încărcate anterior cu un colorant sensibil la tensiune.

5A-A1. Identificarea modulatorilor F508del-CFTR

Pentru a identifica modulatorii lui F508del, a fost dezvoltat un format de test HTS pe bază de fluorescență. Acest test HTS utilizează coloranți sensibili la tensiunea fluorescentă pentru a măsura modificările în potențialul membranar pe FLIPR III ca măsură pentru creșterea în intrarea (conductanța) celulelor 3T3 NIH F508del. Forța de angrenare pentru răspuns este crearea unui gradient de ioni clorură în conjuncție cu activarea canalului și concurent cu tratamentul compusului cu o singură etapă de adăugare a lichidului după ce celulele au fost încărcate anterior cu un colorant sensibil la tensiune. Datele pentru Compușii 1-65 care au fost obținute utilizând testul descris aici sunt rezumate în Tabelul 6 de mai jos. De exemplu, utilizând această metodă, Compusul 1 a avut o EC₅₀ mai mică de 3 μM și o eficacitate % de ≥ 100% față de Compusul II.

Soluții

Soluția de baie #1: (în mM) NaCl 160, KC14,5, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, HEPES 10, pH 7,4 cu NaOH, Glucoză 10.

Soluția de baie fără clorură: sărurile de clorură din soluția de baie #1 (mai sus) sunt substituite cu săruri gluconat.

Cultură celulară

Fibroblastele de șoarece NIH3T3 care exprimă stabil F508del sunt utilizate pentru măsurătorile optice ale potențialului membranar. Celulele sunt menținute la 37°C în 5% CO₂ și 90% umiditate în mediu Eagle modificat Dulbecco suplimentat cu 2 mM glutamină, 10 % ser fetal bovin, 1 X NEAA, β-ME, 1 X pen/strep, și 25 mM HEPES în flacoane de cultură de 175 cm². Pentru toate testele optice, celulele au fost însămânțate la 12.000 celule/godeu în plăci cu 384 de godeuri acoperite cu matrigel și cultivate timp de 18-24 ore la 37°C pentru testul potențiator. Pentru testele de corecție, celulele sunt cultivate la 37°C cu și fără compuși timp de 18 - 24 ore.

Teste electrofiziologice pentru evaluarea proprietăților de modulare F508del ale compușilor.

Camera de test Ussing

Experimentele cu camera Ussing au fost efectuate pe celulele epiteliale polarizate ale căilor aeriene care exprimă F508del pentru a caracteriza suplimentar modulatorii F508del identificați în testele

optice. Epiteliul căilor aeriene non-CF și CF a fost izolat din țesutul bronhial, cultivat cum s-a descris anterior (Galiotta, L.J.V., Lantero, S., Gazzolo, A., Sacco, O., Romano, L., Rossi, G.A., & Zegarra-Moran, O. (1998) *in vitro* Celulă. Dev. Biol. 34, 478-481), și placat pe filtre Costar® Snapwell™ care au fost preacoperite cu mediu condiționat NIH3T3. După patru zile mediul apical a fost îndepărtat și celulele au fost crescute la o interfață aer lichid timp de >14 zile înainte de utilizare. Acest lucru a condus la un monostrat de celule columnare complet diferențiate care au fost ciliate, trăsături care sunt caracteristice epiteliului căilor aeriene. HBE non-CF au fost izolate de la nefumători care nu au avut nici o boală pulmonară cunoscută. CF-HBE au fost izolate de la pacienți homozigoți pentru *F508del* sau heterozigoți pentru compus pentru *F508del* cu o boală diferită care determină mutații pe alte alele.

HBE crescute pe inserturile de cultură celulară Costar® Snapwell™ au fost montate într-o cameră Ussing (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA), și rezistența transepitelială și curentul de scurt-circuit în prezența unui gradient Cl^- bazolateral la apical (I_{sc}) au fost măsurate utilizând un sistem de tensiune cu clamă (Departmentul de Bioinginerie, Universitatea din Iowa, IA). Pe scurt, HBE au fost examinate în condiții de înregistrare cu clamă de tensiune ($V_{\text{hold}} = 0 \text{ mV}$) la 37°C . Conținutul de soluție bazolaterală (în mM) 145 NaCl, 0,83 K_2HPO_4 , 3,3 KH_2PO_4 , 1,2 MgCl_2 , 1,2 CaCl_2 , 10 Glucoză, 10 HEPES (pH ajustat până la 7,35 cu NaOH) și conținutul de soluție apicală (în mM) 145 NaGluconat, 1,2 MgCl_2 , 1,2 CaCl_2 , 10 glucoză, 10 HEPES (pH ajustat până la 7,35 cu NaOH).

5A-A2. Identificarea modulatorilor F508del-CFTR

Protocolul tipic a utilizat un gradient de concentrație Cl^- a membranei bazolaterale la apicală. Pentru a seta acest gradient, s-a utilizat ringer normal pe membrana bazolaterală, în timp ce NaCl apical a fost înlocuit cu gluconat de sodiu echimolar (titrat la pH 7,4 cu NaOH) pentru a da un gradient de concentrație Cl^- mare prin epiteliu. Modulatori au fost adăugați fie la partea bazolaterală 18 - 24 înainte de test sau fie la partea apicală în timpul testului. S-a adăugat forskolină (10 μM) la partea apicală în timpul testului pentru a stimula transportul Cl^- mediat de CFTR.

Înregistrări cu platură-clamă

Curentul total Cl^- în celulele F508del-NIH3T3 a fost monitorizat utilizând configurația de înregistrare cu platură-perforat cum s-a descris anterior (Rae, J., Cooper, K., Gates, P., & Watsky, M. (1991) *J. Neurosci. Methods* 37, 15-26). Înregistrările cu clamă de tensiune au fost efectuate la 22°C utilizând un amplificator cu platură-clamă Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA). Soluția pipetei a conținut (în mM) 150 N-metil-D-glucamină (NMDG)-Cl, 2 MgCl_2 , 2 CaCl_2 , 10 EGTA, 10 HEPES, și 240 $\mu\text{g}/\text{mL}$ amfotericină-B (pH ajustat până la 7,35 cu HCl). Conținutul mediului extracelular (în mM) 150 NMDG-Cl, 2 MgCl_2 , 2 CaCl_2 , 10 HEPES (pH ajustat până la 7,35 cu HCl). Generarea de impuls, achiziția de date, și analiza au fost efectuate utilizând un PC echipat cu o interfață A/D Digidata 1320 în conjuncție cu Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). Pentru a activa F508del, s-au adăugat 10 μM forskolină și 20 μM genisteină în baie și relația curent-tensiune a fost monitorizată la fiecare 30 sec.

5A-A3. Identificarea modulatorilor F508del-CFTR

Abilitatea modulatorilor F508del-CFTR de a crește curentul Cl^- F508del macroscopic (I_{F508del}) în celulele NIH3T3 care exprimă stabil F508del a fost de asemenea investigată utilizând tehnici de înregistrare cu platură perforat. Modulatorii identificați din testele optice au prezentat o creștere dependentă de doză în I_{F508del} cu potență și eficacitate similare cu cele observate în testele optice.

Cultură celulară

Fibroblastele de șoarece NIH3T3 care exprimă stabil F508del sunt utilizate pentru înregistrările întregii celule. Celulele sunt menținute la 37°C în 5% CO_2 și 90% umiditate în Mediu Eagle modificat Dulbecco suplimentat cu 2 mM glutamină, 10% ser fetal bovin, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/strep, și 25 mM HEPES în flacoane de cultură de 175 cm^2 . Pentru înregistrările întregii celule, 2.500 - 5.000 de celule au fost însămânțate pe lamele de sticlă acoperite cu poli-L-lizină și cultivate timp de 18 - 24 ore în prezența sau absența modulatorilor la 37°C .

Înregistrări cu un singur canal

Activitatea de intrare a F508del-CFTR exprimată în celulele NIH3T3 după tratamentul cu modulator a fost observată utilizând înregistrări excitate interior-exterior cu platură membranar cum s-a descris anterior (Dalemans, W., Barbry, P., Champigny, G., Jallat, S., Dott, K., Dreyer, D., Cristal, R.G., Pavirani, A., Lecocq, J-P., Lazdunski, M. (1991) *Nature* 354, 526 - 528) utilizând un amplificator platură-clamă Axopatch 200B (Axon Instruments Inc.). Conținutul pipetei (în mM): 150 NMDG, 150 acid aspartic, 5 CaCl_2 , 2 MgCl_2 , și 10 HEPES (pH ajustat până la 7,35 cu bază Tris). Conținutul băii (în mM): 150 NMDG-Cl, 2 MgCl_2 , 5 EGTA, 10 TES, și 14 bază Tris (pH ajustat până la 7,35 cu HCl). După excizie, ambele g- și F508del au fost activate prin adăugarea a 1 mM Mg-ATP, 75 nM a subunității catalitice a protein kinazei dependentă de AMPc (PKA; Promega Corp. Madison, WI), și 10 mM NaF pentru a inhiba fosfataza proteinei, care a prevenit dărâmarea curentă. Potențialul pipetei a fost menținut la 80 mV. Activitatea canalului a fost analizată din platurii membranari conținând ≤ 2 canale active. Numărul maxim de deschideri simultane a determinat numărul de canale active în decursul unui

experiment. Pentru a determina amplitudinea curentului unui singur canal, datele înregistrate la 120 sec de activitate F508del au fost filtrate „off-line” la 100 Hz și apoi utilizate pentru a construi histogramele de amplitudine în toate punctele care au fost justate cu funcții multigauss-iene utilizând software-ul de analiză Bio-Patch (Bio-Logic Comp. Franța). Curentul microscopic total și probabilitatea de deschidere (P_0) au fost determinate la 120 sec de activitate a canalului. P_0 a fost determinat utilizând software-ul Bio-Patch sau din relația $P_0 = I/i(N)$, unde I = curentul mediu, i = amplitudinea curentului singurului canal, și N = număr de canale active din platură.

Cultură celulară

Fibroblastele de șoarece NIH3T3 care exprimă stabil F508del sunt utilizate pentru înregistrările platură-clamă cu membrană excizată. Celulele sunt menținute la 37°C în 5% CO₂ și 90% umiditate în Mediu Eagle modificat Dulbecco suplimentat cu 2 mM glutamină, 10% ser fetal bovin, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/strep, și 25 mM HEPES în flacoane de cultură de 175 cm². Pentru înregistrările cu un singur canal, 2.500 - 5.000 celule au fost însămânțate pe lamele de sticlă acoperite cu poli-L-lizină și cultivate timp de 18 - 24 ore în prezența sau absența modulatorilor la 37°C.

5B. Test de determinare cromatografică a albuminei din ser uman (HSA)

Determinarea cromatografică a valorilor albuminei din ser uman (HSA) a fost efectuată pe un sistem UPLC-MS utilizând o coloană ChiralPak® HSA (p/n: 58469AST) de la Sigma Aldrich. Faza mobilă A a constatat din 50 mM tampon de acetat de amoniu în apă ajustată la pH=7,4, și faza mobilă B a fost 2-propanol. Compartimentul coloanei a fost ținut la temperatura constantă de 30°C. Determinarea timpului de retenție pe coloana HSA a fost efectuată prin injectarea a 3 mL de 0,5 mM de compus (în DMSO) utilizând un gradient liniar de la 0% - 30% B în 2,5 minute, urmată de o menținere la 30 %B timp de 2 minute, și etapa finală de echilibrare de la 30% - 0% B în 1,5 minute, pentru un timp total de rulare de 6 minute. Debitul a fost ținut constant prin gradient și setat la 1,8 mL/min. Timpul de retenție al compusului pe coloană HSA a fost convertit la valori %HSA în conformitate cu un protocol publicat anterior (Valko, și colab., 2003) corelând timpii de retenție ai coloanei cu valorile standard de legare ale proteinei în plasmă (PPB) obținute din experimentele de dializă. Datele HSA pentru anumiți compuși sunt rezumate mai jos în Tabelul 8 de mai jos.

Valko, K., Nunhuck, S., Bevan, C., Abraham, M. H., Reynolds, D. P. Fast Gradient HPLC Methods to Determine Compounds Binding to Human Serum Albumin. Relationships with Octanol/Water and Immobilized Artificial Membrane Lipophilicity. J. of Pharm. Sci. 2003, 92, 2236-2248.

5C. Protocol experimental pentru studiile IV și PO PK pe șobolan

Compusul testat a fost administrat șobolanilor Sprague-Dawley masculi ca o singură doză intravenoasă nominală de 3,0 mg/kg ca o soluție în 10% NMP, 10% solutol, 15% EtOH, 35% PEG400 și 30% D5W. Compusul testat a fost de asemenea administrat șobolanilor Sprague-Dawley masculi la o singură doză orală nominală de 3 mg/kg ca soluție în 5% NMP, 30% PEG400, 10% TPGS, 5% PVP-K30 la un volum al dozei de 5 mL/kg. Analizele plasmei și preparările dozei au fost efectuate utilizând LC/MS/MS.

Profilele concentrație-timp ale plasmei compusului testat la șobolanii Sprague-Dawley la momentele de timp de eșantionare programate (nominale) au fost analizate prin metode farmacocinetice noncompartimentale utilizând funcția PK din software-ul Watson LIMS, versiunea 7.4.2 (Thermo Scientific Inc, Waltham, MA). Valorile AUC au fost calculate utilizând regula trapezoidală liniară.

5D. Protocol experimental pentru testul PXR

Înclinația pentru inducerea de CYP3A4 mediata de PXR este evaluată utilizând linia celulară DPX-2 *in vitro*. Această linie celulară, care a fost licențiată de la Puracyp Inc. a fost derivată din celule HepG2 și au fost stabil transfectată cu gene care codifică PXR uman precum și un reporter luciferază modificat legat la regiunea promotoare CYP3A4 și înrudit cu amelioratorii distal și proximal.

Testul este efectuat în format cu 384 de godeuri și fiecare articol de test este administrat în 11 doze care variază de la 0,1 până la 60 μ M. În ziua 1, celulele DPX-2 care au fost anterior expandate in-house și crioconservate sunt dezghețate și însămânțate în plăci de cultură de țesut. În ziua următoare, mediul este modificat și celulele sunt cultivate în mediu conținând articol de test, control cu vehicul sau compus cu control pozitiv, inductorul CYP3A4 validat clinic, rifampicină. Celulele sunt cultivate în prezența articolului de test timp de 48 ore și apoi viabilitatea celulară este evaluată utilizând testul pe bază de fluorescență (Cell Titer-Fluor, Promega) cu un cititor de placă EnVision (PerkinElmer). Ulterior, transactivarea CYP3A4, care este proporțională cu activitatea luciferazei, este măsurată prin citirea luminiscenței utilizând sistemul reactiv Promega One-Glo utilizând același cititor de placă.

Procesarea datelor în pachetul software Genedata permite raportarea inducerii plierii maxime în comparație cu controlul cu vehicul, o valoare EC₅₀ pentru inductorii CYP3A4 și o curbă de răspuns la doză în 11 puncte. Godeurile cu viabilitatea celulară mai mică de 70% nu sunt utilizate pentru analiză și plăcile unde răspunsul de control pozitiv cu rifampicină se încadrează în afara intervalului așteptat, fie în potență sau fie în inducerea plierii maxime, nu sunt raportate.

5E. Datele CFTR ale Compușilor 1 - 65

Compușii cu formula (I) sunt utili ca modulatori ai activității CFTR. Tabelul 6 de mai jos ilustrează EC50 compușilor din Tabelul 6 utilizând procedurile descrise mai sus (testul descris mai sus în Exemplul 5A-A1). În Tabelul 6 de mai jos, se aplică următoarele semnificații. EC50: „+++” înseamnă < 0,1 μM ; „++” înseamnă între 0,1 μM și 1 μM ; „+” înseamnă mai mare decât 1 μM .

Tabelul 6. Activitate CFTR

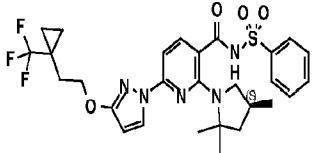
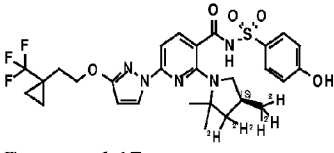
Nr. comp.	EC50 CFTRdF508 (μM)
1	+++
2	++
3	+++
4	+++
5	+++
6	NA ^a
7	NA ^a
8	+++
9	++
10	+++
11	++
12	+++
13	++
14	+++
15	+++
16	+++
17	+++
18	++
19	++
20	++
21	+++
22	++
23	+++
24	+++
25	+++
26	+
27	++
28	+++
29	++
30	+++
31	+++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++

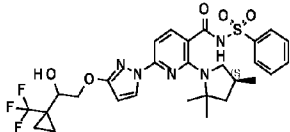
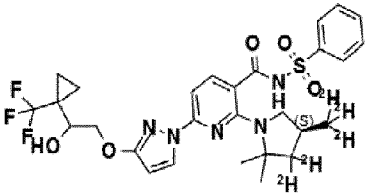
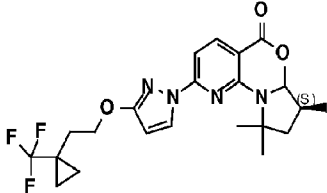
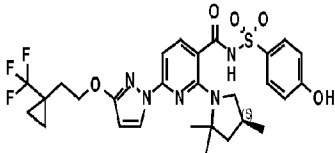
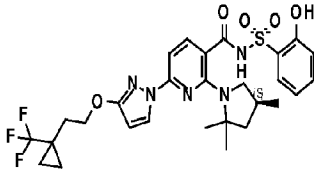
Nr. comp.	EC50 CFTRdF508 (uM)
38	++
39	+++
40	+++
41	+++
42	+++
43	+++
44	++
45	++
46	++
47	+++
48	+
49	+++
50	+++
51	+++
52	++
53	+++
54	+++
55	+++
56	++
57	+++
58	+++
59	+++
60	++
61 (furnizat pentru referință)	NA ^a
62 (furnizat pentru referință)	+
63	++
64	+++
65 (furnizat pentru referință)	+
^a : nemăsurat.	

5F. Metaboliți

S-a determinat că Compusul 1 este metabolizat atât *in vitro* cât și *in vivo*, în cea mai mare parte prin metabolism oxidativ. Compusul 1 și metaboliți prezentați în următorul tabel au fost preparați și testați.

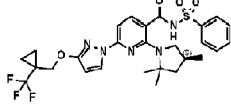
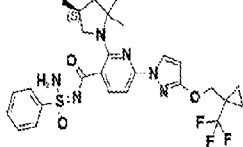
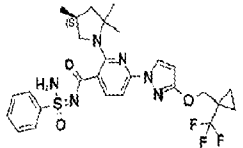
Tabelul 7. Date pentru metaboliți

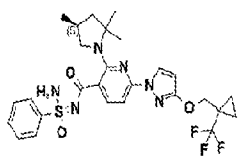
Metabolit	EC50 (uM)	CFTRdF5 = 08	Analog deuterat al metabolitului
 Compusul 1 (Compus părinte)	0,03		 Compusul 17

Metabolit	EC50 (μ M)	CFTRdF5 = 08	Analog deuterat al metabolitului
 Compusul 38	0,24		 Compusul 7
 Compusul 62 (furnizat pentru referință)	>30		
 Compusul 31	0,03		
 Compusul 34	0,09		

5G. Acilsulfoxamide. Compușii care cuprind un radical acilsulfoxamidă (adică, radical sulfonimidoilamidă - în care X în Formula I sau II este ales dintre amine substituie sau nesubstituie) au fost determinați ca conducând la o scădere a legării albuminei din ser uman și o sporire a fracțiunii libere în comparație cu compușii care cuprind o grupare acilsulfonamidă (adică, în care X în Formula I sau II este ales dintre O). Datele HAS au fost măsurate cum s-a descris mai sus în Exemplul 5B. Legarea scăzută a albumină din ser uman poate conduce la o cantitate mai ridicată de medicament liber (nelegat) care poate afecta activitate biologică.

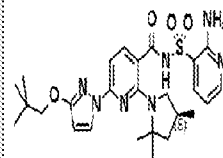
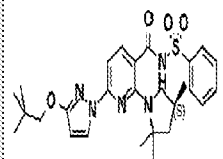
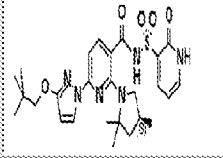
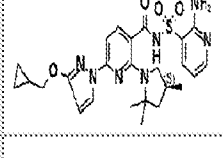
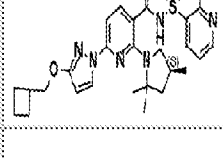
Tabelul 8. Date HSA

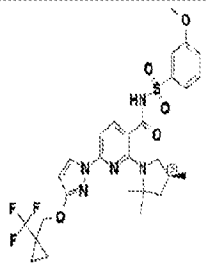
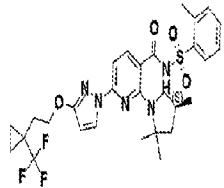
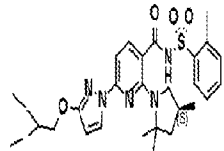
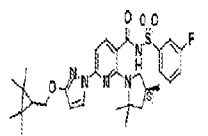
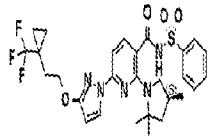
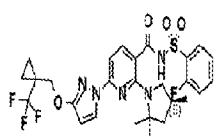
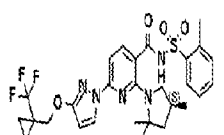
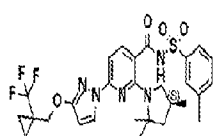
Acilsulfonamidă	Legare HSA	Sulfoxamină	Legare HSA
 Compusul 15	99,1%	 (amestec diastereomeric: Compusul 45))	98,1%
			97,9%

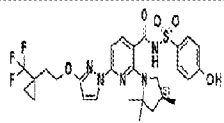
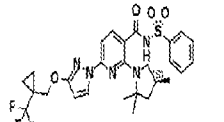
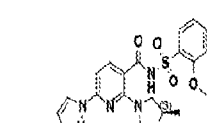
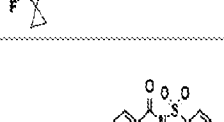
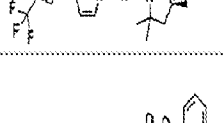
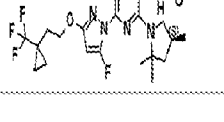
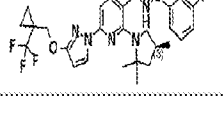
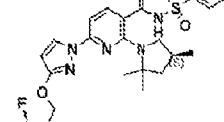
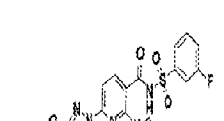
Acilsulfonamidă	Legare HSA	Sulfoxamină	Legare HSA
		(diastereoizomer 1: Compusul 46)	
		 (diastereoizomer 2: Compusul 47)	98,4%

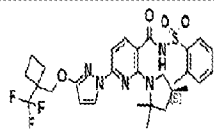
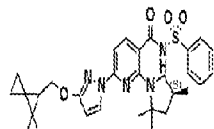
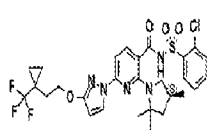
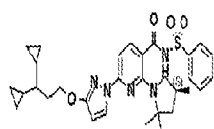
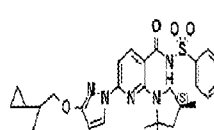
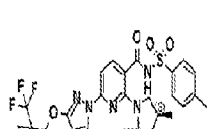
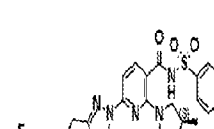
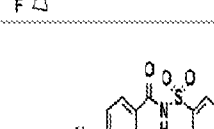
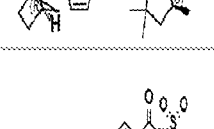
Tabelul 8 de mai jos rezumă activitatea CFTR (CFTR dF508 EC50), inducerea de PXR Max, eliminarea IV la șobolan, AUC PO la șobolan, și datele PO la șobolan pentru anumiți compuși descriși mai sus.

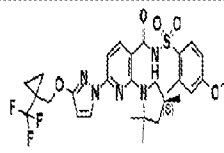
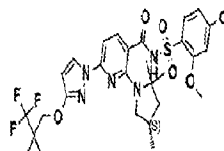
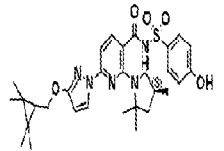
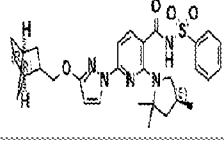
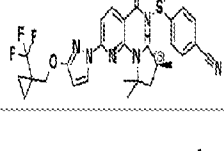
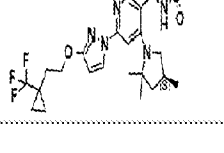
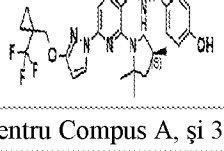
5 **Tabelul 9. Date comparative**

Nr. compus	Compuși	EC50 CFTR dF508 (μM)	Inducere PXR Max (% de rifampicină)	CL iv la șobolan (mL/min /kg)	AUC po la șobolan (μg . ore/mL la doza ^a de 3 mg/kg)	%F po la șobolan
Comp. A		0,06	2	17,8	1,2 ^a	28%
Comp. B		0,12	9	29,2		
Comp. C		0,26	3			
Comp. D		0,4	20			
Comp. E		0,21	10			
Comp. 49		0,02	19			

Nr. compus	Compuși	EC50 CFTR dF508 (μM)	Inducere PXR Max (% de rifampicină)	CL iv la șobolan (mL/min/kg)	AUC po la șobolan (μg . ore/mL la doza ^a de 3 mg/kg)	%F po la șobolan
						
Comp. 4		0,02	4			
Comp. 15		0,02	0			
Comp. 16		0,02	2	24,8	0,25	12%
Comp. 1		0,03	3	1,6	21	63%
Comp. 50		0,03	32			
Comp. 23		0,03	22	2,7	12,5	69%
Comp. 28		0,03	17			
Comp. 31		0,03	7			

Nr. compus	Compuși	EC50 CFTR dF508 (μM)	Inducere PXR Max (% de rifampicină)	CL iv la șobolan (mL/min/kg)	AUC po la șobolan (μg . ore/mL la doza ^a de 3 mg/kg)	%F po la șobolan
						
Comp. 14		0,04	19	2,0	14,7	58%
Comp. 53		0,04	39	2,3	13,7	98%
Comp. 10		0,04	6	11,2	2,2	41%
Comp. 32		0,04	4			
Comp. 51		0,05	17	5,2	10,5	100%
Comp. 55		0,05	22			
Comp. 5		0,05	0	9,6	2,7	50%
Comp. 58		0,05	4			

Nr. compus	Compuși	EC50 CFTR dF508 (μM)	Inducere PXR Max (% de rifampicină)	CL iv la șobolan (mL/min/kg)	AUC po la șobolan (μg . ore/mL la doza ^a de 3 mg/kg)	%F po la șobolan
Comp. 64		0,05	4	3,4	9b	79%
Comp. 43		0,05	12			
Comp. 42		0,05	3	5,4	4,4b	51%
Comp. 41		0,07	6	1,9	6,4	41%
Comp. 24		0,07	9	2,6	20	98%
Comp. 37		0,07	8			
Comp. 39		0,07	13			
Comp. 30		0,09	0	6,1	2,3	26%
Comp. 57		0,08	2			

Nr. compus	Compuși	EC50 CFTR dF508 (μM)	Inducere PXR Max (% de rifampicină)	CL iv la șobolan (mL/min /kg)	AUC po la șobolan (μg . ore/mL la doza ^a de 3 mg/kg)	%F po la șobola n
						
Comp. 13		0,11	2			
Comp. 33		0,08	0			
Comp. 40		0,08	2			
Comp. 27		0,27	8	3,6	20,3	100%
Comp. 44		0,62	18	5,0	8,5	81%
Comp. 22		0,12	4	6,7	3,6	31%

^a: 10 mg/kg pentru Compus A, și 3 mg/kg pentru alți compuși.

Exemplul 6: Experimente de transport de clorură

Într-un experiment cu cameră Ussing cu celule F508del/F508del-HBE, Compusul 1 a sporit transportul de clorură. Efectul Compusului 1 asupra transportului de clorură a fost aditiv la efectul Compusului II. În plus, F508del-CFTR livrat la suprafața celulei fie prin Compusul 1 singur sau fie în combinație cu Compusul II a fost potențiată de Compusul III. Tripla combinație Compus 1/Compus II/Compus III a furnizat o creștere superioară (de aproximativ 3 ori) a transportului de clorură în comparație cu cele 3 regimuri duale testate în majoritatea afecțiunilor.

Exemplul 7: Experimente de procesare a F508del-CFTR și trafic in vitro

In vitro, Compusul 1 a îmbunătățit procesarea și traficul de F508del-CFTR, crescând prin urmare cantitatea de proteină F508del-CFTR funcțională la suprafața celulei. Proteina CFTR livrată la suprafața

celulei de Compusul I singur sau în combinație cu Compusul II (Compusul I/Compusul II) a fost potențată de Compusul III. În celulele epiteliale bronhiale umane (HBE) studiate in vitro, tripla combinație de Compusul I, Compusul II, și Compusul III (Compusul I/Compusul II/Compusul III) a crescut transportul de clorură CFTR mai mult decât oricare din combinațiile duale (Compusul I/Compusul II, Compusul I/Compusul III, și Compusul II/Compusul III) sau componentele individuale (Compusul I, Compusul II, și Compusul III) în majoritatea afecțiunilor studiate.

Procesarea și traficul de F508del-CFTR au fost direct monitorizate prin apariția unei benzi de la 170 până la 180 kDa. O astfel de monitorizare a stabilit că Compusul I este un corector CFTR, deoarece el facilitează procesarea și traficul de F508del-CFTR pentru a crește cantitatea de F508del-CFTR funcțional la suprafața celulei.

Incubarea de celule F508del/F508del-HBE timp de 16 până la 24 ore cu 1 μM Compusul I singur sau în combinație cu 3 μM Compusul II au condus la o creștere în nivelurile de stare stabilă, care ajung la 6,5 ori și respectiv 18,7 ori din nivelurile netratate.

Alte realizări

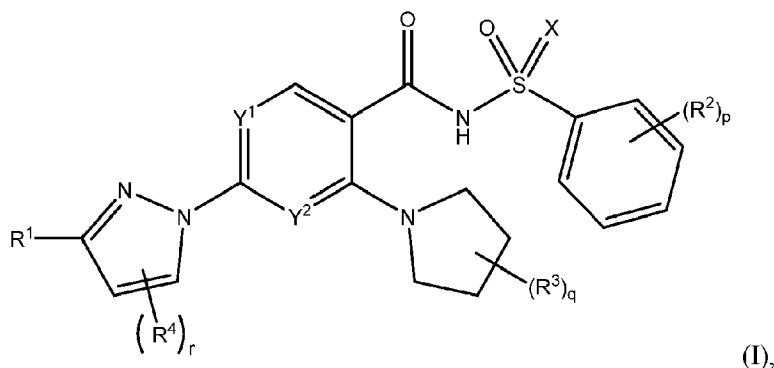
Discuția anterioară divulgă și descrie numai realizări exemplificative din această divulgare. O persoană calificată în domeniu va recunoaște cu ușurință dintr-o astfel de discuție și din desenele însoțitoare și revendicări, că diferite modificări, modificări și variații pot fi făcute aici fără îndepărtarea de divulgare, cum s-a definit în următoarele revendicări.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- US-A1- 2016 095 858

(57) Revendicări:

1. Un compus cu Formula I:



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care:

- unul dintre Y^1 și Y^2 este N și celălalt este CH;
- X este ales dintre O, NH, și grupările N(alchil C_1 - C_4);
- R^1 este ales dintre grupările $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n(Inel A)_{n+1}$,

în care fiecare **Inel A** este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil C_3 - C_{10} substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 , grupările alchil C_1 - C_2 halogenate, și halogeni, și

în care fiecare **R** este ales în mod independent dintre H, OH, și grupările alchil C_1 - C_2 substituite opțional cu unul sau mai mulți halogeni;

- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 , OH, grupările alcoxi C_1 - C_2 , halogeni, și ciano;

- fiecare R^3 este ales în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 substituite opțional cu una sau mai multe grupări OH;

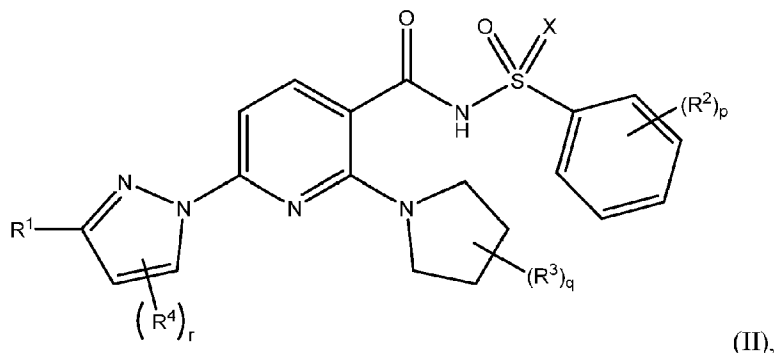
- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni;

- k este 0 sau 1;

- r este 0 sau 1;

- m este 0, 1, 2, sau 3;
- n este 0 sau 1;
- p este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5; și
- q este 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8.

2. Un compus conform revendicării 1, în care compusul este cu Formula II:



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care:

- X este ales dintre O, NH, și grupările N(alchil C₁-C₄);
- R¹ este ales dintre grupările -(CR₂)_k-O-(CR₂)_m(CR)_n(Inel A)_{n+i},

în care fiecare Inel A este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil C₃-C₁₀ substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, grupările alchil C₁-C₂ halogenate, și halogeni, și

în care fiecare R este ales în mod independent dintre H, OH, și grupările alchil C₁-C₂ substituite opțional cu unul sau mai mulți halogeni;

- fiecare R² este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, OH, grupările alcoxi C₁-C₂, halogeni, și ciano;

- fiecare R³ este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂ substituite opțional cu una sau mai multe grupări OH;

- fiecare R⁴ este ales în mod independent dintre halogeni;

- k este 0 sau 1;

- r este 0 sau 1;

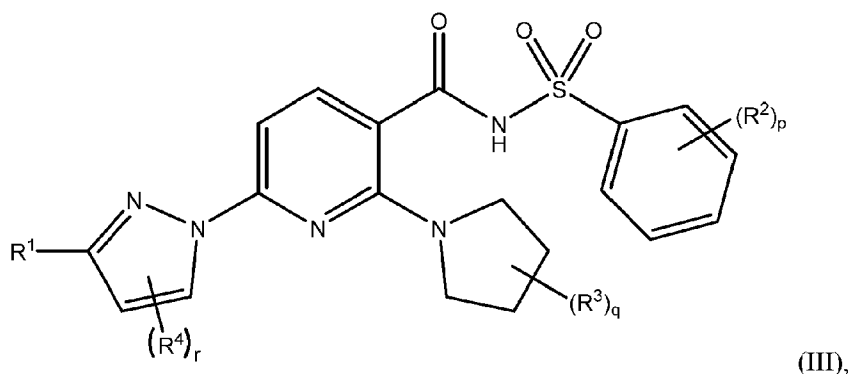
- m este 0, 1, 2, sau 3;

- n este 0 sau 1;

- p este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5; și

- q este 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8.

3. Un compus conform revendicării 1, în care compusul este cu Formula III:



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care:

- R¹ este ales dintre grupările -(CR₂)_k-O-(CR₂)_m(CR)_n(Inel A)_{n+i},

în care fiecare **Inel A** este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil C₃-C₁₀ substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, grupările alchil C₁-C₂ halogenate, și halogeni, și

în care fiecare **R** este ales în mod independent dintre H, OH, și grupările alchil C₁-C₂ substituite opțional cu unul sau mai mulți halogeni;

- fiecare **R²** este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, OH, grupările alcoxi C₁-C₂, halogeni, și ciano;

- fiecare **R³** este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂ substituite opțional cu una sau mai multe grupări OH;

- fiecare **R⁴** este ales în mod independent dintre halogeni;

- k este 0 sau 1;

- r este 0 sau 1;

- m este 0, 1, 2, sau 3;

- n este 0 sau 1;

- p este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5; și

- q este 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8.

4. Un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-3, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care dacă **R²** este ciano, atunci respectivul **R²** este *meta* sau *para* față de atomul de sulf.

5. Un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-3, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- fiecare **Inel A** este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil C₃-C₁₀ substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, grupările alchil C₁-C₂ halogenate, și halogeni, și

- fiecare **R** este ales în mod independent dintre H și OH;

- fiecare **R²** este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, OH, grupările alcoxi C₁-C₂, și halogeni;

- **R⁴** este F;

- k este 0;

- p este 0, 1, sau 2;

- q este 0, 1, 2, 3, sau 4;

- r este 0; și

în care m și n nu sunt 0 în același timp.

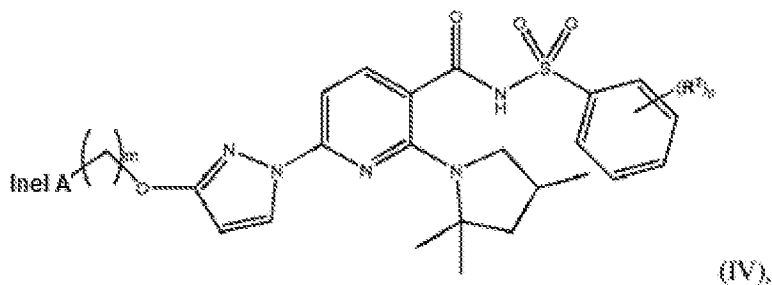
6. Un compus în conformitate cu revendicarea 5, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- **R¹** este ales dintre grupările -O-(CR₂)_m-**Inel A**, în care **Inelul A** este ales dintre grupările cicloalchil C₃-C₁₀ substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, grupările alchil C₁-C₂ halogenate, și halogeni, și

- m este 1 sau 2.

7. Un compus în conformitate cu revendicarea 6, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare **R³** este o grupare metil și q este 3 sau 4.

8. Un compus în conformitate cu revendicarea 7 având Formula IV:



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- **Inelul A** este ales dintre grupările cicloalchil C_3 - C_{10} substituie opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 , grupările alchil C_1 - C_2 halogenate, și halogeni; și

- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 , OH, F, Cl, și grupările alcoxi C_1 - C_2 ;

- m este 1 sau 2; și

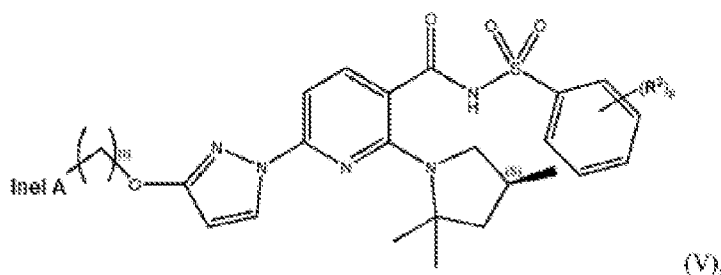
- p este 0, 1, sau 2.

9. Un compus în conformitate cu revendicarea 8, în care:

(a) p este 0 sau 1; sau

(b) p este 0.

10. Un compus în conformitate cu revendicarea 8 având Formula V:



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- **Inelul A** este ales dintre grupările cicloalchil C_3 - C_{10} substituie opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 , grupările alchil C_1 - C_2 halogenate, și halogeni; și

- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 , OH, F, Cl, și grupările alcoxi C_1 - C_2 ;

- m este 1 sau 2; și

- p este 0, 1, sau 2.

11. Un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-10, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^2 este ales în mod independent dintre CH_3 , OH, F, și OCH_3 .

12. Un compus în conformitate cu revendicarea 11, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

(a) p este 0 sau 1; sau

(b) p este 0.

13. Un compus în conformitate cu revendicarea 10, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

(a) Inelul A este o grupare ciclopropil substituită cu o grupare alchil C_1 halogenată sau cu o grupare alchil C_2 halogenată; sau

(b) Inelul A este o grupare ciclopropil substituită cu o grupare CF_3 ; sau

(c) m este 1, Inelul A este o grupare ciclopropil substituită cu o grupare CF_3 , p este 0 sau 1, și R^2 , dacă este prezent, este o grupare metil, o grupare hidroxi, sau o grupare metoxi; sau

(d) m este 2, Inelul A este o grupare cicloalchil C_3 substituită cu o grupare CF_3 , p este 0 sau 1, și R^2 , dacă este prezent, este o grupare metil, o grupare hidroxi, sau o grupare metoxi; sau

(e) m este 2, Inelul A este o grupare ciclopropil substituită cu o grupare CF_3 , și p este 0; sau

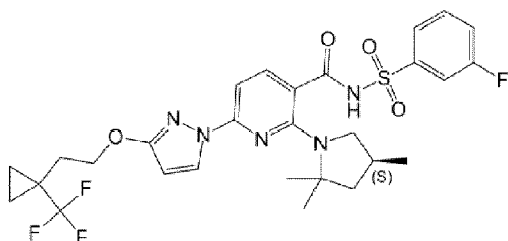
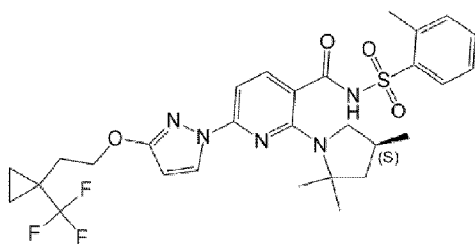
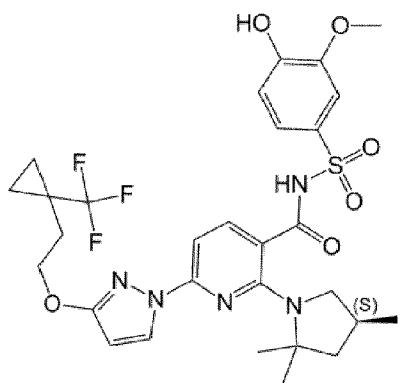
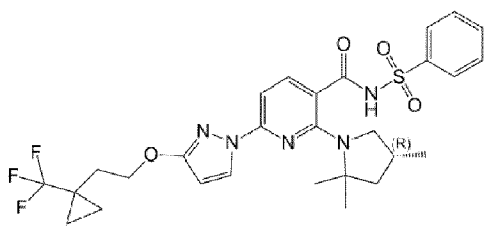
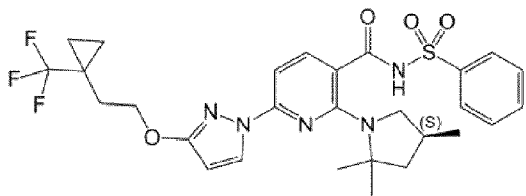
(f) Inelul A este ales dintre grupările bicicloalchil C_5 substituie opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 , grupările alchil C_1 - C_2 halogenate, și halogeni; sau

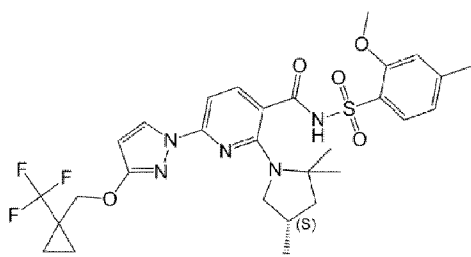
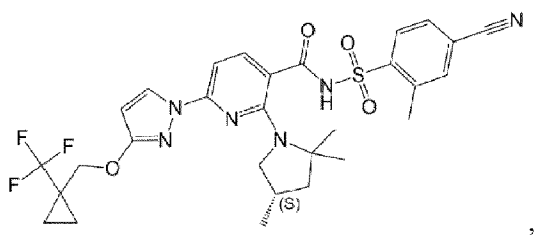
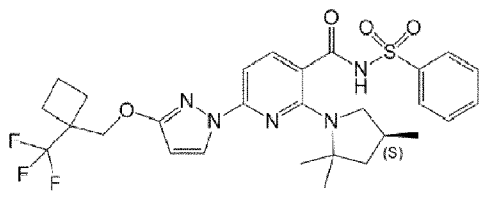
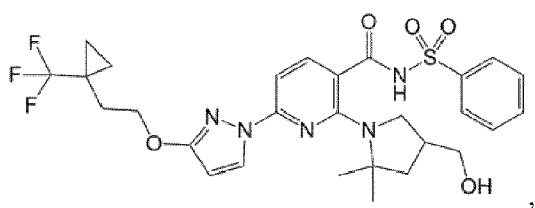
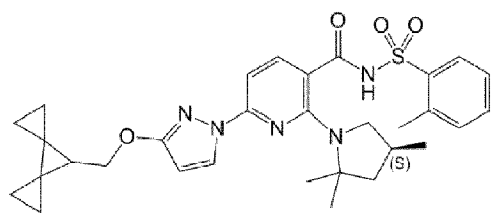
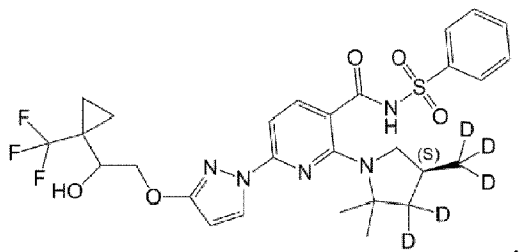
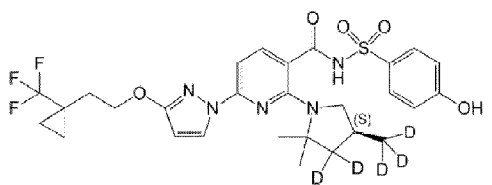
(g) Inelul A este o grupare bicicloalchil C_5 substituită opțional cu un halogen; sau

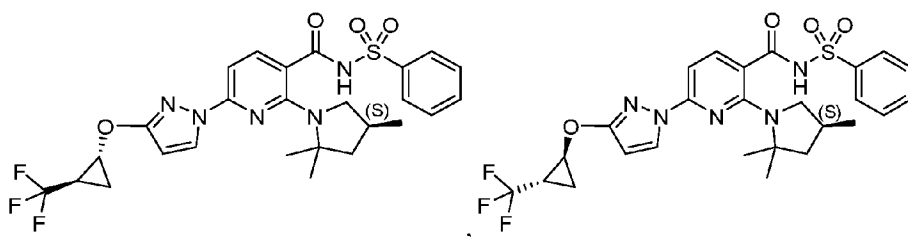
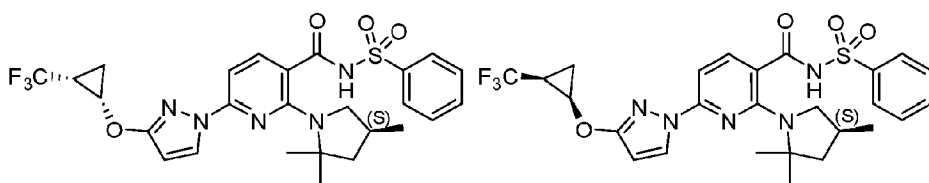
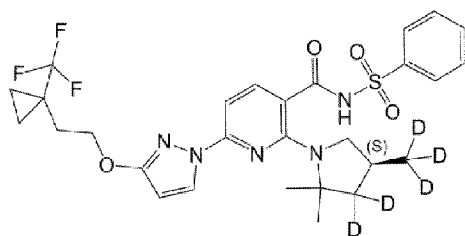
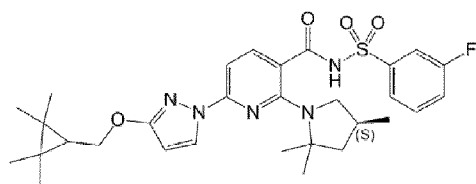
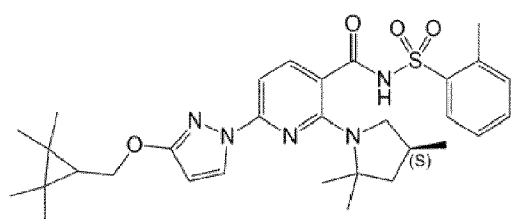
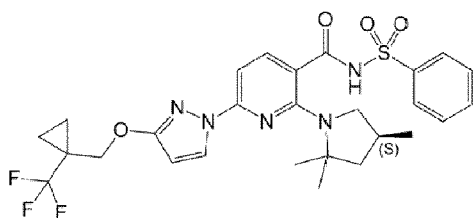
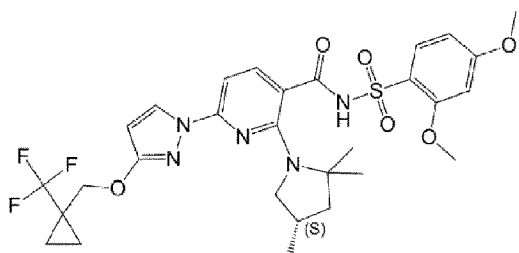
(h) **Inelul A** este ales dintre grupările bicicloalchil C_7 și grupările tricloalchil C_7 substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C_1 - C_2 , grupările alchil C_1 - C_2 halogenate, și halogeni; sau

(i) **Inelul A** este o grupare tricloalchil C_7 nesubstituită.

14. Un compus în conformitate cu revendicarea 1 având o formulă aleasă dintre oricare din formulele reprezentate mai jos:

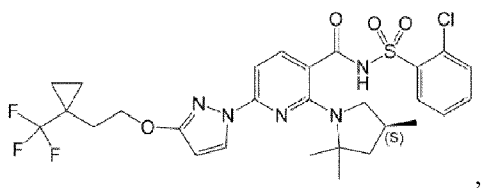
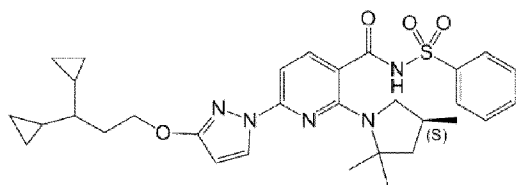
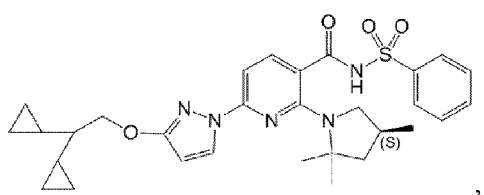
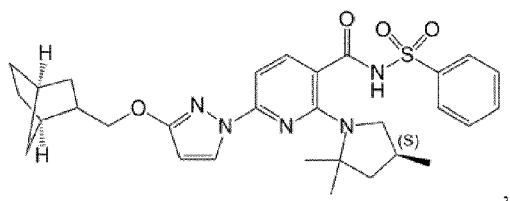
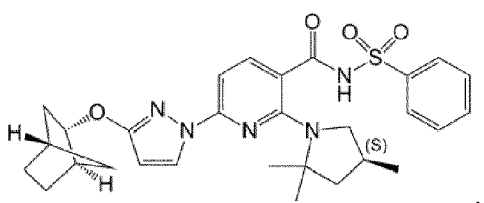
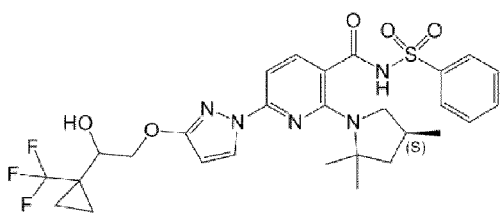
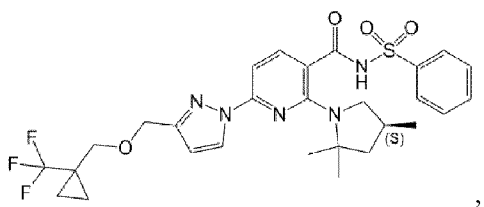
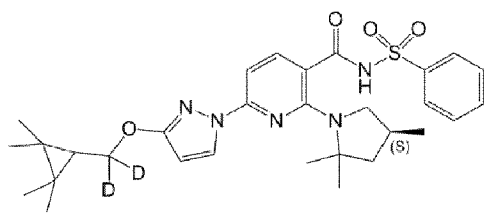


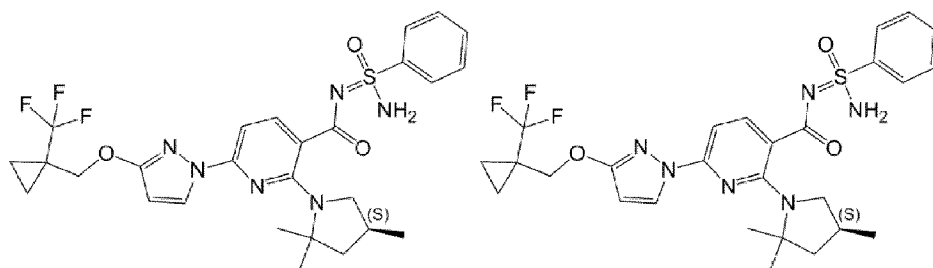
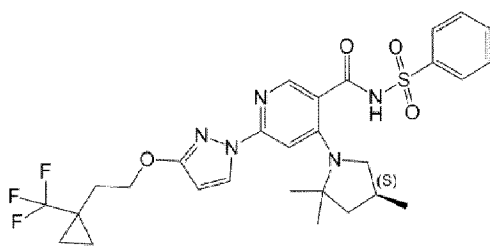






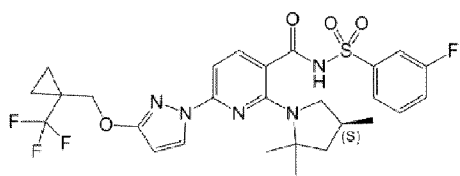
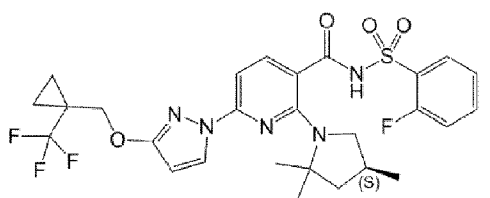
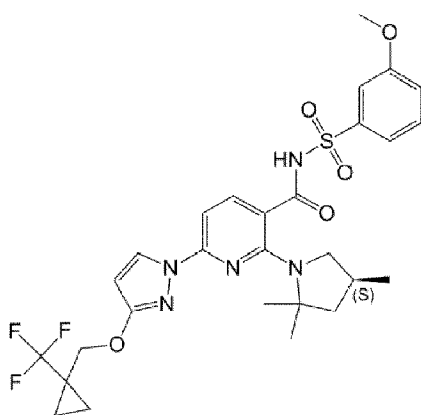
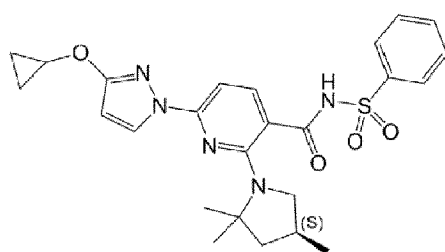




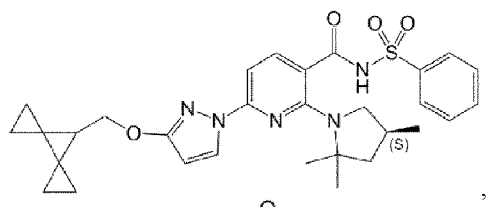
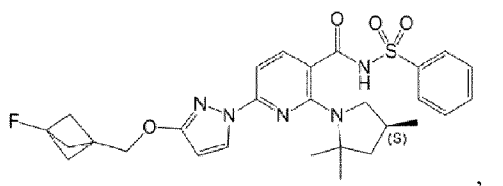
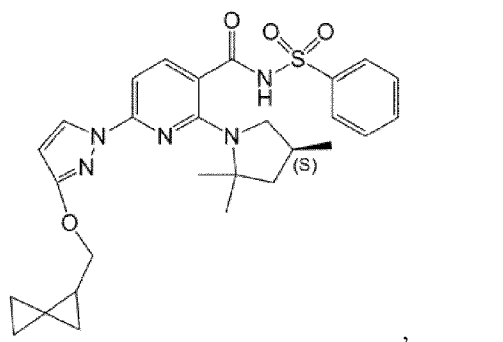
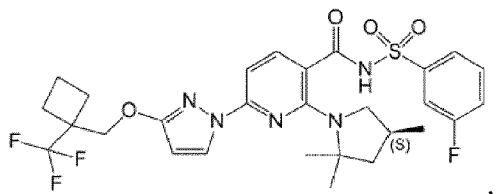
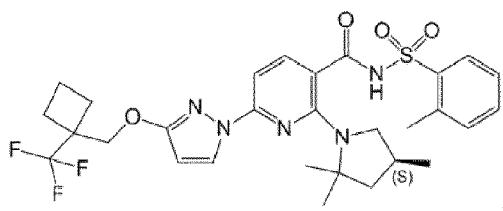


diastereomer 1

diastereomer 2

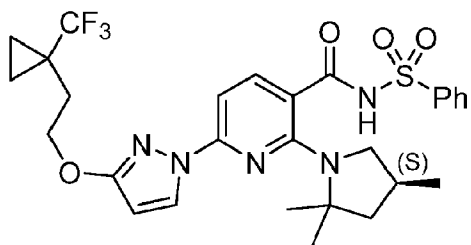






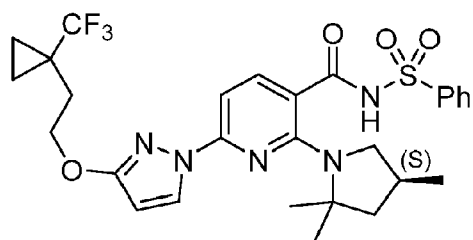
o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori.

15. Un compus în conformitate cu revendicarea 1 având formula următoare:



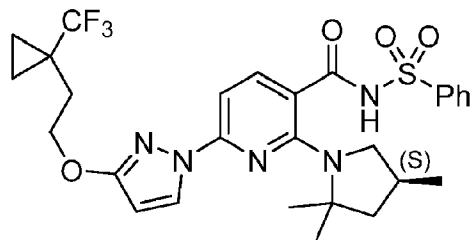
o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori.

16. Un compus în conformitate cu revendicarea 15 având formula următoare:



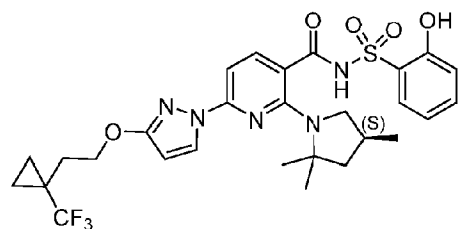
în forma unei săruri acceptabile farmaceutic.

17. Un compus în conformitate cu revendicarea 15 având formula următoare:



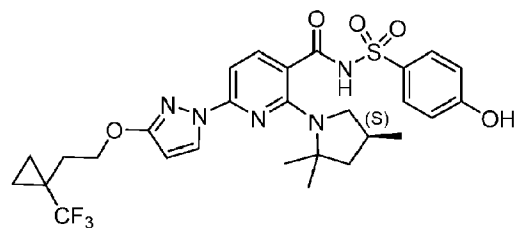
18. Un compus în conformitate cu revendicarea 1 având:

(a) formula următoare:



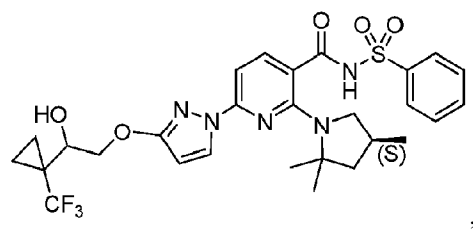
o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori;
sau

(b) formula următoare:



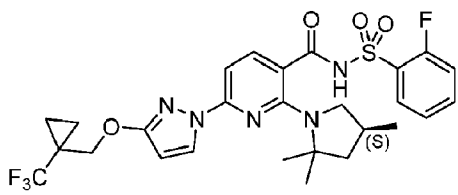
o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori;
sau

(c) formula următoare:



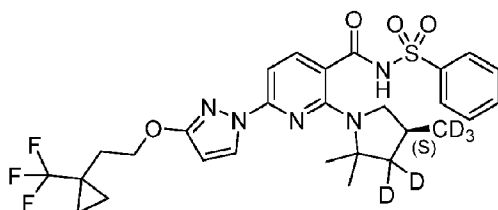
o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori;
sau

(d) formula următoare:



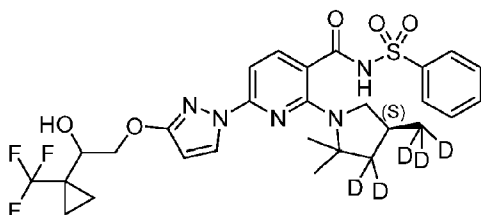
o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori;
sau

(e) formula următoare:



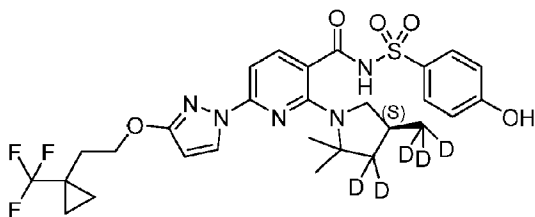
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

(f) formula următoare:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia; sau

(g) formula următoare:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

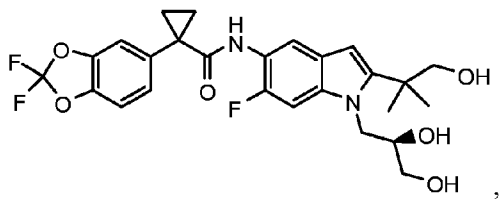
19. O compoziție farmaceutică cuprinzând compusul, sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cum s-a definit în revendicarea 15.

20. O compoziție farmaceutică cuprinzând sarea acceptabilă farmaceutic conform revendicării 16.

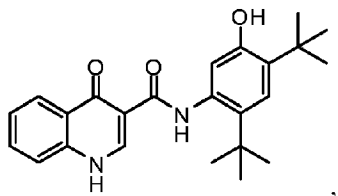
21. O compoziție farmaceutică cuprinzând compusul conform revendicării 17.

22. O compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin un compus ales dintre compușii conform oricăreia dintre revendicările 1-18, o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, și opțional unul sau mai mulți dintre:

(a) Compusul II:



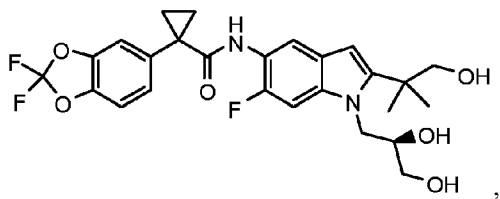
o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori;
(b) Compusul III:



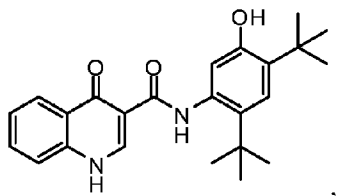
o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori; și
(c) un purtător acceptabil farmaceutic.

23. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 22 cuprinzând compusul conform revendicării 15 sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, și opțional unul sau mai mulți dintre:

(a) Compusul II:

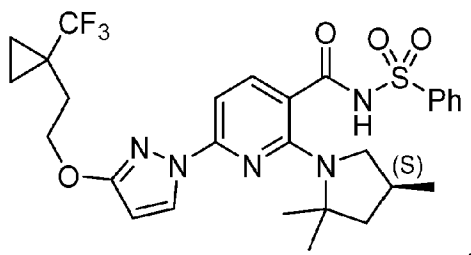


sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia;
(b) Compusul III:



sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia; și
(c) un purtător acceptabil farmaceutic.

24. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 23, în care compusul având formula:



este în forma unei săruri acceptabile farmaceutice.

25. Compoziția farmaceutică conform revendicării 22 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice.

26. Compusul, sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau derivatul deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în conformitate cu revendicarea 15 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice.

27. Sarea acceptabilă farmaceutic în conformitate cu revendicarea 16 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice.

28. Compusul în conformitate cu revendicarea 17 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice.

29. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 19 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice.

30. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 20 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice.

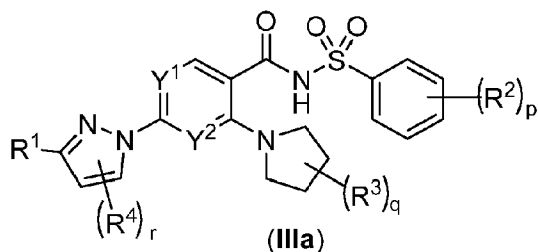
31. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 21 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice.

32. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 22 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice.

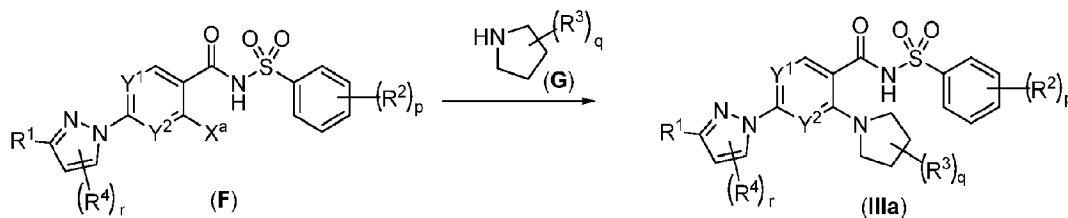
33. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 23 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice.

34. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 24 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice.

35. O metodă de preparare a unui compus cu Formula (IIIa):



a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, sau a unui derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cuprinzând punerea în reacție a unui compus cu Formula (F) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu Formula (G) sau cu o sare a acestuia pentru a genera respectivul compus cu Formula (IIIa) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori:



în care în fiecare din respectivele formule:

- unul dintre Y¹ și Y² este N și celălalt este CH;

- fiecare R¹ este ales în mod independent dintre grupările —(CR₂)_k-O-(CR₂)_m(CR)_n(Inel A)_{n+1},

în care fiecare Inel A este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil C₃-C₁₀ substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, grupările alchil C₁-C₂ halogenate, și halogeni, și

în care fiecare **R** este ales în mod independent dintre H, OH, și grupările alchil C₁-C₂ substituite opțional cu unul sau mai mulți halogeni;

- fiecare **R**² este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, OH, grupările alcoxi C₁-C₂, halogeni, și ciano;

- fiecare **R**³ este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂ substituite opțional cu una sau mai multe grupări OH;

- fiecare **R**⁴ este ales în mod independent dintre halogeni;

- X^a este ales dintre F sau Cl;

- fiecare k este în mod independent 0 sau 1;

- fiecare r este în mod independent 0 sau 1;

- fiecare m este în mod independent 0, 1, 2, sau 3;

- fiecare n este în mod independent 0 sau 1;

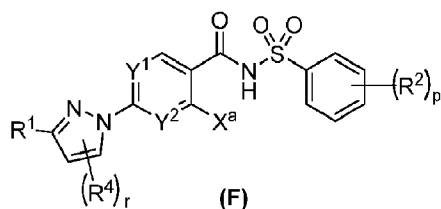
- fiecare p este în mod independent 0, 1, 2, 3, 4, sau 5; și

- fiecare q este în mod independent 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8; opțional, în care fiecare Y² este în mod independent N; și fiecare Y¹ este în mod independent CH.

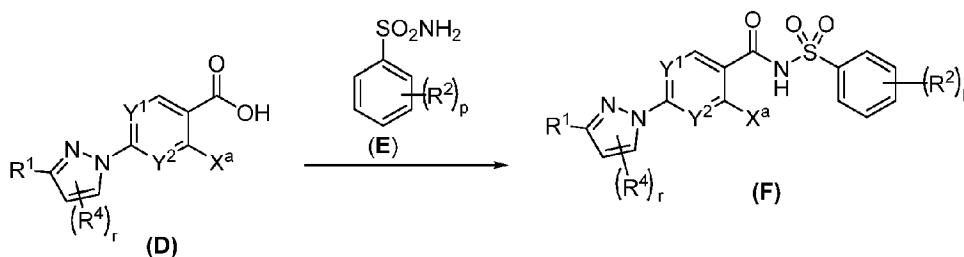
36. Metoda conform revendicării 35, în care respectiva punere în reacție a unui compus cu Formula (F) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu Formula (G) sau cu o sare a acestuia este efectuată în prezența unei baze.

37. Metoda din revendicările 35 sau 36, în care este utilizată o sare compusului cu Formula (G); opțional, în care respectiva sare compusului cu Formula (G) este o sare de HCl dintr-un compus cu Formula (G).

38. O metodă de preparare a unui compus cu Formula (F) sau a unei săruri a acestuia:



sau a unui derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cuprinzând punerea în reacție a unui compus cu Formula (D) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu Formula (E) sau cu o sare a acestuia pentru a genera un compus cu Formula (F) sau o sare a acestuia:



în care în fiecare din respectivele formule:

- unul dintre Y¹ și Y² este în mod independent N și celălalt este în mod independent CH;

- fiecare **R**¹ este ales în mod independent dintre grupările —(CR₂)_k-O-(CR₂)_m(CR₂)_n(**Inel A**)_{n+1},

în care fiecare **Inel A** este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil C₃-C₁₀ substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, grupările alchil C₁-C₂ halogenate, și halogeni, și

în care fiecare R este ales în mod independent dintre H, OH, și grupările alchil C₁-C₂ substituite opțional cu unul sau mai mulți halogeni;

- fiecare **R**² este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, OH, grupările alcoxi C₁-C₂, halogeni, și ciano;

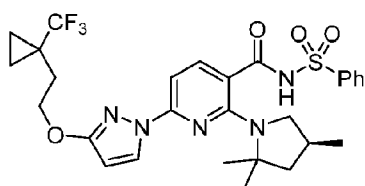
- fiecare **R**⁴ este ales în mod independent dintre halogeni;

- X^a este ales dintre F sau Cl;

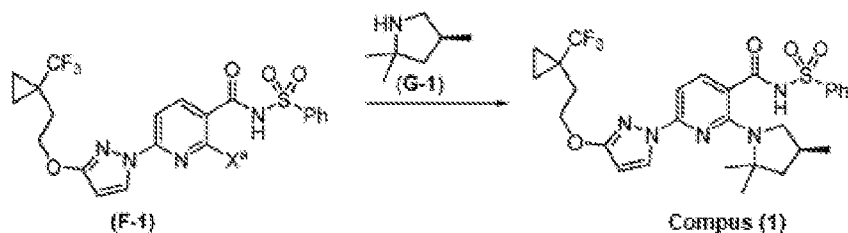
- fiecare k este în mod independent 0 sau 1;
- fiecare r este în mod independent 0 sau 1;
- fiecare m este în mod independent 0, 1, 2, sau 3;
- fiecare n este în mod independent 0 sau 1; și
- fiecare p este în mod independent 0, 1, 2, 3, 4, sau 5; opțional, în care fiecare Y^2 este în mod independent N; și fiecare Y^1 este în mod independent CH.

39. Metoda conform revendicării 38, în care respectiva punere în reacție a unui compus cu Formula (D) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu Formula (E) sau cu o sare a acestuia este efectuată în prezența unei baze; sau cuprinde punerea în reacție a unui compus cu Formula (D-1) cu un reactiv de cuplare și ulterior cu un compus cu Formula (E-1) în prezența unei baze.

40. Metoda conform revendicării 35 care este o metodă de preparare a unui compus cu formula următoare:



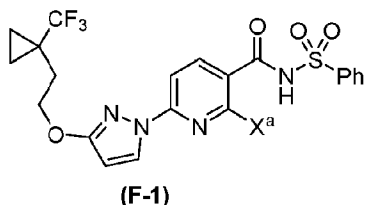
sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, sau a unui derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cuprinzând punerea în reacție a unui compus cu Formula (F-1) sau a unei săruri a acestuia, în care X^a este ales dintre F sau Cl, cu un compus cu Formula (G-1) sau cu o sare a acestuia pentru a genera compusul menționat sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori:



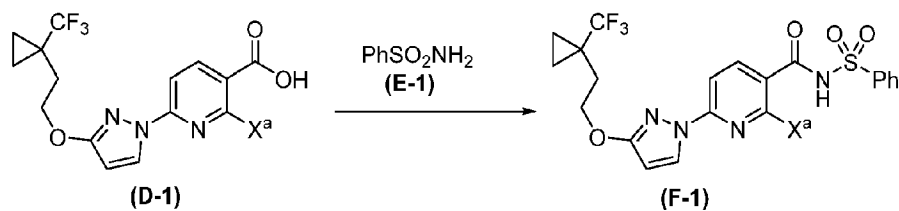
opțional, în care respectiva punere în reacție a unui compus cu Formula (F-1) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu Formula (G-1) sau cu o sare a acestuia este efectuată în prezența unei baze.

41. Metoda conform revendicării 40, în care este utilizată o sare compusului cu Formula (G-1); opțional, în care respectiva sare compusului cu Formula (G-1) este o sare de HCl dintr-un compus cu Formula (G-1).

42. Metoda conform revendicării 38 care este o metodă de preparare a unui compus cu Formula (F-1) sau a unei săruri a acestuia:



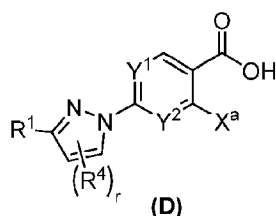
sau a unui derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cuprinzând punerea în reacție a unui compus cu Formula (D-1) și a unui compus cu Formula (E-1) pentru a genera un compus cu Formula (F-1) sau o sare a acestuia:



în care fiecare X^a este ales în mod independent dintre F sau Cl.

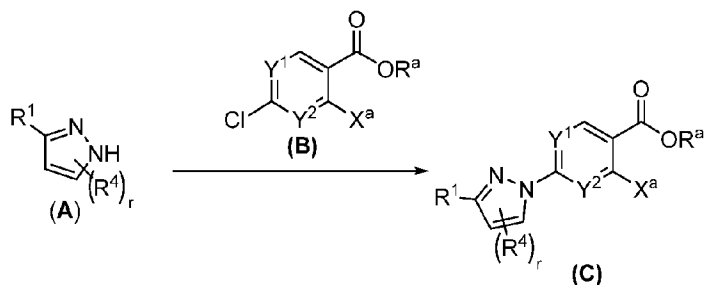
43. Metoda conform revendicării 42, în care respectiva punere în reacție a unui compus cu Formula (D-1) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu Formula (E-1) sau cu o sare a acestuia este efectuată în prezența unei baze; sau cuprinde punerea în reacție a unui compus cu Formula (D-1) cu un reactiv de cuplare și ulterior cu un compus cu Formula (E-1) în prezența unei baze.

44. O metodă de preparare a unui compus cu Formula (D) sau a unei săruri a acestuia:



sau a unui derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cuprinzând:

(i) punerea în reacție a unui compus cu Formula (A) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu Formula (B) sau cu o sare a acestuia pentru a genera un compus cu Formula (C) sau o sare a acestuia:



și

(ii) hidrolizarea grupării $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ dintr-un compus cu Formula (C) pentru a genera un compus cu Formula (D) sau o sare a acestuia, în care în fiecare din respectivele formule:

- unul dintre Y^1 și Y^2 este în mod independent N și celălalt este în mod independent CH;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupările $-(\text{CR}_2)_k-\text{O}-(\text{CR}_2)_m(\text{CR})_n(\text{Inel A})_{n+1}$,

în care fiecare **Inel A** este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil $\text{C}_1\text{-C}_2$, grupările alchil $\text{C}_1\text{-C}_2$ halogenate, și halogeni, și

în care fiecare R este ales în mod independent dintre H, OH, și grupările alchil $\text{C}_1\text{-C}_2$ substituite opțional cu unul sau mai mulți halogeni;

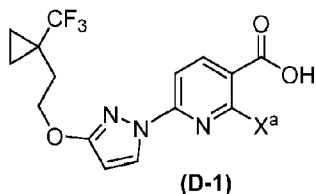
- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni;
- fiecare R^a este ales în mod independent dintre alchil $\text{C}_1\text{-C}_4$;
- fiecare X^a este ales în mod independent dintre F sau Cl;
- fiecare k este în mod independent 0 sau 1;
- fiecare r este în mod independent 0 sau 1;
- fiecare m este în mod independent 0, 1, 2, sau 3; și
- fiecare n este în mod independent 0 sau 1;

opțional, în care fiecare Y^2 este în mod independent N; și fiecare Y^1 este în mod independent CH.

45. Metoda conform revendicării 44, în care hidroliza grupării —C(O)OR^a este efectuată în prezența unei baze; opțional, în care respectiva punerea în reacție a unui compus cu Formula (A) sau a unei săruri a acestuia cu un compus cu Formula (B) sau cu o sare a acestuia este efectuată în prezența unei baze.

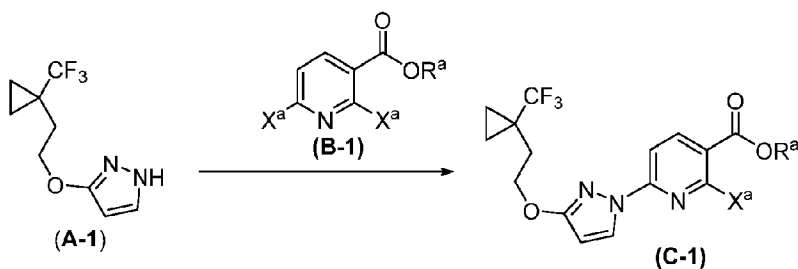
46. Metoda din oricare dintre revendicările 44 sau 45, în care R^a este etil sau *t*-butil.

47. Metoda conform revendicării 44 care este o metodă de preparare a unui compus cu Formula (D-1) sau a unei săruri a acestuia:



sau a unui derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cuprinzând:

(i) punerea în reacție a unui compus cu Formula (A-1) sau a unei săruri a acestuia și a unui compus cu Formula (B-1) sau a unei săruri a acestuia pentru a genera un compus cu Formula (C-1) sau o sare a acestuia:



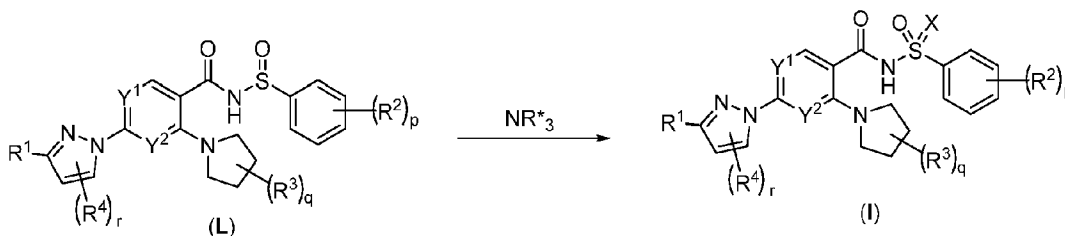
și

(ii) hidrolizarea grupării —C(O)OR^a dintr-un compus cu Formula (C-1) sau dintr-o sare a acestuia pentru a genera un compus cu Formula (D-1) sau o sare a acestuia,

în care fiecare R^a este ales în mod independent dintre alchil $\text{C}_1\text{--C}_4$; și fiecare X^a este ales în mod independent dintre F sau Cl; opțional, în care hidroliza grupării —C(O)OR^a este efectuată în prezența unei baze.

48. Metoda conform revendicării 47, în care respectiva punere în reacție a unui compus cu Formula (A-1) sau a unei săruri a acestuia și a unui compus cu Formula (B-1) sau a unei săruri a acestuia este efectuată în prezența unei baze; opțional, în care R^a este etil sau *t*-butil.

49. O metodă de preparare a unui compus cu Formula (I) sau a unei săruri acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau a unui derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cuprinzând punerea în reacție a unui compus cu Formula (L) sau a unei săruri a acestuia cu NR^*_3 :



în care în fiecare din respectivele formule:

- X este NH sau N(alchil $\text{C}_1\text{--C}_4$);
- unul dintre Y^1 și Y^2 este în mod independent N și celălalt este în mod independent CH;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupările $\text{—(CR}_2)_k\text{—O—(CR}_2)_m\text{(CR)}_n$ (**Inel A**) $_{n+1}$,

în care fiecare **Inel A** este ales în mod independent dintre grupările cicloalchil C₃-C₁₀ substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți aleși fiecare în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, grupările alchil C₁-C₂ halogenate, și halogeni, și

în care fiecare **R** este ales în mod independent dintre H, OH, și grupările alchil C₁-C₂ substituite opțional cu unul sau mai mulți halogeni;

- fiecare **R²** este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂, OH, grupările alcoxi C₁-C₂, halogeni, și ciano;

- fiecare **R³** este ales în mod independent dintre grupările alchil C₁-C₂ substituite opțional cu una sau mai multe grupări OH;

- fiecare **R⁴** este ales în mod independent dintre halogeni;

- **R^{*}** este H sau alchil C₁-C₄;

- **X^a** este ales dintre F sau Cl;

- fiecare **k** este în mod independent 0 sau 1;

- fiecare **r** este în mod independent 0 sau 1;

- fiecare **m** este în mod independent 0, 1, 2, sau 3;

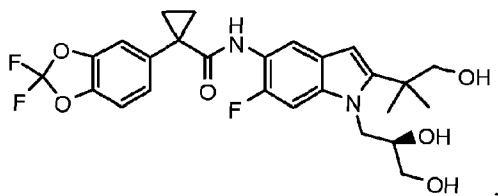
- fiecare **n** este în mod independent 0 sau 1;

- fiecare **p** este în mod independent 0, 1, 2, 3, 4, sau 5; și

- fiecare **q** este în mod independent 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8.

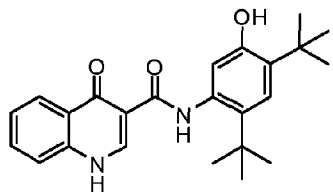
50. Cel puțin un compus ales dintre compușii conform oricăreia dintre revendicările 1-18, o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, și opțional unul sau mai mulți dintre:

(a) Compusul II:

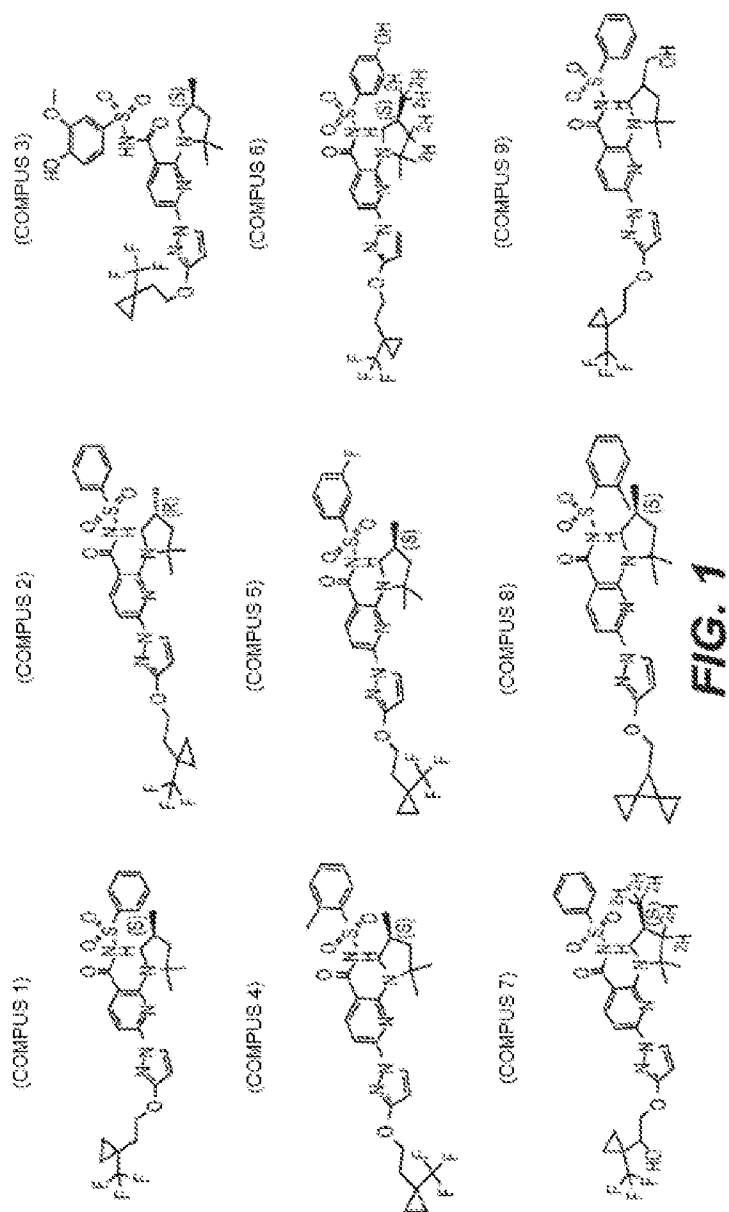


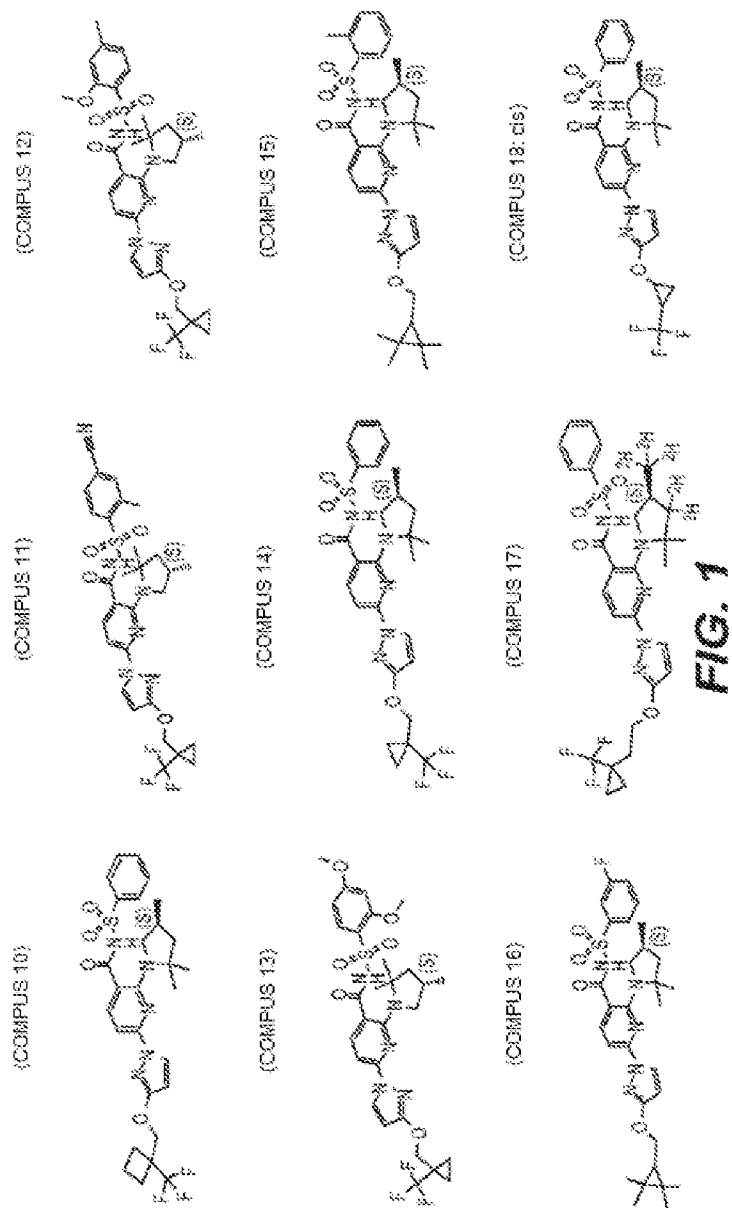
o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori; și

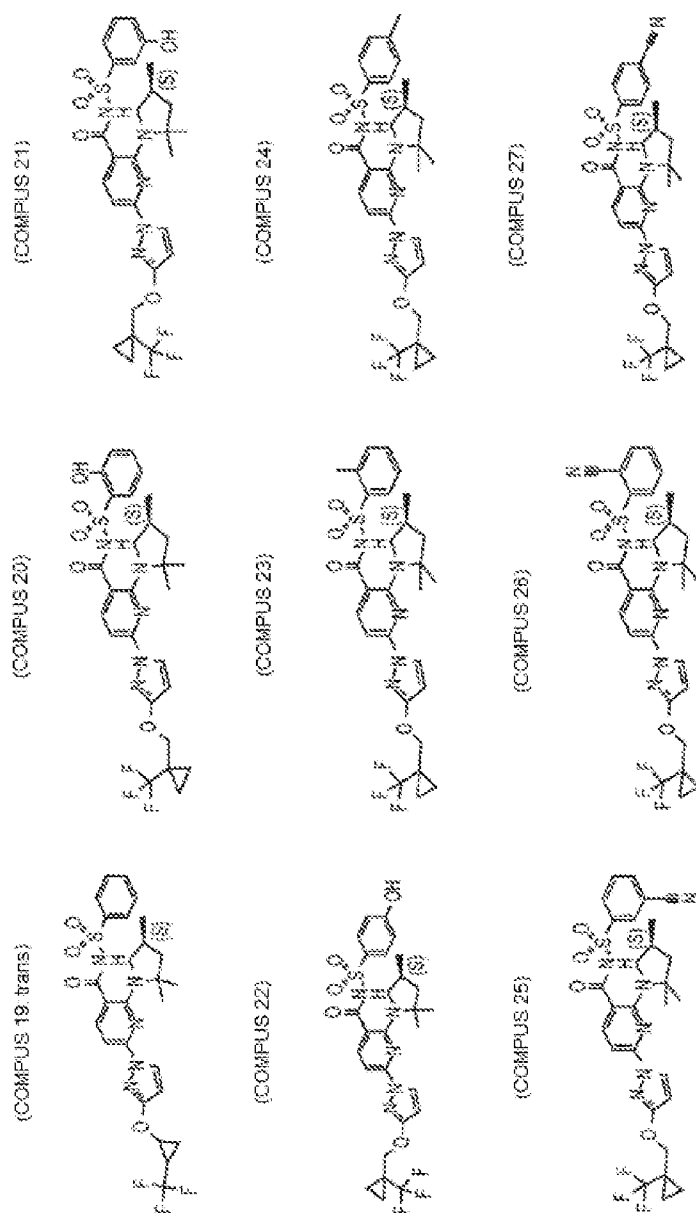
(b) Compusul III:



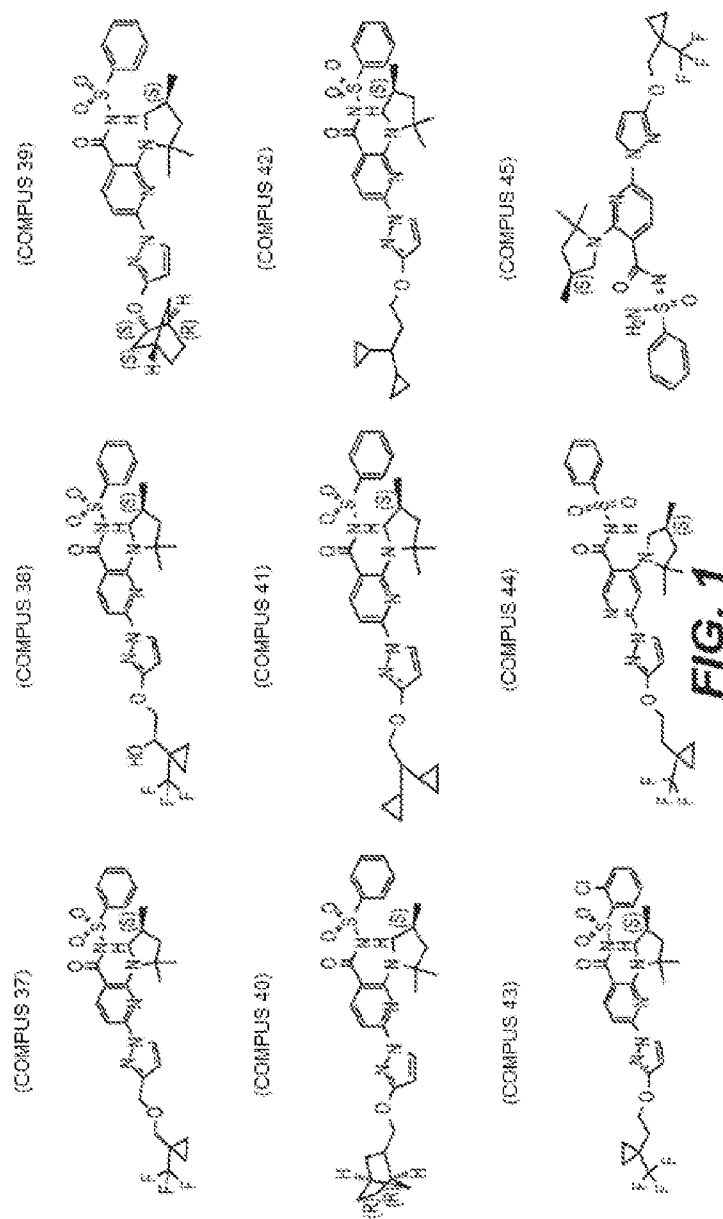
o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori; pentru utilizare în tratarea fibrozei chistice.

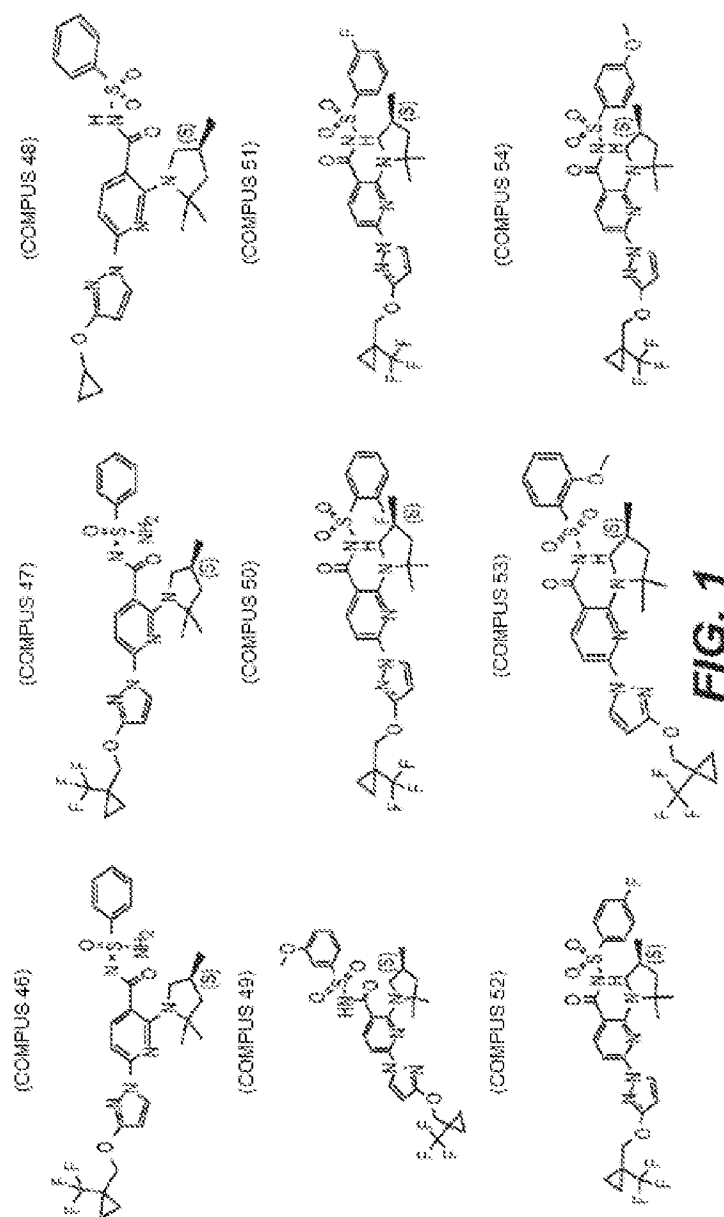


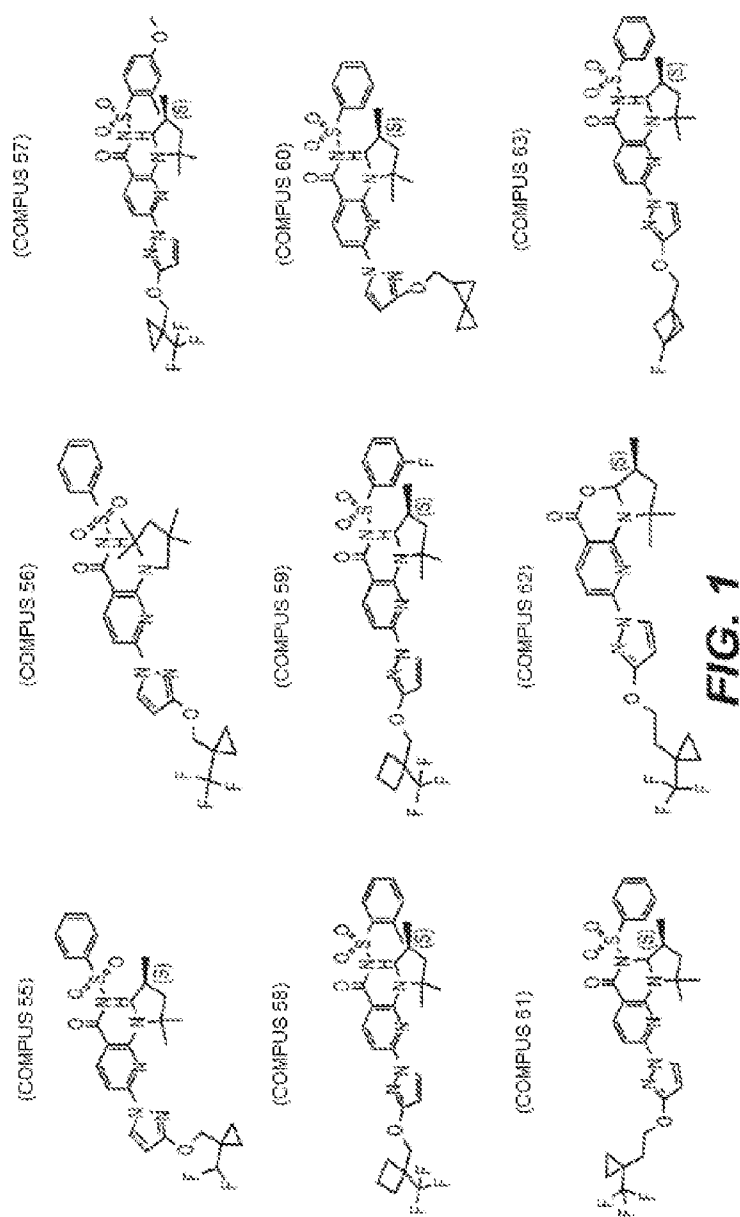


**FIG. 1**









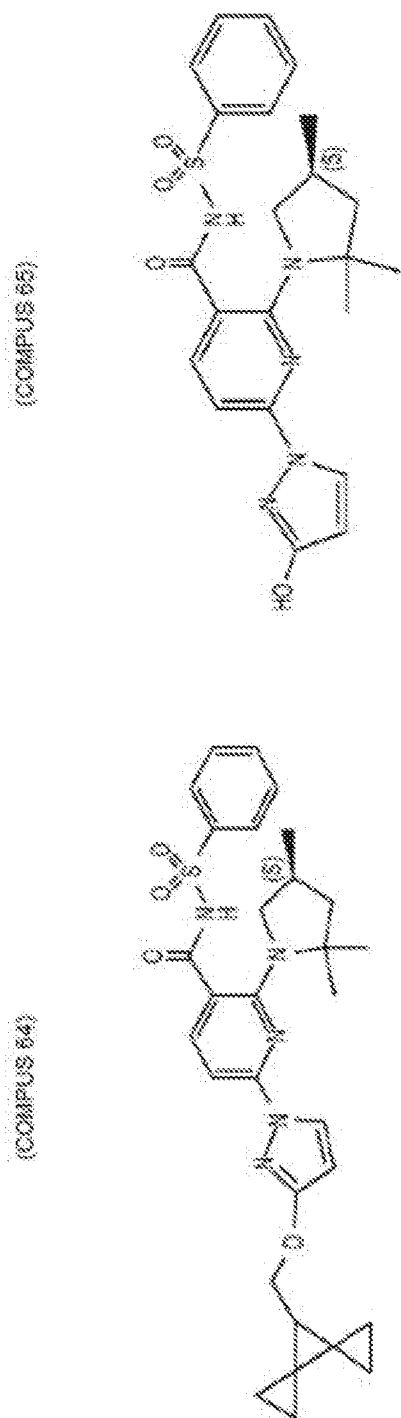


FIG. 1

FIG. 2

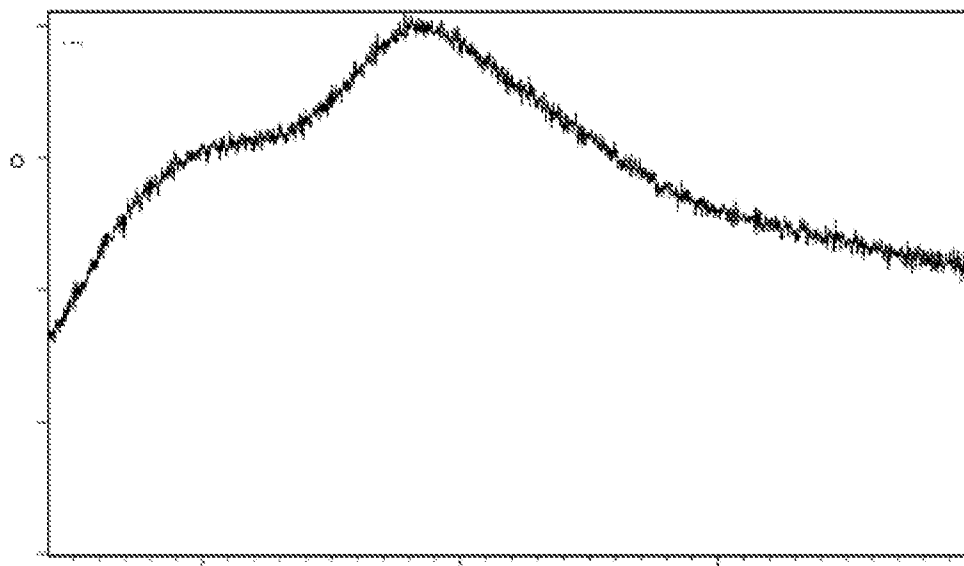


FIG. 3

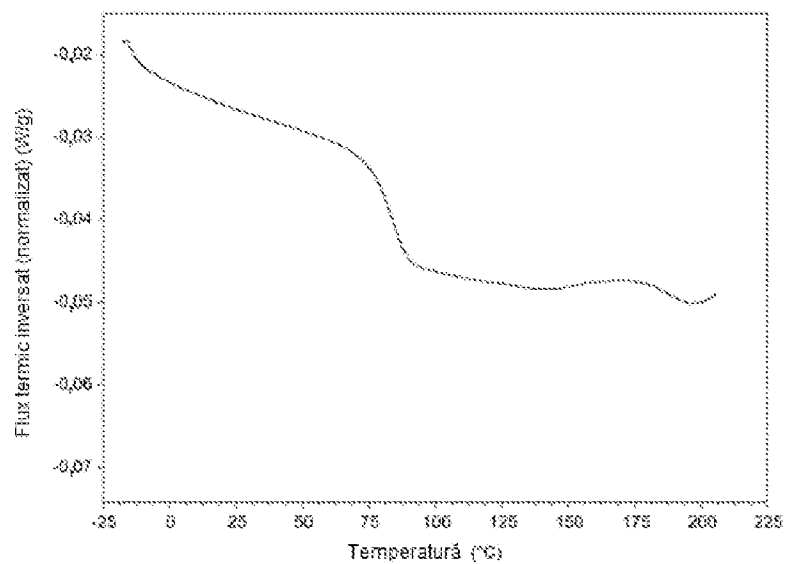


FIG. 4

Nume mutație ADNc	Nume mutație proteină	Nume mutație moștenit
c.1A>G	p.? (necunoscut)	M1V
c.54-5946-271+10250del121kb	p.Ser18ArgfsX16	CFTRdelc2.3
c.91C>T	p.Arg31Cys	R31C
c.115C>T	p.Gln39X	Q39X
c.137C>A	p.Ala46Asp	A46D
c.165-1G>A	Fără nume proteină	297-1G>A
c.166G>A	p.Glu56Lys	E56K
c.174-175insA	p.Arg59LeufsX10	306insA
c.178G>T	p.Glu60X	E60X
c.200C>T	p.Pro67Leu	P67L
c.220C>T	p.Arg74Trp	R74W
c.223C>T	p.Arg75X	R75X
c.224G>A	p.Arg75Gln	R75Q
c.254G>A	p.Gly85Glu	G85E
c.262-263delTT	p.Leu88HefsX22	394delTT
c.273+1G>A	Fără nume proteină	405+1G>A
c.274-1G>A	Fără nume proteină	406-1G>A
c.274G>A	p.Glu92Lys	E92K
c.274G>T	p.Glu92X	E92X
c.292C>T	p.Gln98X	Q98X
c.313delA	p.Ile105SerfsX2	444delA
c.325-327delTATinsG	p.Tyr109GlyfsX4	457TAT->G
c.328G>C	p.Asp110His	D110H
c.349C>T	p.Arg117Cys	R117C
c.350G>A	p.Arg117His	R117H
c.366T>A	p.Tyr122X	Y122X
c.442delA	p.Ile148LeufsX5	574delA
c.443T>C	p.Ile148Thr	I148T
c.489+1G>T	Fără nume proteină	621+1G->T
c.531delT	p.Ile177MetfsX12	663delT
c.532G>A	p.Gly178Glu	G178R

Nume mutație ADNc	Nume mutație proteină	Nume mutație moștenit
c.543_546delTAGT	p.Leu183PhefsX5	675del4
c.579+1G>T	Fără nume proteină	711+1G->T
c.579+3A>G	Fără nume proteină	711+3A->G
c.579+5G>A	Fără nume proteină	711+5G->A
c.586-1G>T	Fără nume proteină	712-1G->T
C.59SOT	p.His190Tyr	H199Y
C.613CM	p.Pro205Ser	P205S
c.617T>G	p.Leu206Trp	L206W
C.658OT	p.Gln220X	Q220X
c.589T>G	p.Leu227Arg	L227R
c.720_741delAGGG AGAAATGATGATGAA GTAC	p.Gly241GlufsX13	852del22
c.828C>A	p.Cys276X	C276X
c.948delT	p.Phe316Leu ^{fsX1} ₂	1078delT
c.988G>T	p.Gly330X	G330X
c.1000C>T	p.Arg334Trp	R334W
c.1097T>A	p.Ile336Lys	I336K
c.1013C>T	p.Thr338Ele	T338I
c.1021T>C	p.Ser341Pro	S341P
c.1022_1023insTC	p.Phe342HisfsX2 8	1154insTC
c.1040G>A	p.Arg347His	R347H
c.1040G>C	p.Arg347Pro	R347P
c.1055G>A	p.Arg352Gln	R352Q
c.[1075C>A; 10799C>A]	p.[Gln359Lys,Thr360Lys]	Q359K/T360K
c.1081delT	p.Trp361GlyfsX8	1213delT
c.1116+1G>A	Fără nume proteină	1248+1G->A
c.1127_1128insA	p.Gln378AlafsX4	1259insA
c.1153_1154insAT	p.Asn386IlefsX3	1288insTA
c.1202G>A or c.1203G>A	p.Trp401X	W401X
c.1209+1G>A	Fără nume proteină	1341+1G->A
c.1210-1215]	Fără nume proteină	5T

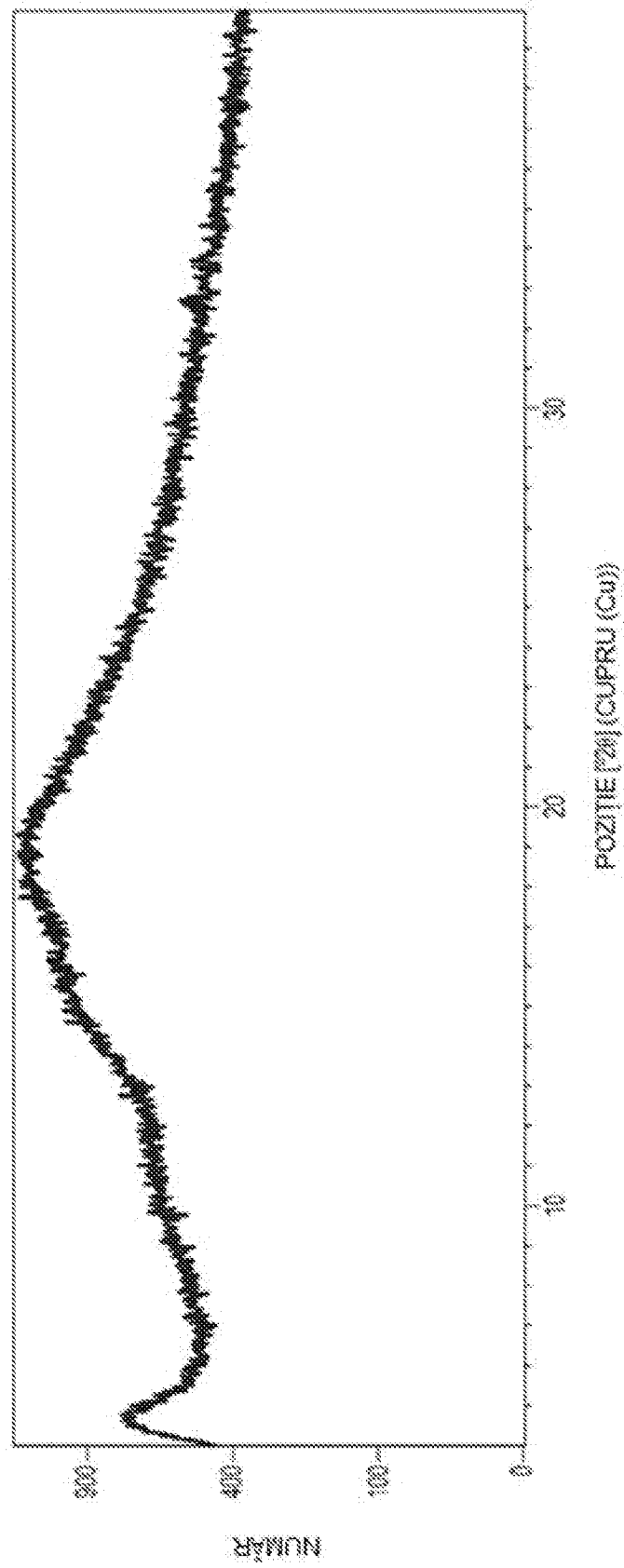
Nume mutatie ADNc	Nume mutatie proteină	Nume mutatie moștenit
c.1210-12[7]	Fără nume proteină	7T
c.1240C>T	p.Gln414X	Q414X
c.1329_1330insAGAA T	p.Ile444ArgfsX3	1461ins4
c.1340delA	p.Lys447ArgfsX2	1471delA
c.1364C>A	p.Ala455Glu	A455E
c.1393-1G>A	Fără nume proteină	1525-1G->A
c.1397C>A c.1397C>G	or p.Ser466X	S466X
c.1400T>C	p.Leu467Pro	L467P
c.1408A>G	p.Met470Val	M470V
c.1418delG	p.Gly473GlnfsX54	1548delG
c.1466C>A	p.Ser489X	S489X
c.1475C>T	p.Ser492Phe	S492F
c.1477C>T	p.Gln493X	Q493X
c.1519_1521delATC	p.Ile507del	I507del
c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	F508del
c.1545_1546delTA	p.Tyr515X	1677delTA
c.1558G>T	p.Val520Phe	V520F
c.1573C>T	p.Gln525X	Q525X
c.1585-8G>A	Fără nume proteină	1717-8G->A
c.1585-1G>A	Fără nume proteină	1717-1G->A
c.1624G>T	p.Gly542X	G542X
c.1645A>C c.1G47T>G	or p.Ser549Arg	S549R
c.1646G>A	p.Ser549Asn	S549N
c.1650delA	p.Gly551ValfsX8	1782delA
c.1651G>A	p.Gly551Ser	G551S
c.1652G>A	p.Gly551Asp	G551D
c.1654C>T	p.Gln552X	Q552X
c.1657C>T	p.Arg553X	R553X
c.1673T>C	p.Leu558Ser	L558S
c.1675G>A	p.Ala559Thr	A559T

Nume mutație ADNc	Nume mutație proteină	Nume mutație moștenit
c.1679G>A	p.Arg560Lys	R560K
c.1679G>C	p.Arg560Tyr	R560T
c.1679+1G>C	Fără nume proteină	1811+1G->C
c.1679+1.6kbA>G	Fără nume proteină	1811+1.6kbA->G
c.1680-1G>A	Fără nume proteină	1812-1G->A
c.1682C>A	p.Ala561Glu	A561E
c.1692delA	p.Asp565MetfsX7	1824delA
c.1705T>G	p.Tyr569Asp	Y569D
c.1727G>C	p.Gly576Ala	G576A
c.1736A>G	p.Asp579Gly	D579G
c.1753G>T	p.Glu585X	E585X
c.1766+1G>A	Fără nume proteină	1898+1G->A
c.1766+1G>C	Fără nume proteină	1898+1G->C
c.1766+3A>G	Fără nume proteină	1898+3A->G
c.1841A>G	p.Asp614Gly	D614G
c.1923_1931del9ins	p.Ser641ArgfsX5	2055del9->A
c.1973_1985del13insAGAAA	p.Arg658LysfsX4	2105-2117del13insAGAAA
c.1986_1989delAACT	p.Thr663ArgfsX8	2118del4
c.2002C>T	p.Arg668Cys	R668C
c.2012delT	p.Leu671X	2143delT
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183AA->G+
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183delAA->G#
c.2052_2053insA	p.Gln685ThrfsX4	2184insA
c.2052delA	p.Lys684AsnfsX38	2184delA
c.21250T	p.Arg709X	R709X
c.2128A>T	p.Lys710X	K710X
c.2175_2176insA	p.Glu726ArgfsX4	2307insA
c.2195T>G	p.Leu732X	L732X
c.2215delG	p.Val739TyrfsX16	2347delG

Nume mutație ADNc	Nume mutație proteină	Nume mutație moștenit
c.2260G>A	p.Val754Met	V754M
c.2290C>T	p.Arg764X	R764X
c.2353C>T	p.Arg785X	R785X
c.2374C>T	p.Arg792X	R792X
c.2424_2425insAT	p.Ser809IlefsX13	2556insAT
c.2453delT	p.Leu818TrpfsX3	2585delT
c.2462_2463delGT	p.Ser821ArgfsX4	No legacy name
c.2464G>T	p.Glu822X	E822X
c.2490+1G>A	Fără nume proteină	2622+1G->A
c.2491G>T	p.Glu831X	E831X
c.2537G>A c.2538G>A	or p.Trp846X	W846X
c.25470A	p.Tyr849X	Y849X
c.2551C>T	p.Arg851X	R851X
c.2583delT	p.Phe861LeufsX3	2711delT
c.2657+2_2657+3insA	Fără nume proteină	2789+2insA
c.2657+5G>A	No protein name	2789+5G->A
c.2658-1G>C	Fără nume proteină	2790-1G->C
c.2668C>T	p.Gln890X	Q890X
c.2735C>A	p.Ser912X	S912X
c.2737_2738insG		2869insG
c.2739T>A	p.Tyr913X	Y913X
c.2764_2765insAG	p.Val922GlufsX2	2896insAG
c.2780T>C	p.Leu927Pro	L927P
c.2834C>T	p.Ser945Leu	S945L
c.2875delG	p.Ala959HisfsX9	3007delG
c.2908G>C	p.Gly970Arg	G970R
c.2930C>T	p.Ser977Phe	S977F
c.2988G>A	Fără nume proteină	3120G->A
c.2988+1G>A	Fără nume proteină	3120+1G->A
c.2989-977_3367+248del	Fără nume proteină	3121-977_3499+248del2515
c.2989-1G>A	Fără nume proteină	3121-1G->A

Nume mutație ADNc	Nume mutație proteină	Nume mutație moștenit
c.2991G>C	p.Leu997Phe	L997F
c.3002_3003delTG	p.Val1001AspfsX4 5	3132delTG
c.3080T>C	p.Ile1027Thr	I1027T
c.3140-26A>G	Fără nume proteină	3272-26A->G
c.3154T>G	p.Phe1052Val	F1052V
c.3160C>G	p.His1054Asp	H1054D
c.3181G>C	p.Gly1061Arg	G1061R
c.3194T>C	p.Leu1065Pro	L1065P
c.3196C>T	p.Arg1066Cys	R1066C
c.3197G>A	p.Arg1066His	R1066H
c.3205G>A	p.Gly1069Arg	G1069R
c.3208C>T	p.Arg1070Trp	R1070W
c.3209G>A	p.Arg1070Gln	R1070Q
c.3222T>A	p.Phe1074Leu	F1074L
c.3230T>C	p.Leu1077Pro	L1077P
c.3266G>A	p.Trp1089X	W1089X
c.3276C>A c.3276C>G	or p.Tyr1092X	Y1092X
c.3302T>A	p.Met1101Lys	M1101K
c.3310G>T	p.Glu1104X	E1104X
c.3454G>C	p.Asp1152His	D1152H
c.3472C>T	p.Arg1158X	R1158X
c.3484C>T	p.Arg1162X	R1162X
c.3485G>T	p.Arg1162Leu	R1162L
c.3528delC	p.Lys1177SerfsX1 5	3659delC
c.3535_3536insTCA A	p.Thr1179IlefsX1 7	3667ins4
c.3587C>G	p.Ser1196X	S1196X
c.3605delA	p.Asp1202AlafsX 9	3737delA
c.3611G>A c.3612G>A	or p.Trp1204X	W1204X
c.3659delC	p.Thr1220LysfsX8	3791delC

Nume mutație ADNc	Nume mutație proteină	Nume mutație moștenit
c.3691delT	p.Ser1231ProfsX4	3821delT
c.3700A>G	p.Ile1234Val	11234V
c.3705T>G	p.Ser1235Arg	S1235R
c.3717+12191C>T	Fără nume proteină	3849+10kbC->T
c.371S-1G>A	Fără nume proteină	3850-1G->A
c.3731G>A	p.Gly1244Glu	G1244E
c.3744delA	p.Lys1250ArgfsX9	3876delA
c.3752G>A	p.Ser1251Asn	S1251N
c.3763T>C	p.Ser1255Pro	S1255P
c.37640A	p.Ser1255X	S1255X
c.3773_3774insT	p.Leu1258PhefsX7	3905insT
c.3808G>A	p.Asp1270Asn	D1270N
c.3346G>A	p.Trp1282X	W1282X
c.3873+1G>A	Fără nume proteină	4005+1G->A
c.3883delA	p.Ile1295PhefsX3	4015delA
c.3884_3885insT	p.Ser1297PhefsX5	4016insT
c.3909C>G	p.Asn1303Lys	N1303K
c.3937C>T	p.Gln1313X	Q1313X
c.3964-78_4242+577del	NULL	CFTRdele22,23
c.4046G>A	p.Gly1349Asp	G1349D
c.4077_4080delTGT TinsAA	Fără nume proteină	4209TGTT->AA
c.4111G>T	p.Glu1371X	E1371X
c.4196_4197delTC	p.Cys1400X	4326delTC
c.4234C>T	p.Gln1412X	Q1412X
c.4242+1G>T	Fără nume proteină	4374+1G->T
c.4251delA	p.Glu1418ArgfsX14	4382delA
c.4296_4297insGA	p.Ser1435GlyfsX14	4428insGA

**FIG. 5**