

(19) C2 (11) 124708 (13) UA

(98) ТОВ "Юридична фірма "Городисський та Партнери", вул. В'ячеслава Чорновола, буд. 25, оф. 22

(85) 2019-05-02

(74) Бреус Наталія Володимирівна, (UA)

(45) [2021-11-03]

(43) [2019-08-27]

(24) 2021-11-04

(22) 2017-09-29

(12) Патент України (на 20 р.)

(21) a201904551

(46) 2021-11-03

(86) 2017-09-29 PCT/US2017/054611

(30) 62/402,838 2016-09-30 US 62/410,353 2016-10-19 US 62/415,409 2016-10-31 US 62/419,935 2016-11-09 US

(54) МОДУЛЯТОР МУКОВІСЦИДОЗНОГО РЕГУЛЯТОРА ТРАНСМЕМБРАННОЇ ПРОВІДНОСТІ, ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ ТА СПОСІБ ОТРИМАННЯ МОДУЛЯТОРА MODULATOR OF CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, METHODS OF TREATMENT, AND PROCESS FOR MAKING THE MODULATOR

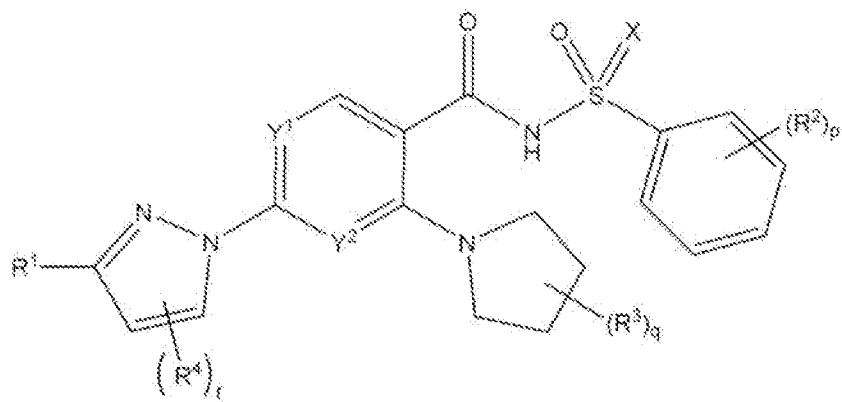
(56) US 2016/095858 A1, 07.04.2016 2

(71) US ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ІНКОРПОРЕЙТЕД US ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ІНКОРПОРЕЙТЕД US VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

(72) US Алкасіо Тімоті US Алкасіо Тимоти US Alcacio, Timothy US Бейк Мінсон US Бейк Минсон US Baek, Minson US Гротенхейс Петер US Гротенхейс Петер US Grootenhuys, Peter US Адіда Руа Сара Сабіна US Адида Руа Сара Сабіна US Hadida Ruah, Sara Sabina US Х'юз Роберт М. US Хьюз Роберт М. US Hughes, Robert M. US Кесхаварз-Схокрі Али US Кесхаварз-Схокри Али US Keshavarz-Shokri, Ali US МакОлі-Аоки Рейчел US МакОли-Аоки Рэйчел US McAuley-Aoki, Rachel US МакКартні Джейсон US МакКартни Джейсон US McCartney, Jason US Міллер Марк Томас US Миллер Марк Томас US Miller, Mark Thomas US ван Гор Фредрік US ван Гор Фредрик US van Goor, Fredrick US Чжан Бейлі US Чжан Бейл и US Zhang, Beili US Андерсон Кори US Андерсон Кори US Anderson, Corey US Клівленд Томас US Кливленд Томас US Cleveland, Thomas US Фріман Брайан А. US Фриман Брайан А. US Frieman, Bryan A. US Кхатуя Харіпада US Кхатуя Харипада US Khatuya, Haripada US Джоші Прамод Вірупакс US Джоши Прамод Вирупакс US Joshi, Pramod Virupax US Кренітські Пол Джон US Кренитски Пол Джон US Krenitsky, Paul John US Мелілло Віто US Мелилло Вито US Melillo, Vito US П'єр Фабріс Жан Деніс US Пьер Фабрис Жан Денис US Pierre, Fabrice Jean Denis US Термін Андреас П. US Термин Андреас П. US Termin, Andreas P. US Ю Джонні US Ю Джонни US Uy, Johnny US Чжоу Цзінлань US Чжоу Цзинлань US Zhou, Jinglan US Абеда Александр Расселл US Абеда Александр Расселл US Abela, Alexander Russell US Буш Бретт Бредлі US Буш Бретт Бредли US Busch, Brett Bradley US Параселлі Прасуна US Параселли Прасуна US Paraselli, Prasuna US Сисел Девід Ендрю US Сисел Дэвид Эндрю US Siesel, David Andrew

(73) US ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ІНКОРПОРЕЙТЕД US ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ІНКОРПОРЕЙТЕД US VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Описані сполуки Формули I:

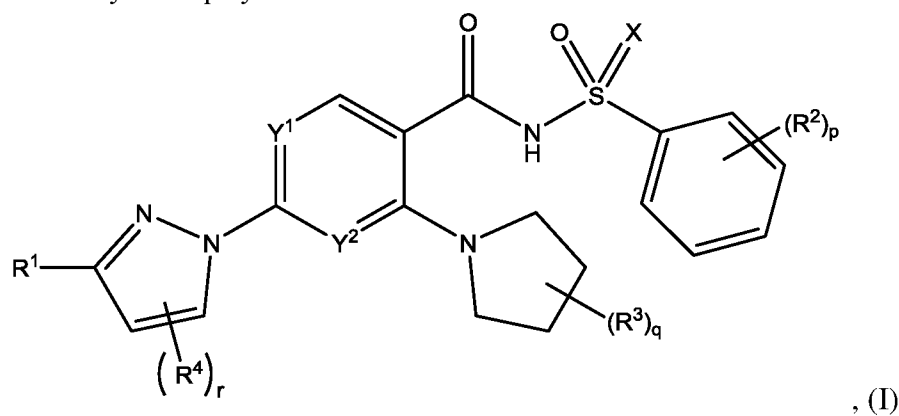


, (Формула I)

їх фармацевтично прийнятні солі, дейтеровані похідні будь-якої з вищезазначених, метаболіти будь-якої з вищезазначених. Також описані фармацевтичні композиції, що містять їх, способи лікування муковісцидозу з їх застосуванням, а також способи їх отримання.

Compounds of Formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof, deuterated derivatives of any of the foregoing, 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.

1. Сполука Формули I:



її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна,
де:

- один з Y^1 і Y^2 являє собою N і інший являє собою CH;
- X вибраний з O, NH і N(C₁-C₄алкільних) груп;
- R^1 являє собою $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n$ (Кільце A)_{n+1},

де кожне Кільце A являє собою C₃-C₁₀циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C₁-C₂алкільних груп, галогенованих C₁-C₂алкільних груп і галогену, і

де кожен R незалежно вибраний з H, OH і C₁-C₂алкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше галогенами;

- кожен R^2 незалежно вибраний з C₁-C₂алкільних груп, OH, C₁-C₂алкоксигруп, галогену і ціано;

- кожен R^3 незалежно вибраний з C₁-C₂алкільних груп, необов'язково заміщених однією або більше групами OH;

- кожен R^4 незалежно вибраний з галогену;

- k дорівнює 0 або 1;

- r дорівнює 0 або 1;

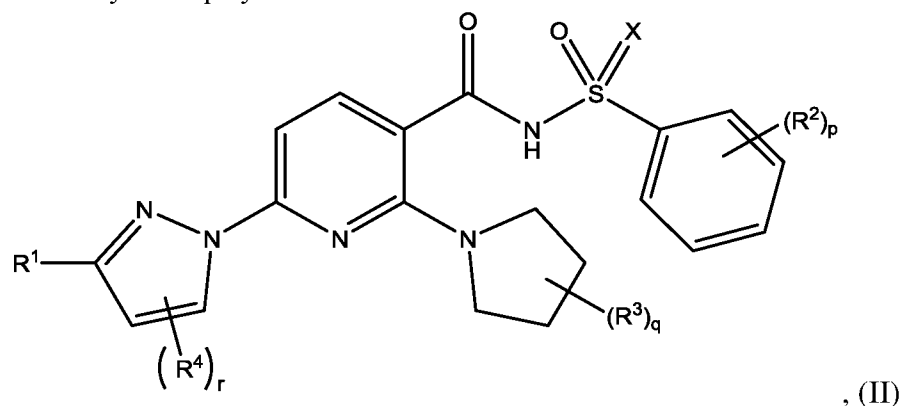
- m дорівнює 0, 1, 2 або 3;

- n дорівнює 0 або 1;

- p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і

- q дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8.

2. Сполука Формули II:



її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна,
де:

- X вибраний з O, NH і N(C₁-C₄алкільних) груп;
- R^1 являє собою $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n$ (Кільце A)_{n+1},

де кожне Кільце A являє собою C₃-C₁₀циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C₁-C₂алкільних груп,

галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогену, і

де кожен R незалежно вибраний з H, OH і C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше галогенами;

- кожен R^2 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, OH, C_1 - C_2 алкоксигруп, галогену і ціано;

- кожен R^3 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених однією або більше групами OH;

- кожен R^4 незалежно вибраний з галогену;

- k дорівнює 0 або 1;

- r дорівнює 0 або 1;

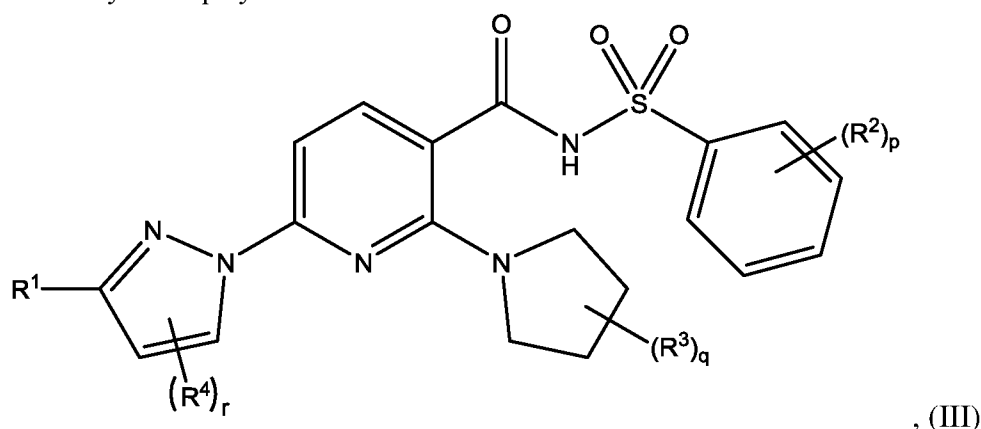
- m дорівнює 0, 1, 2 або 3;

- n дорівнює 0 або 1;

- p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і

- q дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8.

3. Сполука Формули III:



її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна, де:

- R^1 являє собою $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n$ (Кільце A) $_{n+1}$,

де кожне Кільце A являє собою C_3 - C_{10} циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогену, і

де кожен R незалежно вибраний з H, OH і C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше галогенами;

- кожен R^2 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, OH, C_1 - C_2 алкоксигруп, галогену і ціано;

- кожен R^3 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених однією або більше групами OH;

- кожен R^4 незалежно вибраний з галогену;

- k дорівнює 0 або 1;

- r дорівнює 0 або 1;

- m дорівнює 0, 1, 2 або 3;

- n дорівнює 0 або 1;

- p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і

- q дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8.

4. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-3, її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна, яка **відрізняється** тим, що, якщо R^2 являє собою ціано, то вказаний R^2 знаходиться в *мета*- або *пара*-положенні відносно атома сірки.

5. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-3, її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна, яка **відрізняється** тим, що:

- кожне Кільце A являє собою C_3 - C_{10} циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп,

галогенованих С₁-С₂алкільних груп і галогену, і

- кожен R незалежно вибраний з Н і ОН;
- кожен R² незалежно вибраний з С₁-С₂алкільних груп, ОН, С₁-С₂алкоксигруп і галогену;
- R⁴ являє собою F;
- k дорівнює 0;
- p дорівнює 0, 1 або 2;
- q дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
- r дорівнює 0 або 1; і

причому m і n не дорівнюють 0 одночасно.

6. Сполука за п. 5, її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна, яка **відрізняється** тим, що:

- R¹ являє собою -O-(CR₂)_m-Кільце А,

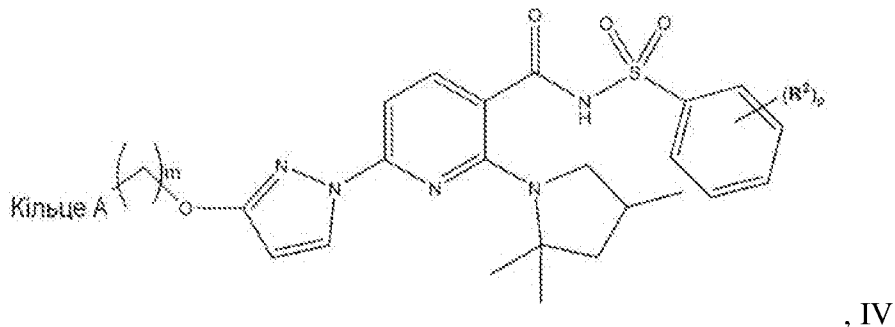
де Кільце А являє собою С₃-С₁₀циклоалкільну групу,

необов'язково заміщену одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з С₁-С₂алкільних груп, галогенованих С₁-С₂алкільних груп і галогену, і

- m дорівнює 1 або 2.

7. Сполука за п. 6, її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна, яка **відрізняється** тим, що кожен R³ являє собою метильну групу, і q дорівнює 3 або 4.

8. Сполука за п. 7, яка має Формулу IV:



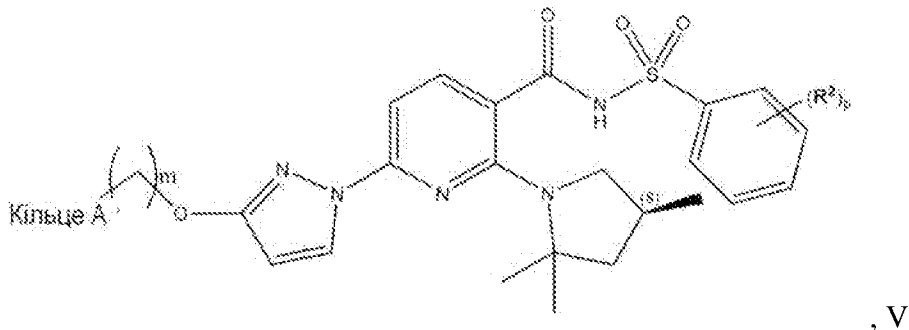
її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна, де:

- Кільце А являє собою С₃-С₁₀циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з С₁-С₂алкільних груп, галогенованих С₁-С₂алкільних груп і галогену; і
- кожен R² незалежно вибраний з С₁-С₂алкільних груп, ОН, F, Cl і С₁-С₂алкоксигруп;
- m дорівнює 1 або 2; і
- p дорівнює 0, 1 або 2.

9. Сполука або сіль за п. 8, яка **відрізняється** тим, що p дорівнює 0 або 1.

10. Сполука або сіль за п. 8, яка **відрізняється** тим, що p дорівнює 0.

11. Сполука за п. 8, яка має Формулу V:



її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна, де:

- Кільце А являє собою С₃-С₁₀циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або

більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C₁-C₂алкільних груп, галогенованих C₁-C₂алкільних груп і галогену; і

- кожен R² незалежно вибраний з C₁-C₂алкільних груп, OH, F, Cl і C₁-C₂алкоксигруп;

- m дорівнює 1 або 2; і

- p дорівнює 0, 1 або 2.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна, яка **відрізняється** тим, що кожен R² незалежно вибраний з CH₃, OH, F і OCH₃.

13. Сполука за п. 12, її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна, яка **відрізняється** тим, що p дорівнює 0 або 1.

14. Сполука за п. 13, її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна, яка **відрізняється** тим, що p дорівнює 0.

15. Сполука за п. 11, її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна, яка **відрізняється** тим, що Кільце А являє собою циклопропільну групу, заміщену галогенованою C₁алкільною групою або галогенованою C₂алкільною групою.

16. Сполука за п. 15, її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна, яка **відрізняється** тим, що Кільце А являє собою циклопропільну групу, заміщену групою CF₃.

17. Сполука за п. 11, її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна, яка **відрізняється** тим, що m дорівнює 1 або 2, Кільце А являє собою циклопропільну групу, заміщену групою CF₃, p дорівнює 0 або 1, і R², за його наявності, являє собою метильну групу, гідроксигрупу або метоксигрупу.

18. Сполука за п. 11, її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна, яка **відрізняється** тим, що m дорівнює 2, Кільце А являє собою C₃циклоалкільну групу, заміщену групою CF₃, p дорівнює 0 або 1, і R², за його наявності, являє собою метильну групу, гідроксигрупу або метоксигрупу.

19. Сполука за п. 17 або 18, її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна, яка **відрізняється** тим, що m дорівнює 2, Кільце А являє собою циклопропільну групу, заміщену групою CF₃, і p дорівнює 0.

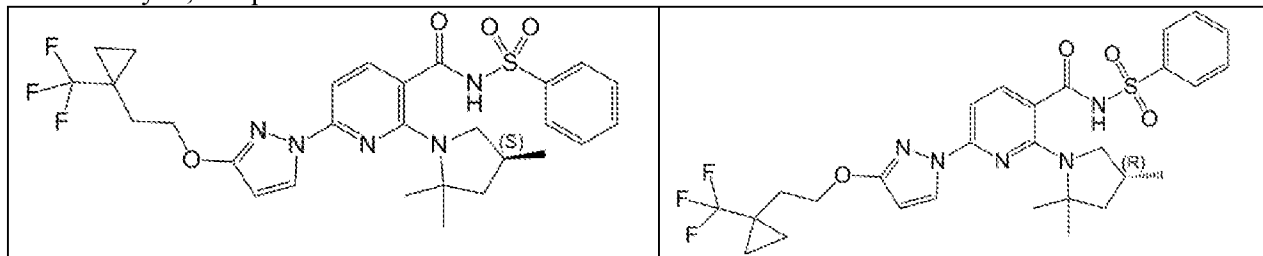
20. Сполука за п. 11, її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна, яка **відрізняється** тим, що Кільце А вибране з C₅біциклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C₁-C₂алкільних груп, галогенованих C₁-C₂алкільних груп і галогену.

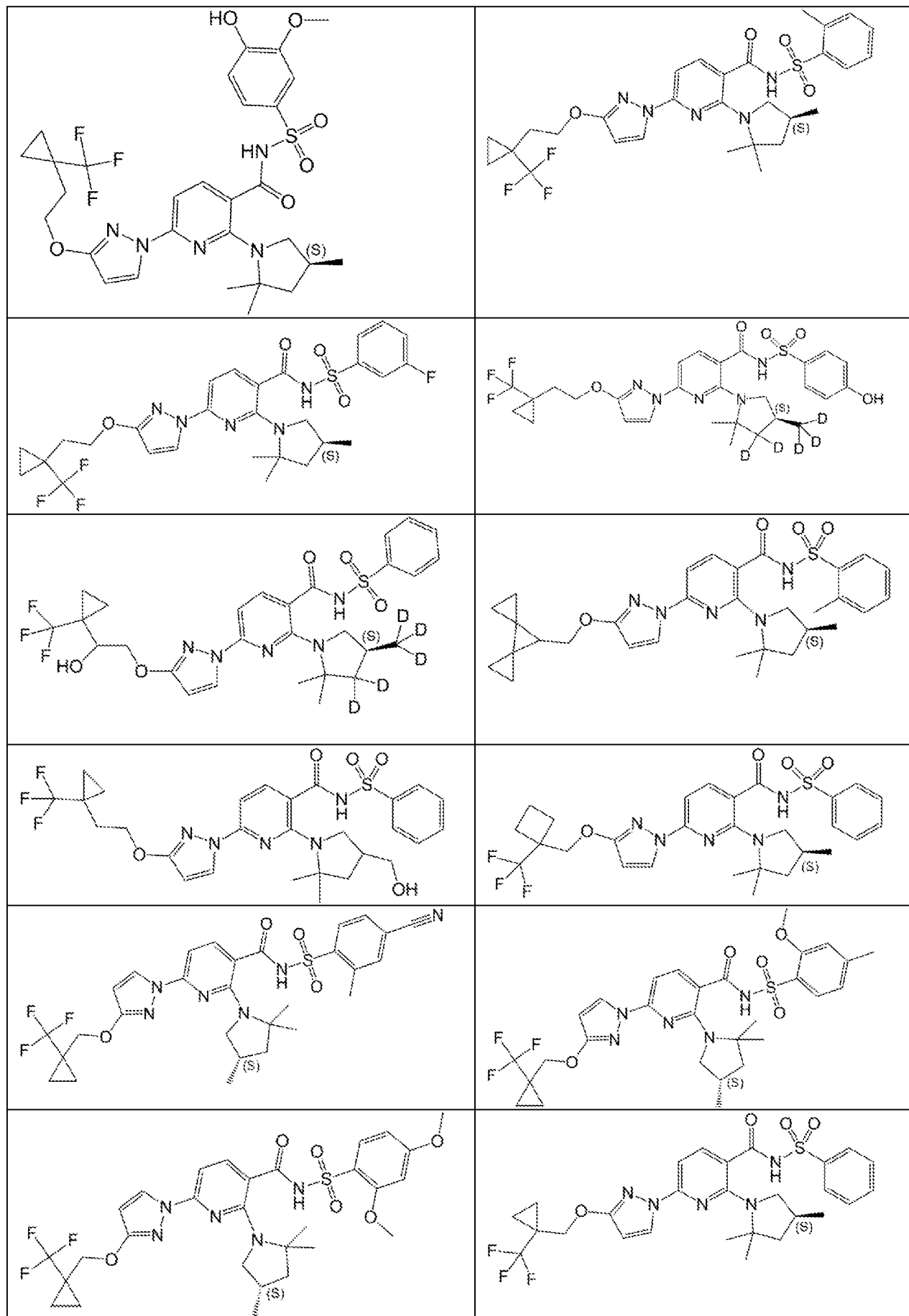
21. Сполука за п. 20, її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна, яка **відрізняється** тим, що Кільце А являє собою C₅біциклоалкільну групу, необов'язково заміщену галогеном.

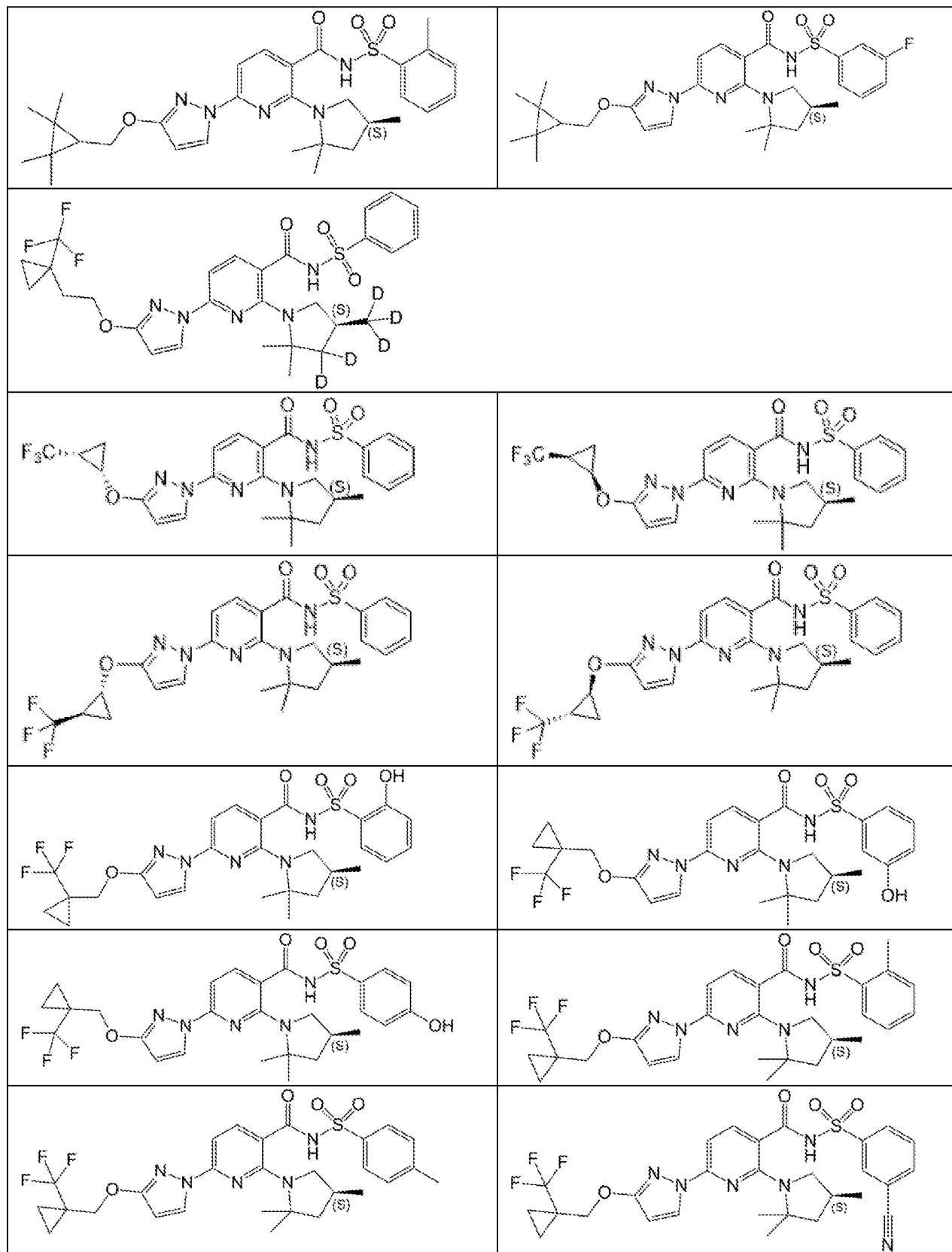
22. Сполука за п. 11, її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна, яка **відрізняється** тим, що Кільце А вибране з C₇біциклоалкільних груп і C₇трициклоалкільних груп, кожна з яких необов'язково заміщена одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C₁-C₂алкільних груп, галогенованих C₁-C₂алкільних груп і галогену.

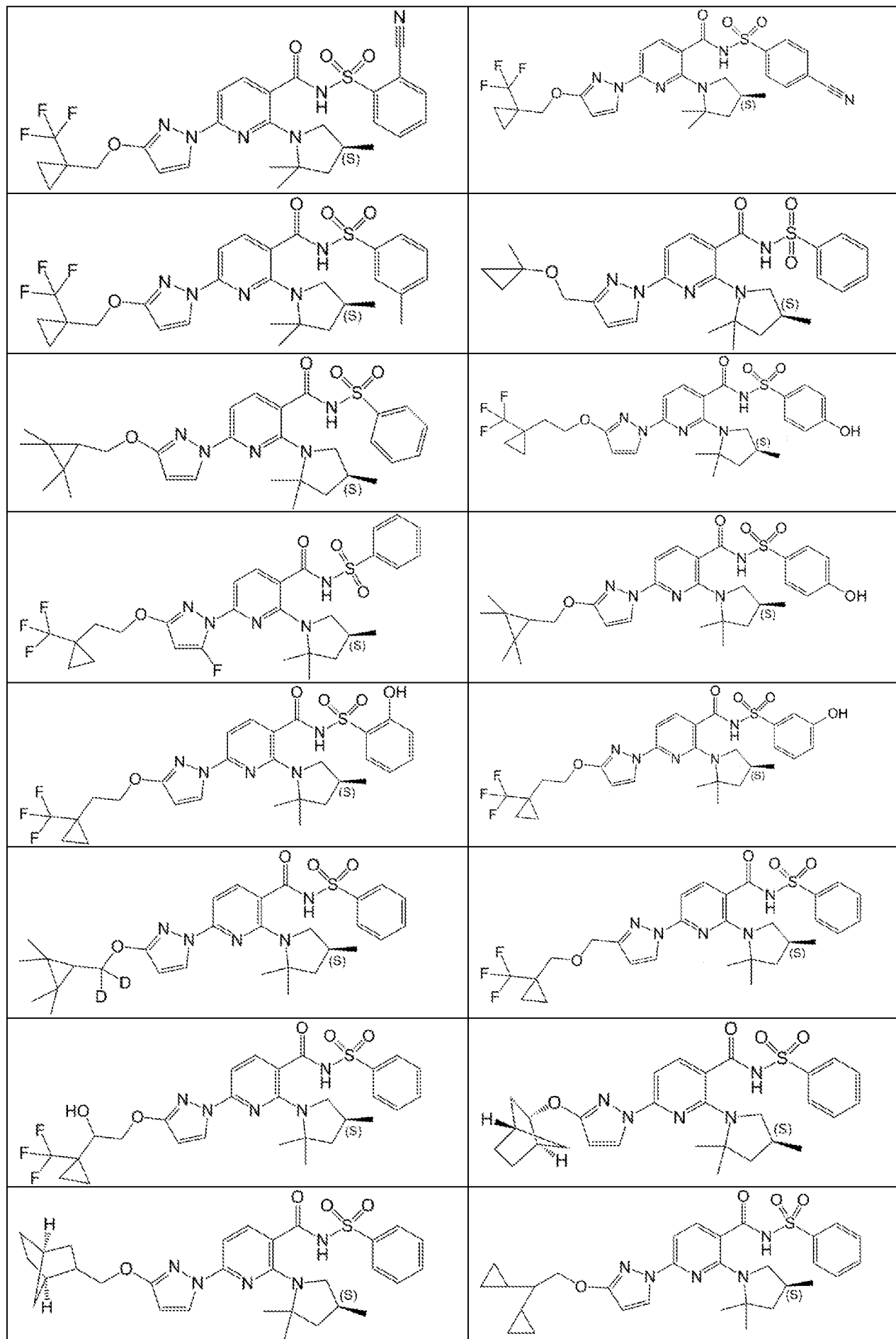
23. Сполука за п. 22, її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна, яка **відрізняється** тим, що Кільце А являє собою незаміщену C₇трициклоалкільну групу.

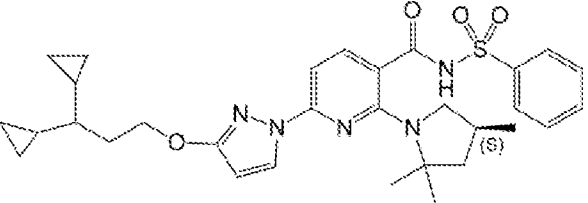
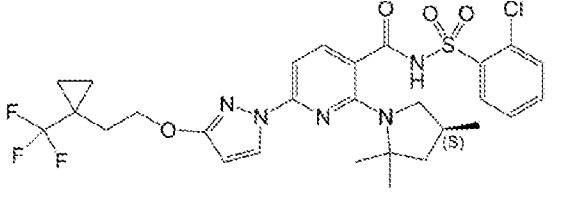
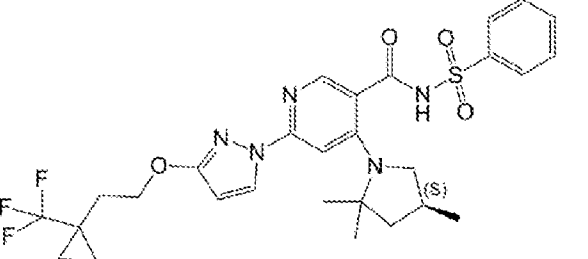
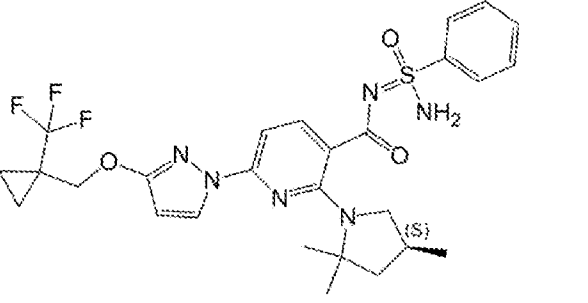
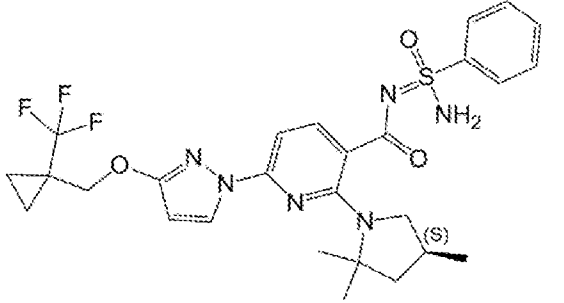
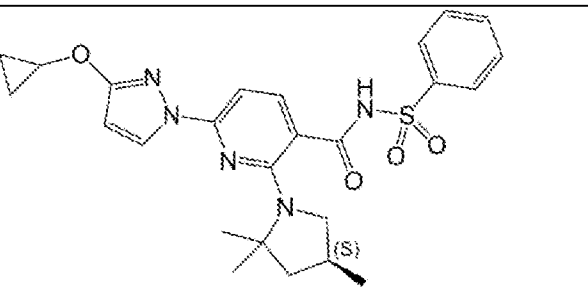
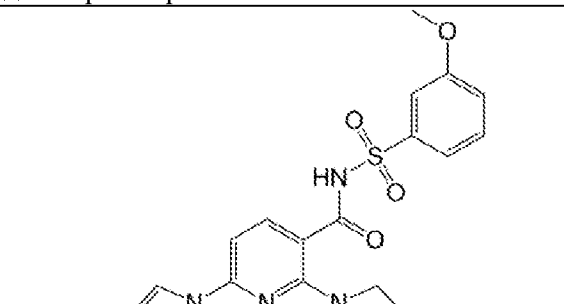
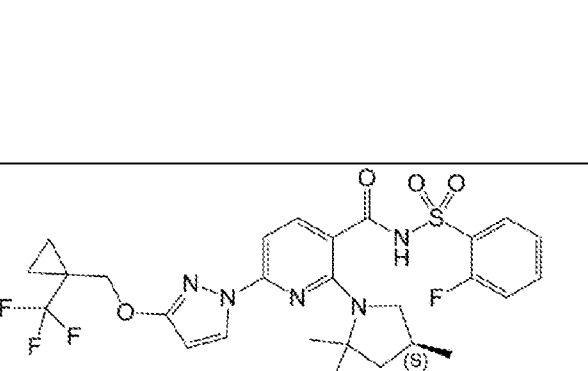
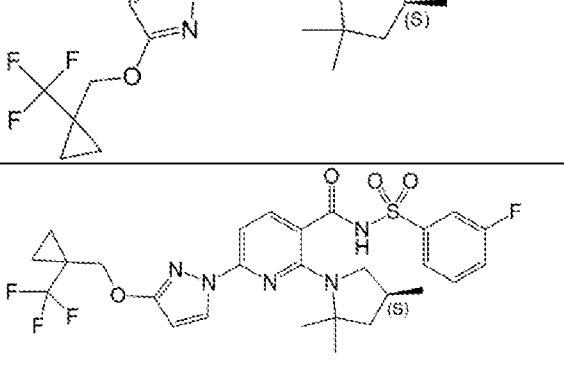
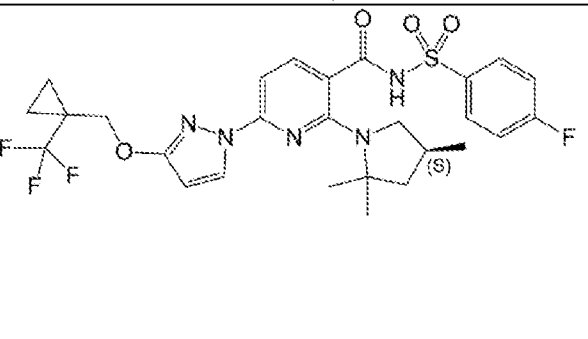
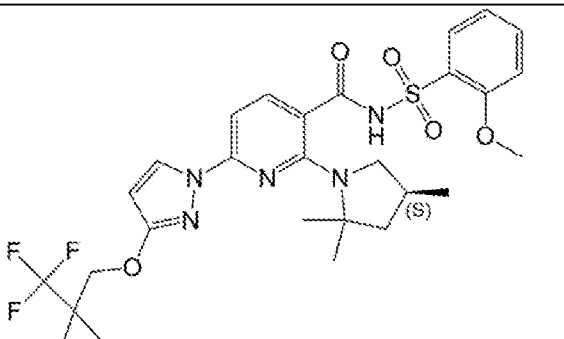
24. Сполука, вибрана з:





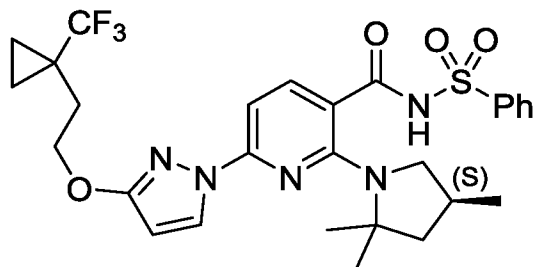




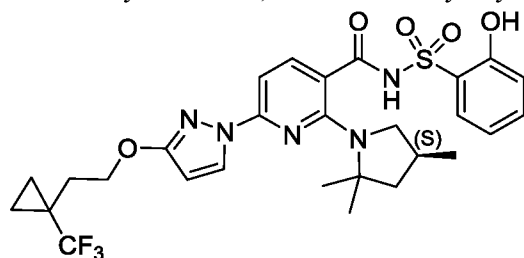
	
	
	
діастереомер 1	діастереомер 2
	
	
	

фармацевтично прийнятних солей або дейтерованих похідних будь-якої з

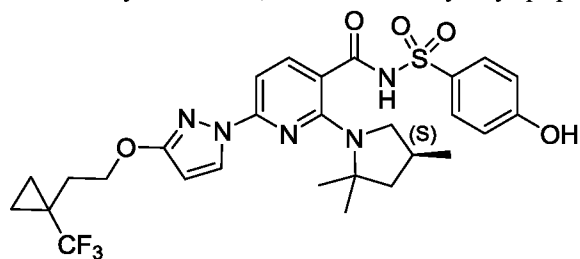
25. Сполука, яка має наступну формулу:



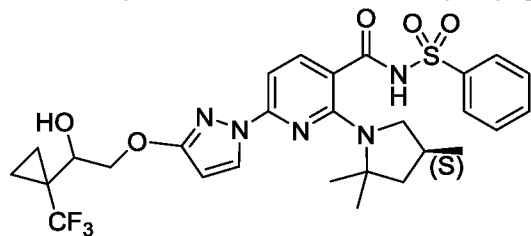
26. Сполука за п. 1, яка має наступну формулу:



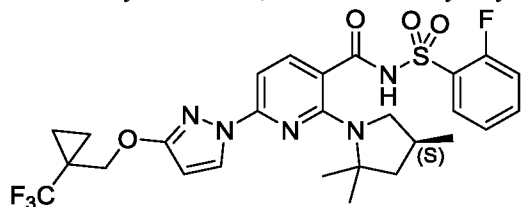
27. Сполука за п. 1, яка має наступну формулу:



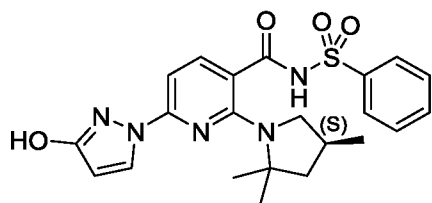
28. Сполука за п. 1, яка має наступну формулу:



29. Сполука за п. 1, яка має наступну формулу:

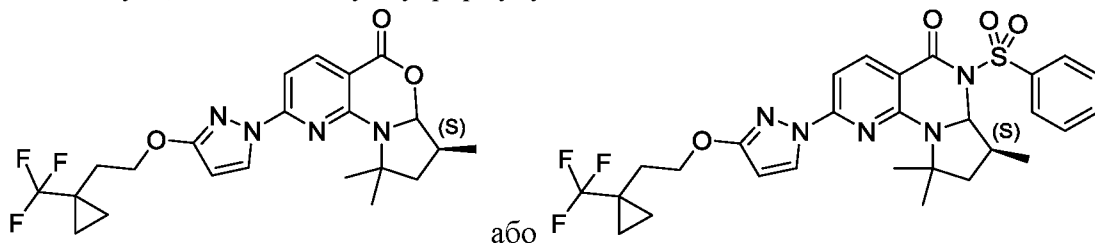


30. Сполука, яка має наступну формулу:



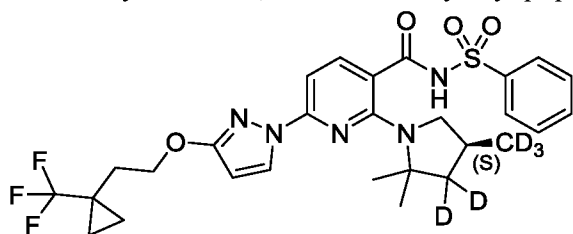
її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна.

31. Сполука, яка має наступну формулу:



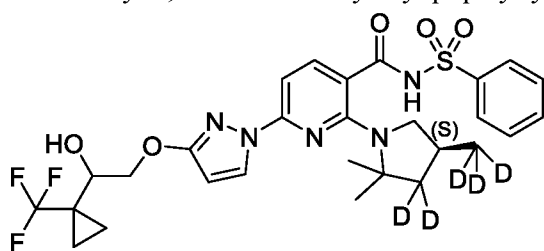
її фармацевтично прийнятна сіль або їх дейтерована похідна.

32. Сполука за п. 1, яка має наступну формулу:



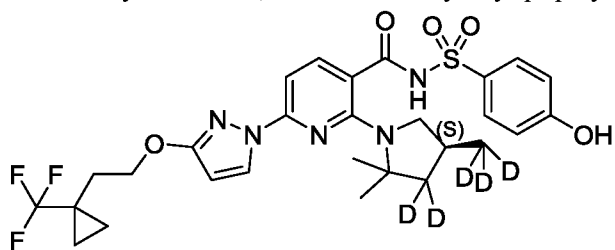
або її фармацевтично прийнятна сіль.

33. Сполука, яка має наступну формулу:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

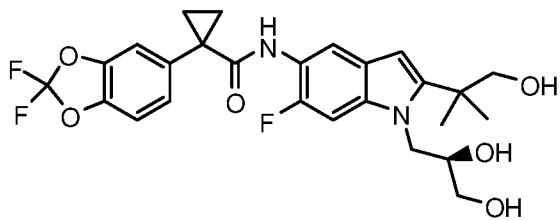
34. Сполука за п. 1, яка має наступну формулу:



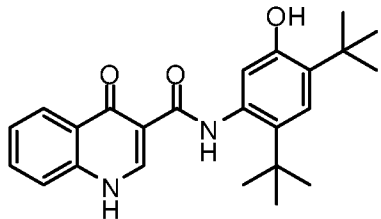
або її фармацевтично прийнятна сіль.

35. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку, вибрану зі сполук за будь-яким з пп. 1-34, її фармацевтично прийнятну сіль або їх дейтеровану похідну і фармацевтично прийнятний носій, і необов'язково одну або більше зі:

(а) Сполуки II:



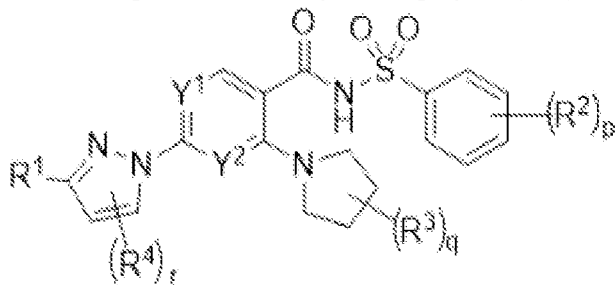
її фармацевтично прийнятної солі або їх дейтерованої похідної; і
(b) Сполуки III:



її фармацевтично прийнятної солі або їх дейтерованої похідної.

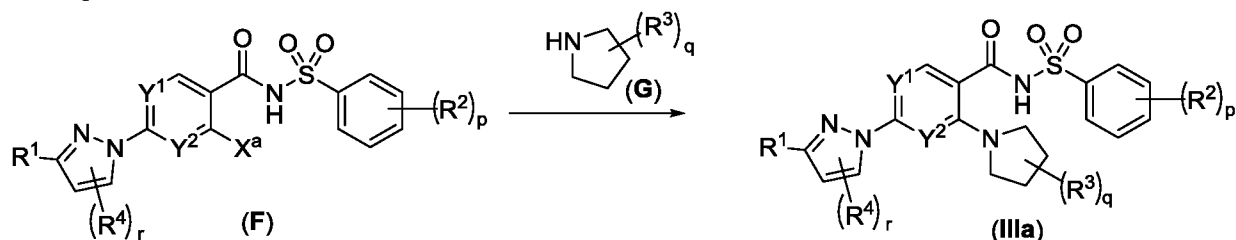
36. Спосіб лікування муковісцидозу, який включає введення пацієнту, який потребує цього, фармацевтичної композиції за п. 35.

37. Спосіб отримання сполуки Формули (IIIa):



, (IIIa)

її фармацевтично прийнятної солі або їх дейтерованої похідної, який включає приведення у взаємодію сполуки Формули (F) або її солі зі сполукою Формули (G) або її сіллю з отриманням вказаної сполуки Формули (IIIa) або її фармацевтично прийнятної солі, або її дейтерованої похідної:



де в кожній з вказаних формул:

- один з Y^1 і Y^2 являє собою N і інший являє собою CH;

- кожен R^1 являє собою $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n$ (Кільце A) $_{n+1}$,

де кожне Кільце A являє собою C_3 - C_{10} циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогену, і

де кожен R незалежно вибраний з H, OH і C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше галогенами;

- кожен R^2 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, OH, C_1 - C_2 алкоксигруп, галогену і ціано;

- кожен R^3 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених однією або більше групами OH;

- кожен R^4 незалежно вибраний з галогену;

- X^a вибраний з F або Cl;

- кожен k незалежно дорівнює 0 або 1;
- кожен г незалежно дорівнює 0 або 1;
- кожен m незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3;
- кожен n незалежно дорівнює 0 або 1;
- кожен p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; i
- кожен q незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8.

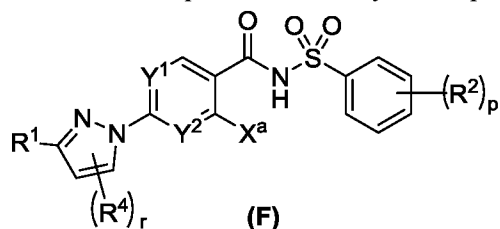
38. Спосіб за п. 37, який **відрізняється** тим, що кожен Y^2 незалежно являє собою N; і кожен Y^1 незалежно являє собою CH.

39. Спосіб за п. 37 або 38, який **відрізняється** тим, що вказану взаємодію сполуки Формули (F) або її солі зі сполукою Формули (G) або її сіллю здійснюють в присутності основи.

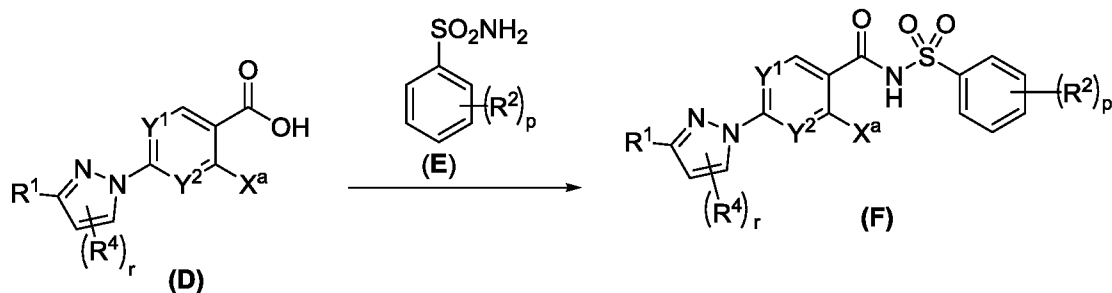
40. Спосіб за будь-яким з пп. 37-39, який **відрізняється** тим, що використовують сіль сполуки Формули (G).

41. Спосіб за п. 40, який **відрізняється** тим, що вказана сіль сполуки Формули (G) являє собою сіль HCl сполуки Формули (G).

42. Спосіб отримання сполуки Формули (F) або її солі:



або їх дейтерованої похідної, який включає приведення у взаємодію сполуки Формули (D) або її солі зі сполукою Формули (E) або її сіллю з отриманням сполуки Формули (F) або її солі:



де в кожній з вказаних формул:

- один з Y^1 і Y^2 незалежно являє собою N і інший незалежно являє собою CH;

- кожен R^1 являє собою $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n$ (Кільце A) $_{n+1}$,

де кожне Кільце A являє собою C_3 - C_{10} циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогену, і

де кожен R незалежно вибраний з H, OH і C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше галогенами;

- кожен R^2 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, OH, C_1 - C_2 алкоксигруп, галогену і ціано;

- кожен R^4 незалежно вибраний з галогену;

- X^a вибраний з F або Cl;

- кожен k незалежно дорівнює 0 або 1;

- кожен г незалежно дорівнює 0 або 1;

- кожен m незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3;

- кожен n незалежно дорівнює 0 або 1; і

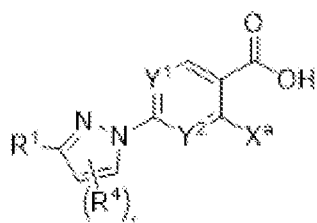
- кожен p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

43. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що кожен Y^2 незалежно являє собою N; і кожен

52. Спосіб за п. 50, який **відрізняється** тим, що вказана взаємодія сполуки Формули (D-1)

або її солі зі сполукою Формули (E-1) або її сіллю включає приведення у взаємодію сполуки Формули (D-1) зі зв'язувальним реагентом, і потім зі сполукою Формули (E-1) в присутності основи.

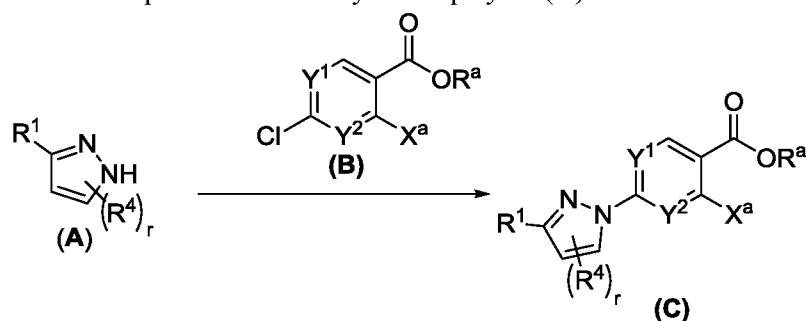
53. Спосіб отримання сполуки Формули (D) або її солі:



, (D)

або їх дейтерованої похідної, який включає:

приведення у взаємодію сполуки Формули (A) або її солі зі сполукою Формули (B) або її сіллю з отриманням сполуки Формули (C) або її солі:



; і

гідроліз групи $-C(O)OR^a$ в сполуці Формули (C) з отриманням сполуки Формули (D) або її солі, причому в кожній вказаній формулі:

- один з Y^1 і Y^2 незалежно являє собою N, і інший незалежно являє собою CH;

- кожен R^1 являє собою $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n$ (Кільце A) $_{n+1}$,

де кожне Кільце A являє собою C_3 - C_{10} циклоалкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогену, і

де кожен R незалежно вибраний з H, OH і C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше галогенами;

- кожен R^4 незалежно вибраний з галогену;

- кожен R^a незалежно вибраний з C_1 - C_4 алкілу;

- кожен X^a незалежно вибраний з F або Cl;

- кожен k незалежно дорівнює 0 або 1;

- кожен g незалежно дорівнює 0 або 1;

- кожен m незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3; і

- кожен n незалежно дорівнює 0 або 1.

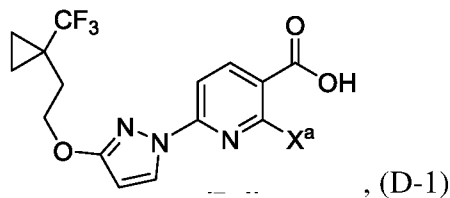
54. Спосіб за п. 53, який **відрізняється** тим, що кожен Y^2 незалежно являє собою N; і кожен Y^1 незалежно являє собою CH.

55. Спосіб за п. 53 або 54, який **відрізняється** тим, що гідроліз групи $-C(O)OR^a$ проводять в присутності основи.

56. Спосіб за будь-яким з пп. 53-55, який **відрізняється** тим, що вказану взаємодію сполуки Формули (A) або її солі зі сполукою Формули (B) або її сіллю здійснюють в присутності основи.

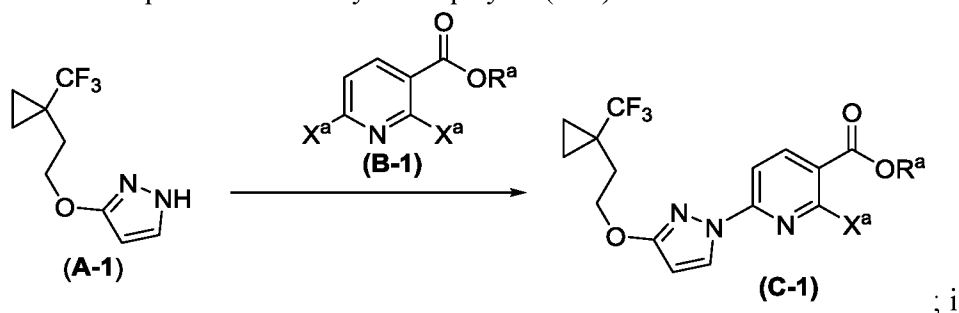
57. Спосіб за будь-яким з пп. 53-56, який **відрізняється** тим, що R^a являє собою етил або *трет*-бутил.

58. Спосіб отримання сполуки Формули (D-1) або її солі:



або їх дейтерованої похідної, який включає:

приведення у взаємодію сполуки Формули (A-1) або її солі зі сполукою Формули (B-1) або її сіллю з отриманням сполуки Формули (C-1) або її солі:



гідроліз групи $-C(O)OR^a$ в сполучі Формули (C-1) або її солі з отриманням сполуки Формули (D-1) або її солі,

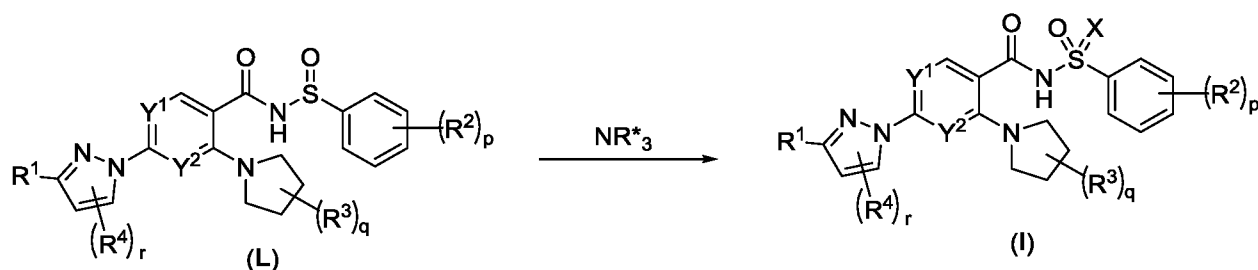
де кожен R^a незалежно вибраний з C_1 -С4алкілу; і кожен X^a незалежно вибраний з F або Cl.

59. Спосіб за п. 58, який **відрізняється** тим, що гідроліз групи $-C(O)OR^a$ проводять в присутності основи.

60. Спосіб за п. 58 або 59, який **відрізняється** тим, що вказану взаємодію сполуки Формули (A-1) або її солі зі сполукою Формули (B-1) або її сіллю здійснюють в присутності основи.

61. Спосіб за будь-яким з пп. 58-60, який **відрізняється** тим, що R^a являє собою етил або *трет*-бутил.

62. Спосіб отримання сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або їх дейтерованої похідної, який включає приведення у взаємодію сполуки Формули (L) або її солі з NR^*_3 :



де в кожній з вказаних формул:

- X являє собою NH або $N(C_1-C_4\text{алкіл})$;
- один з Y^1 і Y^2 незалежно являє собою N і інший незалежно являє собою CH;
- кожен R^1 являє собою $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n(\text{Кільце A})_{n+1}$,

де кожне Кільце A являє собою C_3 - C_{10} циклоалкільную групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогену, і

де кожен R незалежно вибраний з H, OH і C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше галогенами;

- кожен R^2 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, OH, C_1 - C_2 алкоксигруп, галогену і ціано;

- кожен R^3 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених однією або більше групами OH;

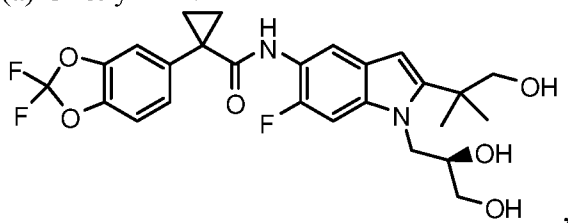
- кожен R^4 незалежно вибраний з галогену;

- R^* являє собою H або C_1 - C_4 алкіл.

- X^a вибраний з F або Cl;
- кожен k незалежно дорівнює 0 або 1;
- кожен r незалежно дорівнює 0 або 1;
- кожен m незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3;
- кожен n незалежно дорівнює 0 або 1;
- кожен p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; i
- кожен q незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8.

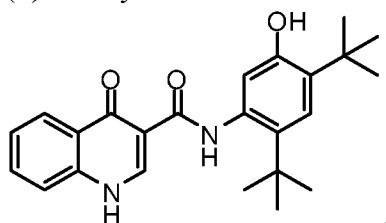
63. Сполука, вибрана зі сполуки за будь-яким з пп. 1-34, її фармацевтично прийнятної солі або їх дейтерованої похідної, і необов'язково одна або більше зі:

(a) Сполуки II:



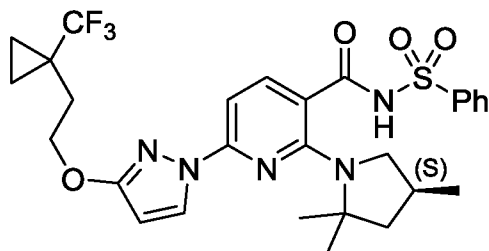
її фармацевтично прийнятної солі або їх дейтерованої похідної; і

(b) Сполуки III:



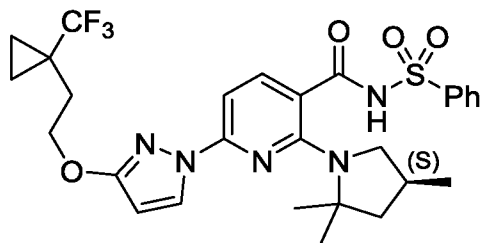
її фармацевтично прийнятної солі або їх дейтерованої похідної;
для застосування при лікуванні муковісцидозу.

64. Сполука формули:



у формі фармацевтично прийнятної солі.

65. Сполука, яка має наступну формулу:

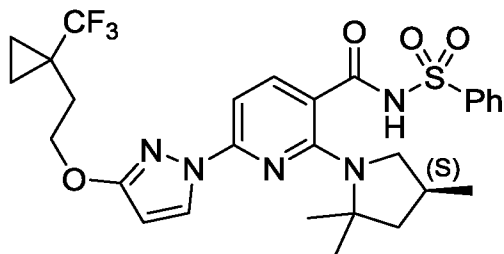


66. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку за п. 25 і фармацевтично прийнятний носій.

67. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку за п. 64 і фармацевтично прийнятний носій.

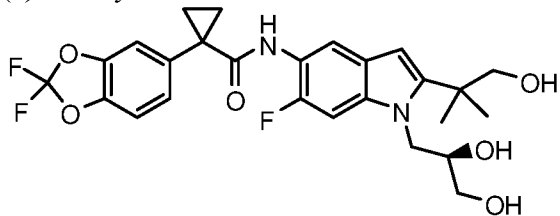
68. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку за п. 65 і фармацевтично прийнятний носій.

69. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку, яка має наступну формулу:



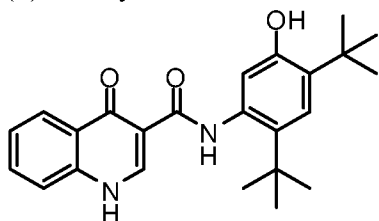
її фармацевтично прийнятну сіль або їх дейтерована похідна; фармацевтично прийнятний носій; і необов'язково одну або більше зі:

(a) Сполуки II:



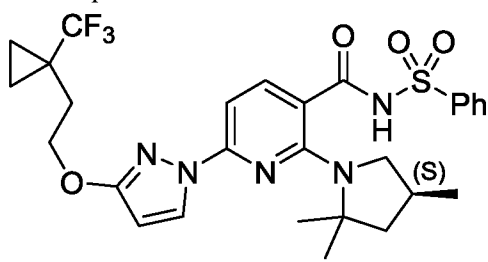
її фармацевтично прийнятної солі або їх дейтерованої похідної; і

(b) Сполуки III:



її фармацевтично прийнятної солі або їх дейтерованої похідної.

70. Фармацевтична композиція за п. 69, де сполука, яка має наступну формулу:

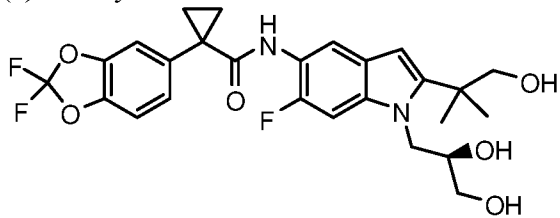


знаходиться в формі фармацевтично прийнятної солі.

71. Спосіб лікування муковісцидозу, який включає введення пацієнту, який потребує цього, сполуки за будь-яким з пп. 25, 64 і 65 або фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 66-70.

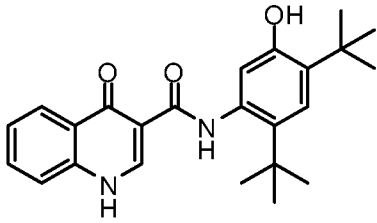
72. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-34, її фармацевтично прийнятної солі або їх дейтерованої похідної, для отримання лікарського засобу для лікування муковісцидозу, де лікарський засіб необов'язково включає або сформульований для введення в комбінації з однією або більше зі:

(a) Сполуки II:



її фармацевтично прийнятної солі або їх дейтерованої похідної; і

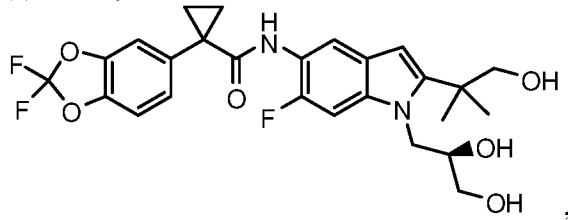
(b) Сполуки III:



її фармацевтично прийнятної солі або їх дейтерованої похідної.

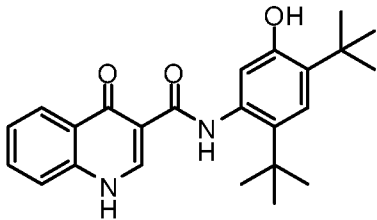
73. Застосування сполуки за п. 25, її фармацевтично прийнятної солі або її дейтерованої похідної, або сполуки за п. 64 або 65, для отримання лікарського засобу для лікування муковісцидозу, де лікарський засіб необов'язково включає або сформульований для введення в комбінації з однією або більше зі:

(a) Сполуки II:



її фармацевтично прийнятної солі або їх дейтерованої похідної; і

(b) Сполуки III:



її фармацевтично прийнятної солі або їх дейтерованої похідної.

В цьому документі розкритий модулятор муковісцидозного регулятора трансмембранної провідності (CFTR), фармацевтичні композиції, що містять модулятор, способи лікування муковісцидозу та спосіб отримання модулятора.

Муковісцидоз (МВ) являє собою рецесивне генетичне захворювання, яким страждають близько 70000 дітей і дорослих у всьому світі. Незважаючи на прогрес в лікуванні МВ, методів лікування не існує.

У пацієнтів з МВ мутації в CFTR, які ендегенно експресуються в респіраторному епітелії, призводять до зниження апікальної секреції аніонів, що викликає дисбаланс у транспорті іонів і рідини. Зниження, що виникло в результаті аніонного транспорту, сприяє посиленню накопичення слизу в легенях і супутнім мікробним інфекціям, які в кінцевому рахунку викликають смерть у пацієнтів з МВ. Додатково до респіраторних захворювань, пацієнти з МВ зазвичай страждають шлунково-кишковими захворюваннями та недостатністю підшлункової залози, які, якщо їх не лікувати, призводять до смерті. Крім того, більшість чоловіків з муковісцидозом є безплідними, а у жінок з муковісцидозом знижується фертильність.

Аналіз послідовностей гена CFTR виявив різні мутації, що викликають захворювання (Cutting, G.R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863-870; i Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). На сьогоднішній день виявлено більше 2000 мутацій у гені CF; в цей час база даних CFTR2 містить інформацію тільки про 322 з цих ідентифікованих мутацій, і достатньо даних, щоб визначити 281 мутацію як ті, що викликають захворювання. Найбільш поширеною мутацією, що викликає захворювання, є делеція фенілаланіну в положенні 508 амінокислотної послідовності CFTR, і її зазвичай називають мутацією F508del. Ця мутація виникає приблизно в 70 % випадків муковісцидозу і пов'язана з хворобою тяжкого ступеня.

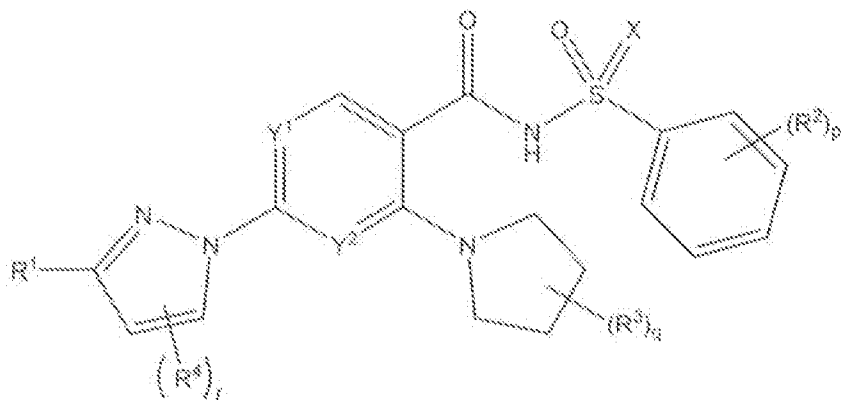
Видалення залишку 508 в CFTR перешкоджає правильному згортанню білка, що утворюється. Це призводить до нездатності мутантного білка залишати ендоплазматичний ретикулум (ЕПР) і переміщатися до плазматичної мембрани. В результаті кількість каналів CFTR для транспорту аніонів, які присутні в мембрані, набагато менше, ніж спостерігається в клітинах, що експресують CFTR дикого типу, тобто CFTR, що не мають мутації. Додатково до порушеного транспорту, мутація призводить до дефектних воротних механізмів іонних каналів. Разом зменшена кількість каналів в мембрані та дефектні воротні механізми іонних каналів призводять до зменшення транспорту аніонів і рідини через епітелій. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Канали, які є дефектними через мутації F508del, все ще є функціональними, хоча і менш функціональними, ніж канали CFTR дикого типу. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Додатково до F508del, інші мутації, що викликають захворювання, в CFTR, які призводять до дефектного транспорту, синтезу та/або воротного механізму іонних каналів, можуть бути знижені або підвищені для зміни секреції аніонів і зміни прогресування та/або ступеня тяжкості захворювання.

CFTR являє собою цАМФ/АТФ-опосередкований аніонний канал, який експресується в різних типах клітин, включаючи клітини всмоктуючого та секреторного епітелію, де він регулює потік аніонів через мембрану, а також активність інших іонних каналів і білків. В епітеліальних клітинах нормальне функціонування CFTR має вирішальне значення для підтримки транспорту електроліту по всьому організму, включаючи респіраторну та кишкову тканину. CFTR складається з приблизно 1480 амінокислот, які кодують білок, який складається з тандемних повторів трансмембранних доменів, кожен з яких містить шість трансмембранних спіралей і нуклеотидзв'язуючий домен. Два трансмембранних домени зв'язані між собою великим полярним регуляторним (R)-доменом з множинними сайтами фосфорилування, які регулюють активність каналів і клітинний транспорт.

Хлоридний транспорт здійснюється за рахунок скоординованої активності ENaC (епітеліальний натрієвий канал) і CFTR, які присутні в апікальній мембрані і $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азному насосі і Cl^- каналах, що експресуються на базолатеральній поверхні клітини. Вторинний активний транспорт хлору з внутрішньої сторони призводить до накопичення внутрішньоклітинного хлору, який потім може пасивно покинути клітину через Cl^- канали, що призводить до векторного транспорту. Розташування $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ котранспортера, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ ази та K^+ каналів базолатеральної мембрани на базолатеральній поверхні та CFTR на внутрішній стороні координують секрецію хлору через CFTR на внутрішній стороні. Оскільки вода, ймовірно, ніколи активно не транспортується сама, її потік через епітелій залежить від невеликих трансепітеліальних осмотичних градієнтів, що генеруються об'ємним потоком натрію та хлору.

Відповідно, існує необхідність у нових способах лікування захворювань, опосередкованих CFTR.

У даному документі розкриті нові сполуки, включаючи сполуки Формули I-IV та їх фармацевтично прийнятні солі. Наприклад, сполуки Формули I можуть бути зображені як:



або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

- один з Y^1 і Y^2 являє собою N, і другий являє собою CH;
- X вибраний з O, NH і N(C₁-C₄ алкільних) груп;
- R¹ вибраний з -(CR₂)_k-O-(CR₂)_m(CR)_n(Кільце A)_{n+1}, груп

де кожне Кільце A незалежно вибрано з C₃-C₁₀ циклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C₁-C₂ алкільних груп, галогенованих C₁-C₂ алкільних груп і галогенів, і

де кожен R незалежно вибраний з H, OH і C₁-C₂ алкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше галогенами;

- кожен R² незалежно вибраний з C₁-C₂ алкільних груп, OH, C₁-C₂ алкокси-груп, галогенів і ціано;
- кожен R³ незалежно вибраний з C₁-C₂ алкільних груп, необов'язково заміщених однією або більше OH групами;
- кожен R⁴ незалежно являє собою галоген;
- k дорівнює 0 або 1;
- r дорівнює 0 або 1;
- m дорівнює 0, 1, 2 або 3;
- n дорівнює 0 або 1;
- p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; i
- q дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8.

Також в даному документі розкриті фармацевтичні композиції, що включають щонайменше одну з нових сполук, розкритих у даному описі, та/або принаймні одну її фармацевтично прийнятну сіль, вказані композиції можуть додатково включати щонайменше один додатковий активний фармацевтичний інгредієнт та/або щонайменше один носій. Також розкриваються способи лікування CFTR-опосередкованого захворювання муковісцидозом, що включають введення щонайменше однієї з нових сполук, розкритих в даному документі, та/або принаймні однієї її фармацевтично прийнятної солі, необов'язково в якості частини фармацевтичної композиції, що містить щонайменше один додатковий компонент, суб'єкту, який цього потребує.

Також розкриваються способи лікування CFTR-опосередкованого захворювання муковісцидозом, що включає введення щонайменше однієї з нових сполук, розкритих в даному документі, та/або принаймні однієї її фармацевтично прийнятної солі, (R)-1-(2,2-дифлуоробензо)[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-1-(2,3-дигідроксипропіл)-6-флуор-2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксаміду (Сполука II) і N-[2,4-біс(1,1-диметилетил)-5-гідроксифеніл]-1,4-дигідро-4-оксохінолін-3-карбоксаміду (Сполука III)), необов'язково як частину щонайменше однієї фармацевтичної композиції, що містить щонайменше один додатковий компонент, пацієнту, який цього потребує.

Короткий опис графічних матеріалів

На Фіг. 1 представлені структури необмежуваних прикладів нових сполук, описаних в даному документі.

На Фіг. 2 представлена діаграма порошкової рентгенівської дифракції ("ПРД") висушеної розпиленням дисперсії (SDD) 50 % Сполуки 1 в HPMCAS-HG.

На Фіг. 3 представлений спектр, що демонструє спектр модульованої диференціальної скануючої калориметрії (MDSC) висушеної розпиленням дисперсії (SDD) 50 % Сполуки 1 в HPMCAS-HG.

На Фіг. 4 представлений ілюстративний перелік генетичних мутацій CFTR.

На Фіг. 5 представлена діаграма ПРД натрієвої солі Сполуки 1, отриманої так, як описано в Прикладі отримання натрієвої солі Сполуки 1.

Визначення

У даному контексті термін "алкіл" стосується насиченого, розгалуженого або нерозгалуженого аліфатичного вуглеводню, що містить атоми вуглецю (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 атомів вуглецю). Алкіли можуть бути заміщеними або незаміщеними.

Термін "алкокси" в даному контексті стосується алкілу або циклоалкілу, ковалентно пов'язаному з атомом оксигену. Алкокси-групи можуть бути заміщеними або незаміщеними.

У даному контексті "циклоалкіл" стосується циклічних, біциклічних, трициклічних або поліциклічних неароматичних вуглеводневих груп, що містять від 3 до 12 атомів вуглецю (наприклад, 3-10 атомів вуглецю). "Циклоалкільні" групи включають моноциклічні, біциклічні, трициклічні, місткові, конденсовані і спіро-кільця, включаючи моноспіро- і диспіро-кільця. Необмежувачі приклади циклоалкільних груп являють собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, адамантил, норборніл і диспіро[2.0.2.1]гептан. Циклоалкільні групи можуть бути заміщеними або незаміщеними.

"Заміщений", якому передують термін "необов'язково" або без нього, вказує, що принаймні один водень "заміщеної" групи замінений замісником. Якщо не вказано інше, "необов'язково заміщена" група може мати відповідний замісник у кожному заміщуваному положенні групи, і коли більш ніж одне положення в будь-якій даній структурі може бути заміщено більш ніж одним замісником, вибраним з зазначеної групи, замісник може бути однаковим або різним в кожній позиції.

У даному контексті "дейтерована похідна(-ні)" означає ту саму хімічну структуру, але з одним або більше атомами гідрогену, заміщеними атомом дейтерію.

У даному контексті "CFTR" означає регулятор трансмембранної провідності при муковісцидозі.

У даному контексті "мутації" можуть відноситися до мутацій в гені CFTR або білку CFTR. "Мутація гена CFTR" стосується мутації в гені CFTR, і "мутація CFTR білка" стосується мутації в білку CFTR. Генетичний дефект або мутація, або зміна нуклеотидів в гені, загалом, призводить до мутації в білку CFTR, трансльованому з вказаного гена, або до зсуву (-ам) рамки.

Термін "F508del" стосується мутантного білка CFTR, що не містить амінокислоту фенілаланін в положенні

У даному контексті пацієнт, який є "гомозиготним" для конкретної мутації гена, має однакову мутацію в кожному алелі.

У даному контексті пацієнт, який є "гетерозиготним" для конкретної мутації гена, має вказану мутацію в одному алелі, а іншу мутацію в іншому алелі.

У даному контексті термін "модулятор" стосується сполуки, яка підвищує активність біологічної сполуки, такої як білок. Наприклад, модулятор CFTR являє собою сполуку, яка підвищує активність CFTR. Збільшення активності, що виникає в результаті модулятора CFTR, включає, але не обмежується цим, сполуки, які коригують, потенціюють, стабілізують та або підсилюють CFTR.

У даному контексті "коректор CFTR" стосується сполуки, яка сприяє процесингу і спрямованій міграції CFTR для збільшення кількості CFTR на поверхні клітини. Сполуки Формул (I), (II), (III), (IV) і (V) і Сполуки II і їх фармацевтично прийнятні солі, розкриті в даному описі, являють собою коректори CFTR.

У даному контексті термін "підсилювач CFTR" стосується сполуки, яка підвищує активність каналу білка CFTR, розташованого на поверхні клітини, що призводить до посиленого іонного транспорту. Сполука III, розкрита в даному описі, являє собою підсилювач CFTR.

У даному контексті термін "активний фармацевтичний інгредієнт" ("АФІ") стосується біологічно активної сполуки.

У даному контексті термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується сольової форми сполуки даного винаходу, причому сіль є нетоксичною. Фармацевтично прийнятні солі сполук за даним розкриттям включають солі, отримані з придатних неорганічних і органічних кислот і основ. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі в даній галузі техніки. Наприклад, S. M. Berge, et al. описують фармацевтично прийнятні солі докладно в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19.

У даному контексті термін "аморфний" стосується твердого матеріалу, який не має дальнього порядку в положенні його молекул. Аморфні тверді речовини зазвичай є переохолодженими рідинами, в яких молекули розташовані випадковим чином, так що відсутня виражена впорядкованість, наприклад, молекулярна упаковки і відсутність дальнього порядку. Аморфні тверді речовини зазвичай є ізотропними, тобто мають схожі властивості у всіх напрямках і не мають певних точок плавлення. Наприклад, аморфний матеріал являє собою твердий матеріал, що не має різкого характерного кристалічного піку(-ів) на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) (тобто не є кристалічною за результатами ПРД). Замість цього один або декілька широкіх піків (наприклад, гало) з'являються в його діаграмі ПРД. Широкі піки характерні для аморфної твердої речовини. Див., US 2004/0006237 для порівняння ПРД аморфного матеріалу і кристалічного матеріалу.

У даному контексті термін "по суті аморфний" стосується твердого матеріалу, що має незначний дальній порядок або зовсім немає дальнього порядку в положенні його молекул. Наприклад, по суті аморфні матеріали мають менш ніж 15 % кристалічності (наприклад, менше 10 % кристалічності або менше 5 % кристалічності). Також зазначається, що термін "по суті аморфний" включає дескриптор "аморфний", який стосується матеріалів, що не мають (0 %) кристалічності.

У даному контексті термін "дисперсія" стосується дисперсної системи, в якій одна речовина, дисперсна фаза, розподілена в дискретних одиницях по всій другій речовині (безперервна фаза або носій). Розмір дисперсної фази може значно змінюватися (наприклад, колоїдні частинки нанометрового розміру, до кількох мікрон за розміром). Загалом, дисперсні фази можуть бути твердими, рідкими або газоподібними. У випадку твердої дисперсії, дисперсна і безперервна фази є твердими речовинами. У фармацевтичних застосуваннях тверда дисперсія може включати кристалічний лікарський засіб (дисперсна фаза) в аморфному полімері (безперервна фаза); або альтернативно, аморфний лікарський засіб (дисперсна фаза) в аморфному полімері (безперервна фаза). В деяких варіантах здійснення тверда дисперсія включає полімер, що становить дисперсну фазу, і лікарський засіб становить безперервну фазу. Або ж, тверда дисперсія включає лікарський засіб, що становить дисперсну фазу, і полімер, що становить безперервну фазу.

Терміни "пацієнт" і "суб'єкт" використовуються як взаємозамінні і відносяться до тварини, включаючи людей.

Терміни "ефективна доза" і "ефективна кількість" в даному контексті використовуються як взаємозамінні і відносяться до тієї кількості сполуки, яка забезпечує бажаний ефект, для якого вона вводиться (наприклад, поліпшення CF або симптома CF, або зменшення тяжкості CF або симптома CF). Точна кількість ефективної дози буде залежати від мети лікування і буде визначена фахівцем в даній галузі техніки з використанням відомих методів (див., наприклад, Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding).

У даному контексті терміни "лікування", "лікувати" і т.п. в цілому означають поліпшення CF або його симптомів або зменшення тяжкості CF або його симптомів у суб'єкта. "Лікування", в даному контексті, включає, але не обмежується цим, наступне: збільшення росту суб'єкта, збільшення прироста маси, зменшення вмісту слизу в легенях, поліпшення функції підшлункової залози і/або печінки, зменшення інфекцій грудної клітини/або зменшення кашлю або задишки. Поліпшення або зменшення тяжкості будь-якого з вказаних симптомів можна легко оцінити згідно зі стандартними методами і технологіями, відомими в даній галузі техніки.

У даному контексті термін "у комбінації з", використовуваний щодо двох або більше сполук, агентів або додаткових активних фармацевтичних інгредієнтів, означає введення двох або більше сполук, агентів або активних фармацевтичних інгредієнтів пацієнту до, одночасно з або після один одного.

Терміни "близько" і "приблизно", використовувані щодо доз, кількостей або масових відсотків інгредієнтів композиції або лікарської форми, включають значення заданої дози, кількості або масового відсотка або діапазону дози, кількості, або масових відсотків, які визнані фахівцями в даній галузі техніки, щоб забезпечити фармакологічний ефект, еквівалентний отриманому при використанні зазначеної дози, кількості або масового відсотка.

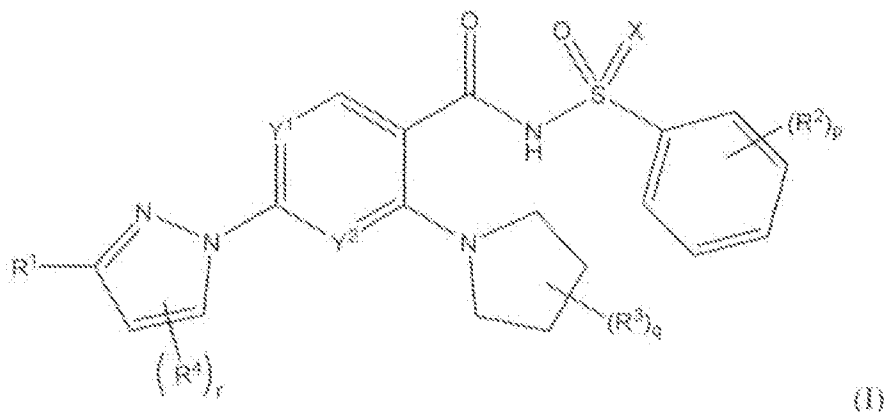
Кожна з Сполук Формул (I), (II), (III), (IV) і (V), і Сполук II, III, IV і їх фармацевтично прийнятні солі і їх дейтеровані похідні, описані в даному документі, незалежно можна вводити один раз на добу, два рази на добу

або три рази на добу. У деяких варіантах реалізації принаймні одну сполуку, вибрану з Сполук Формул (I), (II), (III), (IV) і (V), та їх фармацевтично прийнятних солей, та їх дейтерованих похідних вводять один раз добу. У деяких варіантах реалізації, щонайменше, одну сполуку, вибрану з Сполук Формул (I), (II), (III), (IV) і (V), і їх фармацевтично прийнятних солей їх дейтерованих похідних вводять двічі на добу. У деяких варіантах реалізації принаймні одну сполуку, вибрану з Сполук II, і її фармацевтично прийнятних солей вводять один раз на добу. У деяких варіантах реалізації принаймні одну сполуку, вибрану з Сполук II, і її фармацевтично прийнятних солей вводять двічі на добу. В деяких варіантах реалізації принаймні одну сполуку, вибрану з Сполук III і її фармацевтично прийнятних солей, вводять один раз на добу. У деяких варіантах реалізації принаймні одну сполуку, вибрану з Сполук III, і її фармацевтично прийнятних солей вводять двічі на добу. В деяких варіантах реалізації принаймні одну сполуку, вибрану з Сполук IV, і її фармацевтично прийнятних солей вводять один раз добу. В деяких варіантах реалізації принаймні одну сполуку, вибрану з Сполук IV, і її фармацевтично прийнятних солей вводять двічі на добу. У деяких варіантах реалізації дейтеровану похідну Сполук II, III та/або IV або її фармацевтично прийнятної солі використовують у будь-якому з наведених варіантів реалізації.

У деяких варіантах реалізації від 10 мг до 1500 мг сполуки, розкритої в даному документі, її фармацевтично прийнятної солі або дейтерованої похідної вказаної сполуки або її солі вводять щодня.

Фахівцям в даній галузі техніки зрозуміло, що якщо описана кількість "сполуки або її фармацевтично прийнятної солі", то кількість фармацевтично прийнятної сольової форми сполуки являє собою кількість, еквівалентну концентрації вільної основи даної сполукти. Слід зазначити, що описані кількості сполук або їх фармацевтично прийнятних солей в даному контексті виражені відносно їх форми вільної основи. Наприклад, "10 мг щонайменше однієї сполуки, вибраної з сполук Формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей" включає 10 мг сполуки Формули (I) і концентрацію фармацевтично прийнятної солі сполук Формули (I), еквівалентну 10 мг сполук Формули (I).

Як зазначено вище, в даному документі розкриті сполуки Формули (I):



і їх фармацевтично прийнятні солі, де:

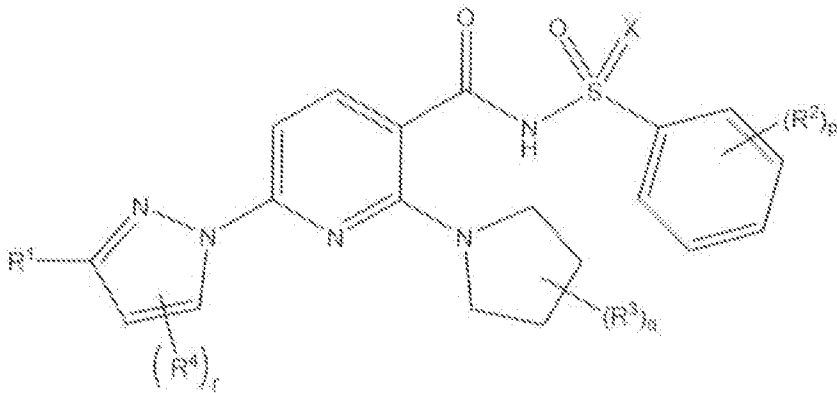
- один з Y^1 і Y^2 являє собою N, і другий являє собою CH;
- X вибраний з O, NH і N(C₁-C₄ алкільних) груп;
- R¹ вибраний з -(CR₂)_k-O-(CR₂)_m(CR)_n(Кільце A)_{n+1} груп,

де кожне Кільце A незалежно вибрано з C₃-C₁₀ циклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C₁-C₂ алкільних груп, галогенованих C₁-C₂ алкільних груп і галогенів, і

де кожен R незалежно вибраний з H, OH і C₁-C₂ алкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше галогенами;

- кожен R² незалежно вибраний з C₁-C₂ алкільних груп, OH, C₁-C₂ алкокси-груп, галогенів і ціано;
- кожен R³ незалежно вибраний з C₁-C₂ алкільних груп, необов'язково заміщених однією або більше OH групами;
- кожен R⁴ незалежно вибраний з галогенів;
- k дорівнює 0 або 1;
- r дорівнює 0 або 1;
- m дорівнює 0, 1, 2 або 3;
- n дорівнює 0 або 1;
- p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і
- q дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8.

Також в даному документі розкриті сполуки Формули (II):

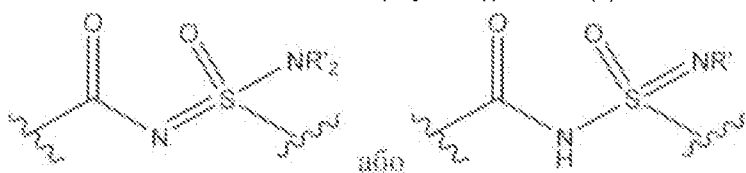


(II)

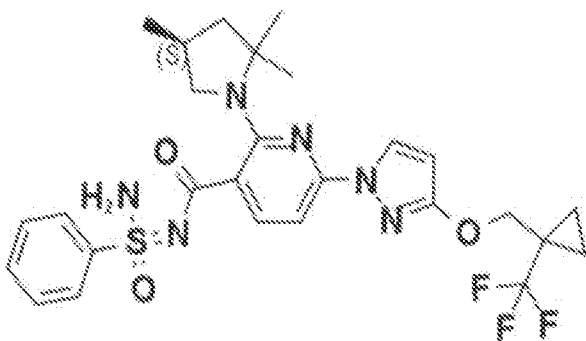
і їх фармацевтично прийнятні солі, де:

- X вибраний з O, NH і N(C₁-C₄ алкільних) груп;
- R¹ вибраний з $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n(\text{Кільце A})_{n+1}$ груп, де кожне Кільце A незалежно вибрано з C₃-C₁₀ циклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C₁-C₂ алкільних груп, галогенованих C₁-C₂ алкільних груп і галогенів, і де кожен R незалежно вибраний з H, OH і C₁-C₂ алкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше галогенами;
- кожен R² незалежно вибраний з C₁-C₂ алкільних груп, OH, C₁-C₂ алкокси-груп, галогенів і ціано;
- кожен R³ незалежно вибраний з C₁-C₂ алкільних груп, необов'язково заміщених однією або більше OH групами;
- кожен R⁴ незалежно вибраний з галогенів;
- k дорівнює 0 або 1;
- m дорівнює 0 або 1;
- n дорівнює 0, 1, 2 або 3;
- p дорівнює 0 або 1;
- r дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і
- q дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8.

Охоплені в обсязі Формул (I) і (II) являють собою сполуки, що включають -



групи (де R¹ являє собою H або C₁-C₄ алкіл), тобто, в яких X вибраний з NH і N(C₁-C₄ алкільних) груп. Необмежуючі приклади таких сполук включають сполуки, що мають наступну структуру:

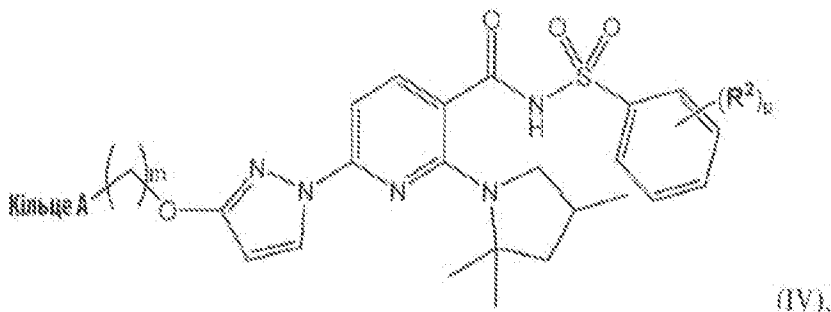


і їх фармацевтично прийнятні солі, або у вигляді суміші ізомерів, або у вигляді енантіомернозбагачених (наприклад, >90 % е.н., >95 % е.н або >98 % е.н) ізомерів.

Також в даному документі розкриті сполуки Формули (III):



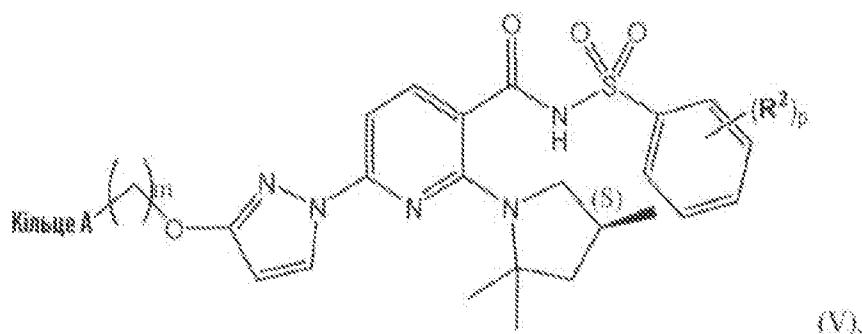
Також в даному документі розкриті сполуки Формули (IV):



і їх фармацевтично прийнятні солі, де:

- Кільце А вибрано з C_3 - C_{10} циклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогенів, і
- кожен R^2 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, OH, F, Cl і C_1 - C_2 алкокси-груп;
- m дорівнює 1 або 2; і
- p дорівнює 0, 1 або 2. У деяких варіантах реалізації p дорівнює 0 або 1. У деяких варіантах реалізації p дорівнює 0.

Також в даному документі розкриті сполуки Формули V:



і їх фармацевтично прийнятні солі, де:

- Кільце А вибрано з C_3 - C_{10} циклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогенів, і
- кожен R^2 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, OH, F, Cl і C_1 - C_2 алкокси-груп;
- m дорівнює 1 або 2; і
- p дорівнює 0, 1 або 2.

У деяких варіантах реалізації, в сполуках Формули (I), (II), (III), (IV), (V) і їх фармацевтично прийнятних солях кожен R^2 незалежно вибраний з CH_3 , OH, F і OCH_3 . У деяких варіантах реалізації p дорівнює 0 або 1. У деяких варіантах реалізації p дорівнює 0.

У деяких варіантах реалізації, в сполуках Формули (I), (II), (III), (IV), (V) і їх фармацевтично прийнятних солях Кільце А являє собою циклопропілну групу, заміщену галогенованою C_1 алкільною групою або галогенованою C_2 алкільною групою. У деяких варіантах реалізації Кільце А являє собою циклопропілну групу, заміщену групою CF_3 .

У деяких варіантах реалізації, в сполуках Формули (I), (II), (III), (IV), (V) і їх фармацевтично прийнятних солях m дорівнює 1, Кільце А являє собою циклопропілну групу, заміщену групою CF_3 , p дорівнює 0 бо 1, і R^2 , за його присутності, являє собою метильну групу, гідрокси-групу або метокси-групу. У деяких варіантах реалізації m дорівнює 2, Кільце А являє собою циклопропілну групу, заміщену групою CF_3 і p дорівнює 0.

У деяких варіантах реалізації, в сполуках Формули (I), (II), (III), (IV), (V) і їх фармацевтично прийнятних солях m дорівнює 2, Кільце А являє собою C_3 циклоалкілну групу, заміщену групою CF_3 , p дорівнює 0 бо 1, і R^2 , за його присутності, являє собою метильну групу, гідрокси-групу або метокси-групу. У деяких варіантах реалізації m дорівнює 2, Кільце А являє собою циклопропілну групу, заміщену групою CF_3 і p дорівнює 0.

У деяких варіантах реалізації m дорівнює 2, Кільце А являє собою циклопропілну групу, заміщену групою CF_3 і p дорівнює 0.

У деяких варіантах реалізації, в сполуках Формули (I), (II), (III), (IV), (V) і їх фармацевтично прийнятних солях Кільце А вибрано з C_5 біциклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогенів. У деяких варіантах реалізації Кільце А являє собою C_5 біциклоалкілну групу, необов'язково заміщену галогеном.

У деяких варіантах реалізації, в сполуках Формули (I), (II), (III), (IV), (V) і їх фармацевтично прийнятних солях Кільце А вибрано з C_7 біциклоалкільних груп і C_7 трициклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогенів. У деяких варіантах реалізації Кільце А являє собою незаміщену C_7 трициклоалкілну групу.

У даному документі також описані сполуки, що мають формулу, вибрану з будь-яких формул, зображених на Фіг. 1, і їх фармацевтично прийнятних солей.

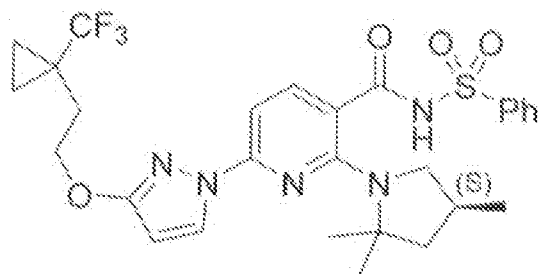
У даному документі також описані сполуки 1-5, 8, 10-16, 18-30, 32, 33, 35-37, 39-60, 63 і 64, і їх фармацевтично прийнятні солі.

У даному документі також описані сполуки 9, 31, 34, 38, 61, 62 і 65, і їх фармацевтично прийнятні солі.

У даному документі також описані сполуки 6, 7 і 17, і їх фармацевтично прийнятні солі.

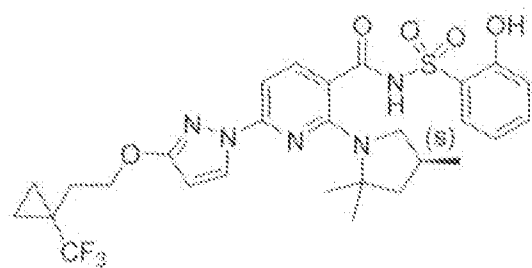
У даному документі також описані дейтеровані похідні будь-якої з сполук 1-5, 8, 10-16, 18-65, і їх фармацевтично прийнятні солі.

У даному документі також описана сполука, що має наступну формулу:



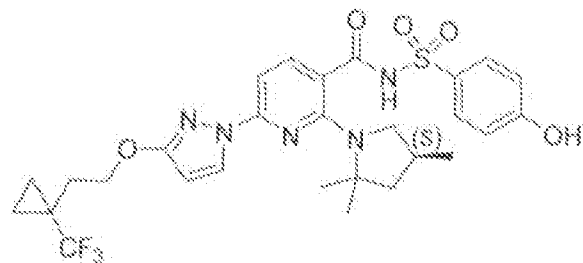
і її фармацевтично прийнятні солі.

У даному документі також описана сполука, що має наступну формулу:



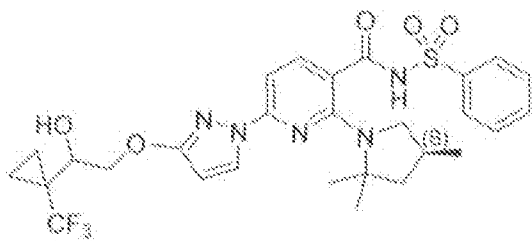
і її фармацевтично прийнятні солі.

У даному документі також описана сполука, що має наступну формулу:



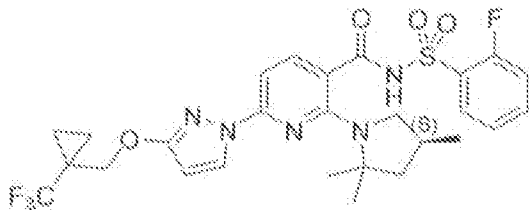
і її фармацевтично прийнятні солі.

У даному документі також описана сполука, що має наступну формулу:



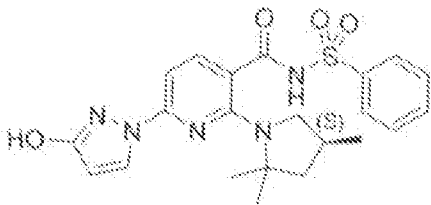
і її фармацевтично прийнятні солі.

У даному документі також описана сполука, що має наступну формулу:



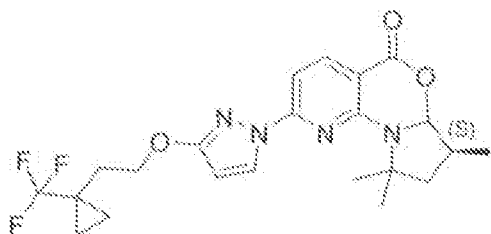
і її фармацевтично прийнятні солі.

У даному документі також описана сполука, що має наступну формулу:



і її фармацевтично прийнятні солі.

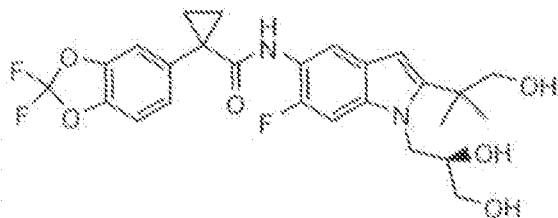
У даному документі також описана сполука, що має наступну формулу:



і її фармацевтично прийнятні солі.

У деяких варіантах реалізації щонайменше одну нову сполуку (та/або принаймні одну її фармацевтично прийнятну сіль та або щонайменше одну дейтеровану похідну такої сполуки або солі) можна вводити в комбінацію з щонайменше одним додатковим активним фармацевтичним інгредієнтом. У деяких варіантах реалізації вибирають, щонайменше, один додатковий активний фармацевтичний інгредієнт з:

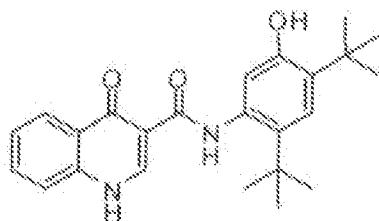
(a) Сполуки II:



і її фармацевтично прийнятних солей.

Хімічна назва сполуки II: (R)-1-(2,2-дифлуоробензо[d][1,3]дуюсол-5-іл)-N-(1-(2,3-дигідроксипропіл)-6-флуор-2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід;

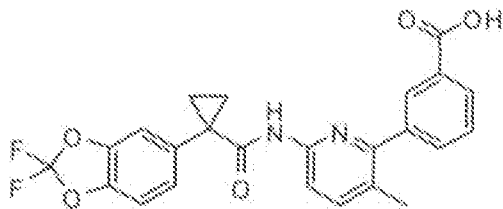
(b) Сполуки III:



і її фармацевтично прийнятних солей.

Хімічна назва сполуки III: N-(5-гідрокси-2,4-ди-трет-бутилфеніл)-4-оксо-1H-хінолін-3-карбоксамід; і

(с) Сполуки IV:



і її фармацевтично прийнятих солей.

Хімічна назва сполуки IV: 3-(6-(1-(2,2-дифлуоробензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбоксамідо)-3-метилпіридин-2-ил)бензойна кислота.

Відповідні фармацевтично прийнятні солі являють собою, наприклад, солі, описані в публікації S. M. Berge, et al. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Наприклад, Таблиця 1 даної статті забезпечує наступні фармацевтично прийнятні солі:

Таблиця 1:

Ацетат	Іодид	Бензатин
Бензенсульфонат	Ізетіонат	Хлоропрокаїн
Бензоат	Лактат	Холін
Бікарбонат	Лактобіонат	Діетаноламін
Бітарtrat	Малат	Етилендіамін
Бромід	Малеат	Меглумін
Едетат кальцію	Манделат	Прокаїн
Камзилат	Мезилат	Алюмінієва сіль
Карбонат	Метилбромід	Кальцієва сіль
Хлорид	Метилнітрат	Літієва сіль
Цитрат	Метилсульфат	Магнієва сіль
Дигідрохлорид	Мукат	Калієва сіль
Едетат	Напзилат	Натрієва сіль
Едизилат	Нітрат	Цинкова сіль
Естолат	Памоат (ембонат)	
Езилат	Пантотенат	
Фумарат	Фосфат/дифосфат	
Глюцептат	Полігалактуронат	
Глюконат	Саліцилат	
Глутамат	Стеарат	
Гліколіларсанілат	Субацетат	
Гексилрезорцинат	Сукцинат	
Гідрабамін	Сульфат	
Гідробромід	Таннат	
Гідрохлорид	Тартрат	
Гідроксинафтоат	Теоклат	
	Триетідид	

Необмежуючі приклади фармацевтично прийнятих солей, отриманих з відповідних кислот, включають: солі, утворені з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота або хлорна кислота; солі, утворені з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота або маленова кислота; і солі, утворені з використанням інших способів, використовуваних в даній галузі техніки, таких як іонний обмін. Необмежуючі приклади фармацевтично прийнятих солей включають адипатні, альгінатні, аскорбатні, аспартатні, бензолсульфонатні, бензоатні, бісульфатні, боратні, бутиратні, камфоратні, камфорсульфонатні, цитратні, циклопентанпропіонатні, диглюконатні, додецилсульфатні, етансульфонатні, форміатні, фумаратні, глюкогептонатні, гліцерофосфатні, глюконатні, гемісульфатні, гептаноатні, гексаноатні, гідроїодидні, 2-гідроксиетансульфонатні, лактобіонатні, лактатні, лауратні, лаурилсульфатні, малатні, малеатні, малонатні, метансульфонатні, 2-нафталінсульфонатні, нікотинатні, нітратні, олеатні, оксалатні, пальмітатні, памоатні, пектінатні, персульфатні, 3-фенілпропіонатні, фосфатні, пікратні, півалатні, пропіонатні, стеаратні, сукцинатні, сульфатні, тартратні, тіоціанатні, п-толуолсульфонатні, ундеканатні, і валератні солі. Фармацевтично прийнятні солі, отримані з відповідних основ, включають солі лужних металів, лужноземельних металів, амонію і N⁺(C₁-алкілу)₄. Дане розкриття також передбачає кватернізацію будь-яких основних нітрогеновмісних груп сполук, розкритих в даному документі. Придатні необмежуючі приклади солей лужних і лужноземельних металів включають натрій, літій, калій, кальцій і магній. Подальші необмежуючі приклади фармацевтично прийнятих солей включають катіони амонію, четвертинного амонію і амінів, утворені з використанням протиіонів, таких як галогенід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, нижчий алкілсульфонат і арилсульфонат. Інші

придатні, не обмежуючі приклади фармацевтично прийнятних солей включають солі безилата і глюкозаміну.

У деяких варіантах реалізації принаймні одну сполуку, вибрану з нових сполук, розкритих у даному описі, її фармацевтично прийнятних солей і дейтерованих похідних вищезазначених, вводять в комбінацію з принаймні однією сполукою, вибраною з Сполуки II, її фармацевтично прийнятних солей і дейтерованих похідних вищезазначених. У деяких варіантах реалізації принаймні одну сполуку, вибрану з нових сполук, розкритих у даному описі, її фармацевтично прийнятних солей і дейтерованих похідних вищезазначених, вводять у комбінації з принаймні однією сполукою, вибраною з Сполуки III і її фармацевтично прийнятних солей. У деяких варіантах реалізації принаймні одну сполуку, вибрану з нових сполук, розкритих у даному описі, її фармацевтично прийнятних солей і дейтерованих похідних вищезазначених, вводять в комбінацію з принаймні однією сполукою, вибраною з Сполуки IV і її фармацевтично прийнятних солей. У деяких варіантах реалізації принаймні одну сполуку, вибрану з нових сполук, розкритих у даному описі, її фармацевтично прийнятних солей і дейтерованих похідних вищезазначених, вводять в комбінацію з принаймні однією сполукою, вибраною з Сполуки II або її фармацевтично прийнятною сіллю або дейтерованою похідною і принаймні однією сполукою, вибраною з Сполуки III, їх фармацевтично прийнятних солей і дейтерованих похідних будь-яких з вищезазначених. В деяких варіантах реалізації принаймні одну сполуку, вибрану з нових сполук, розкритих у даному описі, фармацевтично прийнятних солей і дейтерованих похідних будь-яких з вищезазначених, вводять в комбінацію з принаймні з однією сполукою, вибраною з Сполуки III, її фармацевтично прийнятних солей і дейтерованих похідних, будь-яких з вищезазначених і принаймні однією сполукою, вибраною з Сполуки IV, її фармацевтично прийнятних солей і дейтерованих похідних будь-яких з вищезазначених.

Будь-яка з нових сполук, розкритих в даному документі, таких як, наприклад, сполуки Формули (I), (II), (III), (IV), (V) та їх фармацевтично прийнятні солі і дейтеровані похідні зазначених сполук і солей можуть міститися в одній фармацевтичній композиції або окремих фармацевтичних композиціях у поєднанні з іншими додатковими активними фармацевтичними інгредієнтами (наприклад, Сполука II, III або IV, або її фармацевтично прийнятна сіль, або дейтерована похідна зазначеної Сполуки або солі). Такі фармацевтичні композиції можна вводити один раз на добу або кілька разів на добу, наприклад, двічі на добу. У деяких варіантах реалізації даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить, щонайменше, одну сполуку, вибрану з будь-якої з описаних в даному документі сполук і її фармацевтично прийнятних солей, і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах реалізації даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одну сполуку, вибрану з нових сполук, описаних в даному документі, і її фармацевтично прийнятних солей, щонайменше одну сполуку, вибрану з Сполуки II і її фармацевтично прийнятних солей, і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах реалізації даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одну сполуку, вибрану з нових сполук, описаних в даному документі, і її фармацевтично прийнятних солей, щонайменше одну сполуку, вибрану з Сполуки III і її фармацевтично прийнятних солей, і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах реалізації даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одну сполуку, вибрану з нових сполук, описаних в даному документі, і її фармацевтично прийнятних солей, щонайменше, одну сполуку, вибрану з Сполуки II і її фармацевтично прийнятних солей, щонайменше, одну сполуку, вибрану з Сполуки III і її фармацевтично прийнятних солей, і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах реалізації даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одну сполуку, вибрану з нових сполук, описаних в даному документі, і її фармацевтично прийнятних солей, щонайменше, одну сполуку, вибрану з Сполуки III і її фармацевтично прийнятних солей, щонайменше, одну сполуку, вибрану з Сполуки IV і її фармацевтично прийнятних солей і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах реалізації фармацевтичні композиції, описані в даному документі, що містять щонайменше один додатковий активний фармацевтичний інгредієнт. У деяких варіантах реалізації щонайменше один додатковий активний фармацевтичний інгредієнт являє собою модулятор CFTR. У деяких варіантах реалізації щонайменше один додатковий активний фармацевтичний інгредієнт являє собою коректор CFTR. У деяких варіантах реалізації щонайменше один додатковий активний фармацевтичний інгредієнт являє собою підсилювач CFTR. У деяких варіантах реалізації фармацевтична композиція містить (i) сполуку Формули (I), (II), (III), (IV) або (V), або її фармацевтично прийнятну сіль, або дейтеровану похідну зазначеної сполуки або солі; і (ii) щонайменше два додаткових активних фармацевтичних інгредієнта, один з яких являє собою коректор CFTR, і один з яких являє собою підсилювач CFTR.

У деяких варіантах реалізації щонайменше один активний фармацевтичний інгредієнт вибраний з муколітичних агентів, бронхолітичних агентів, антибіотиків, протифейкових агентів і протизапальних агентів.

Фармацевтична композиція може додатково містити щонайменше один фармацевтично прийнятний носій. У деяких варіантах реалізації щонайменше один фармацевтично прийнятний носій вибраний з фармацевтично прийнятних середовищ і фармацевтично прийнятних ад'ювантів. У деяких варіантах реалізації щонайменше один фармацевтично прийнятний носій вибраний з фармацевтично прийнятних наповнювачів, розпушувачів, поверхнево-активних речовин, в'язючих речовин, змашувальних речовин.

Також буде зрозуміло, що фармацевтична композиція за даним розкриттям, включаючи фармацевтичну композицію, що містить комбінації, описані раніше, може бути використана в комбінованих терапіях; тобто, композиції можуть вводитися одночасно з, перед або після, щонайменше, однієї додаткової медичної процедури активного фармацевтичного інгредієнта.

Фармацевтичні композиції, що включають ці комбінації, корисні для лікування муковісцидозу.

Як описано вище, фармацевтичні композиції, розкриті в даному документі, можуть необов'язково додатково

включати щонайменше один фармацевтично прийнятний носій. Щонайменше один фармацевтично прийнятний носій може бути вибраний з ад'ювантів і носіїв. Щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, що використовується в даному документі, включає будь-які та всі розчинники, розріджувачі, інші рідкі носії, засоби для диспергування, засоби для суспензії, поверхнево-активні агенти, ізотонічні агенти, загусники, емульгатори, консерванти, тверді зв'язувальні речовини та мастильні матеріали придатні до конкретної бажаної лікарської форми. В публікації Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, і Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, розкриваються різні носії, що використовуються при формулюванні фармацевтичних композицій і відомі методики їх отримання. За винятком тих випадків, коли будь-який звичайний носій є несумісним із сполуками даного розкриття, такими як виробництво будь-якого небажаного біологічного ефекту або іншим чином взаємодіючи у згубний спосіб з будь-яким іншим компонентом (ами) фармацевтичної композиції, передбачається його застосування в межах рамки даного розкриття. Необмежуючі приклади відповідних фармацевтично прийнятних носіїв включають, але не обмежуються ними, іоніти, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, сироваткові білки (такі як людський сироватковий альбумін), буферні речовини (такі як фосфати, гліцин, сорбінова кислота, і сорбат калію), часткові суміші гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, вода, солі та електроліти (такі як протамінсульфат, гідрофосфат динатрію, гідрофосфат калію, хлорид натрію і солі цинку), колоїдний кремнезем, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, поліакрилати, воски, поліетилен-поліоксипропілен-блокові полімери, вовняний жир, цукри (такі як лактоза, глюкоза і сахароза), крохмалі (такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль), целюлоза та її похідні (такі як натрій-карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза і ацетат целюлози), порошкоподібний трагакант, солод, желатин, тальк, допоміжні речовини (такі як масло какао та віск для супозиторіїв), масла (такі як арахісове масло, бавовняне масло, сафлорова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія і соєва олія), гліколи (такі як пропіленгліколь і поліетиленгліколь), складні ефіри (такі як етилолеат і етиллаурат), агар, буферні агенти (такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію), альгінова кислота, апірогенну воду, ізотонічний сольовий розчин, розчин Рінгера, етиловий спирт, фосфатні буферні розчини, нетоксичні сумісні мастильні матеріали (такі як лаурилсульфат натрію і стеарат магнію), барвники, вивільнюючі агенти, агенти покриття, підсолоджувачі, ароматизатори, консерванти та антиоксиданти.

Також буде зрозуміло, що фармацевтична композиція за даним розкриттям, включаючи фармацевтичну композицію, що містить будь-яку з описаних раніше комбінацій, може бути використана в комбінованих терапіях; тобто композиції можна вводити одночасно з, перед або після, щонайменше, одним активним фармацевтичним інгредієнтом або медичними процедурами.

У деяких варіантах реалізації способи розкриття використовують для введення пацієнту, який цього потребує, щонайменше однієї сполуки, вибраної з будь-яких сполук, розкритих у даній заявці, і їх фармацевтично прийнятних солей, і щонайменше однієї сполуки, вибраної з Сполуки II, Сполуки III, Сполуки IV і фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищезазначених.

Будь-які відповідні фармацевтичні композиції, відомі в даній галузі техніки, можуть бути використані для нових сполук, розкритих у даному описі, Сполуки II, Сполуки III, Сполуки IV і їх фармацевтично прийнятних солей. Деякі ілюстративні фармацевтичні композиції для Сполуки I і її фармацевтично прийнятних солей описані в Прикладах. Деякі ілюстративні фармацевтичні композиції для Сполуки II і її фармацевтично прийнятних солей можуть бути знайдені в WO 2011/119984 і WO 2014/015841, всі з яких включені в даний документ за допомогою посилання. Деякі ілюстративні фармацевтичні композиції для Сполуки III і її фармацевтично прийнятних солей можуть бути знайдені в WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731 і WO 2013/130669, кожна з яких включена в даний документ за допомогою посилання. Деякі ілюстративні фармацевтичні композиції для Сполуки IV і її фармацевтично прийнятних солей можуть бути знайдені в WO 2010/037066, WO 2011/127241, WO 2013/112804 і WO 2014/071122, всі з яких включені в даний документ за допомогою посилання.

У деяких варіантах реалізації фармацевтичну композицію, що містить щонайменше одну сполуку, вибрану з нових сполук, розкритих у даному описі, і її фармацевтично прийнятні солі вводять з фармацевтичною композицією, що містить Сполуку II і Сполуку III. Фармацевтичні композиції, що містять Сполуку II і Сполуку III, розкриті в публікації PCT № WO 2015/160787, що включена в даний опис за допомогою посилання. Ілюстративний варіант реалізації показаний в наступній Таблиці:

Таблиця 2

Ілюстративні таблетки, що включають 100 мг Сполуки II і 150 мг Сполуки III

	Інгредієнт	Кількість на одну таблетку (мг)
Внутрішньогранульований	Сполука II SDD (дисперсія, висушена розпиленням (80 % мас. Сполуки II, 20 % мас. HPMC))	125
	Сполука III SDD (80 % мас. Сполуки III, 19,5 % мас. HPMCAS-HG; 0,5 % мас. лаурилсульфату натрію)	187,5
	Мікрोकристалічна целюлоза	131,4
	Кроскармелоза натрію	29,6
	Всього	473,5
Надгранульований	Мікрोकристалічна целюлоза	112,5
	Стеарат магнію	5,9
	Всього	118,4

Всього в таблетці без покриття		591,9
Плівкове покриття	Опадрай	17,7
Всього в таблетці з покриттям		609,6

У деяких варіантах реалізації фармацевтичну композицію, що містить щонайменше одну сполуку, вибрану з нових сполук, розкритих у даному описі, і її фармацевтичні солі вводять з фармацевтичною композицією, що містить Сполуку III. Фармацевтичні композиції, що містять Сполуку III, розкриті в публікації PCT № WO 2010/019239, що включена в даний опис за допомогою посилання. Ілюстративний варіант реалізації показаний в наступній Таблиці:

Таблиця 3

Інгредієнти для ілюстративної таблетки Сполуки III

Склад таблетки	Відсотковий вміст % мас/мас.	Доза (мг)	Партія (г)
Сполука III SDD (80 % мас. Сполуки III, 19,5 % мас. HPMCAS-HG; 0,5 % мас. лаурилсульфатунатрію)	34,09 %	187,5	23,86
Мікрокристалічна целюлоза	30,51 %	167,8	21,36
Лактоза	30,40 %	167,2	21,28
Кроскармелоза натрію	3,000 %	16,50	2,100
Лаурилсульфат натрію(SLS)	0,500 %	2,750	0,3500
Колоїдний діоксид кремнію	0,500 %	2,750	0,3500
Стеарат магнію	1,000 %	5,500	0,7000
Всього	100 %	550	70

Додаткові фармацевтичні композиції, що містять Сполуку III, розкриті в публікації PCT № WO 2013/130669, що включена в даний опис за допомогою посилання. Ілюстративні міні-таблетки (діаметр ~ 2 мм, товщина ~ 2 мм, кожна міні-таблетка масою близько 6,9 мг) формували таким чином, щоб мати близько 50 мг Сполуки III на 26 міні-таблеток і близько 75 мг Сполуки III на 39 міні-таблеток з використанням кількості інгредієнтів, наведених у Таблиці 4, нижче.

Таблиця 4

Інгредієнти для мінітаблеток і активністю 50 мг і 75 мг

Склад таблетки	Відсотковий вміст % мас/мас.	Доза (мг) активність 50 мг	Доза (мг) активність 75 мг	Партія (г)
Сполука III SDD (80 % мас. Сполуки III, 19,5 % мас. HPMCAS-HG; 0,5 % мас. лаурилсульфату натрію)	35	62,5	93,8	1753,4
Маніт	13,5	24,1	36,2	675,2
Лактоза	41	73,2	109,8	2050,2
Сукралоза	2,0	3,6	5,4	100,06
Кроскармеллоза натрію	6,0	10,7	16,1	300,1
Колоїдний діоксид кремнію	1,0	1,8	2,7	50,0
Стеарат магнію	1,5	2,7	4,0	74,19
Всього	100	178,6	268	5003,15

У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції являють собою таблетку. У деяких варіантах здійснення таблетки придатні для перорального застосування.

Ці комбінації корисні для лікування муковісцидозу.

В деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективною кількості щонайменше однієї фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як людина, причому зазначений пацієнт має муковісцидоз і вибраний з пацієнтів з генотипами F508del/мінімальна функція (MF), пацієнтів з генотипами F508del/F508del, пацієнтів з генотипами F508del/воротний механізм і пацієнтів з генотипами F508del/залишкова функція (RF).

У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за F508del, а інша генетична мутація CFTR являє собою будь-яку мутацію, що викликає MB, і очікується, що вона буде та/або відповідає на будь-які комбінації (i) нових сполук, які розкриті в цьому документі, таких як сполука I і (ii) сполука II та/або сполука III, та/або сполука IV генотипів на підставі in vitro та/або клінічних даних.

Пацієнти з генотипом F508del/мінімальна функція визначаються як пацієнти з гетерозиготним F508del-CFTR з іншим алелем CFTR, що містить мутацію, яка, як прогнозують, призведе до білка CFTR з мінімальною функцією і

який не повинен відповідати на сполуку II, сполуку III або комбінацію сполуки II та сполуки III. Ці мутації CFTR були визначені з використанням 3 основних джерел:

- біологічної правдоподібності відповіді мутації (тобто, класу мутації)
- відомостей, що підтверджують клінічну ступінь тяжкості на популяційній основі (за реєстром пацієнтів CFTR2; доступ був отриманий 15 лютого 2016 г.)
- середній вміст хлориду натрію в потовій рідині >86 ммоль/л, і
- поширеність недостатності підшлункової залози (PI) >50 %
- тестування in vitro
- мутації, що призводять до вихідного хлоридного транспорту <10 % CFTR дикого типу, вважалися мінімальною функцією
- мутації, що призводять до хлоридного транспорту <10 % CFTR дикого типу після додавання сполуки II та/або сполуки III, вважалися тими, що не відповідають.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як людина, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR G551D. У деяких варіантах здійснення пацієнт є гомозиготним за генетичною мутацією G551D. У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за генетичною мутацією G551D. У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за генетичною мутацією G551D, має мутацію G551D на одному алелі та будь-яку іншу мутацію, що викликає MB, на іншому алелі. У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за генетичною мутацією G551D на одному алелі, а інша генетична мутація, що викликає MB, на іншому алелі являє собою будь-яку з F508del, G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717-1G->A, 621+1G->T, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, R1162X, G85E, 3120+1G->A, Δ1507, 1898+1G->A, 3659delC, R347P, R560T, R334W, A455E, 2184delA, або 711+1G->T. У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за генетичною мутацією G551D, а інша генетична мутація CFTR являє собою F508del. У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за генетичною мутацією G551D, а інша генетична мутація CFTR являє собою R117H.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR F508del. У деяких варіантах здійснення пацієнт є гомозиготним за генетичною мутацією F508del. У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за генетичною мутацією F508del, причому пацієнт має генетичну мутацію F508del на одному алелі та будь-яку генетичну мутацію, що викликає MB, на іншому алелі. У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за F508del, а інша генетична мутація CFTR являє собою будь-яку мутацію, що викликає MB, включаючи, але не обмежуючись цим, G551D, G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717-1G->A, 621+1G->T, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, R1162X, G85E, 3120+1G->A, Δ1507, 1898+1G->A, 3659delC, R347P, R560T, R334W, A455E, 2184delA, або 711+1G->T. У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за F508del, а інша генетична мутація CFTR являє собою G551D. У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за F508del, а інша генетична мутація CFTR являє собою R117H.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з 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, R117H, 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, та Y913C. В деяких варіантах здійснення пацієнт має щонайменше одну комбіновану мутацію, яка вибрана з: 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, та 621+3A->G.

В деяких варіантах здійснення пацієнт має щонайменше одну комбіновану мутацію, яка вибрана з: 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, MIT, 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, та Y913C.

В деяких варіантах здійснення пацієнт має щонайменше одну комбіновану мутацію, яка вибрана з:

D443Y; G576A; R668C,
F508C; S1251N,
G576A; R668C,
G970R; M470V,
R74W; D1270N,
R74W; V201M, і
R74W; V201M; D1270N.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V і G1069R. У деяких варіантах здійснення це розкриття забезпечує спосіб лікування CFTR, що включає введення сполуки формули (I), (II), (III), (IV), (V) або її фармацевтично прийнятної солі пацієнту, що має мутацію CFTR людини, яка вибрана з G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R і S1251N. У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з E193K, F1052V і G1069R. У деяких варіантах здійснення спосіб забезпечує збільшення хлоридного транспорту в порівнянні з вихідним хлоридним транспортом у пацієнта.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N і D1152H. У деяких варіантах здійснення спосіб забезпечує збільшення хлоридного транспорту вище вихідного рівня хлоридного транспорту у пацієнта.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з 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->, 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 і 621+3A->G. У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G і 3849+10kbC->T. У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з 2789+5G->A і 3272-26A->G.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з 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 і 621+3A->G, і мутацію CFTR людини, яка вибрана з F508del, R117H і G551D.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V і G1069R, і мутацію CFTR людини, яка вибрана з F508del, R117H і G551D. У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим

винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R і S1251N, і мутацію CFTR людини, яка вибрана з F508del, R117H і G551D. У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з E193K, F1052V і G1069R, і мутацію CFTR людини, яка вибрана з F508del, R117H і G551D. У деяких варіантах здійснення спосіб забезпечує збільшення хлоридного транспорту в порівнянні з вихідним хлоридним транспортом у пацієнта.

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 і 621+3A->G. У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G і 3849+10kbC->T. У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з 2789+5G->A і 3272-26A->G.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з 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 і 621+3A->G, і мутацію CFTR людини, яка вибрана з F508del, R117H і G551D, і одну або більше мутацій CFTR людини, які вибрані з F508del, R117H і G551D.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V і G1069R, і одну або більше мутацій CFTR людини, які вибрані з F508del, R117H і G551D. У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R і S1251N, і одну або більше мутацій CFTR людини, які вибрані з F508del, R117H і G551D. У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з E193K, F1052V і G1069R, і одну або більше мутацій CFTR людини, які вибрані з F508del, R117H і G551D. У деяких варіантах здійснення спосіб забезпечує збільшення хлоридного транспорту в порівнянні з вихідним хлоридним транспортом у пацієнта.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N і D1152H, і одну або більше мутацій CFTR людини, які вибрані з F508del, R117H і G551D. У деяких варіантах здійснення спосіб забезпечує збільшення хлоридного транспорту, яке перевищує вихідний хлоридний транспорт у пацієнта.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з 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 і 621+3A->G, і одну або більше мутацій CFTR людини, які вибрані з F508del, R117H і G551D. У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G і 3849+10kbC->T, і одну або більше мутацій CFTR людини, які вибрані з F508del, R117H і G551D. У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як ссавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яка вибрана з 2789+5G->A і 3272-26A->G, і одну або більше мутацій CFTR людини, які вибрані з F508del, R117H і G551D.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним, має одну мутацію, що викликає MB, на одному алелі та іншу мутацію, що викликає MB, на іншому алелі. У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за F508del, а інша генетична мутація CFTR являє собою будь-яку мутацію, що викликає MB, включаючи, але не обмежуючись цим, F508del на одному алелі CFTR і мутацію CFTR на іншому алелі CFTR, яка пов'язана з мінімальною функцією CFTR, залишковою функцією CFTR або дефектом в активності воротного механізму іонного каналу CFTR.

У деяких варіантах здійснення мутацію, що викликає MB, вибирають з таблиці 5A. У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним, має одну мутацію, що викликає MB, на одному алелі CFTR, яка вибрана з мутацій, які зазначені в таблиці на Фіг. 4, і іншу мутацію, що викликає MB, на іншому алелі CFTR вибирають з

мутацій CFTR, які зазначені в таблиці 5А.

Таблиця 5А

Мутації CFTR

Q39X
W57X
E60X
R75X
E92X
Q98X
Y122X
L218X
Q220X
C276X
Q290X
G330X
W401X
Q414X
S434X
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
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
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
A455E
D579G
E831X
S945L
S977F
F1052V
R1070W
F1074L
D1152H
D1270N
R117H
G178R
S549N
S549R
G551D
G551S
G1244E
S1251N
S1255P
G1349D

Таблиця 5В:

Мутації CFTR

Критерії	Мутація				
Мутації з усиченням	S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
	G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X
% PI >50 %	Q39X	G330X	Q552X	W846X	R1162X
та/або SwCl ⁻ >86 ммоль/л	W57X	W401X	R553X	Y849X	S1196X
неповнорозмірний білок	E60X	Q414X	E585X	R851X	W1204X
	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
Сплайсингові мутації	185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
% PI>50 % та/або SwCl ⁻ >86 ммоль/л	296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
	405+1G→A	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C (G970R)	3600+2insT
відсутність мРНК або незріла мРНК	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	
Невеликі (≤3 нуклеотидів) інсерційні/делеційні (ins/del) мутації	182delT	1119delA	1782delA	2732insA	3876delA
	306insA	1138insG	1824delA	2869insG	3878delG
	365-366insT	1154insTC	2043delG	2896insAG	3905insT

Критерії	Мутація				
із зсувом рамки зчитування	394delTT	1161delC	2143delT	2942insT	4016insT
- % PI>50 % та/або SwCl ⁻ >86 ммоль/л	442delA	1213delT	2183AA→G ^a	2957delT	4021dupT
	444delA	1259insA	2184delA	3007delG	4040delA
- скривлений та/або усичений білок	457TAT→G	1288insTA	2184insA	3028delA	4279insA
	541delC	1471delA	2307insA	3171delC	4326delTC
	574delA	1497delGG	2347delG	3659delC	

	663delT 935delA 1078delT	1548delG 1609delCA 1677delTA	2585delT 2594delGT 2711delT	3737delA 3791delC 3821delT	
Великі (>3 нуклеотидів) інсерційні/делеційні (ins/del) мутації із зсувом рамки зчитування - % PI >50 % та/або SwCl ⁻ >86 ммоль/л - скривлений та/або усічений білок	CFTRdele2,3 CFTRdele22,23 124del23bp 852del22 991del5	1461ins4 1924del7 2055del9→A 2105-2117del13insAGAA 2721del11	2991del32 3667ins4 4010del4 4209TGTT→AA		
Мутації класу II, III, IV, які не відповідають на сполуку III окремо або в комбінації зі сполукою II або сполукою IV - % PI >50 % та/або SwCl ⁻ >86 ммоль/л і - які не відповідають in vitro на сполуку III окремо або в комбінації зі сполукою II або сполукою IV	A46D ^b G85E R347P L467P ^b I507del	V520F A559T ^b R560T R560S A561E	Y569D ^b L1065P R1066C L1077P ^b M1101K	N1303K	

Примітка: % PI: відсоток F508del-CFTR гетерозиготних пацієнтів в реєстрі пацієнтів CFTR2 з недостатністю підшлункової залози; SwCl⁻: середній вміст хлориду натрію в потовій рідині F508del-CFTR гетерозиготних пацієнтів в реєстрі пацієнтів CFTR2

^a Також відома як 2183delAA→G.

^b Неопубліковані дані.

У таблицю 5B вище включені деякі ілюстративні мутації з мінімальною функцією CFTR, які виявляються за допомогою затвердженого FDA (Управління з питань харчових продуктів і медикаментів США) генотипування, але не включають вичерпний список.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта з генотипами F508del/MF (F/MF) (гетерозиготний за F508del і мутацією MF, яка, як очікується, не буде відповідати на модулятори CFTR, такі як сполука III); з генотипом F508del/F508del (F/F) (гомозиготний за F508del); та/або з генотипами F508del/воротний механізм (F/G) (гетерозиготний за F508del і мутацією воротного механізму, про які відомо, що вони відповідають на модулятор CFTR (наприклад, відповідають на сполуку III)). У деяких варіантах здійснення пацієнт з генотипами F508del/MF (F/MF) має мутацію MF, яка, як очікується, не буде відповідати на сполуку II, сполуку III, і на сполуку II і сполуку III одночасно. У деяких варіантах здійснення пацієнт з генотипами F508del/MF (F/MF) має будь-яку з мутацій MF у таблиці 5B.

В деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за F508del, а інша генетична мутація CFTR являє собою будь-яку мутацію, що викликає MB, включаючи мутації з усіченням, сплайсингові мутації, невеликі (≤3 нуклеотидів) інсерційні або делеційні (ins/del) мутації із зсувом рамки зчитування; великі (>3 нуклеотидів) інсерційні або делеційні (ins/del) мутації із зсувом рамки зчитування; і мутації класу II, III, IV, які не відповідають на сполуку III окремо або в комбінації зі сполукою II або зі сполукою IV.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за F508del, а інша генетична мутація CFTR являє собою мутацію із усіченням. У деяких конкретних варіантах здійснення мутація з усіченням являє собою мутацію з усіченням, яка зазначена в таблиці 5B.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за F508del, а інша генетична мутація CFTR являє собою сплайсингову мутацію. У деяких конкретних варіантах здійснення сплайсингова мутація являє собою сплайсингову мутацію, яка зазначена в таблиці 5B.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за F508del, а інша генетична мутація CFTR являє собою невелику (≤3 нуклеотидів) інсерційну або делеційну (ins/del) мутацію із зсувом рамки зчитування. У деяких конкретних варіантах здійснення невелика (≤3 нуклеотидів) інсерційна або делеційна (ins/del) мутація із зсувом рамки зчитування являє собою невелику (≤3 нуклеотидів) інсерційну або делеційну (ins/del) мутацію із зсувом рамки зчитування, яка зазначена в таблиці 5B.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за F508del, а інша генетична мутація CFTR являє собою будь-яку мутацію, що викликає MB, яка, як очікується, буде та/або відповідає, на підставі даних in vitro та/або клінічних даних, на будь-яку комбінацію (i) нової сполуки, вибраної з тих, які розкриті в цьому документі, (наприклад, сполуки формули (I), (II), (III), (IV) або (V) і її фармацевтично прийнятні солі, та їх дейтеровані похідні), і (ii) сполуки II та/або сполуки III, та/або сполуки IV.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за F508del, а інша генетична мутація CFTR являє собою будь-яку мутацію, що викликає MB, яка, як очікується, буде та/або відповідає, на підставі даних in vitro та/або клінічних даних, на трикомпонентну комбінацію нової сполуки, вибраної з тих, які розкриті в цьому документі, (наприклад, сполуки формули (I), (II), (III), (IV) або (V) і її фармацевтично прийнятні солі, та їх дейтеровані похідні), і сполуки II, і сполуки III.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за F508del, а інша генетична мутація CFTR являє собою велику (>3 нуклеотидів) інсерційну або делеційну (ins/del) мутацію із зсувом рамки читування. У деяких конкретних варіантах здійснення велика (>3 нуклеотидів) інсерційна або делеційна (ins/del) мутація із зсувом рамки читування являє собою велику (>3 нуклеотидів) інсерційну або делеційну (ins/del) мутацію із зсувом рамки читування, яка зазначена в таблиці 5В.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за F508del, а інша генетична мутація CFTR являє собою мутації класу II, III, IV, які не відповідають на сполуку III окремо або в комбінації зі сполукою II або сполукою IV. У деяких конкретних варіантах здійснення мутації класу II, III, IV, які не відповідають на сполуку III, окремо або в комбінації зі сполукою II або сполукою IV, являють собою мутації класу II, III, IV, які не відповідають на сполуку III окремо або в комбінації зі сполукою II або сполукою IV, які зазначені в таблиці 5В.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за F508del, а інша генетична мутація CFTR являє собою будь-яку мутацію, яка зазначена в таблиці 5В.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за F508del, а інша генетична мутація CFTR являє собою будь-яку мутацію, яка зазначена в таблиці 5А, 5В, і на Фіг. 4.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за F508del, а інша генетична мутація CFTR являє собою будь-яку мутацію, яка зазначена в таблиці 5А. У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за F508del, а інша генетична мутація CFTR являє собою будь-яку мутацію, яка зазначена в таблиці 5В. У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним за F508del, а інша генетична мутація CFTR являє собою будь-яку мутацію, яка зазначена на Фіг. 4.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є гомозиготним за F508del.

У деяких варіантах здійснення пацієнт є гетерозиготним, має одну мутацію, що викликає MB, на одному алелі CFTR, яка вибрана з мутацій, які зазначені в таблиці на Фіг. 4, і іншу мутацію, що викликає MB, на іншому алелі CFTR вибирають з мутацій CFTR, які зазначені в таблиці 5В.

Пацієнти з мутантним генотипом F508del/воротний механізм визначаються як пацієнти з гетерозиготним F508del-CFTR з іншим алелем CFTR, які містять мутацію, що пов'язана з дефектом воротного механізму і клінічно доведена як та, що не відповідає на сполуку III. Приклади таких мутацій включають: G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P і G1349D.

Пацієнти з генотипом F508del/залишкова функція визначаються як пацієнти з гетерозиготним F508del-CFTR з іншим алелем CFTR, які містять мутацію, яка призводить до зниження кількості або функції білка на поверхні клітини, що може привести до часткової активності CFTR. Відомо, що мутації гена CFTR, які призводять до фенотипу залишкової функції, включають у деяких варіантах здійснення мутацію залишкової функції CFTR, яку вибирають з 2789+5G→A, 3849+10kbC→T, 3272-26A→G, 711+3A→G, E56K, P67L, R74W, D110E, D110H, R117C, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, E831X, S945L, S977F, F1052V, R1070W, F1074L, D1152H, D1270N, E193K, і K1060T. У деяких варіантах здійснення мутацію залишкової функції CFTR вибирають з R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, A1067T, E193K, і K1060T. У деяких варіантах здійснення мутацію залишкової функції CFTR вибирають з R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K або A1067T.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі розкритий спосіб лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнта, який включає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції за цим винаходом пацієнту, такому як свавець, причому пацієнт має генетичну мутацію CFTR, яку вибирають з мутацій, які зазначені на Фіг. 4.

У деяких варіантах здійснення композиція, яка розкрита в цьому описі, корисна для лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнтів, які виявляють залишкову активність CFTR на апікальній мембрані респіраторного і нереспіраторного епітелію. Присутність залишкової активності CFTR на поверхні епітелію може бути легко виявлено з використанням способів, відомих в цій галузі техніки, наприклад, стандартних електрофізіологічних, біохімічних або гістохімічних методів. Такі методи ідентифікують активність CFTR з використанням електрофізіологічних методів *in vivo* або *ex vivo*, за допомогою вимірювання концентрації Cl⁻ у поті або слині, або біохімічних, або гістохімічних методів *ex vivo* для вимірювання щільності клітинної поверхні. Використовуючи такі методи, можна легко виявити залишкову активність CFTR у пацієнта, які є гетерозиготними або гомозиготними за множиною різних мутацій, включаючи пацієнтів, які гетерозиготні за найбільш поширеною мутацією, F508del, а також за іншими мутаціями, таким як мутація G551D, або мутація R117H. У деяких варіантах здійснення композиції, які розкриті в цьому описі, корисні для лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнтів, які проявляють незначну або нульову активність залишкового CFTR. У деяких варіантах здійснення композиції, які розкриті в цьому описі, корисні для лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнтів, які проявляють незначну або нульову залишкову активність CFTR в апікальній мембрані респіраторного епітелію.

У деяких варіантах здійснення композиції, які розкриті в цьому документі, корисні для лікування або зменшення ступеня тяжкості муковісцидозу у пацієнтів, які виявляють залишкову активність CFTR, з використанням фармакологічних методів. Такі способи збільшують кількість CFTR, яка присутня на поверхні клітини, тим самим індукуючи раніше відсутність CFTR у пацієнта або збільшуючи існуючий рівень залишкової активності CFTR у пацієнта.

У деяких варіантах здійснення, які розкриті в цьому документі, композиції корисні для лікування або зменшення ступеня тяжкості муковісцидозу у пацієнтів з певними генотипами, які проявляють залишкову активність CFTR.

У деяких варіантах здійснення композиції, які розкриті в цьому документі, корисні для лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування муковісцидозу у пацієнтів з певними клінічними фенотипами, наприклад, з клінічним фенотипом від легкого до середнього ступеня тяжкості, який зазвичай корелює з кількістю залишкової активності CFTR в апікальній мембрані епітелію. Такі фенотипи включають пацієнтів, які виявляють

недостатність підшлункової залози.

У деяких варіантах здійснення композиції, які розкриті в цьому документі, корисні для лікування, зменшення ступеня тяжкості або симптоматичного лікування пацієнтів, у яких діагностована недостатність підшлункової залози, ідіопатичний панкреатит і вроджена двобічна відсутність сім'явиносних протоків або захворювання легенів легкого ступеня тяжкості, причому у пацієнта виявляється залишкова активність CFTR.

У деяких варіантах здійснення це розкриття стосується способу збільшення або індукції активності аніонних каналів *in vitro* або *in vivo*, що включає приведення в контакт каналу з композицією, яка розкрита в цьому документі. У деяких варіантах здійснення аніонний канал являє собою хлоридний канал або бікарбонатний канал. У деяких варіантах здійснення аніонний канал являє собою хлоридний канал.

Точна кількість необхідної фармацевтичної композиції буде варіюватися від суб'єкта до суб'єкта в залежності від виду, віку та загального стану суб'єкта, ступеня тяжкості захворювання, конкретного агента, способу його введення і тому подібного. Сполуки за цим винаходом можуть бути складені у вигляді одиначної дозованої форми для зручності застосування та однорідності дози. Вираз "одиначна дозована форма", який використовується в цьому документі, стосується фізично дискретної одиниці агента, що підходить для пацієнта, який підлягає лікуванню. Слід розуміти, однак, що загальна добова доза сполук та композицій за цим винаходом буде визначатися лікарем за результатами ретельної медичної оцінки. Конкретний ефективний рівень дози для будь-якого конкретного пацієнта або організму буде залежати від багатьох факторів, включаючи розлад, який лікують, та ступінь тяжкості розладу; активність конкретної сполуки, що використовується; конкретну композицію, що використовується; вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать і дієту пацієнта; час введення, спосіб введення та швидкість виведення конкретної сполуки, що використовується; тривалість лікування; лікарські засоби, що використовуються в комбінації або одночасно з конкретною сполукою, що використовується, і подібні фактори, які добре відомі в медицині. Термін "пацієнт", який використовується в цьому документі, означає тварину, таку як ссавець, і ще додатково, таку як людина.

У деяких варіантах реалізації даний винахід також спрямований на способи лікування з використанням ізотопно-мічених сполук вищезазначених сполук, які мають ті ж самі структури, як розкриті в даному документі, за винятком того, що один або більше атомів в них були замінені атомом або атомами, що мають атомну масу або масове число, яке відрізняється від атомної маси або масового числа атома, яке зазвичай зустрічається в природі (ізоотоп мічений). Приклади ізоотопів, комерційно доступних і придатних для розкриття, включають ізотопи гідрогену, вуглецю, нітрогену, кисню, фосфору, фтору і хлору, наприклад, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно.

Ізотопно-мічені сполуки і солі можуть використовуватися в ряді корисних способів. Вони можуть бути придатними для лікарських препаратів та/або різних типів аналізів, таких як аналізи розподілу субстрату в тканині. Наприклад, сполуки мічені тритієм (^3H) та/або вуглець-14 (^{14}C) - мічені особливо корисні для різних типів аналізів, таких як аналізи розподілу субстрату в тканині, завдяки відносно простому одержанню та відмінній детекції. Наприклад, сполуки мічені з дейтерієм (^2H) є терапевтично корисними з потенційними терапевтичними перевагами перед не- ^2H -міченими сполуками. Взагалі, мічені дейтерієм (^2H) сполуки і солі можуть мати більш високу метаболічну стабільність порівняно з тими, які не мічені ізотопами внаслідок описаного нижче кінетичного ізотопного ефекту. Більш висока метаболічна стабільність напруму транслюється безпосередньо в підвищений період напіввиведення *in vivo* або більш низькі дози, що може бути бажаним. Ізотопно-мічені сполуки і солі зазвичай можуть бути отримані шляхом проведення процедур, розкритих у схемах синтезу і відповідного опису, в розділі Приклади і в препаративному розділі даного тексту, замінюючи не мічений ізоотопом реагент на легкодоступний ізоотоп-мічений реагент.

У деяких варіантах реалізації мічені ізоотопом сполуки і солі є міченими дейтерієм (^2H). У деяких конкретних варіантах реалізації мічені ізоотопом сполуки і солі є міченими дейтерієм (^2H), де один або більше атомів гідрогену в них замінені дейтерієм. У хімічних структурах дейтерій представлений як " ^2H " або "D".

Сполуки і солі, мічені дейтерієм (^2H), можуть маніпулювати окислювальним метаболізмом сполуки шляхом первинного кінетичного ізотопного ефекту. Первинний кінетичний ізотопний ефект являє собою зміну швидкості хімічної реакції, що виникає в результаті обміну ізотопних ядер, що в свою чергу обумовлено зміною енергій основного стану, необхідних для утворення ковалентного зв'язку після вказаного ізотопного обміну. Обмін на більш важкий ізоотоп зазвичай призводить до зниження енергії основного стану для хімічного зв'язку і, таким чином, призводить до зниження швидкості лімітуючої розрив зв'язку. Якщо розрив зв'язку відбувається в або поблизу сідлової точки вздовж координати реакції утворення декількох продуктів, коефіцієнти розподілу продуктів можуть бути істотно змінені. Для пояснення: якщо дейтерій приєднаний до атома вуглецю в незмінній позиції, то типовими є різниці швидкості $\text{кМ/кр} = 2-7$. Для подальшого обговорення див. S. L. Harbeson та R. D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417; і T.G. Gant "Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug" J. Med. Chem. 2014, 57, 3595-3611, відповідні частини яких незалежно включені в даний за допомогою посилання.

Концентрація ізоотопу (ів) (наприклад, дейтерію), включеного в ізоотопно-мічені сполуки і сіль даного винаходу, може бути визначена за допомогою фактора ізоотопного збагачення. Термін "фактор ізоотопного збагачення", що використовується в даному описі, означає відношення між ізоотопним вмістом і природним вмістом зазначеного ізоотопу. У деяких варіантах реалізації, якщо замісник у сполуці розкриття позначається дейтерієм, то така сполука має коефіцієнт ізоотопного збагачення для кожного позначеного атома дейтерію, щонайменше, 3500 (52,5 % включення дейтерію у кожному визначеному атомі дейтерію), щонайменше, 4000 (60 % включення дейтерію), щонайменше 4500 (включення дейтерію 67,5 %), щонайменше 5000 (включення 75 % дейтерію), щонайменше 5500 (включення дейтерію 82,5 %), щонайменше 6000 (включення дейтерію 90 %), щонайменше 6333,3 (95 % включення дейтерію), щонайменше, 6466,7 (97 % включення дейтерію), щонайменше 6600 (99 % включення дейтерію) або принаймні 6633,3 (99,5 % включення дейтерію).

При виявленні і розробці терапевтичних агентів фахівець в даній галузі техніки намагається оптимізувати

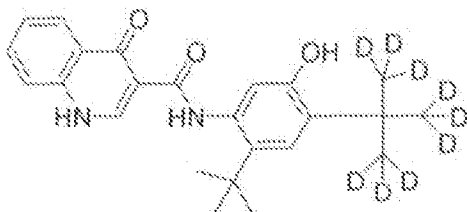
фармакокінетичні параметри при збереженні необхідних *in vitro* властивостей. Може бути доцільним припустити, що багато сполук з незадовільними фармакокінетичними профілями чутливі до окисного метаболізму.

Для звичайного фахівця у даній галузі техніки буде зрозуміло, що дейтерування одного або більше метаболічно лабільних положень сполуки або активного метаболіту може призвести до поліпшення однієї або декількох переважаючих властивостей DMPK при збереженні біологічної активності порівняно з відповідними аналогами гідрогену. Переважająca властивість або властивості ДМПК можуть впливати на вимоги до експозиції, періоду напіввиведення, кліренсу, метаболізму та/або навіть раціону харчових продуктів для оптимальної абсорбції лікарського продукту. Дейтерування може також змінити метаболізм в інших недейтерованих положеннях дейтерованої сполуки.

У деяких варіантах реалізації даний винахід включає дейтеровані похідні нових сполук, розкритих в даному документі, і їх фармацевтично прийнятних солей. Необмежуючі приклади дейтерованих сполук представлені на Фіг. 1.

У деяких варіантах реалізації, Сполука III', як використовується в даному документі, включає дейтеровану сполуку, розкриту в патенті США № 8865902 (який включено в даний документ за допомогою посилання), і СТР-656.

У деяких варіантах реалізації, Сполука III' являє собою:

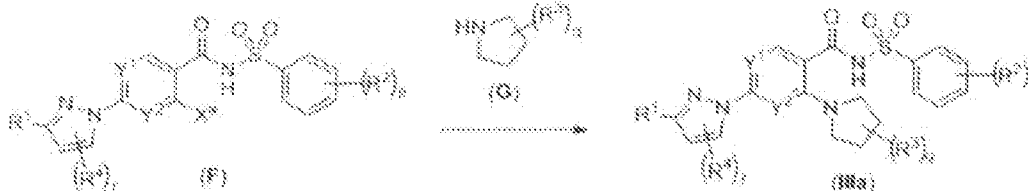


Ілюстративні варіанти реалізації даного винаходу включають в себе: Нові сполуки, розкриті в даному описі (наприклад, сполуки Формули (I)-(V), їх фармацевтично прийнятні солі і дейтеровані похідні будь-якого з вищезазначених, включаючи сполуки на Фіг. 1 і ті, які конкретно зображені в даному описі), можуть бути отримані відповідними способами, відомими в даній галузі техніки. Наприклад, вони можуть бути отримані у відповідності з процедурами, описаними в WO2016/057572 і ілюстративним синтезом, описаним нижче в Прикладах. Наприклад, дейтеровані похідні нових сполук Формул (I)-(V) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути отримані таким же чином, як для сполук Формул (I)-(V) і їх фармацевтично прийнятних солей, використовуючи проміжні сполуки та/або реагенти, де один або більше атомів гідрогену замінені дейтерієм. Наприклад, див. Gant "Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug" J. Med. Chem. 2014, 57, 3595-3611, відповідні частини яких включені в даний документ за допомогою посилання.

У деяких варіантах реалізації сполуки Формул (III), (IV) і (V) і їх фармацевтично прийнятні солі, дейтеровані похідні будь-яких з вищезазначених отримують, як зображено на Схемах 1-2, де змінні кожен і незалежно являють собою такі, як для Формул (I), (II), (III), (IV) або (V), описаних вище і де кожен R^a незалежно вибраний з C₁-C₄ алкільних груп; і кожен X^a незалежно вибраний з F або Cl. Відповідні умова(и), відомі в даній галузі техніки, можуть бути використані для кожної стадії, зображеної на схемах. У деяких варіантах реалізації кожен X^a для Формул B, C, D, F, B-1, C-1, D-1 і F-1 на Схемах 2-4 являє собою незалежно Cl. У деяких варіантах реалізації кожен X^a для Формул D, L, O і P на Схемі 6 являє собою незалежно F.

В деяких варіантах реалізації, як показано на Схемі 1, способи включають взаємодію сполуки Формули (F) або її солі з сполукою Формули (G) або її солі для отримання сполуки Формули (IIIa), її фармацевтично прийнятної солі або дейтерованої похідної будь-якого з вищезазначених.

Схема 1



Можуть бути використані будь-які відповідні умови, такі як умови для нуклеофільної реакції аміна, відомі в даній галузі техніки. В деяких варіантах реалізації реакція, зображена на Схемі 1, виконується у присутності основи, такої як карбонат металу (наприклад, Na₂CO₃ або K₂CO₃).

У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (IIIa), їх фармацевтично прийнятні солі або дейтеровані похідні будь-якої з вищезазначених, де Y² являє собою N і Y¹ являє собою CH у кожній з Формул (F), (G) і (IIIa)), готують способами, що представлені на Схемі 1.

У деяких варіантах реалізації використовують сіль сполуки Формули (G). У деяких варіантах реалізації використовують сіль HCl сполуки Формули (G).

Сполука Формули (F) або її сіль і сполука Формули (G) або її сіль можна отримати будь-яким підходящим способом, відомим в даній галузі техніки, наприклад, описаним у WO2016/57572 і способом, описаним в

ілюстративних синтезах нижче в розділі Приклади.

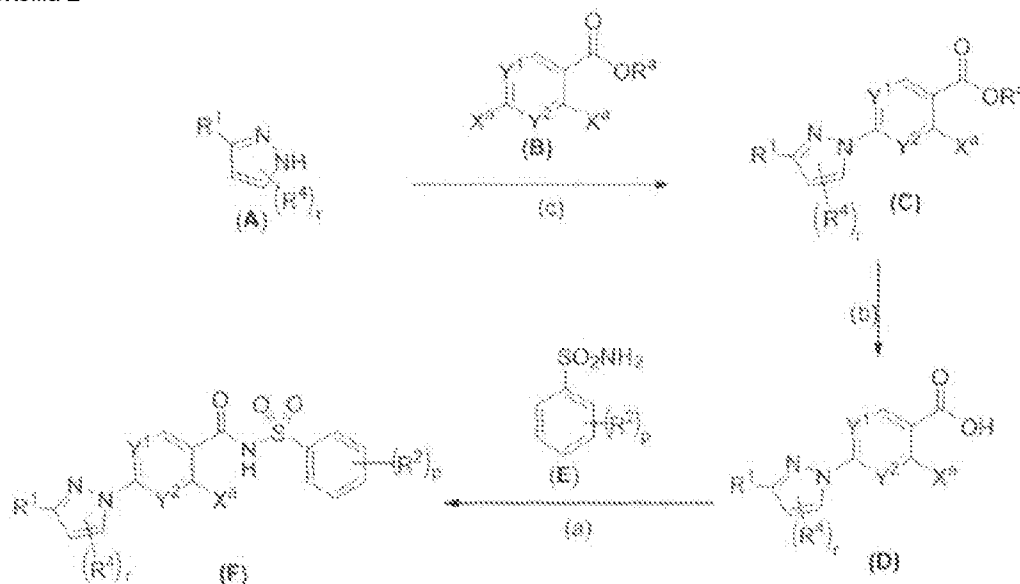
У деяких варіантах реалізації, як показано на Схемі 2, сполука Формули (F), її фармацевтично прийнятна сіль або дейтерована похідна будь-якої з вищезазначених отримують способом, який включає взаємодію сполуки Формули (D) або її солі з сполукою Формули (E) або її сіллю. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (D), її солі або дейтеровані похідні будь-якого з вищезазначених отримують способом, який включає взаємодію сполуки Формули (A) або її солі з сполукою Формули (B) або її сіллю для отримання сполуки Формули (C) або її солі; і гідролізують $-C(O)OR^a$ сполуки Формули (C) для отримання сполуки Формули (D) або її солі. Будь-які відповідні умови, відомі в даній галузі, можуть бути використані для стадій (a), (b) і (c) Схеми 2, приведеної нижче, такі як умови реакції сполучення карбонової кислоти і сульфонамідів або такі як умови для ацилювання сульфонамідів на стадії (a), такі як умови для гідролізу складного ефіру на стадії (b) і такі як умови для нуклеофільної реакції аміну на стадії (c).

У деяких варіантах реалізації стадія (a) Схеми 2 наведеної нижче виконується в присутності основи. У деяких конкретних варіантах реалізації стадію (a) виконують у присутності ненуклеофільної основи. У деяких варіантах реалізації на стадії (a) реакція сполуки Формули (D) або її солі з сполукою Формули (E) або її сіллю включає взаємодію сполуки Формули (D) або її солі з зв'язуючим реагентом, таким як карбонілдіімідазол (CDI), і потім з сполукою Формули (E) або її сіллю у присутності основи, такої як ненуклеофільна основа. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (D) або її сіль реагують з CDI до реакції з сполукою Формули (E) або її сіллю, а потім з сполукою Формули (E) або її сіллю, у присутності основи, такої як DBU (1,8-дізабіцикло(5.4.0)ундец-7-ен).

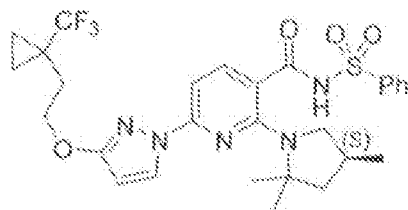
У деяких варіантах реалізації стадія (b) Схеми 2 наведеної нижче виконується у присутності основи. У деяких варіантах реалізації стадію (b) виконують у присутності водної основи, такої як водний гідроксид. У деяких варіантах реалізації стадію (b) виконують у присутності водного гідроксиду металу, такого як водний NaOH.

У деяких варіантах реалізації стадія (c) Схеми 2 наведеної нижче виконується у присутності основи. У деяких варіантах реалізації стадію (c) виконують у присутності карбонату металу (наприклад, Na_2CO_3 або K_2CO_3).

Схема 2

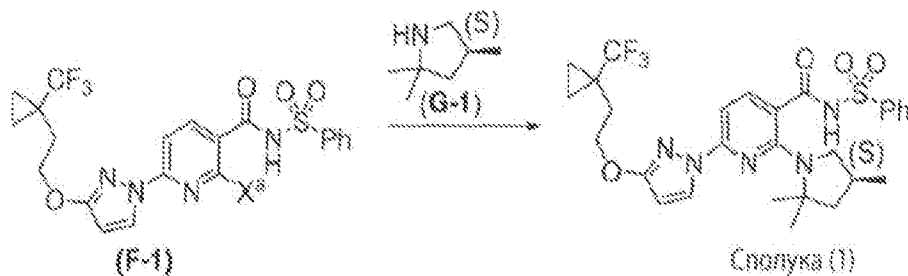


У деяких варіантах реалізації в даному документі описаний спосіб отримання сполуки, що має формулу:



або її фармацевтично прийнятної солі, або дейтерованої похідної будь-якої з вищезазначених. Запропонований спосіб включає приведення в контакт сполуки Формули (F-1) або її солі з сполукою Формули (G-1) або її сіллю, де X^a являє собою F або Cl, як показано на Схемі 3.

Схема 3



Можуть бути використані будь-які відповідні умови, такі як умови для нуклеофільної реакції аміну, відомі в даній галузі техніки. В деяких варіантах реалізації реакція, представлена на Схемі 3, виконується в присутності основи, такої як карбонат металу (наприклад, Na_2CO_3 або K_2CO_3).

У деяких варіантах реалізації використовують сіль сполуки Формули (G-1). У деяких варіантах реалізації використовують HCl сіль сполуки Формули (G-1).

Сполуку Формули (F-1) або її сіль і сполуку Формули (G-1) або її сіль можна отримати будь-яким підходящим способом, відомим в даній галузі техніки, наприклад, описаним у $\text{WO}2016/57572$ та способом, описаним у ілюстративних синтезах, приведених нижче в Прикладах.

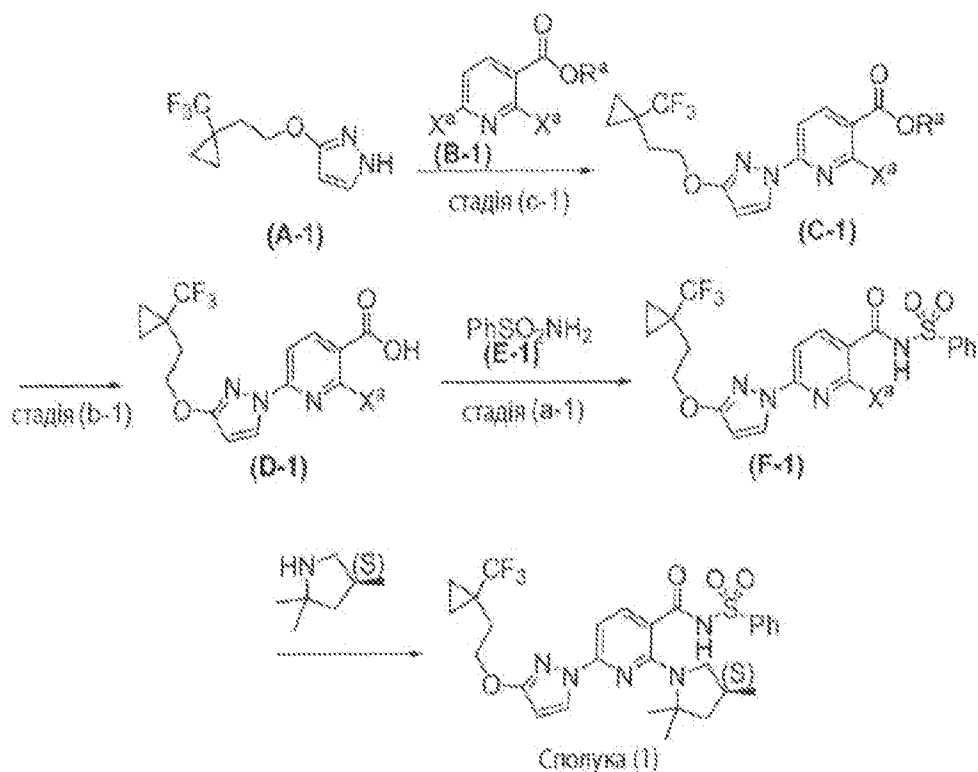
У деяких варіантах реалізації, як показано на Схемі 4, сполука Формули (F-1) або її сіль або дейтерована похідна будь-якої з вищезазначених отримують способом, який включає приведення в контакт сполуки Формули (D-1) або її солі з сполукою Формули (E-1) або її сіллю. У деяких варіантах реалізації сполуки Формули (D-1) або її солі, або їх дейтеровані похідні одержують способом, який включає приведення в контакт сполуки Формули (A-1) або її солі з сполукою Формули (B-1) або її сіллю для отримання сполуки Формули (C-1) або її солі; і гідроліз - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ сполуки Формули (C-1) або її солі для одержання сполуки Формули (D-1) або її солі. Будь-які відповідні умови, відомі в даній галузі техніки, можуть бути використані для стадій (a-1), (b-1) і (c-1) Схеми 4 наведеної нижче, наприклад, для реакції сполучення між карбоною кислотою і сульфонамідом або для реакції ацилювання сульфонаміду на стадії (a-1), а також для гідролізу складного ефіру для стадії (b-1), а також для нуклеофільної реакції аміну для стадії (c-1).

У деяких варіантах реалізації стадію (a-1) Схеми 4 наведеної нижче здійснюють в присутності основи. У деяких варіантах реалізації стадію (a-1) Схеми 4 наведеної нижче здійснюють в присутності ненуклеофільної основи. У деяких варіантах реалізації на стадії (a-1) реакція сполуки Формули (D-1) або її солі з сполукою Формули (E-1) або її сіллю включає приведення в контакт сполуки Формули (D-1) або її солі з зв'язуючим реагентом, таким як карбонілдімідазол (CDI), а потім з сполукою Формули (E-1) або її сіллю в присутності основи, такої як ненуклеофільна основа. У деяких варіантах реалізації (i) сполуку Формули (D-1) або її сіль приводять у контакт з CDI до реакції з сполукою Формули (E-1) або її сіллю, а потім (ii) продукт реакції стадії (i) приводять у контакт з сполукою Формули (E-1) або її сіллю в присутності основи, такої як DBU (1,8-діазабіцикло(5.4.0)ундец-7-ен).

У деяких варіантах реалізації стадію (b-1) наведеної нижче Схеми 4 виконують у присутності основи. У деяких варіантах реалізації стадію (b-1) виконують у присутності водної основи, такої як водний гідроксид. У деяких варіантах реалізації стадію (b-1) виконують у присутності водного гідроксиду металу, такого як водний NaOH .

У деяких варіантах реалізації стадію (c-1) наведеної нижче Схеми 4 виконують у присутності основи. У деяких варіантах реалізації стадію (c-1) виконують у присутності карбонату металу (наприклад, Na_2CO_3 або K_2CO_3).

Схема 4



На Схемі 4 R^a вибраний з C_1 - C_4 алкільних груп; і кожний X^a незалежно вибраний з F або Cl.

У деяких варіантах реалізації способи отримання сполуки Формул (I) і (II), де X являє собою NH або $N(C_1-C_4)$ алкіл), або її фармацевтично прийнятної солі, або дейтерованої похідної, будь-якої з вищезазначених, включає приведення у контакт сполуки Формули (L) або її солі з NR^*3 , де R^* являє собою H або C_1-C_4 алкіл, як показано на Схемах 5 і 6:

Схема 5

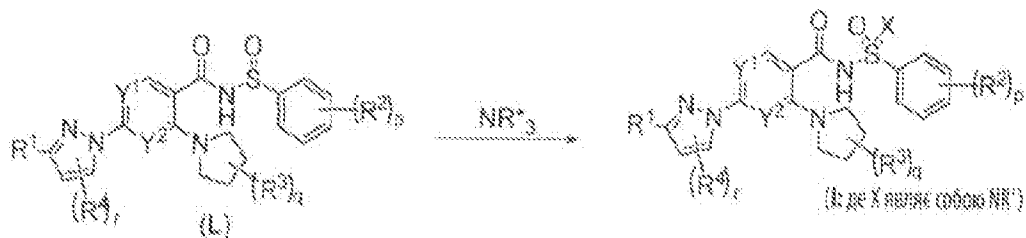
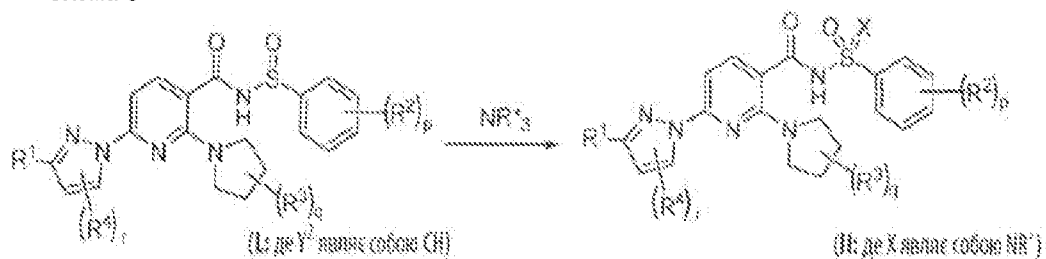


Схема 6



Для реакції сульфоксамінування можна використовувати будь-які придатні умови, відомі в даній галузі техніки, наприклад, умови для електрофільного приєднання із застосуванням амінів. У деяких варіантах реалізації реакцію сульфоксамінування проводять у присутності хлоруючого або окиснювального агента, такого як N-хлорсукцинімід (NCS).

У деяких варіантах реалізації сполука Формули (L) або її сіль отримують способом, що включає окиснення

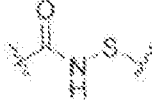
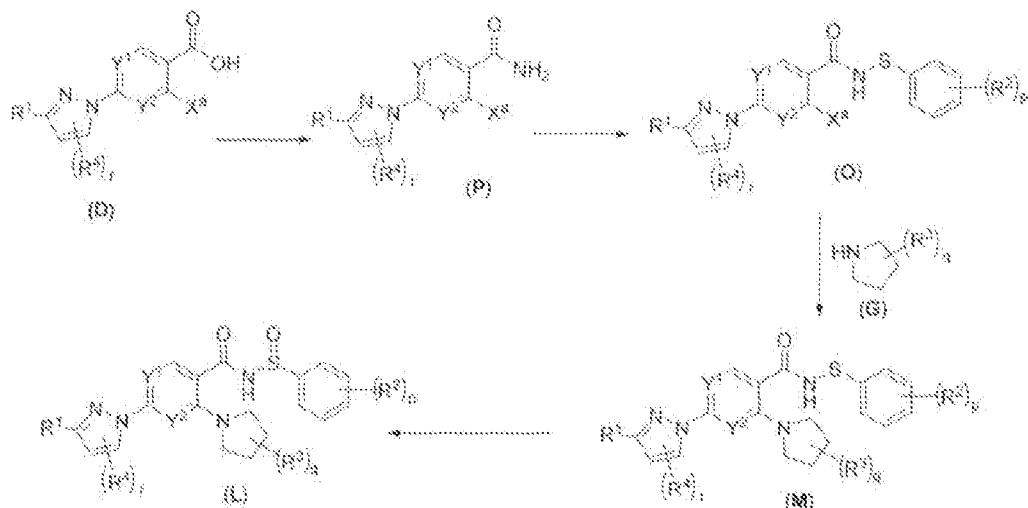
сульфурної одиниці в групі  сполуки Формули (М) або її солі, як показано нижче на Схемі 7:

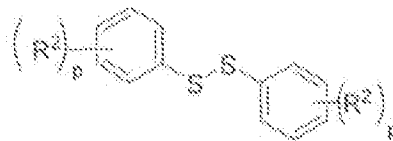
Схема 7



Для реакції окиснення можна використовувати будь-які придатні умови, відомі в даній галузі техніки. У деяких варіантах реалізації окиснення проводять у присутності пероксикарбонової кислоти, такої як мета-хлоропероксibenзойна кислота (m-CPBA).

У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (М) або її солі отримують способом, що включає приведення у контакт сполуку Формули (О) з сполукою Формули (G) або її сіллю. Можна використовувати будь-які придатні умови, відомі в даній галузі техніки.

У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (О) або її солі отримують способом, що включає приведення у

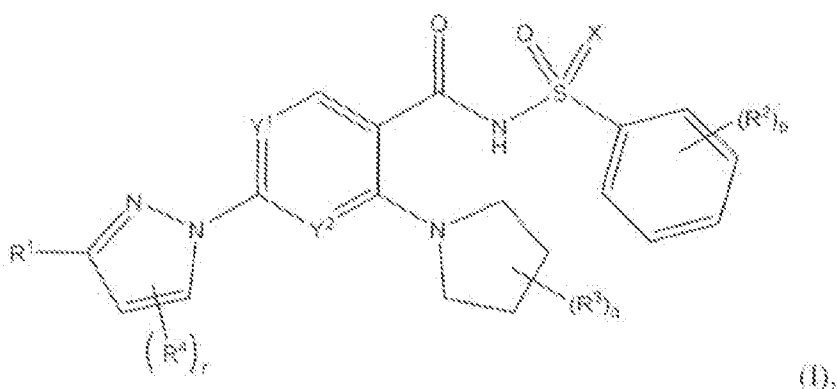


контактсполуку Формули (P) або її солі з фенілдисульфідом Формули (Q):

У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (P) або її солі отримують амідуванням групи -C(O)OH в сполуці Формули (D) або її солі. Можна використовувати будь-які придатні умови, відомі в даній галузі техніки.

Додаткові варіанти реалізації винаходу включають:

1. Сполуку Формули I:



її фармацевтично прийнятну сіль і або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, де:

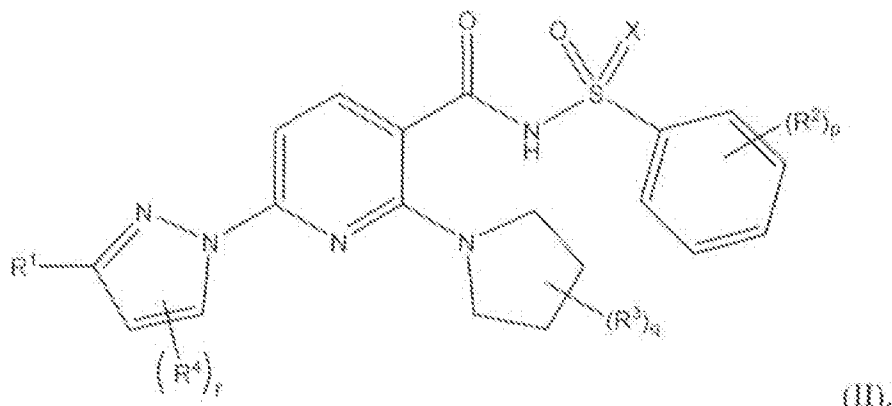
- один з Y¹ і Y² являє собою N, і другий являє собою CH;
- X вибраний з O, NH і N(C₁-C₄ алкільних) груп;
- R¹ вибраний з -(CR₂)_k-O-(CR₂)_m(CR)_n(Кільце A)_{n+1}, груп, де кожне Кільце A незалежно вибрано з C₃-C₁₀ циклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C₁-C₂ алкільних груп, галогенованих C₁-C₂ алкільних груп і галогенів, і

де кожен R незалежно вибраний з H, OH і C₁-C₂ алкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше

галогенами;

- кожен R^2 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, OH, C_1 - C_2 алкокси-груп, галогенів і ціано;
- кожен R^3 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених однією або більше OH групами;
- кожен R^4 незалежно вибраний з галогенів;
- k дорівнює 0 або 1;
- r дорівнює 0 або 1;
- m дорівнює 0, 1, 2 або 3;
- n рівен 0 або 1;
- p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; i
- q дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8.

2. Сполуку Формули II:



її фармацевтично прийнятну сіль і або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, де:

- X вибраний з O, NH і N(C_1 - C_4 алкільних) груп;
- R^1 вибраний з $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n$ (Кільці A) $_{n+1}$ груп,

де кожне Кільце A незалежно вибрано з C_3 - C_{10} циклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогенів, і

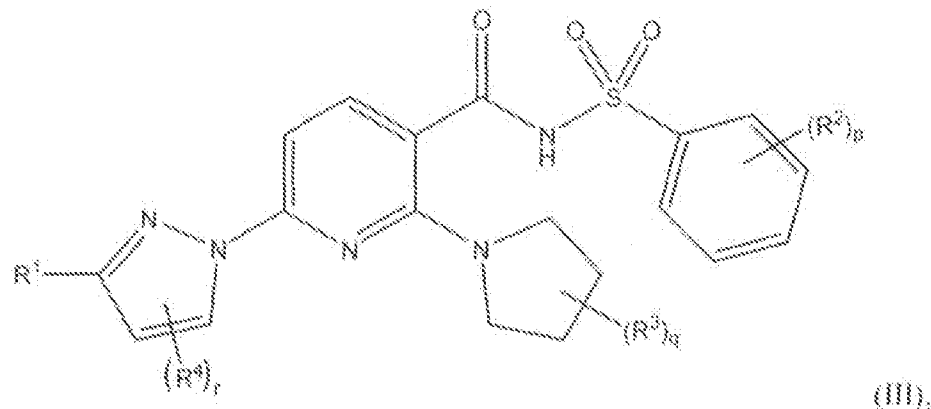
де кожен R незалежно вибраний з H, OH і C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше галогенами;

- кожен R^2 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, OH, C_1 - C_2 алкокси-груп, галогенів і ціано;
- кожен R^3 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених однією або більше OH групами;

- кожен R^4 незалежно вибраний з галогенів;

- k дорівнює 0 або 1;
- r дорівнює 0 або 1;
- m дорівнює 0, 1, 2 або 3;
- n дорівнює 0 або 1;
- p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; i
- q дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8.

3. Сполуку Формули III:



її фармацевтично прийнятну сіль і або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, де:

- R^1 вибраний з $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n$ (Кільці A) $_{n+1}$ груп,

де кожне Кільце А незалежно вибрано з C_3 - C_{10} циклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогенів, і

де кожен R незалежно вибраний з H, OH і C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше галогенами;

- кожен R^2 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, OH, C_1 - C_2 алкокси-груп, галогенів і ціано;

- кожен R^3 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених одією або більше OH групами;

- кожен R^4 незалежно вибраний з галогенів;

- k дорівнює 0 або 1;

- r дорівнює 0 або 1;

- m дорівнює 0, 1, 2 або 3;

- n дорівнює 0 або 1;

- p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і

- q дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8.

4. Сполуку за будь-яким з варіантів реалізації 1-3, її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, яка відрізняється тим, що коли R^2 являє собою ціано, у такому разі зазначений R^2 знаходиться в мета або пара положенні відносно атома сульфуру.

5. Сполуку за будь-яким з варіантів реалізації 1-3, її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, яка відрізняється тим, що:

- кожне Кільце А незалежно вибрано з C_3 - C_{10} циклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогенів, і

- кожен R незалежно вибраний з H, OH;

- кожен R^2 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, OH, C_1 - C_2 алкокси-груп, галогенів;

- R^4 являє собою F;

- k дорівнює 0;

- p дорівнює 0, 1 або 2;

- q дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

- r дорівнює 0; і

причому m і n не дорівнюють 0 одночасно.

6. Сполуку за варіантом реалізації 5, її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, яка відрізняється тим, що:

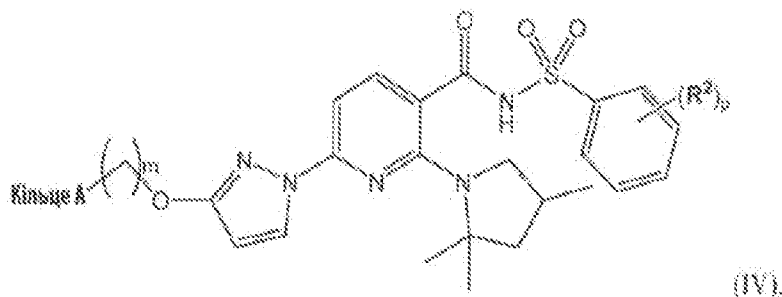
- R^1 вибраний з $-O-(CR_2)_m$ -Кільце А груп,

де Кільце А незалежно вибрано з C_3 - C_{10} циклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогенів, і

- m дорівнює 1 або 2.

7. Сполуку за варіантом реалізації 6, її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, яка відрізняється тим, що кожен R^3 являє собою металну групу, і q дорівнює 3 або 4.

8. Сполуку за варіантом реалізації 7, що має Формулу IV:



її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, де:

- Кільце А незалежно вибрано з C_3 - C_{10} циклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогенів, і

- кожен R^2 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, OH, F, Cl і C_1 - C_2 алкокси-груп;

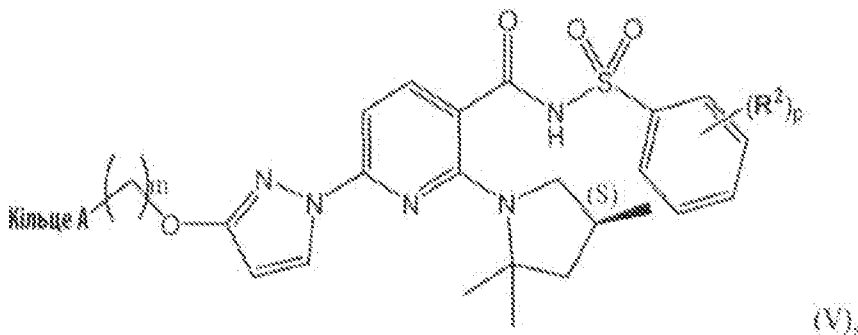
- m дорівнює 1 або 2; і

- p дорівнює 0, 1 або 2.

9. Сполуку за варіантом реалізації 8, яка відрізняється тим, що p дорівнює 0 або 1.

10. Сполуку за варіантом реалізації 8, яка відрізняється тим, що p дорівнює 0.

11. Сполуку за варіантом реалізації 8, що має Формулу V:



її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, де:

- Кільце А незалежно вибрано з C_3 - C_{10} циклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогенів, і

- кожен R^2 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, OH, F, Cl і C_1 - C_2 алкокси-груп;

- m дорівнює 1 або 2; і

- p дорівнює 0, 1 або 2.

12. Сполуку за будь-яким з варіантів реалізації 1-11, її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, яка відрізняється тим, що кожен R^2 незалежно вибраний з CH_3 , OH, F і OCH_3 .

13. Сполуку за варіантом реалізації 12, її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, яка відрізняється тим, що p дорівнює 0 або 1.

14. Сполуку за варіантом реалізації 13, її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, яка відрізняється тим, що p дорівнює 0.

15. Сполуку за варіантом реалізації 11, її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, яка відрізняється тим, що Кільце А являє собою циклопропілну групу, заміщену галогенованою C_1 алкільною групою або галогенованою C_2 алкільною групою.

16. Сполуку за варіантом реалізації 15, її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, яка відрізняється тим, що Кільце А являє собою циклопропілну групу, заміщену групою CF_3 .

17. Сполуку за варіантом реалізації 11, її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, яка відрізняється тим, що m дорівнює 1, Кільце А являє собою циклопропілну групу, заміщену групою CF_3 , p дорівнює 0 або 1, і R^2 , за його наявності, являє собою метильну групу, гідрокси-групу або метокси-групу.

18. Сполуку за варіантом реалізації 11, її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, яка відрізняється тим, що m дорівнює 2, Кільце А являє собою C_3 циклоалкільну групу, заміщену групою CF_3 , p дорівнює 0 або 1, і R^2 , за його наявності, являє собою метильну групу, гідрокси-групу або метокси-групу.

19. Сполуку за варіантом реалізації 17 або 18, її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, яка відрізняється тим, що m дорівнює 2, Кільце А являє собою циклопропілну групу, заміщену групою CF_3 , і p дорівнює 0.

20. Сполуку за варіантом реалізації 11, її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, яка відрізняється тим, що Кільце А вибрано з C_5 біциклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогенів.

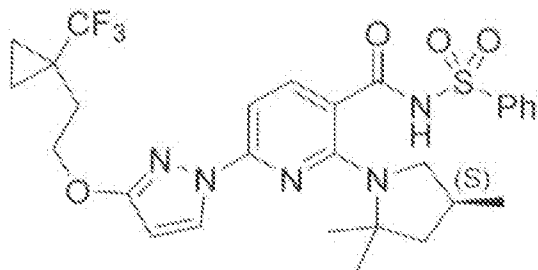
21. Сполуку за варіантом реалізації 20, її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, яка відрізняється тим, що Кільце А являє собою C_5 біциклоалкільну групу, необов'язково заміщену галогеном.

22. Сполуку за варіантом реалізації 11, її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, яка відрізняється тим, що Кільце А вибрано з C_7 біциклоалкільних груп і C_7 трициклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогенів.

23. Сполуку за варіантом реалізації 22, її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, яка відрізняється тим, що Кільце А являє собою незаміщену C_7 трициклоалкільну групу.

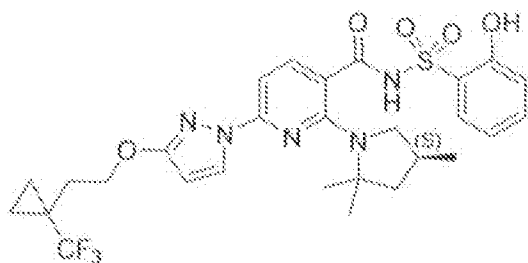
24. Сполуку, що має формулу, вибрану з будь-яких формул, зображених на Фіг. 1, її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених.

25. Сполуку за варіантом реалізації 1, що має наступну формулу:



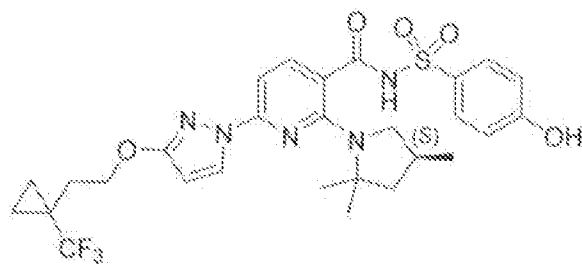
її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених.

26. Сполуку за варіантом реалізації 1, що має наступну формулу:



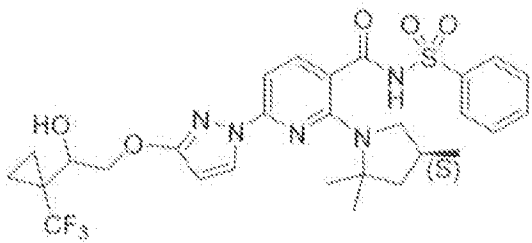
її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених.

27. Сполуку за варіантом реалізації 1, що має наступну формулу:



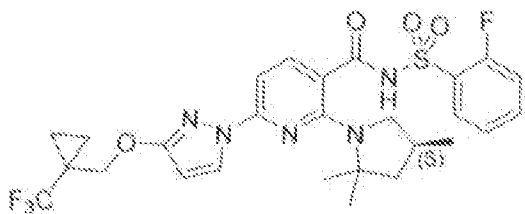
її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених.

28. Сполуку за варіантом реалізації 1, що має наступну формулу:



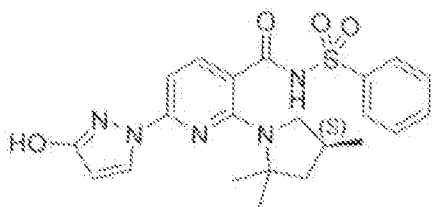
її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених.

29. Сполуку за варіантом реалізації 1, що має наступну формулу:



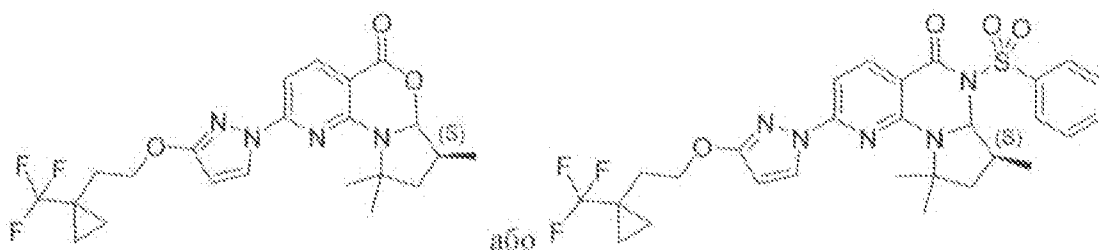
її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених.

30. Сполуку, що має наступну формулу:



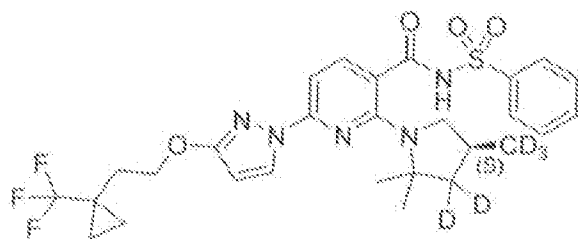
її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених.

31. Сполуку, що має наступну формулу:



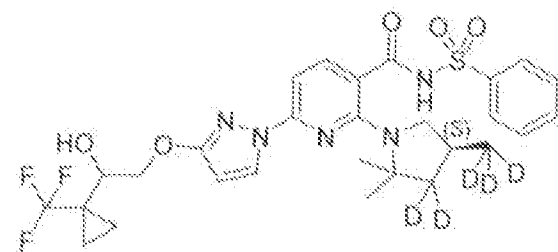
її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених.

32. Сполуку за варіантом реалізації 1, що має наступну формулу:



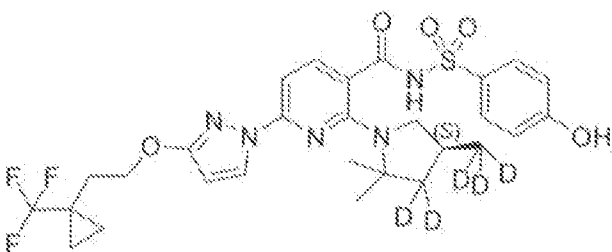
або її фармацевтично прийнятну сіль.

33. Сполуку, що має наступну формулу:



або її фармацевтично прийнятну сіль.

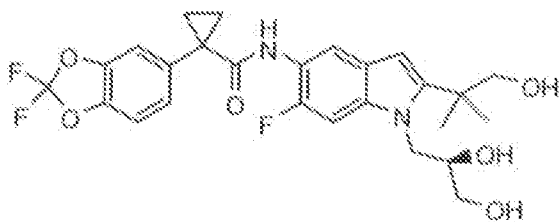
34. Сполуку за варіантом реалізації 1, що має наступну формулу:



або її фармацевтично прийнятну сіль.

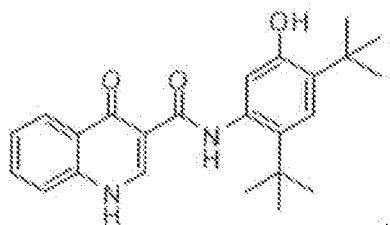
35. Фармацевтичну композицію, що містить, щонайменше, одну сполуку, вибрану з сполук будь-якого з варіантів реалізації 1-34, її фармацевтично прийнятну сіль або дейтеровану похідну будь-якої з вищезазначених, і необов'язково один або більше з:

(a) Сполуки II:



її фармацевтично прийнятної солі або дейтерованої похідної будь-якої з вищезазначених;

(b) Сполуки III:

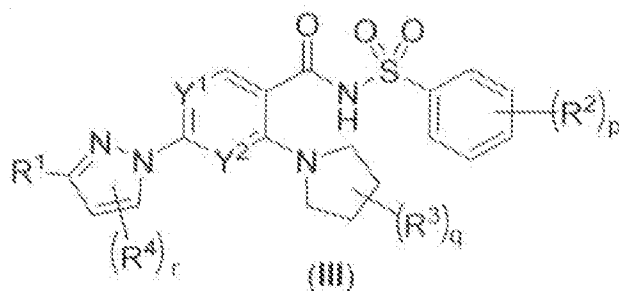


її фармацевтично прийнятної солі або дейтерованої похідної будь-якої з вищезазначених; і

(c) фармацевтично прийнятного носія.

36. Спосіб лікування муковісцидозу, що включає введення пацієнту, який потребує цього, фармацевтичної композиції за варіантом реалізації 35.

37. Спосіб отримання сполуки Формули (IIIa):



її фармацевтично прийнятної солі або дейтерованої похідної будь-якої з вищезазначених, що включає приведення у контакт сполуки Формули (F) або її солі з сполукою Формули (G) або її сіллю з отриманням вищезгаданої сполуки Формули (IIIa) або її фармацевтично прийнятної солі, або дейтерованої похідної будь-якої з вищезазначених:



де в кожній з вищезгаданих формул:

- один з Y¹ і Y² являє собою N, і другий являє собою CH;
- кожен R¹ незалежно вибраний з -(CR₂)_k-O-(CR₂)_m(CR)_n(Кільце A)_{n+1} груп,

де кожне Кільце A незалежно вибране з C₃-C₁₀ циклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C₁-C₂ алкільних груп, галогенованих C₁-C₂ алкільних груп і галогенів, і

де кожен R незалежно вибраний з H, OH і C₁-C₂ алкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше галогенами;

- кожен R² незалежно вибраний з C₁-C₂ алкільних груп, OH, C₁-C₂ алкокси-груп, галогенів і ціано;

- кожен R^3 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених однією або більше ОН групами;

- кожен R^4 незалежно вибраний з галогенів;

- X^a вибраний з F або Cl;

- кожен k незалежно дорівнює 0 або 1;

- кожен g незалежно дорівнює 0 або 1;

- кожен m незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3;

- кожен n незалежно дорівнює 0 або 1;

- кожен p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; i

- кожен q незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8.

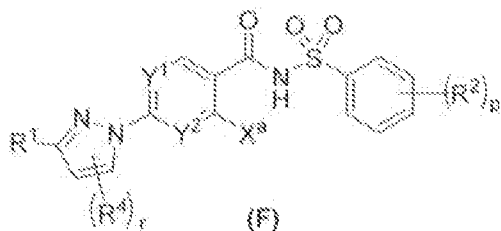
38. Спосіб за варіантом реалізації 37, який відрізняється тим, що кожен Y^2 незалежно являє собою N; і кожен Y^1 незалежно являє собою CH.

39. Спосіб за варіантом реалізації 37 або 38, який відрізняється тим, що вищезгадане приведення у контакт сполуки Формули (F) або її солі з сполукою Формули (G) або її сіллю виконується в присутності основи.

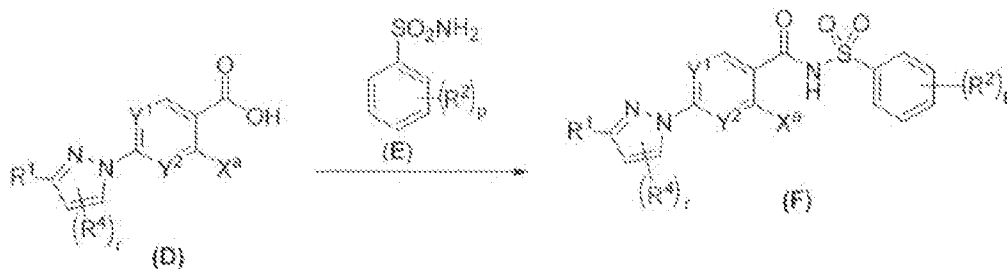
40. Спосіб за будь-яким з варіантів реалізації 37-39, який відрізняється тим, що використовують сіль сполуки Формули (G).

41. Спосіб за варіантом реалізації 40, який відрізняється тим, що вищезгадана сіль сполуки Формули (G) являє собою HCl сіль сполуки Формули (G).

42. Спосіб отримання сполуки Формули (F) або її солі:



або дейтерованої похідної будь-якої з вищезазначених, що включає приведення у контакт сполуки Формули (D) або її солі з сполукою Формули (E) або її сіллю з отриманням сполуки Формули (F) або її солі:



де в кожній з вищезгаданих формул:

- один з Y^1 і Y^2 незалежно являє собою N, і другий незалежно являє собою CH;

- кожен R^1 незалежно вибраний з $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n$ (Кільце A) $_{n+1}$ груп,

де кожне Кільце A незалежно вибрано з C_3 - C_{10} циклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогенів, і

де кожен R незалежно вибраний з H, ОН і C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше галогенами;

- кожен R^2 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, ОН, C_1 - C_2 алкокси-груп, галогенів і ціано;

- кожен R^3 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених однією або більше ОН групами;

- кожен R^4 незалежно вибраний з галогенів;

- X^a вибраний з F або Cl;

- кожен k незалежно дорівнює 0 або 1;

- кожен g незалежно дорівнює 0 або 1;

- кожен m незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3;

- кожен n незалежно дорівнює 0 або 1;

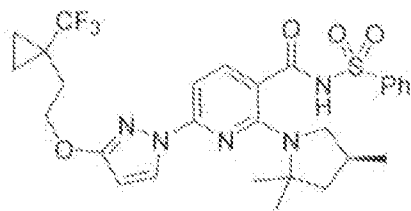
- кожен p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; и

- кожен q незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8.

43. Спосіб за варіантом реалізації 42, який відрізняється тим, що кожен Y^2 незалежно являє собою N; і кожен Y^1 незалежно являє собою CH.

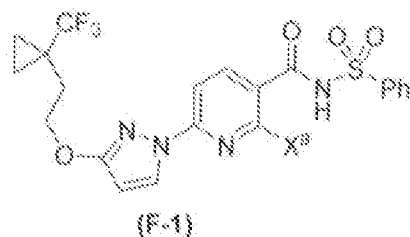
44. Спосіб за варіантом реалізації 42 або 43, який відрізняється тим, що вищезгадане приведення у контакт сполуки Формули (D) або її солі з сполукою Формули (E) або її сіллю виконується в присутності основи.

46. Спосіб отримання сполуки наступної формули:



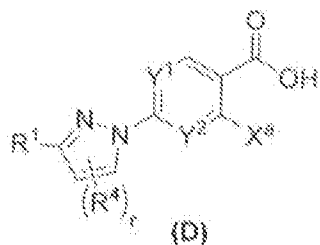


50. Спосіб отримання сполуки Формули (F-1) або її солі:



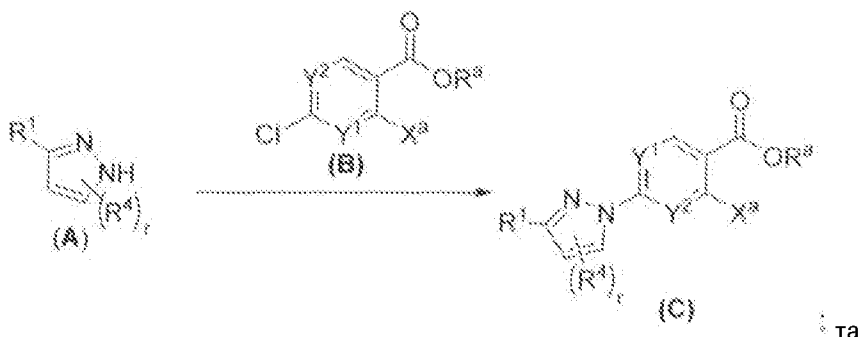
52. Спосіб за варіантом реалізації 50, який відрізняється тим, що вищезазначена взаємодія сполуки Формули (D-1) або її солі з сполукою Формули (E-1) або її сіллю включає приведення у контакт сполуки Формули (D-1) зі зв'язуючим реагентом, і потім з сполукою Формули (E-1) в присутності основи.

53. Спосіб отримання сполуки Формули (D) або її солі:



або дейтерованої похідної будь-якої з вищезазначених, що включає:

(i) приведення у контакт сполуки Формули (A) або її солі з сполукою Формули (B) або її сіллю з отриманням сполуки Формули (C) або її солі:



(ii) гідроліз групи $-C(O)OR^a$ у сполуці Формули (C) з отриманням сполуки Формули (D) або її солі, причому в кожній вищезазначеній формулі:

- один з Y^1 і Y^2 незалежно являє собою N, і другий незалежно являє собою CH;
- кожен R^1 незалежно вибраний з $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n$ (Кільце A) $_{n+1}$ груп, де кожне Кільце A незалежно вибрано з C_3 - C_{10} циклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогенів, і
- де кожен R незалежно вибраний з H, OH і C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше галогенами;
- кожен R^2 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, OH, C_1 - C_2 алкокси-груп, галогенів і ціано;
- кожен R^3 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених однією або більше OH групами;
- кожен R^4 незалежно вибраний з галогенів;
- кожен R^a незалежно вибраний з C_1 - C_4 алкіла;
- кожен X^a незалежно вибраний з F або Cl;
- кожен k незалежно дорівнює 0 або 1;
- кожен l незалежно дорівнює 0 або 1;
- кожен m незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3;
- кожен n незалежно дорівнює 0 або 1;
- кожен p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і
- кожен q незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8.

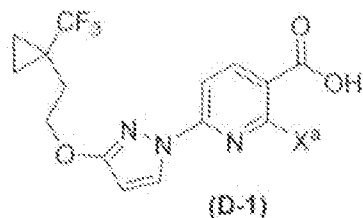
54. Спосіб за варіантом реалізації 53, який відрізняється тим, що кожен Y^2 незалежно являє собою N; і кожен Y^1 незалежно являє собою CH.

55. Спосіб за варіантом реалізації 53 або 54, який відрізняється тим, що гідроліз групи $-C(O)OR^a$ виконується в присутності основи.

56. Спосіб за будь-яким з варіантів реалізації 53-55, який відрізняється тим, що вищезазначене приведення у контакт сполуки Формули (A) або її солі з сполукою Формули (B) або її сіллю виконується в присутності основи.

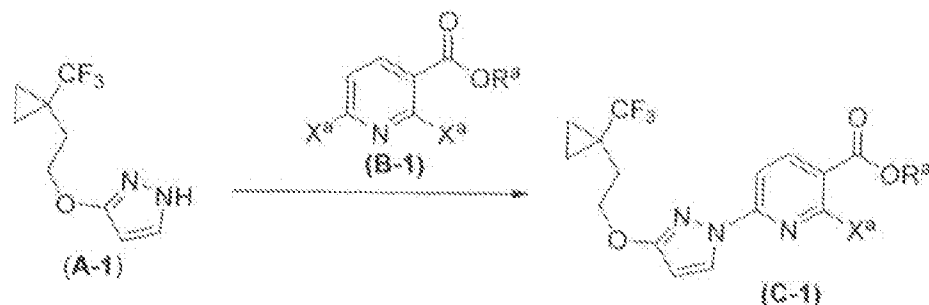
57. Спосіб за будь-яким з варіантів реалізації 53-56, який відрізняється тим, що R^d являє собою етил або трет-бутил.

58. Спосіб отримання сполуки Формули (D-1) або її солі:



або дейтерованої похідної будь-якої з вищезазначених, що включає:

(i) приведення у контакт сполуки Формули (A-1) або її солі з сполукою Формули (B-1) або її сіллю з отриманням сполуки Формули (C-1) або її солі:



и

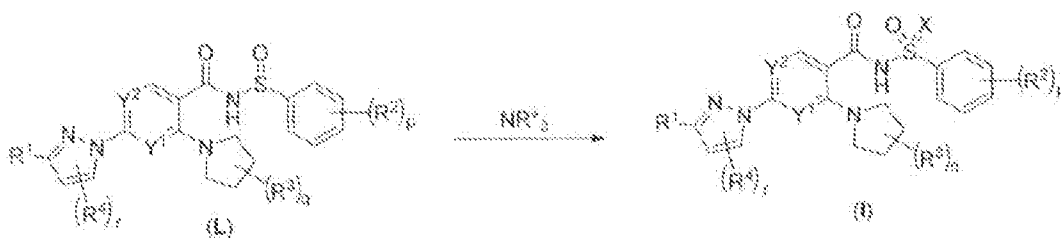
(ii) гідроліз групи $-C(O)OR^a$ у сполуці Формули (C-1) з отриманням сполуки Формули (D-1) або її солі, причому кожен R^a незалежно вибраний з C_1 - C_4 алкіла; і кожен X^a незалежно вибраний з F або Cl.

59. Спосіб за варіантом реалізації 58, який відрізняється тим, що гідроліз групи $-C(O)OR^a$ виконується в присутності основи.

60. Спосіб за варіантом реалізації 58 або 59, який відрізняється тим, що вищезазначене приведення у контакт сполуки Формули (A-1) або її солі з сполукою Формули (B-1) або її сіллю виконується в присутності основи.

61. Спосіб за будь-яким з варіантів реалізації 58-60, який відрізняється тим, що R^a являє собою етил або трет-бутил.

62. Спосіб отримання сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, або дейтерованої похідної будь-якої з вищезазначених, що включає приведення у контакт сполуки Формули (L) або її солі з NR^2_3 :



де в кожній з вищезазначених формул:

- X являє собою NH або $N(C_1-C_4 \text{ алкіл})$;
- один з Y^1 і Y^2 незалежно являє собою N, і другий незалежно являє собою CH;
- кожен R^1 незалежно вибраний 3- $(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n$ (Кільце A) $_{n+1}$ груп,

де кожне Кільце A незалежно вибране з C_3 - C_{10} циклоалкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, галогенованих C_1 - C_2 алкільних груп і галогенів, і

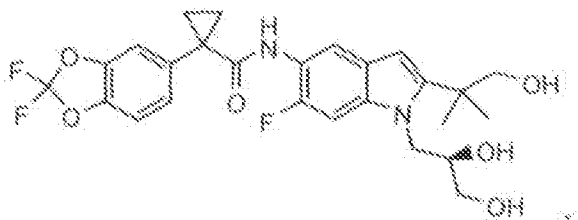
де кожен R незалежно вибраний з H, OH і C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених одним або більше галогенами;

- кожен R^2 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, OH, C_1 - C_2 алкокси-груп, галогенів і ціано;
- кожен R^3 незалежно вибраний з C_1 - C_2 алкільних груп, необов'язково заміщених однією або більше OH групами;
- кожен R^4 незалежно вибраний з галогенів;
- R^* являє собою H або C_1 - C_4 алкіл.
- X^a вибраний з F або Cl;
- кожен k незалежно дорівнює 0 або 1;
- кожен r незалежно дорівнює 0 або 1;
- кожен m незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3;
- кожен n незалежно дорівнює 0 або 1;
- кожен p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і

- кожен q незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8.

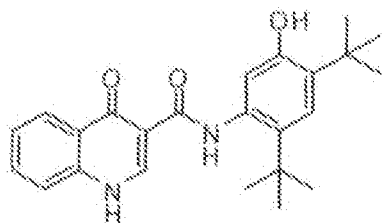
63. Застосування принаймні однієї сполуки, вибраної з сполук будь-якого з варіантів реалізації 1-34, її фармацевтично прийнятної солі або дейтерованої похідної будь-якої з вищезазначених, і необов'язково одного або більше з:

(a) Сполуки II:



її фармацевтично прийнятної солі або дейтерованої похідної будь-якої з вищезазначених, і

(b) Сполуки III:



її фармацевтично прийнятної солі або дейтерованої похідної будь-якої з вищезазначених;
для лікування муковісцидозу.

Способи отримання сполук

Загальні експериментальні способи

Реагенти і вихідні матеріали отримували з комерційних джерел, якщо не вказано інше і використовували без очищення. Протонні і вуглецеві спектри ЯМР записували або на спектрометрі Bruker Biospin DRX 400 МГц FTNMR, що працює на резонансній частоті ^1H і ^{13}C відповідно 400 і 100 МГц, або на спектрометрі ЯМР 300 МГц. Одновимірні протонні та вуглецеві спектри записували з використанням датчика широкосмугового спостереження (BBFO) при обертанні зразка з частотою 20 Гц при цифровому дозволі 0,1834 і 0,9083 Гц/Pt відповідно. Всі протонні та вуглецеві спектри записували з контролем температури при 30 °C з використанням стандартних, раніше опублікованих імпульсних послідовностей і рутинних параметрів обробки. Кінцеву чистоту сполук визначали за допомогою СВЕРХ з оберненою фазою, використовуючи колонку Acqity UPLC BEH C_{18} (50×2,1 мм, частинки 1,7 мкм), виготовлену компанією Waters (номер виробу: 186002350), і використовуючи подвійне хроматографування з градієнтом 1-99 % рухомої фази В за 3,0 хвилини. Мобільна фаза А=H₂O (0,05 % CF₃CO₂H). Мобільна фаза В=CH₃CN (0,035 % CF₃CO₂H). Швидкість потоку = 1,2 мл/хв, об'єм введеної проби = 1,5 мкл, температура колонки = 60 °C. Кінцеву чистоту обчислювали шляхом усереднення площі під кривою (AUC) двох УФ-ліній (220 нм, 254 нм). Мас-спектри низької роздільної здатності записували в форматі частинок [M+H]⁺, отримані з використанням одного квадрупольного мас-спектрометра, оснащеного джерелом електроспрей іонізації (ESI), здатного досягати точності маси 0,1 Да і мінімальну роздільну здатність 1000 (без одиниць дозволу) по всьому діапазону виявлення. Оптичну чистоту метил (2S)-2,4-диметил-4-нітро-пентаноату визначали за допомогою аналізу хіральної газової хроматографії (ГХ) на приладі Agilent 7890A/MSD 5975C, використовуючи колонку Restek Rt-βDEXcst (30 м x 0,25 мм x 0,25 мкм_{df}) зі швидкістю потоку 2,0 мл/хв (газ-носіє H₂), при температурі вводу проби 220 °C і температурі печі 120 °C, за 15 хвилин.

Приклад 1: Приготування висушеної розпиленням дисперсії (SDD) Сполуки 1

Висушену розпиленням дисперсію Сполуки 1 отримували за допомогою мініатюрної розпилювальної сушарки Buchi B290. HPMCAS-HG (6,0 г) розчиняли в 200 мл суміші MeOH (метанолу)/ДХМ (дихлорометану) (1/1) і додавали Сполуку 1 (6,0 г), і перемішували протягом 30 хвилин з отриманням прозорого розчину. Отриманий розчин сушили розпиленням за наступних умов з отриманням 50 % Сполуки 1/50 % HPMCAS-HG висушеної розпиленням дисперсії (вихід: 80 %, вміст твердої речовини: 6 %).

	Умови
Температура на вході (°C)	77
Температура на виході (°C)	39
Тиск нітрогену (фунт/кв.дюйм) (кПа)	95
Аспіратор (%)	100
Насос (%)	30
Ротаметр (мм)	60
Тиск на фільтрі (мбар)	-50

Температура конденсатора (°C)	-10
-------------------------------	-----

Порошкова рентгенівська дифракція

Вимірювання порошкової рентгенівської дифракції проводили на дифрактометрі X-pert Pro виробництва компанії PANalytical при кімнатній температурі з використанням мідного випромінювання (1,54060 Å). Система колімації падаючого пучка складалася змінної щілини розбіжності для забезпечення постійної довжини опромінення зразка і сторони дифрагованого променя; використовували швидкодійний лінійний твердотільний детектор з активною довжиною 2,12 градуса 2 тета, виміряною в режимі сканування. Порошкоподібний зразок ущільнювали на зазубрений ділянці кремнієвого утримувача зразків з нульовим фоном і здійснювали обертання для поліпшення статистики. Симетричне сканування вимірювали при 4-40 градусах 2 тета з кроком 0,017 градусів і часом кроку сканування 15,5 с.

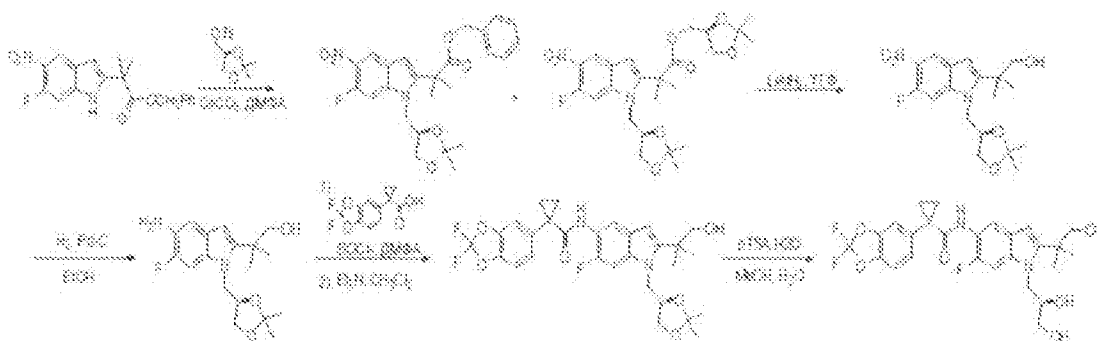
На Фіг. 2 представлений спектр ПРД SDD 50 % Сполуки 1 в HPMCAS-HG, і показано, що Сполука 1 являє собою аморфну в SDD.

Модульована диференціальна скануюча калориметрія (МДСК)

МДСК використовували для визначення температури склування аморфної речовини. МДСК проводили на диференціальному скануючому калориметрі TA Discovery DSC (TA Instruments, New Castle, DE). Прилад калібрували, використовуючи індій. Зразки масою близько 1-3 мг зважували в герметичних тиглях, які закривали кришками з одним отвором. Зразок для МДСК сканували від -20 °C до 210 °C зі швидкістю нагрівання 2 °C/хв. +/- 1 °C модулювання за 1 хвилину. Дані записували і аналізували за допомогою програмного забезпечення компанії TA Instruments Trios (TA Instruments, New Castle, DE).

На Фіг. 3 представлений МДСК спектр SDD 50 % Сполуки 1 в HPMCAS-HG, і показано, що SDD має температуру початку при близько 75,6 °C, температуру середини при близько 82,7 °C і температуру закінчення при близько 89,7 °C.

Приклад 2: Синтез сполуки II. (R)-1-(2,2-Дифлуоробензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-(2,3-дигідроксипропіл)-6-флуор-2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід



Стадія 1: (R)-Бензил-2-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-флуор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноат та ((S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил 2-(1-(((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-флуор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноат

Карбонат цезію (8,23 г, 25,3 ммоль) додавали до суміші бензил-2-(6-флуор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноату (3,0 г, 8,4 ммоль) та (S)-2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил 4-метилбензенсульфонату (7,23 г, 25,3 ммоль) в ДМФА (N,N-диметилформамід) (17 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 46 годин в атмосфері нітрогену. Потім суміш розділяли між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані етілацетатні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт, в'язку коричневу маслянисту речовину, яка містила обидва продукти, зазначених вище, безпосередньо використовували в наступній стадії без додаткового очищення. (R)-Бензил-2-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-флуор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноат, ІЕР-МС m/z розр. 470,2, знайдено 471,5 (M+1)⁺. Час утримування 2,20 хвилини. ((S)-2,2-Диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил 2-(1-(((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-флуор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропаноат, ІЕР-МС m/z розр. 494,5, знайдено 495,7 (M+1)⁺. Час утримування 2,01 хвилини.

Стадія 2: (R)-2-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-флуор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол

Неочищену реакційну суміш, отриману на стадії (A), розчиняли в ТГФ (тетрагідрофуран) (42 мл) і охолоджували на бані з крижаною водою. По краплях додавали LiAlH₄ (16,8 мл 1 М розчину, 16,8 ммоль). Після завершення додавання суміш перемішували ще 5 хвилин. Реакцію гасили додаванням води (1 мл), 15 % розчину NaOH (1 мл) і потім води (3 мл). Суміш фільтрували через целіт і промивали тверду речовину ТГФ та етилацетатом. Фільтрат концентрували і очищали колонковою хроматографією (30-60 % суміш етилацетату та гексанів) з отриманням (R)-2-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-флуор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-олу у вигляді коричневої маслянистої речовини (2,68 г, 87 % за 2 стадії). ІЕР-МС m/z розр. 366,4, знайдено 367,3 (M+1)⁺. Час утримування 1,68 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,34 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=13,4 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,94 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,64-4,60 (м, 1H), 4,52-4,42 (м, 2H), 4,16-4,14 (м, 1H), 3,76-3,74 (м, 1H), 3,63-3,53 (м, 2H), 1,42 (с, 3H), 1,38-1,36 (м, 6H) та 1,19 (с, 3H) ч.м. (ДМСО - диметилсульфоксид).

Стадія 3: (R)-2-(5-аміно-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-флуор-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол

(R)-2-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-флуор-5-нітро-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-ол (2,5 г, 6,82 ммоль) розчиняли в етанолі (70 мл) та продували реакційну суміш N₂. Потім додавали Pd-C (250 мг, 5 %

мас). Реакційну суміш знову продували нітрогеном і потім перемішували в атмосфері H_2 (атм.). Через 2,5 години, за даними РХМС, спостерігали лише часткове перетворення в продукт. Реакційну суміш фільтрували через целіт і концентрували. Залишок повторно піддавали умовам, описаним вище. Через 2 години РХМС показала повне перетворення в продукт. Реакційну суміш фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували з отриманням продукту (1,82 г, 79 %). ІЕР-МС m/z розр. 336,2, знайдено 337,5 ($M+1$)⁺. Час утримування 0,86 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,17 (д, $J=12,6$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,79-4,76 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,37-4,31 (м, 3H), 4,06 (дд, $J=6,1, 8,3$ Гц, 1H), 3,70-3,67 (м, 1H), 3,55-3,52 (м, 2H), 1,41 (с, 3H), 1,32 (с, 6H) та 1,21 (с, 3H) ч.м.

Стадія 4: (R)-1-(2,2-дифлуоробензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-флуор-2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

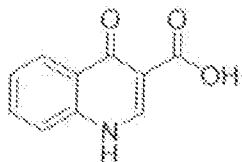
ДМФА (3 краплі) додавали до перемішуваної суміші 1-(2,2-дифлуоробензо[d][1,3]діоксол-5-іл)циклопропанкарбонової кислоти (1,87 г, 7,7 ммоль) і тіонілхлориду (1,30 мл, 17,9 ммоль). Через 1 годину отримували прозорий розчин. Розчин концентрували під вакуумом і потім додавали толуол (3 мл), і знову концентрували суміш. Стадію з толуолом повторювали ще раз і поміщали залишок під високий вакуум на 10 хвилин. Потім хлорангідрид кислоти розчиняли в дихлорметані (10 мл) і додавали до суміші (R)-2-(5-аміно-1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-флуор-1H-індол-2-іл)-2-метилпропан-1-олу (1,8 г, 5,4 ммоль) та триетиламіну (2,24 мл, 16,1 ммоль) в дихлорметані (45 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш промивали 1 н. розчином HCl, насиченим розчином $NaHCO_3$ і насиченим сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$ і концентрували з отриманням продукту (3 г, 100 %). ІЕР-МС m/z розр. 560,6, знайдено 561,7 ($M+1$)⁺. Час утримування 2,05 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,31 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,42-7,40 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 3H), 6,24 (с, 1H), 4,51-4,48 (м, 1H), 4,39-4,34 (м, 2H), 4,08 (дд, $J=6,0, 8,3$ Гц, 1H), 3,69 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,58-3,51 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H), 1,39 (с, 3H), 1,34-1,33 (м, 6H), 1,18 (с, 3H) та 1,14-1,12 (м, 2H) ч.м.

Стадія 5: (R)-1-(2,2-дифлуоробензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-(2,3-дигідроксипропіл)-6-флуор-2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід

(R)-1-(2,2-дифлуоробензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-N-(1-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6-флуор-2-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-1H-індол-5-іл)циклопропанкарбоксамід (3,0 г, 5,4 ммоль) розчиняли в метанолі (52 мл). Додавали воду (5,2 мл), потім $p-TsOH \cdot H_2O$ (гідрат p -толуенсульфонової кислоти) (204 мг, 1,1 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 45 хвилин. Розчин концентрували і потім розділяли між етилацетатом і насиченим розчином $NaHCO_3$. Етилацетатний шар сушили над $MgSO_4$ і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (50-100 % суміш етилацетату і гексанів) з отриманням продукту (1,3 г, 47 %, е.н. >98 % за СФХ). ІЕР-МС m/z розр. 520,5, знайдено 521,7 ($M+1$)⁺. Час утримування 1,69 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,31 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,33-7,30 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 5,01 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,90 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,75 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,40 (дд, $J=2,6, 15,1$ Гц, 1H), 4,10 (дд, $J=8,7, 15,1$ Гц, 1H), 3,90 (с, 1H), 3,65-3,54 (м, 2H), 3,48-3,33 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H), 1,35 (с, 3H), 1,32 (с, 3H) та 1,14-1,11 (м, 2H) ч.м.

Приклад 3: Синтез сполуки III: N-(2,4-ди-трет-бутил-5-гідроксифеніл)-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксаміду

Частина А: Синтез 4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти



Стадія 1: Діетиловий естер 2-феніламінометиленмалонової кислоти

Суміш аніліну (25,6 г, 0,275 моль) та діетил-2-(етоксиметил)малонату (62,4 г, 0,288 моль) нагрівали при 140-150 °C протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і сушили при зниженому тиску з одержанням діетилового естеру 2-феніламінометиленмалонової кислоти у вигляді твердої речовини, яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення. ¹H ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 11,00 (д, 1H), 8,54 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 7,36-7,39 (м, 2H), 7,13-7,17 (м, 3H), 4,17-4,33 (м, 4H), 1,18-1,40 (м, 6H).

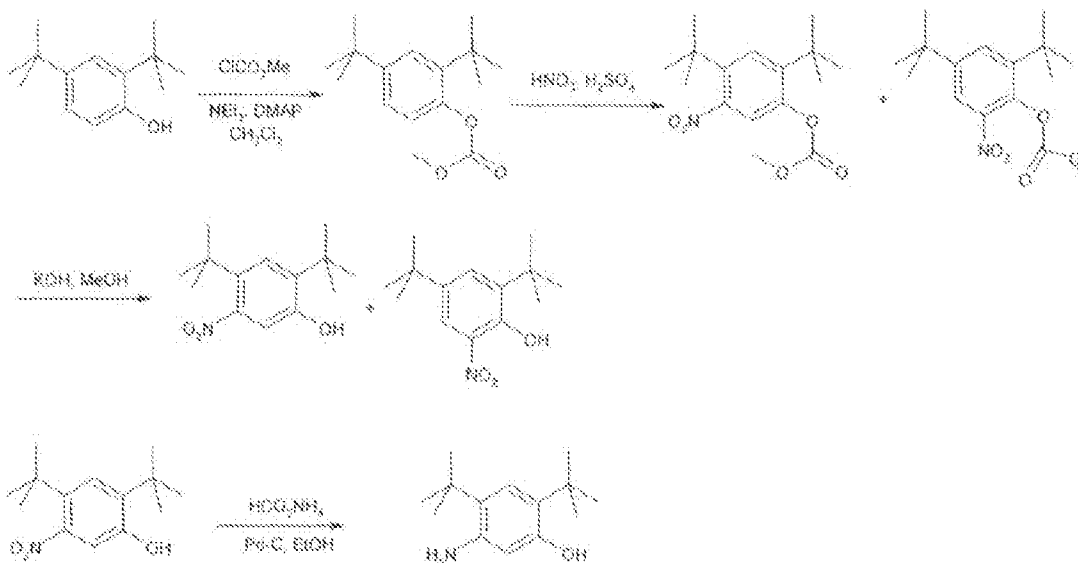
Стадія 2: Етиловий естер 4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти

У тригорлу колбу об'ємом 1 л, оснащену механічною мішалкою, завантажували діетиловий естер 2-феніламінометиленмалонової кислоти (26,3 г, 0,100 моль), поліфосфорну кислоту (270 г) і фосфилхлорид (750 г). Суміш нагрівали до 70 °C і перемішували протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Залишок обробляли водним розчином Na_2CO_3 , фільтрували, промивали водою і сушили. Отримували етиловий естер 4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (15,2 г, 70 %). Неочищений продукт використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3: 4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота

Етиловий естер 4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти (15 г, 69 ммоль) суспендували в розчині гідроксиду натрію (2 н., 150 мл) і перемішували протягом 2 годин при кипінні зі зворотним холодильником. Після охолодження суміш фільтрували і підкислювали фільтрат до pH 4 за допомогою 2 н. HCl. Отриманий осад збирали фільтруванням, промивали водою і сушили під вакуумом з отриманням 4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти у вигляді блідо-білої твердої речовини (10,5 г, 92 %). ¹H ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 15,34 (с, 1H), 13,42 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,28 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,81 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,60 (м, 1H).

Частина В: Синтез N-(2,4-ди-трет-бутил-5-гідроксифеніл)-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксаміду



Стадія 1: Метилловий естер 2,4-ди-трет-бутилфенілового естеру вугільної кислоти

Метилхлороформіат (58 мл, 750 ммоль) по краплях додавали до розчину 2,4-ди-трет-бутилфенолу (103,2 г, 500 ммоль), Et₃N (139 мл 1000 ммоль) і DMAP (3,05 г, 25 ммоль) у дихлорометані (400 мл), охолоджену на бані з крижаною водою до 0 °С. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, перемішуючи протягом ночі, потім фільтрували через силікагель (близько 1 л), використовуючи 10 % суміш етилацетату і гексанів (~ 4 л) як елюент. Об'єднані фільтрати концентрували з отриманням метилового естеру 2,4-ди-трет-бутилфенілового естеру вугільної кислоти у вигляді жовтої маслянистої речовини (132 г, кільк.). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,35 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 1,30 (с, 9H), 1,29 (с, 9H).

Стадія 2: Метилловий естер 2,4-ди-трет-бутил-5-нітрофенілового естеру вугільної кислоти і метилловий естер 2,4-ди-трет-бутил-6-нітрофенілового естеру вугільної кислоти

До перемішуваної суміші метилового естеру 2,4-ди-трет-бутилфенілового естеру вугільної кислоти (4,76 г, 180 ммоль) в конц. сірчаній кислоті (2 мл), охолоджену на бані з крижаною водою, додавали охолоджену суміш сірчаної кислоти (2 мл) і азотної кислоти (2 мл). Додавання проводили повільно, щоб температура реакції не перевищувала 50 °С. Реакційну суміш залишали перемішуватися на 2 години, нагріваючи до кімнатної температури. Потім реакційну суміш додавали до крижаної води і екстрагували в діетиловий ефір. Ефірний шар сушили (MgSO₄), концентрували і очищали колонковою хроматографією (0-10 % суміш етилацетату і гексанів) з отриманням суміші метилового естеру 2,4-ди-трет-бутил-5-нітрофенілового естеру вугільної кислоти та метилового естеру 2,4-ди-трет-бутил-6-нітрофенілового естеру вугільної кислоти у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (4,28 г), яку безпосередньо використовували в наступній стадії.

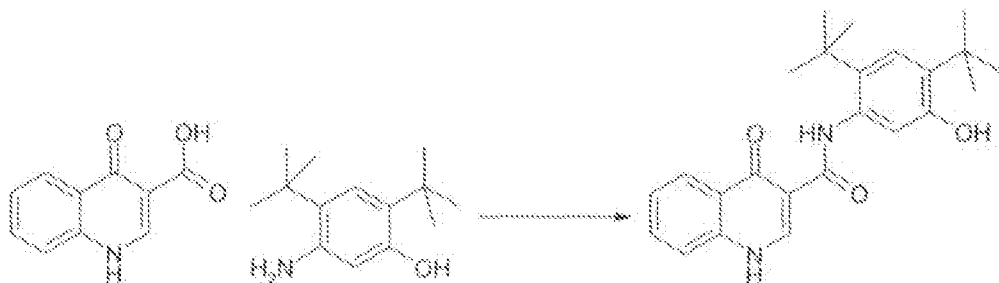
Стадія 3: 2,4-Ди-трет-бутил-5-нітрофенол і 2,4-ди-трет-бутил-6-нітрофенол

Суміш метилового естеру 2,4-ди-трет-бутил-5-нітрофенілового естеру вугільної кислоти та метилового естеру 2,4-ди-трет-бутил-6-нітрофенілового естеру вугільної кислоти (4,2 г, 14,0 ммоль) розчиняли в MeOH (65 мл), потім додавали KOH (2,0 г, 36 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім реакційну суміш підкислювали (pH 2-3), додаючи конц. HCl, і розділяли між водою і діетиловим ефіром. Ефірний шар сушили (MgSO₄), концентрували і очищали колонковою хроматографією (0-5 % суміш етилацетату і гексанів) з отриманням 2,4-ди-трет-бутил-5-нітрофенолу (1,31 г, 29 % за 2 стадії) і 2,4-ди-трет-бутил-6-нітрофенолу. 2,4-Ди-трет-бутил-5-нітрофенол: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,14 (с, 1H, OH), 7,34 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 1,36 (с, 9H), 1,30 (с, 9H). 2,4-Ди-трет-бутил-6-нітрофенол: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,48 (с, 1H), 7,98 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,34 (с, 9H).

Стадія 4: 5-аміно-2,4-ди-трет-бутилфенол

До киплячого із зворотним холодильником розчину 2,4-ди-трет-бутил-5-нітрофенолу (1,86 г, 7,40 ммоль) і форміату амонію (1,86 г) в етанолі (75 мл) додавали Pd-5 % мас. на активованому вугіллі (900 мг). Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через целіт. Целіт промивали метанолом і концентрували об'єднані фільтрати з одержанням 5-аміно-2,4-ди-трет-бутилфенолу у вигляді сірої твердої речовини (1,66 г, кільк.). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (с, 1H, OH), 6,84 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,39 (с, 2H, NH₂), 1,27 (м, 18H); ВЕРХ, час утримування 2,72 хв., 10-99 % CH₃CN, хроматографування 5 хвилин; ІЕР -МС 222,4 m/z [M+H]⁺.

Стадія 5: N-(5-гідрокси-2,4-ди-трет-бутилфеніл)-4-оксо-1H-хінолін-3-карбоксамід

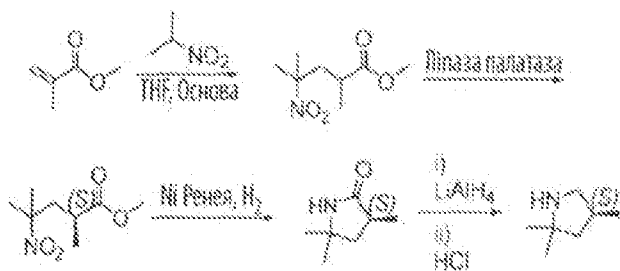


До суспензії 4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (35,5 г, 188 ммоль) і HBTU (85,7 г, 226 ммоль) в ДМФА (280 мл) додавали Et₃N (63,0 мл, 451 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш ставала однорідною, і її залишали перемішуватися на 10 хвилин, потім невеликими частинами додавали 5-аміно-2,4-ді-трет-бутилфенол (50,0 г, 226 ммоль). Суміш залишали перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі. В процесі реакції суміш ставала однорідною. Після того як вся кислота була витрачена (аналіз РХ-МС, МН+190, 1,71 хв.), Розчинник видаляли *in vacuo*. До помаранчевої твердої речовини додавали EtOH (етиловий спирт) з отриманням суспензії. Суміш перемішували на ротаційному випарнику (температура бані 65 °С) протягом 15 хвилин, не встановлюючи систему під вакуум. Суміш фільтрували, і зібрану тверду речовину промивали гексаном з одержанням білої твердої речовини, яка представляла собою кристалічний осад з EtOH. До твердої речовини, отриманої вище, додавали Et₂O (діетиловий ефір) до отримання суспензії. Суміш перемішували на ротаційному випарнику (температура бані 25 °С) протягом 15 хвилин, не встановлюючи систему під вакуум. Суміш фільтрували і збирали тверду речовину. Описаний прийом повторювали, в цілому, п'ять разів. Тверду речовину, отриману після п'ятого осадження, поміщали під вакуум на ніч з отриманням N-(5-гідрокси-2,4-ді-трет-бутилфеніл)-4-оксо-1H-хінолін-3-карбоксаміду (38 г, 52 %). ВЕРХ, час утримання 3,45 хв., 10-99 % CH₃CN, хроматографування 5 хвилин; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,88 (с, 1H), 11,83 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,33 (д, J=8,2, 1,0 Гц, 1H), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,76 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,37 (с, 9H); ІЕР-МС m/z розр. 392,21; знайдено 393,3 [M+H]⁺.

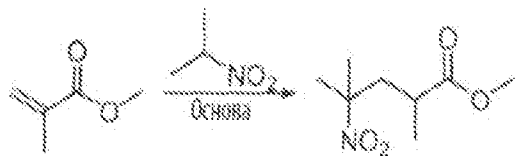
Приклад 4: Синтез сполук 1-65

Синтетичний приклад 1: Синтез N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (сполука 1)

Частина А: Синтез (4S)-2,2,4-триметилпіролідина гідрохлориду



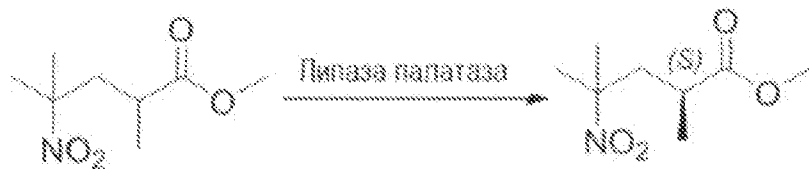
Стадія 1: Синтез метил-2,4-диметил-4-нітропентаноату



Тетрагідрофуран (ТГФ, 4,5 л) додавали в скляний реактор об'ємом 20 л і перемішували в атмосфері N₂ при кімнатній температурі. Потім у реактор завантажували 2-нітропропан (1,5 кг, 16,83 моль) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (1,282 кг, 8,42 моль) і підвищували температуру сорочки до 50 °С. Коли вміст реактора нагрівся до температури близько 50 °С, повільно додавали метилметакрилат (1,854 кг, 18,52 моль) протягом 100 хвилин. Реакційну суміш підтримували при температурі, яка дорівнювала або близько 50 °С, протягом 21 години. Реакційну суміш концентрували *in vacuo*, потім переносили назад у реактор і розбавляли метил-трет-бутиловим ефіром (МТБЕ) (14 л). Додавали 2М HCl (7,5 л) і перемішували отриману суміш протягом 5 хвилин, потім залишали відстоюватися. Спостерігали два прозорих шари - нижню жовту водну фазу і верхню зелену органічну фазу. Водний шар видаляли, а органічний шар знову перемішували з 2М HCl (3 л). Після поділу промивні HCl розчини знову об'єднували і перемішували з МТБЕ (3 л) протягом 5 хвилин. Водний шар видаляли і об'єднували всі органічні шари в реакторі, і перемішували з водою (3 л) протягом 5 хвилин. Після поділу органічні шари концентрували *in vacuo* з отриманням мутної маслянистої речовини зеленого кольору. Її сушили за допомогою MgSO₄ і фільтрували з отриманням метил-2,4-диметил-4-нітропентаноату у вигляді прозорої

маслянистої речовини зеленого кольору (3,16 кг, вихід 99 %). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 3,68 (с, 3H), 2,56-2,35 (м, 2H), 2,11-2,00 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,55 (с, 3H), 1,19 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

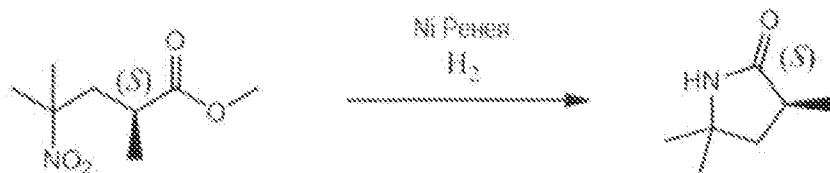
Стадія 2: Синтез метил-(2S)-2,4-диметил-4-нітропентаноату



У реактор завантажували очищену воду (2090 л; 10 об.) і потім одноосновний фосфат калію (27 кг, 198,4 моль; 13 г/л для даного об'єму води). рН вмісту реактора доводили до рН 6,5 ($\pm 0,2$) за допомогою 20 % (мас/об.) розчину карбонату калію. У реактор завантажували рацемічний метил-2,4-диметил-4-нітропентаноат (209 кг; 1104,6 моль) і ліпазу палатазу 20000L (13 л, 15,8 кг; 0,06 об.).

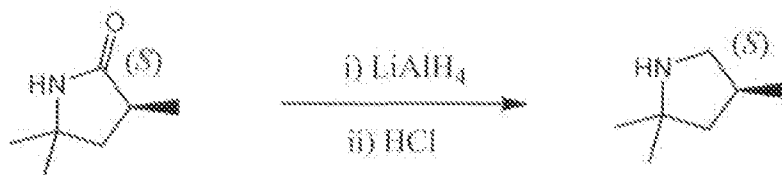
Реакційну суміш доводили до 32 ± 2 °C і перемішували протягом 15-21 години, і підтримували рН 6,5, використовуючи рН-стат з автоматичним додаванням 20 % розчину карбонату калію. Коли перетворення вихідного рацемічного матеріалу становило >98 % ен. S-енантіомер, за результатами визначення за допомогою хіральної ГХ, відключали зовнішнє нагрівання. Потім у реактор завантажували МТВЕ (35 л; 5 об.) і екстрагували водний шар МТВЕ (3 рази, 400-1000 л). Об'єднані органічні екстракти промивали водяним розчином Na_2CO_3 (4 рази, 522 л, 18 % мас/мас, 2,5 об.), водою (523 л; 2,5 об.) і 10 % водним розчином NaCl (314 л, 1,5 об.). Органічний шар концентрували in vacuo з отриманням метил (2S)-2,4-диметил-4-нітропентаноату у вигляді рухомої маслянистої речовини жовтого кольору (>98 % ен, 94,4 кг; вихід 45 %).

Стадія 3: Синтез (3S)-3,5,5-триметилпіролідін-2-ону



Реактор об'ємом 20 л продували N_2 . У реактор послідовно завантажували промитий деіонізованою водою, вологий каталізатор Raney® Ni (марка 2800, 250 г), метил (2S)-2,4-диметил-4-нітропентаноат (1741 г, 9,2 моль) і етанол (13,9 л, 8 об.). Реакційну суміш перемішували при 900 об./хв. і продували реактор H_2 , і підтримували при тиску $\sim 2,5$ бар. Потім реакційну суміш нагрівали до 60 °C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували і фільтрували для видалення нікелю Ренея, і твердий осад на фільтрі промивали етанолом (3,5 л, 2 об.). Етанольний розчин продукту об'єднували з другою партією такого ж розміру і концентрували in vacuo до мінімального об'єму етанолу ($\sim 1,5$ об'єму). Додавали гептан (2,5 л) і знову концентрували суспензію до $\sim 1,5$ об'єму. Описаний прийом повторювали 3 рази; отриману суспензію охолоджували до 0-5 °C, фільтрували з відсмоктуванням і промивали гептаном (2,5 л). Продукт сушили під вакуумом протягом 20 хвилин, потім переносили на сушильні лотки і сушили у вакуумній печі при 40 °C протягом ночі з отриманням (3S)-3,5,5-триметилпіролідін-2-ону у вигляді білої кристалічної речовини (2,042 кг, 16,1 моль, 87 %). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 6,39 (с, 1H), 2,62 (ддк, $J=9,9$, 8,6, 7,1 Гц, 1H), 2,17 (дд, $J=12,4$, 8,6 Гц, 1H), 1,56 (дд, $J=12,5$, 9,9 Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,20 (д, $J=7,1$ Гц, 3H).

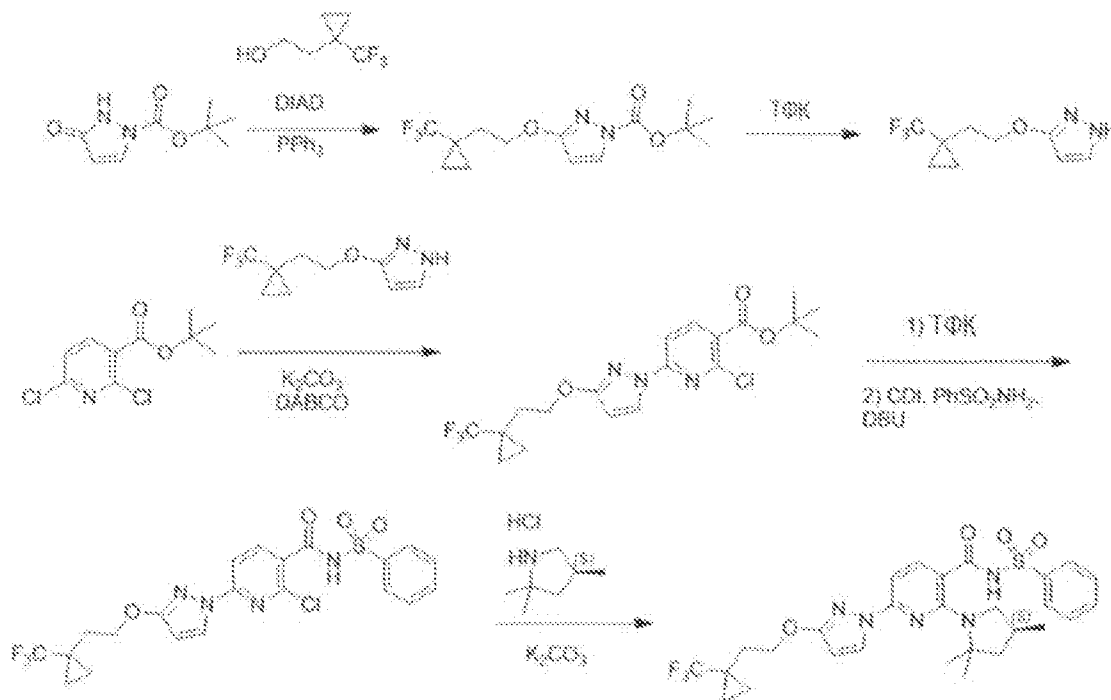
Стадія 4: Синтез (4S)-2,2,4-триметилпіролідина гідрохлориду



В емальований реактор об'ємом 120 л завантажували гранули літій алюмогідриду (2,5 кг, 66 моль) і сухий ТГФ (60 л) і нагрівали до 30 °C. В отриману суспензію завантажували (S)-3,5,5-триметилпіролідін-2-он (7,0 кг, 54 моль) в ТГФ (25 л) протягом 2 годин, підтримуючи температуру реакції від 30 до 40 °C. Після завершення додавання температуру реакції підвищували до 60-63 °C і підтримували протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до 22 °C, потім обережно гасили, додаючи етилацетат (EtOAc) (1,0 л, 10 моль), потім суміш ТГФ (3,4 л) і води (2,5 кг, 2,0 екв.), і потім суміш води (1,75 кг) з 50 % водним розчином гідроксиду натрію (750 г, 2 екв. води з 1,4 екв. гідроксиду натрію щодо алюмінію), потім 7,5 л води. Після завершення додавання реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і видаляли тверду речовину фільтруванням, і промивали ТГФ (3x25 л). Фільтрат і промивні розчини об'єднували і обробляли 5,0 л (58 моль) водного 37 % розчину HCl (1,05 екв.), підтримуючи температуру нижче 30 °C. Отриманий розчин концентрували вакуумною дистиляцією до суспензії. Додавали ізопропанол (8 л) і концентрували розчин вакуумною дисиляцією майже насухо. Додавали ізопропанол

(4 л) і суспендували продукт, нагріваючи до близько 50 °С. Додавали MTBE (6 л) і охолоджували суспензію до 2-5 °С. Продукт збирали фільтруванням і промивали, використовуючи 12 л MTBE, і сушили у вакуумній печі (55 °С/300 торр/потік N₂), отримуючи (4S)-2,2,4-триметилпіролідін • HCl у вигляді білої кристалічної речовини (6, 21 кг, вихід 75 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,34 (шд, 2H), 3,33 (дд, J=11,4, 8,4 Гц, 1H), 2,75 (дд, J=11,4, 8,6 Гц, 1H), 2,50-2,39 (м, 1H), 1,97 (дд, J=12,7, 7,7 Гц, 1H), 1,42 (с, 3H), 1,38 (дд, J=12,8, 10,1 Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,05 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Частина В: Синтез N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду



Синтез вихідних матеріалів:

Синтез трет-бутил-2,6-дихлоропіридин-3-карбоксилату



Розчин 2,6-дихлорпіридин-3-карбонової кислоти (10 г, 52,08 ммоль) у ТГФ (210 мл) послідовно обробляли ди-трет-бутилдикарбонатом (17 г, 77,89 ммоль) і 4-(диметиламіно)піридином (3,2 г, 26,19 ммоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. В цей час додавали 1 н. HCl (400 мл) і енергійно перемішували суміш протягом близько 10 хвилин. Продукт екстрагували етилацетатом (2x300 мл), і об'єднані органічні шари промивали водою (300 мл) і насиченим сольовим розчином (150 мл) і сушили над сульфатом натрію, і концентрували при зниженому тиску з отриманням 12,94 г (вихід 96 %) трет-бутил-2,6-дихлорпіридин-3-карбоксилату у вигляді безбарвної маслянистої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 247,02, знайдено 248,1 (M+1)⁺; час утримування: 2,27 хвилини. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) ч.м. 1,60 (с, 9H), 7,30 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,2 Гц, 1H).

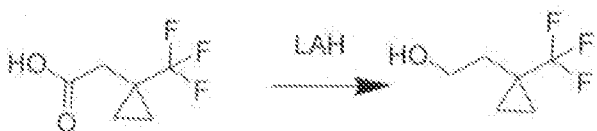
Синтез трет-бутил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-1-карбоксилату



Використовували реактор об'ємом 50 л і встановлювали сорочку на 20 °С при перемішуванні при 150 об./хв., зі зворотним холодильником (10 °С) і потоком нітрогену для продування. Додавали MeOH (2,860 л) і метил (Е) -3-метоксипроп-2-еноат (2,643 кг, 22,76 моль) і закривали реактор. Реакційну суміш нагрівали до внутрішньої

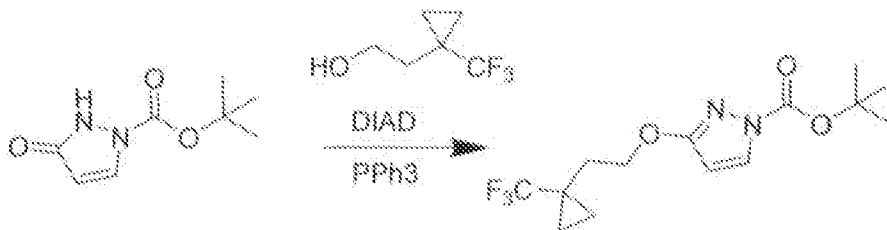
температури 40 °С, і підтримували сорочку системи при температурі 40 °С. По частинах додавали гідразингідрат (1300 г, 55 % мас./мас, 22,31 моль) через крапельну воронку протягом 30 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до 60 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до 20 °С і по частинах додавали триетиламін (2,483 кг, 3,420 л, 24,54 моль), підтримуючи температуру реакції <30 °С. По частинах додавали розчин Вос-ангідриду (ди-трет-бутилдикарбонат) (4,967 кг, 5,228 л, 22,76 моль) в MeOH (2,860 л), підтримуючи температуру <45 °С. Реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 16 годин. Реакційний розчин частково концентрували для видалення MeOH з отриманням прозорої маслянистої речовини світло-бурштинового кольору. Отриману маслянисту речовину переносили в реактор об'ємом 50 л, перемішували і додавали воду (7,150 л) і гептан (7,150 л). В результаті додавання невелика кількість продукту випадала в осад. Водний шар зливали в чистий контейнер і фільтрували поверхню розподілу фаз і гептановий шар для виділення твердої речовини (продукту). Водний шар переносили назад в реактор, і зібрану тверду речовину поміщали назад в реактор і змішували з водним шаром. До реактору приєднували крапельну воронку, в яку завантажували оцтову кислоту (1,474 кг, 1,396 л, 24,54 моль) і додавали в реактор по краплях. Сорочку встановлювали на 0 °С для поглинання екзотермії гасіння. Після завершення додавання (pH=5) реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Тверду речовину збирали фільтруванням і промивали водою (7,150 л), і промивали водою вдруге (3,575 л). Кристалічну речовину переносили в колбу ротаційного випарника об'ємом 20 л і додавали гептан (7,150 л). Суміш суспендували при 45 °С протягом 30 хвилин і відганяли 1-2 обсягу розчинника. Суспензію в колбі ротаційного випарника фільтрували і промивали тверду речовину гептаном (3,575 л). Тверду речовину додатково сушили in vacuo (50 °С, 15 мбар) з отриманням трет-бутил-5-оксо-1H-піразол-2-карбоксилату (2921 г, 71 %) у вигляді крупнозернистої кристалічної речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,95 (с, 1H), 7,98 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,90 (д, J=2,9 Гц, 1H), 1,54 (с, 9H).

Синтез 2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етанолу



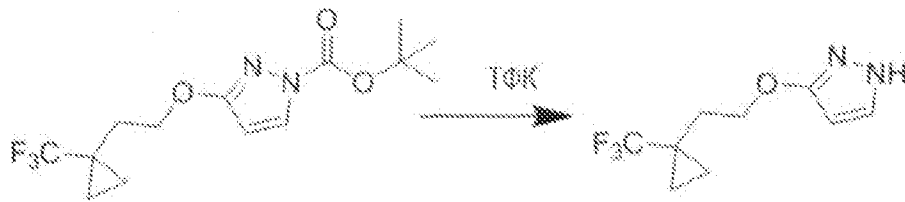
До розчину алюмогідриду літію (293 мг, 7,732 ммоль) в ТГФ (10,00 мл) на крижаній бані по краплях додавали 2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]оцтову кислоту (1,002 г, 5,948 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) протягом 30 хвилин, підтримуючи температуру реакції нижче 20 °С. Суміш залишали поступово нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Суміш охолоджували на льодяній бані і послідовно гасили водою (294 мг, 295 мкл, 16,36 ммоль), NaOH (297 мкл 6 М розчину, 1,784 ммоль) і потім водою (884,0 мкл, 49,07 ммоль) з отриманням гранульованої твердої речовини в суміші. Тверду речовину відфільтровували через целіт і промивали осад ефіром. Фільтрат додатково сушили за допомогою MgSO₄ і фільтрували, і концентрували in vacuo з отриманням продукту із залишковим ТГФ і ефіром. Суміш безпосередньо використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 1: трет-Бутил-3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-карбоксилат



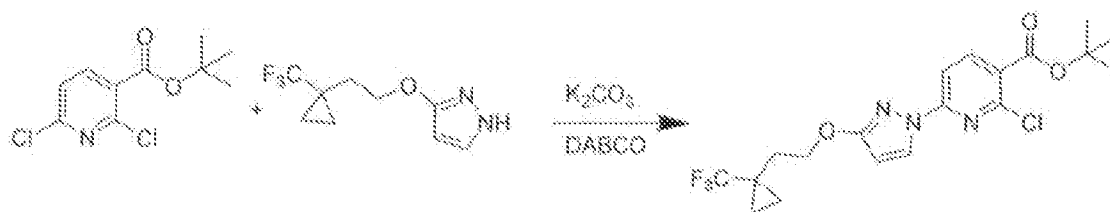
трет-Бутил-5-оксо-1H-піразол-2-карбоксилат (1,043 г, 5,660 ммоль), 2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етанол (916 мг, 5,943 ммоль) і трифенілфосфін (1,637 г, 6,243 ммоль) об'єднували в ТГФ (10,48 мл) і охолоджували реакційну суміш на крижаній бані. До реакційної суміші по краплях додавали діізопропілазодикарбоксилат (1,288 г, 1,254 мл, 6,368 ммоль) і залишали реакційну суміш нагріватися до кімнатної температури протягом 16 годин. Суміш випарювали і отриманий матеріал поділяли між етилацетатом (30 мл) і 1 н. розчином гідроксиду натрію (30 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом етилацетату в гексані (0-30 %), з отриманням трет-бутил-3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-карбоксилату (1,03 г, 57 %). ІЕР-МС m/z розр. 320,13, знайдено 321,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,72 хвилини.

Стадія 2: 3-[2-[1-(Трифлуорометил)циклопропіл]етокси]-1H-піразол



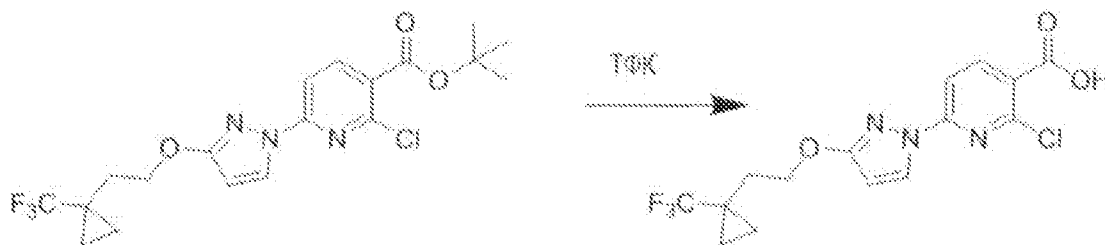
трет-Бутил-3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-карбоксилат (1,03 г, 3,216 ммоль) розчиняли в дихлорометані (10,30 мл) з трифлуорооцтовою кислотою (2,478 мл, 32,16 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш випарювали, і отриману маслянисту речовину поділяли між етилацетатом (10 мл) і насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали з одержанням 3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]-1H-піразолу (612 мг, 86 %). ІЕР-МС m/z розр. 220,08, знайдено 221,0 (M+1)⁺; час утримування: 0,5 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,86 (с, 1H), 7,50 (т, J=2,1 Гц, 1H), 5,63 (т, J=2,3 Гц, 1H), 4,14 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,01 (т, J=7,1 Гц, 2H), 0,96-0,88 (м, 2H), 0,88-0,81 (м, 2H).

Стадія 3: трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат



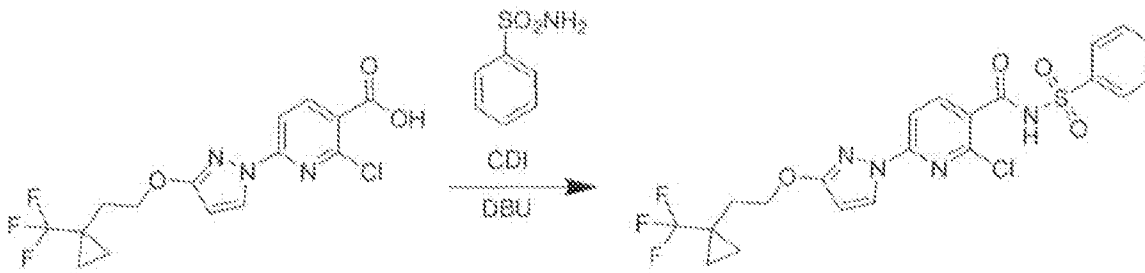
трет-Бутил-2,6-дихлоропіридин-3-карбоксилат (687 мг, 2,770 ммоль), 3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]-1H-піразол (610 мг, 2,770 ммоль) і свіжеподрібнений карбонат калію (459 мг, 3,324 ммоль) змішували в безводному ДМСО (13,75 мл). Додавали 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (DABCO (1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан), 62 мг, 0,5540 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі в атмосфері нітрогену протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) і перемішували протягом 15 хвилин. Отриману тверду речовину збирали і промивали водою. Тверду речовину розчиняли в дихлорометані і сушили над сульфатом магнію. Суміш фільтрували і концентрували з отриманням трет-бутил-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилату (1,01 г, 84 %). ІЕР-МС m/z розр. 431,12, знайдено 432,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,88 хвилини.

Стадія 4: 2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота



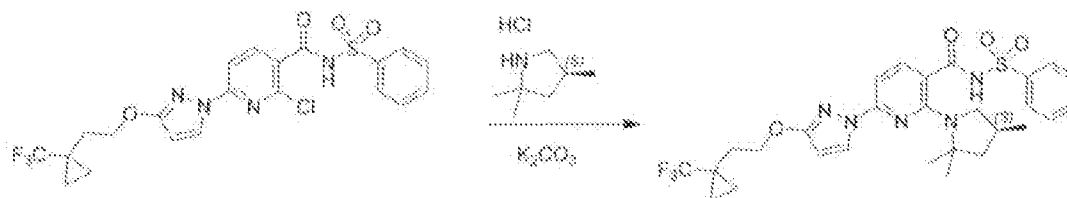
трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат (1,01 г, 2,339 ммоль) і трифлуорооцтову кислоту (1,8 мл, 23,39 ммоль) змішували в дихлорометані (10 мл) і нагрівали при 40 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували. Додавали гексани і знову концентрували суміш з отриманням 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (873 мг, 99 %) ІЕР-МС m/z розр. 375,06, знайдено 376,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,69 хвилини.

Стадія 5: N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



Розчин 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (0,15 г, 0,3992 ммоль) і карбонілдіімідазолу (77 мг, 0,4790 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) перемішували протягом однієї години і додавали бензенсульфонамід (81 мг, 0,5190 ммоль) і DBU (72 мкл, 0,4790 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин, підкислювали 1 М водним розчином лимонної кислоти і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію і випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом метанолу в дихлорометані (0-5 %), з отриманням N-(бензолсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (160 мг, 78 %). ІЕР-МС m/z розр. 514,07, знайдено 515,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,74 хвилини.

Стадія 6: N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



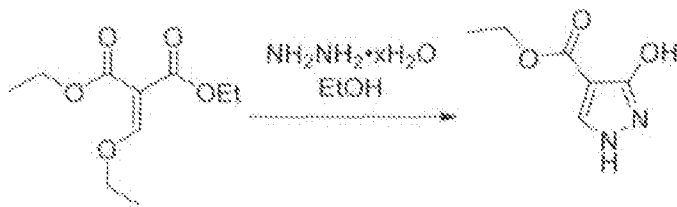
Суміш N-(бензолсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (160 мг, 0,3107 ммоль), гідрохлоридної солі (4S)-2,2,4-триметилпіролідину (139 мг, 0,9321 ммоль) та карбонату калію (258 мг, 1,864 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) перемішували при 130 °С протягом 17 годин. Реакційну суміш підкислювали 1 М водним розчином лимонної кислоти і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію і випарювали з одержанням неочищеного продукту, який очищали обернено-фазовою ВЕРХ, використовуючи градієнт 10-99 % ацетонітрилу в 5 мМ водному розчині HCl, з отриманням N-(бензолсульфоніл)-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (87 мг, 47 %). ІЕР-МС m/z розр. 591,21, знайдено 592,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,21 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,04-7,96 (м, 2H), 7,81 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,70-7,62 (м, 2H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,10 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,31 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,42 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,28 (дд, J=10,2, 7,0 Гц, 1H), 2,17-2,01 (м, 3H), 1,82 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,52 (д, J=9,4 Гц, 6H), 1,36 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,01-0,92 (м, 2H), 0,92-0,85 (м, 2H), 0,65 (д, J=6,3 Гц, 3H). pKa: 4,95±0,06.

Синтез натрієвої солі N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (натрієвої солі сполуки 1)

N-(бензолсульфоніл)-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід (1000 мг, 1,679 ммоль) розчиняли в етанолі (19,87 мл) при нагріванні, фільтрували через шприцевий фільтр (0,2 мкм), промивали теплим етанолом (10 мл) і обробляли теплий розчин 1 М розчином NaOH (1,679 мл, 1,679 ммоль). Розчин випарювали при 30-35 °С, 3 рази випарювали разом з етанолом (~ 20 мл) з отриманням твердої речовини, яку сушили протягом ночі під вакуумом у сушильній шафі при 45 °С під потоком нітрогену з отриманням 951 мг твердої речовини кремового кольору. Тверду речовину додатково сушили під вакуумом в сушильній шафі при 45 °С під потоком нітрогену протягом вихідних днів. Отримували 930 мг (89 %) натрієвої солі N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду у вигляді брудно-білої аморфної речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=6,7, 3,1 Гц, 2H), 7,61 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=4,9, 2,0 Гц, 3H), 6,74 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,01 (д, J=2,6 Гц, 1H), 4,29 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,93-2,78 (м, 2H), 2,07 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,78 (дд, J=11,8, 5,6 Гц, 1H), 1,52 (д, J=13,6 Гц, 6H), 1,33 (т, J=12,0 Гц, 1H), 1,00-0,92 (м, 2H), 0,89 (к, J=5,3, 4,6 Гц, 2H), 0,71 (д, J=6,3 Гц, 3H). ІЕР-МС m/z розр. 591,2127, знайдено 592,0 (M+1)⁺; час утримування: 3,28 хвилини. ПРД (див. Фіг. 5).

Альтернативний синтез 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти

Стадія 1: етил-3-гідрокси-1H-піразол-4-карбоксилат



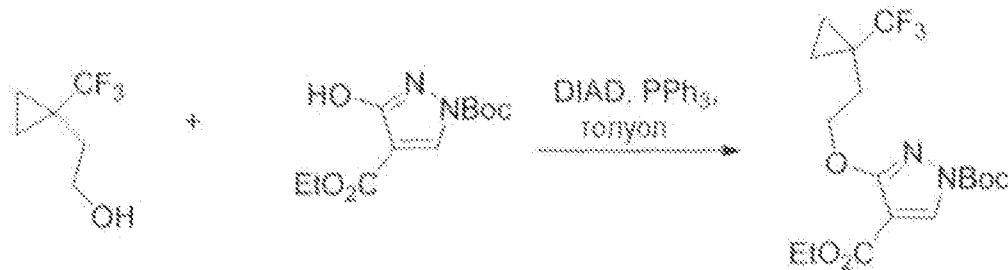
Суміш EtOH (20,00 л, 10 об.) і діетил-2-(етоксиметил)пропандіоату (2000 г, 9,249 моль, 1,0 екв.) додавали під потоком нітрогену в реактор об'ємом 50 л, оснащений зворотним холодильником (10 °С) і сорочкою, встановленою на 40 °С. Суміш перемішували і потім по частинах додавали гідразингідрат (538,9 г, 55 % мас/мас, 523,7 мл, 55 % мас/мас, 9,249 моль, 1,00 екв.) через крапельну воронку. Після завершення додавання реакційну суміш нагрівали до 75 °С протягом 22 годин з отриманням розчину етил-3-гідрокси-1Н-піразол-4-карбоксилату, який безпосередньо використовували в наступній стадії.

Стадія 2: 1-(трет-бутил)-4-етил-3-гідрокси-1Н-піразол-1,4-дикарбоксилат



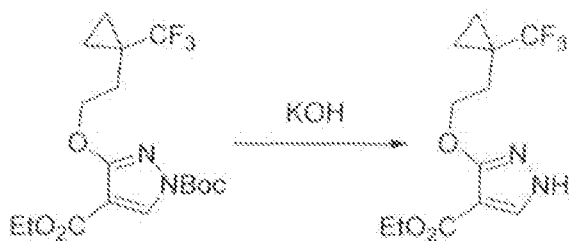
Розчин етил-3-гідрокси-1Н-піразол-4-карбоксилату охолоджували з 75 °С до 40 °С, потім додавали триетиламін (TEA) (46,80 г, 64,46 мл, 462,5 ммоль, 0,05 екв.). У реактор за 35 хвилин додавали розчин Вос-ангідриду (2,119 кг, 9,711 моль, 1,05 екв.) в EtOH (2,000 л, 1 екв.). Суміш перемішували протягом 4 годин до завершення реакції; потім додавали воду (10,00 л, 5,0 об.) за 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 20 °С для завершення кристалізації продукту. Кристали залишали дозрівати на 1 годину, потім фільтрували суміш. Тверду речовину промивали сумішшю EtOH (4,000 л, 2,0 об.) і води (2,000 л, 1,0 об.). Потім тверду речовину сушили у вакуумі з отриманням 1-(трет-бутил)-4-етил-3-гідрокси-1Н-піразол-1,4-дикарбоксилату (1530 г, 65 %) у вигляді безбарвної кристалічної речовини в формі дрібних голок. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,61 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 4,20 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,56 (с, 9H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадія 3: 1-(трет-бутил)-4-етил-3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1Н-піразол-1,4-дикарбоксилат



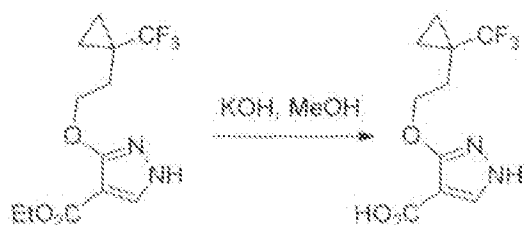
Використовували реактор об'ємом 5 л, оснащений сорочкою, встановленою на 40 °С, з перемішуванням 450 об./хв., зі зворотним холодильником при кімнатній температурі і потоком нітрогену для продування. У реактор завантажували толуол (1,0 л, 10,0 об.), 2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етанол (100,0 г, 648,8 ммоль, 1,0 екв.) і 1-(трет-бутил)-4-етил-3-гідрокси-1Н-піразол-1,4-дикарбоксилат (166,3 г, 648,8 ммоль) і перемішували суміш. У реакційну суміш завантажували трифенілфосфін (195,7 г, 746,1 ммоль, 1,15 екв.). Потім реактор встановлювали на підтримку внутрішньої температури 40 °С. В крапельну воронку завантажували азодикарбоксилат (150,9 г, 746,1 ммоль, 1,15 екв.), який додавали в реакційну суміш, підтримуючи температуру реакції від 40 до 50 °С (додавання було екзотермічним, контролювали екзотермію додавання), і перемішували, в цілому, 2,5 години. Після завершення реакції, за даними ВЕРХ, додавали гептан (400 мл, 4 об.). Розчин охолоджували до 20 °С за 60 хвилин, і в осад випадали кристали комплексу трифенілфосфіноксиду-DIAD (TPPO-DIAD). Суміш фільтрували при кімнатній температурі і промивали тверду речовину гептаном (400 мл, 4,0 об.), і сушили. Фільтрат використовували в наступній стадії у вигляді розчину в суміші толуолу і гептану без додаткового очищення.

Стадія 4: етил-3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1Н-піразол-4-карбоксилат



Використовували реактор об'ємом 500 мл, оснащений сорочкою, встановленою на 40 °С, з перемішуванням 450 об./хв., зі зворотним холодильником при кімнатній температурі і потоком нітрогену для продування. У реактор завантажували толуольний розчин, що складається з близько 160 ммоль, 65,0 г 1-(трет-бутил)-4-етил-3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1Н-піразол-1,4-дикарбоксилату в 3 об'ємах толуену (отриманий за допомогою концентрування на ротаційному випарнику 25 % частини фільтрату з попередньої реакції до 4 об'ємів). Реакційну суміш підтримували при внутрішній температурі 40 °С і однією порцією додавали КОН (33,1 г, 1,5 екв. 45 % водного розчину КОН), що викликало помірну екзотермічну реакцію внаслідок утворенням CO₂ при видаленні захисної групи. Реакцію проводили протягом 1,5 години, контролюючи за допомогою ВЕРХ, і в ході реакції продукт частково кристалізувався. До реакційної суміші додавали гептан (160 мл, 2,5 об.) і охолоджували реакційну суміш до кімнатної температури за 30 хвилин. Отриману суміш фільтрували і промивали тверду речовину гептаном (80,00 мл, 1,25 об.), Сушили, потім сушили у вакуумі (55 °С, вакуум). Отримували 52,3 г етил-3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1Н-піразол-4-карбоксилату у вигляді неочищеної безбарвної твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

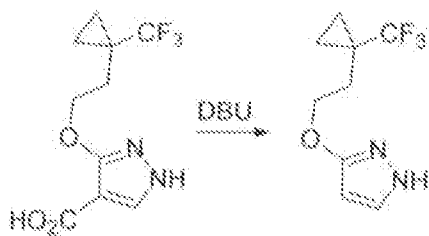
Стадія 5: 3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1Н-піразол-4-карбонова кислота



Використовували реактор об'ємом 500 мл, оснащений сорочкою, встановленою на 40 °С, з перемішуванням 450 об./хв., зі зворотним холодильником при кімнатній температурі і потоком нітрогену для продування. У реактор завантажували метанол (150,0 мл, 3,0 об.), розчин етил-3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1Н-піразол-4-карбоксилату (50,0 г, 171,1 ммоль, 1,0 екв.) і реакційну суміш перемішували для суспендування твердої речовини. Реактор налаштовували для підтримки внутрішньої температури 40 °С. До суміші по частинах додавали КОН (96 г 45 % водного розчину КОН, 1,71 моль, 10,0 екв.), підтримуючи внутрішню температуру <50 °С. Після завершення додавання реакційну суміш підтримували при температурі 50 °С і продовжували реакцію протягом 23 годин, контролюючи за допомогою ВЕРХ. Після завершення реакції суміш охолоджували до 10 °С, потім частково концентрували на ротаційному випарнику для видалення більшої частини MeOH. Отриманий розчин розбавляли водою (250 мл, 5,0 об.) і 2-Ме-ТГФ (150 мл, 3,0 об.) і переносили в реактор, перемішували при кімнатній температурі, потім припиняли перемішування і залишали шари розділятися. Шари аналізували і встановили, що в органічному шарі залишився комплекс TPPO-DIAD, а у водному шарі - продукт. Водний шар знову промивали 2-Ме-ТГФ (100 мл, 2,0 об.). Шари поділяли і повертали водний шар в реакційну посудину. Включали мішалку і встановлювали на 450 об./хв., а сорочку реактора встановлювали на 0 °С. pH доводили до кислотного значення pH. по частинах додаючи 6 М водний розчин HCl (427 мл, 15 екв.), підтримуючи внутрішню температуру від 10 до 30 °С. При pH, близькому до нейтрального, продукт починав кристалізуватися, що супроводжувалося бурхливим виділенням газу, і тому кислоту додавали повільно, і потім, після припинення виділення газу, продовжували додавання до досягнення pH 1. До отриманої суспензії додавали 2-Ме-ТГФ (400 мл, 8,0 об.) і залишали продукт розчинятися в органічному шарі. Перемішування припиняли, шари поділяли і повертали водний шар в реактор, перемішували і повторно екстрагували з 2-Ме-ТГФ (100 мл, 2,0 об.). Органічні шари об'єднували в реакторі і перемішували при кімнатній температурі, промивали насиченим сольовим розчином (100 мл, 2 об.), сушили над Na₂SO₄, фільтрували через целіт і промивали тверду речовину 2-Ме-ТГФ (50 мл, 1,0 об.). Фільтрат переносили в чисту колбу ротаційного випарника, перемішували, нагрівали до 50 °С і додавали гептан (200 мл, 4,0 об.), і потім частково концентрували з додаванням гептану (300 мл, 6,0 об.), і потім вносили затравку 50 мг 3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, і при видаленні розчинника відбувалася кристалізація продукту. Перегонку припиняли після відгону основної частини 2-Ме-ТГФ. Вимикали нагрівач бані, прибирали вакуум і залишали суміш перемішуватися і охолоджуватися до кімнатної температури. Суміш фільтрували (з малою швидкістю) і промивали твердуречовинугептаном (100 мл, 2,0 об.), і збирали тверду речовину, і сушили in vacuo (50 °С, ротаційний випарник). Отримували 22,47 г 3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти у вигляді брудно-білої твердої речовини.

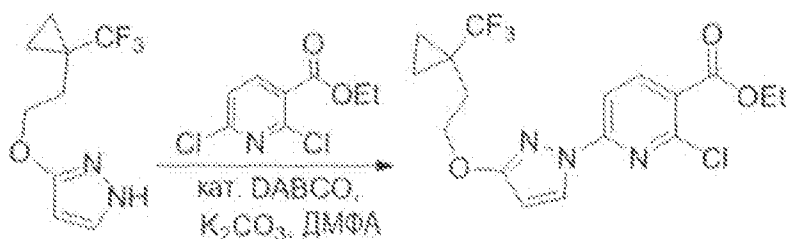
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,45 (с, 2H), 8,01 (с, 1H), 4,26 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,05 (т, J=7,0 Гц, 2H), 0,92 (м, 4H).

Стадія 6: 3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1Н-піразол



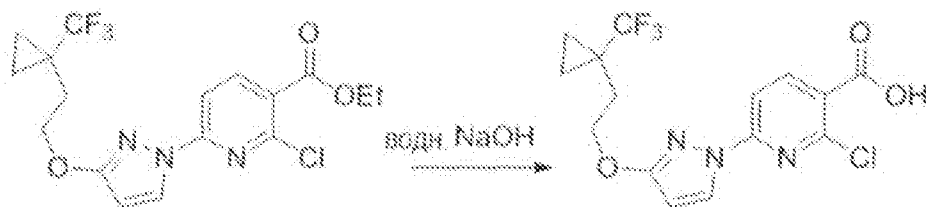
Суміш толуену (490,0 мл), 3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-4-карбоної кислоти (70,0 г, 264,9 ммоль) і ДМСО (70,00 мл) завантажували в реактор і нагрівали до 100 °С при перемішуванні. У реактор додавали DBU (близько 20,16 г, 19,80 мл, 132,4 ммоль) за 15 хвилин. Суміш перемішували протягом 20 годин до завершення реакції, а потім охолоджували до 20 °С. Суміш промивали водою (350,0 мл), потім 0,5 н. водним розчином HCl (280,0 мл), потім водою (2x140,0 мл) і, нарешті, насиченим сольовим розчином (210,0 мл). Органічний шар сушили за допомогою Na₂SO₄ і потім до перемішуваної суспензії додавали активоване деревне вугілля (5 г, Darco 100 меш). Висушену суміш фільтрували через целіт і промивали тверду речовину толуолом (140,0 мл), і потім сушили. Фільтрат концентрували на ротаційному випарнику (50 °С, вакуум) з отриманням 3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]-1H-піразолу (30,89 г, 53 %) у вигляді маслянистої речовини бурштинового кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,87 (с, 1H), 7,50 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,63 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,23-4,06 (м, 2H), 2,01 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,00-0,77 (м, 4H).

Стадія 7: етил-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат



Суміш ДМФА (180,0 мл), етил-2,6-дихлорпіридин-3-карбоксилату (около 29,97 г, 136,2 ммоль), 3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]-1H-піразолу (30,0 г, 136,2 ммоль) і K₂CO₃ (325 меш, близько 24,48 г, 177,1 ммоль) додавали при перемішуванні в реактор при 20 °С. Потім в реактор додавали DABCO (близько 2,292 г, 20,43 ммоль) і перемішували суміш при 20 °С протягом 1 години, а потім підвищували температуру до 30 °С і перемішували суміш протягом 24 годин до завершення реакції. Суміш охолоджували до 20 °С; потім повільно додавали воду (360 мл). Потім суміш зливали з реактора і виділяли тверду речовину фільтруванням. Потім тверду речовину промивали водою (2x150 мл), і потім сушили тверду речовину під вакуумом при 55 °С з отриманням етил-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилату (51,37 г, 93 %) у вигляді тонкодисперсної твердої речовини бежевого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,44 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,41 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,21 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,34 (м, 4H), 2,09 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,00-0,84 (м, 4H).

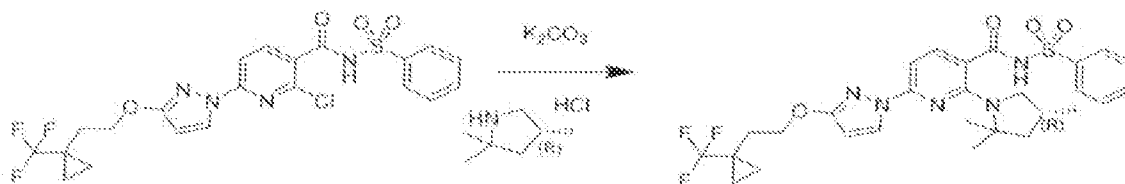
Стадія 8: 2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота



Розчин етил-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]-піразол-1-іл]-піридин-3-карбоксилату (50,0 г, 123,8 ммоль) в ТГФ (300,0 мл) отримували в реакторі при 20 °С. Додавали EtOH (150,0 мл), потім водний розчин NaOH (близько 59,44 г 10 % мас/мас, 148,6 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години до завершення реакції; потім повільно додавали 1 н. водний розчин HCl (750,0 мл). Отриману суспензію перемішували протягом 30 хвилин при 10 °С, і потім виділяли тверду речовину фільтруванням. Тверду речовину промивали водою (150 мл, потім 2x100 мл) і потім сушили під вакуумом. Потім тверду речовину додатково сушили під вакуумом при нагріванні з отриманням 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоної кислоти (42,29 г, 91 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,63 (с, 1H), 8,48-8,35 (м, 2H), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,20 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,35 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,09 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,01-0,82 (м, 4H).

Синтетичний приклад 2: Синтез сполуки 2, (R)-N-(фенілсульфоніл)-6-(3-(2-(1-

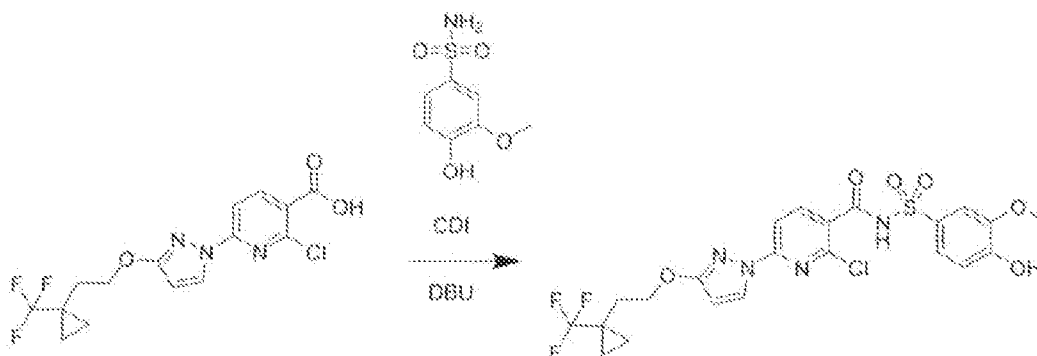
(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-1-іл)-2-(2,2,4-триметилпіролідин-1-іл)нікотинамід



(R)-N-(Фенілсульфоніл)-6-(3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-1-іл)-2-(2,2,4-триметилпіролідин-1-іл)нікотинамід синтезували таким же чином, як сполуку 1, використовуючи N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (1,5 г, 2,91 ммоль), карбонат калію (2,0 г, 14,56 ммоль), (4R)-2,2,4-триметилпіролідин (гідрохлоридну сіль) (1,0 г, 6,7 ммоль) в NMP (N-метил-2-піролідон) (7,5 мл) і 1,2-діетоксиетані (1,5 мл), з отриманням N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл)-2-[(4R)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (1,38 г, 79 %). ІЕР-МС m/z розр. 591,2127, знайдено 592,0 (M+1)⁺; час утримування: 2,3 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,51 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,03-7,96 (м, 2H), 7,81 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,66 (дд, J=8,3, 6,7 Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,31 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,41 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,27 (т, J=8,7 Гц, 1H), 2,07 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,82 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,52 (д, J=9,4 Гц, 6H), 1,36 (т, J=12,1 Гц, 1H), 0,99-0,92 (м, 2H), 0,88 (тт, J=3,9, 1,6 Гц, 2H), 0,64 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Синтетичний приклад 3: Синтез сполуки 3, (S)-N-((4-гідрокси-3-метоксифеніл)сульфоніл)-6-(3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-1-іл)-2-(2,2,4-триметилпіролідин-1-іл)нікотинамід

Стадія А: 2-Хлор-N-((4-гідрокси-3-метоксифеніл)сульфоніл)-6-(3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



Розчин 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (0,843 г, 2,24 ммоль) і карбонілдіімідазолу (434 мг, 2,68 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) перемішували протягом 2,5 годин і додавали 4-гідрокси-3-метоксибензолсульфонамід (0,500 г, 2,46 ммоль) і DBU (0,5 мл, 3,35 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 21 години, розбавляли етилацетатом (5 мл), підкислювали 1 н. водним розчином хлористоводневої кислоти (10 мл) і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом етилацетату в гексанах (50-100 %), з отриманням 2-хлор-N-((4-гідрокси-3-метоксифеніл)сульфоніл)-6-(3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід (906 мг, 72 %). ІЕР-МС m/z розр. 560,07, знайдено 515,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,74 хвилини.

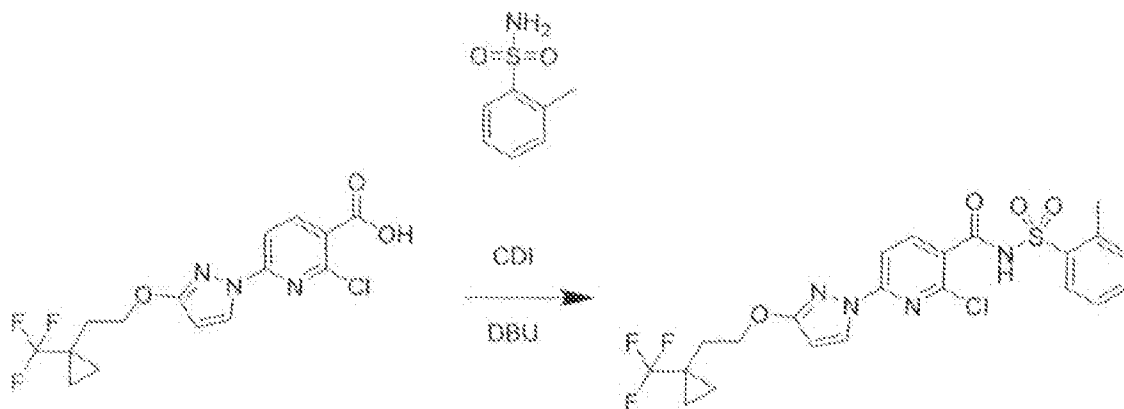
Стадія В: (S)-N-((4-Гідрокси-3-метоксифеніл)сульфоніл)-6-(3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-1-іл)-2-(2,2,4-триметилпіролідин-1-іл)нікотинамід



Суміш 2-хлор-N-((4-гідрокси-3-метоксифеніл)сульфоніл)-6-(3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід (906 мг, 1,62 ммоль), гідрохлориду (4S)-2,2,4-триметилпіролідина (545 мг, 3,64 ммоль) і карбонату калію (1,29 г, 9,33 ммоль) в ДМСО (5,5 мл) перемішували при 120 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли, використовуючи 15 мл води і 5 мл етилацетату. Потім реакційну суміш підкислювали 6 н. водним розчином соляної кислоти і поділяли шари. Водний шар екстрагували, використовуючи 10 мл етилацетату. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали з одержанням неочищеного продукту, який очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи

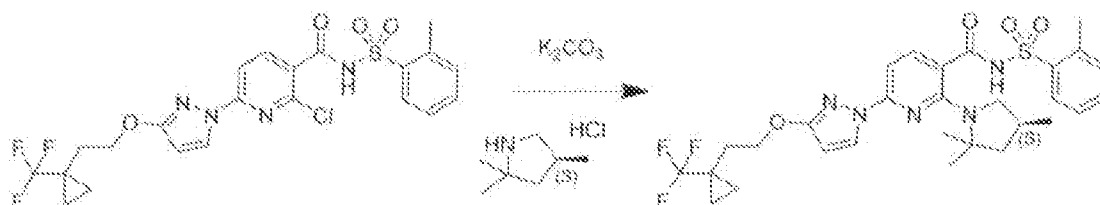
градієнт етилацетату в гексанах, з отриманням (S)-N-((4-гідрокси-3-метоксифеніл)сульфоніл)-6-(3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-1-іл)-2-(2,2,4-триметилпіролідин-1-іл)нікотинаміду (470 мг, 45 %). ІЕР-МС m/z розр. 637,2,3 найдено 638,2 (M+1)⁺; час утримування: 10,07 хвилини.

Синтетичний приклад 4: Синтез сполуки 4, N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду
Стадія А: 2-Хлор-N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



До 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (196 мг, 0,5217 ммоль) в ТГФ (1,739 мл) додавали 1,1-карбонілдіімідазол (близько 106,6 мг, 0,6573 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом однієї години. Додавали 2-метилбензолсульфонамід (близько 89,32 мг, 0,5217 ммоль), потім 1,8-діазабіцикло(5.4.0)ундец-7-ен (DBU) (близько 262,2 мг, 257,6 мкл, 1,722 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і 1 М водним розчином лимонної кислоти і поділяли шари. Органічні шари сушили і концентрували, і отриманий твердий 2-хлор-N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (близько 252 мг) використовували в наступній стадії без отримання характеристик.

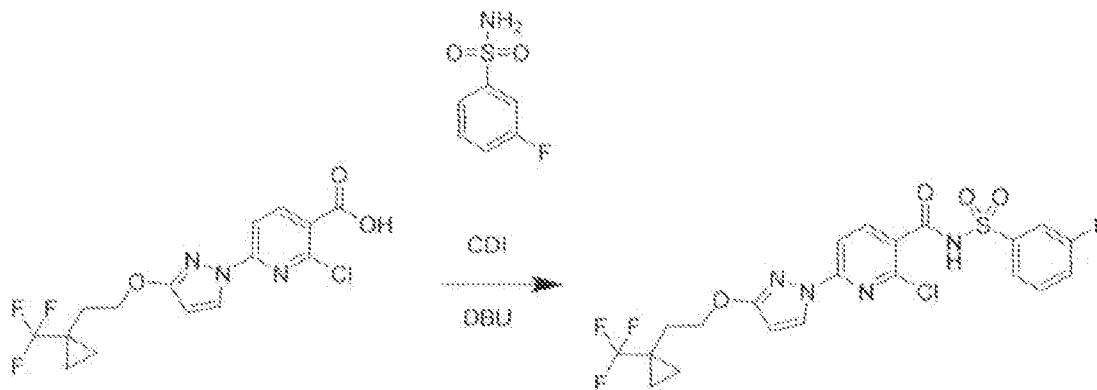
Стадія В: N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід



До 2-хлор-N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (близько 252 мг) і карбонату калію (392 мг, 2,84 ммоль) в 0,4 мл ДМСО додавали (4S)-2,2,4-триметилпіролідин (гідрохлоридну сіль) (212 мг, 1,42 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 130 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом і 1 М водним розчином лимонної кислоти і поділяли шари. Органічні шари сушили, концентрували і очищали отриманий залишок на силікагелі (24 г), елюючи 0-14 % градієнтом метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (60,6 мг, 19 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,63 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,58 (тд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,10 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,31 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,39 (д, J=8,8 Гц, 2H), 2,16 (ддт, J=11,8, 9,0, 4,5 Гц, 1H), 2,08 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,82 (дц, J=11,9, 5,6 Гц, 1H), 1,52 (с, 6H), 1,35 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,00-0,93 (м, 2H), 0,92-0,84 (м, 2H), 0,69 (д, J=6,2 Гц, 3H). ІЕР-МС m/z розр. 605,23,3 найдено 606,4 (M+1)⁺; час утримування: 1,92 хвилини.

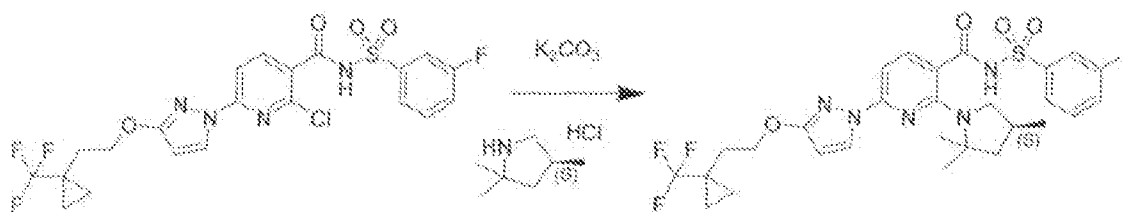
Синтетичний приклад 5: Синтез сполуки 5, N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія А: 2-Хлор-N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



До 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоної кислоти (0,200 г, 0,532 ммоль) в ТГФ (1,7 мл) додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (108,8 мг, 0,6707 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 1 години. Додавали 3-флуоробензолсульфонамід (93,25 мг, 0,5323 ммоль), потім 1,8-діазабіцикло(5.4.0)ундец-7-ен (DBU) (267,5 мг, 262,8 мкл, 1,757 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і 1 М водним розчином лимонної кислоти і поділяли шари. Органічні шари сушили і концентрували, і отриманий твердий 2-хлор-N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (близько 259 мг) використовували в наступній стадії без отримання характеристик.

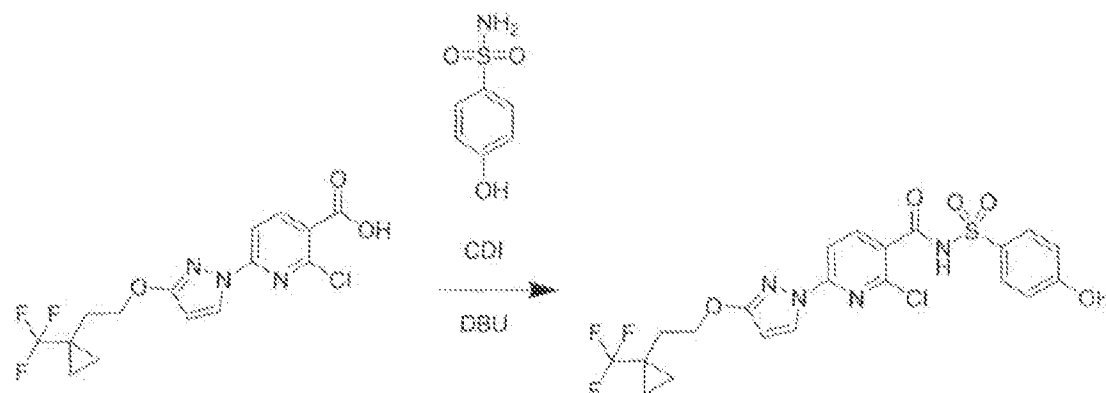
Стадія В: N-(3-Флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



До 2-хлор-N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (близько 259 мг, 0,486 ммоль) і карбонату калію (389,6 мг, 2,819 ммоль) в 0,4 мл ДМСО додавали (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (211,0 мг, 1,41 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 130 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом і 1 М водним розчином лимонної кислоти і поділяли шари. Органічні шари сушили, концентрували і очищали отриманий залишок на силікагелі (24 г), елюючи 0-14 % градієнтом метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (50,0 мг, 15 %). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,23 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,96-7,89 (м, 1H), 7,87-7,77 (м, 2H), 7,65 (тд, J=8,1, 5,3 Гц, 1H), 7,46 (тдд, J=8,5, 2,5, 1,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,95 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,37 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,34 (с, 1H), 2,68 (т, J=10,3 Гц, 1H), 2,56-2,48 (м, 1H), 2,28-2,16 (м, 1H), 2,10 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,89 (дд, J=11,9, 5,7 Гц, 1H), 1,59 (д, J=9,7 Гц, 6H), 1,48 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,02-0,96 (м, 2H), 0,86-0,77 (м, 5H). ІЕР-МС m/z розр. 609,2, знайдено 610,3 (M+1)⁺; час утримування: 0,81 хвилини.

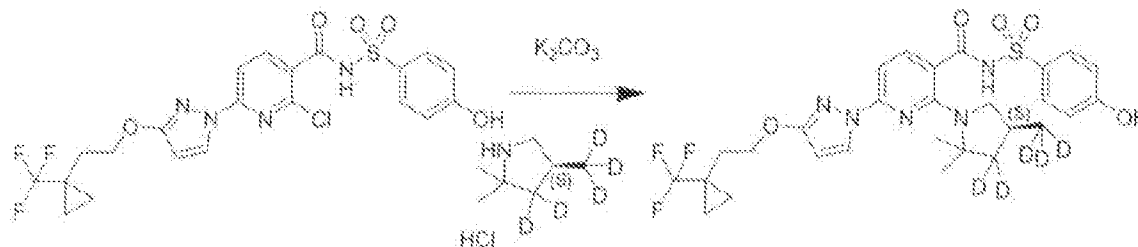
Синтетичний приклад 6: Синтез сполуки 6, 2-[(4S)-3,3-дидейтеріо-2,2-диметил-4-(тридейтеріометил)піролідін-1-іл]-N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія А: 2-Хлор-N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



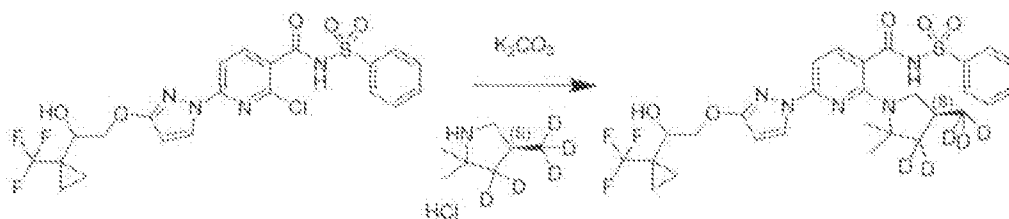
2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (0,100 г, 0,266 ммоль) і CDI (близько 51,38 мг, 0,3169 ммоль) змішували в ТГФ (600,0 мкл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали 4-гідроксибензенсульфонамід (близько 50,69 мг, 0,2927 ммоль), потім DBU (близько 54,41 мг, 53,45 мкл, 0,3574 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли 10 мл 1 М водного розчину лимонної кислоти і екстрагували трьома порціями етилацетату по 10 мл. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з отриманням білої твердої речовини, 2-хлор-N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (128 мг, 91 %), який використовували в наступній стадії без додаткового очищення. ІЕР-МС m/z розр. 530,1, знайдено 531,0 ($M+1$)⁺; час утримування: 0,69 хвилини.

Стадія В: 2-[(4S)-3,3-Дейтеріо-2,2-диметил-4-(тридейтеріометил)піролідін-1-іл]-N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (1,0 г, 1,9 ммоль), гідрохлоридну сіль (S)-2,2-диметил-4-(метил- d_3)піролідін-3,3- d_2 (0,892 г, 5,66 ммоль) і карбонат калію (1,55 г, 11,2 ммоль) змішали в ДМСО (6 мл) і нагрівали до 130 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою (10 мл). Після перемішування протягом 15 хвилин до суміші додавали етилацетат (50 мл). Суміш підкислювали 1 М водним розчином лимонної кислоти (рН~3-4) (30 мл) і розділяли шари. Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриманий неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією (24 г силікагелю), використовуючи градієнт 0-30 % етилацетату в гептане. Окремі фракції аналізували за допомогою ВЕРХ та фракції, які відповідали необхідним параметрам чистоти, об'єднували, випарювали і розтирали в суміші 9: 1 етилацетату/MTBE. Органічні шари випарювали до 10 % і фільтрували отриману тверду речовину, і сушили протягом ночі під високим вакуумом з отриманням 2-[(4S)-3,3-дидейтеріо-2,2-диметил-4-(тридейтеріометил)піролідін-1-іл]-N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (0,38 г, 32 %). ІЕР-МС m/z розр. 612,2, знайдено 613,7 ($M+1$)⁺; час утримування: 1,40 хвилини.

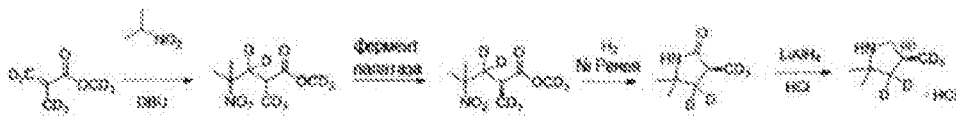
Синтетичний приклад 7: Синтез сполуки 7, N-(бензенсульфоніл)-2-[(4S)-3,3-дидейтеріо-2,2-диметил-4-(тридейтеріометил)піролідін-1-іл]-6-[3-(2-гідрокси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду



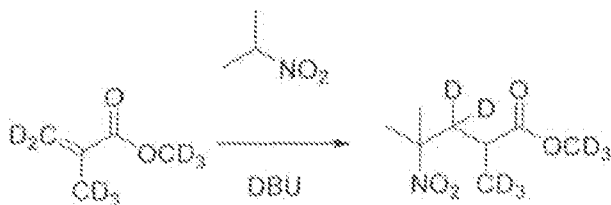
У реакційну ємність завантажували N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[2-гідрокси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (0,500 г, 0,942 ммоль), (4S)-3,3-дидейтеріо-2,2-диметил-4-(тридейтеріометил)піролідін(гідрохлоридну сіль) (320 мг, 2,07 ммоль), NMP (3,000 мл) і 1,2-діетоксигетан (500,0 мкл) в атмосфері нітрогену. Додавали карбонат калію (650,8 мг, 4,709 ммоль) і нагрівали реакційну суміш до 130 °С. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували і розбавляли водою (2,000 мл) і доводили рН до <3 за допомогою водного розчину HCl (1,3 мл 6 М розчину, 7,800 ммоль), який додавали по краплях. Потім рН доводили за допомогою хлороводню (146,0 мкл 6 М розчину, 0,8760 ммоль). Водний шар двічі екстрагували етилацетатом (4 мл), і об'єднані органічні шари двічі промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Потім органічний шар концентрували до залишку, який очищали на силікагелі, використовуючи градієнт 0-60 % етилацетату в гексанах. Потім отриманий матеріал розтирали в суміші гептанів і MTBE з отриманням N-(бензенсульфоніл)-2-[(4S)-3,3-дидейтеріо-2,2-диметил-4-(тридейтеріометил)піролідін-1-іл]-6-[3-[2-гідрокси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (266 мг, 46 %). ІЕР-МС m/z розр. 612,2, знайдено 613,1 ($M+1$)⁺; час утримування: 1,67 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,51 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,05-7,94 (м, 2H), 7,81 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,65 (т, J=7,6 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,12 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=5,5, 2,7 Гц, 1H), 4,42-4,28 (м, 1H), 4,23-4,09 (м, 1H), 3,89 (д, J=4,9 Гц, 1H), 2,39 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,37-2,22 (м, 1H), 2,06 (дд, J=10,6, 7,0

Гц, 1H), 1,52 (д, J=9,7 Гц, 6H), 1,04-0,83 (м, 4H).

Синтез (4S)-3,3-дидейтеріо-2,2-диметил-4-(тридейтеріометил)піролідина гідрохлориду

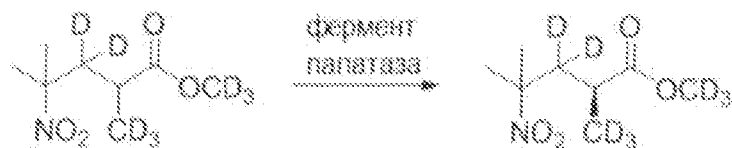


Стадія А: Метил-d₃-4-метил-2-(метил-d₃)-4-нітропентаноат-3,3-d₂



У тригорлу круглодонну колбу об'ємом 500 мл, оснащену магнітною мішалкою, лінією подачі нітрогену і термopарою J-Ket з колбонагрівачем, завантажували 2-нітропропан (34,3 г, 385 ммоль), d₈-метилметакрилат (50,0 г, 460 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі, після чого однією порцією додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 1,47 г, 9,62 ммоль). Реакційний розчин демонстрував екзотермічну реакцію з 20 до ~40 °С, і його залишали перемішуватися без нагрівання або охолодження протягом 16 годин. Реакція була лише частково завершена (ВЕРХ), тому розчин нагрівали при 80 °С протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавляли МТБЕ (170 мл), промивали 1 М розчином НСІ (15 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували (29 дюймів (736 мм) рт ст. при 60 °С) для видалення розчинника і залишкових вихідних матеріалів з отриманням продукту у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини (75 г, 99 %). Продукт використовували в наступній стадії без додаткового очищення за допомогою перегонки.

Стадія В: Метил-d₃-(S)-4-метил-2-(метил-d₃)-4-нітропентаноат-3,3-d₂



У тригорлу круглодонну колбу об'ємом 5 л, оснащену верхньопривідною механічною мішалкою, лінією подачі нітрогену і термopарою J-Ket з колбонагрівачем, завантажували метил-d₃-4-метил-2-(метил-d₃)-4-нітропентаноат-3,3-d₂ (75 г, 380 ммоль) і 2000 мл Na-фосфатного буфера @ 0,8 М с рН 7,5. До отриманої суміші додавали ліпазу з *Rhizomucor miehei* (sigma L4277, палатаза - з Novozymes) (0,5 об.) і перемішували при 30 °С протягом 25 годин. Хіральна ВЕРХ (ADH 4,6 x 250 мм, 5 мкм, 1,0 мл/хв., 98 % гептан/2 % IPA) показала співвідношення енантіомерів 99,8/0,2. Реакційну суміш двічі екстрагували МТБЕ (кожен раз по 1 л). Органічні шари містили емульсію, утворену під час екстракції. Об'єднані органічні шари два рази промивали водним розчином бікарбонату натрію (5 об.), насиченим сольовим розчином (5 об.), сушили над сульфатом натрію і концентрували під вакуумом з отриманням бажаного продукту, метил-d₃-(S)-4-метил-2-(метил-d₃)-4-нітропентаноату-3,3-d₂ у вигляді жовтої маслянистої речовини (32,5 г, вихід 43 %).

Стадія С: (S)-5,5-Диметил-3-(метил-d₃)піролідин-2-он-4,4-d₂



Реактор високого тиску (змішувальну колбу Парра, 500 мл) продували і підтримували в атмосфері N₂. У реактор послідовно завантажували промитий (3 рази) деіонізованою водою вологий каталізатор Ренея Raney®2800 Ni (6,1 г), метил-d₃-(S)-4-метил-2-(метил-d₃)-4-нітропентаноат-3,3-d₂ (32,5 г, 165 ммоль) і етанол (290 мл). Реактор закривали і вакуумували/наповнювали N₂ (3 рази). Потім реактор без перемішування вакуумували і наповнювали H₂ (30 фунт/кв.дюйм (207 кПа)). Колбу Парра струшували при нагріванні вмісту до 60 °С і підтримували тиск H₂ при 30 фунт/кв.дюйм (207 кПа) протягом 8 годин. Реактор вакуумували/наповнювали N₂ (3 рази) і видаляли вміст вакуумним фільтруванням (через шар целіту; в атмосфері N₂). Колбу/шар фільтра промивали етанолом (3x50 мл). Після останнього промивання вологий від розчинника осад на фільтрі переносили в інший приймач і покривали водою для утилізації. Примітка: Ніколи не слід повністю висушити каталізатор (необхідно зберігати вологим в процесі фільтрації). Фільтрат і промивні розчини об'єднували і

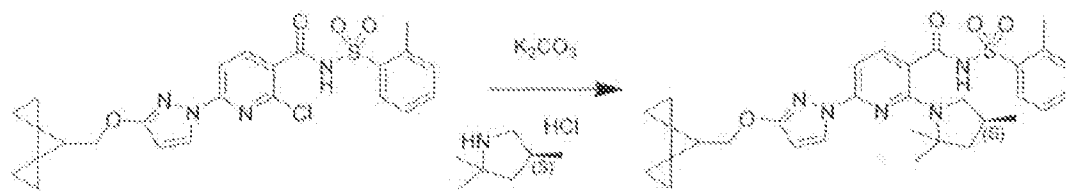
концентрували (40 °C/40 торр (5,3 кПа)) з одержанням (S)-5,5-диметил-3-(метил-d₃)піролідин-2-ону-4,4d₂ у вигляді білої твердої речовини (20 г, 92 %).

Стадія D: (4S)-3,3-Дидейтеріо-2,2-диметил-4-(тридейтеріометил)піролідина гідрохлорид



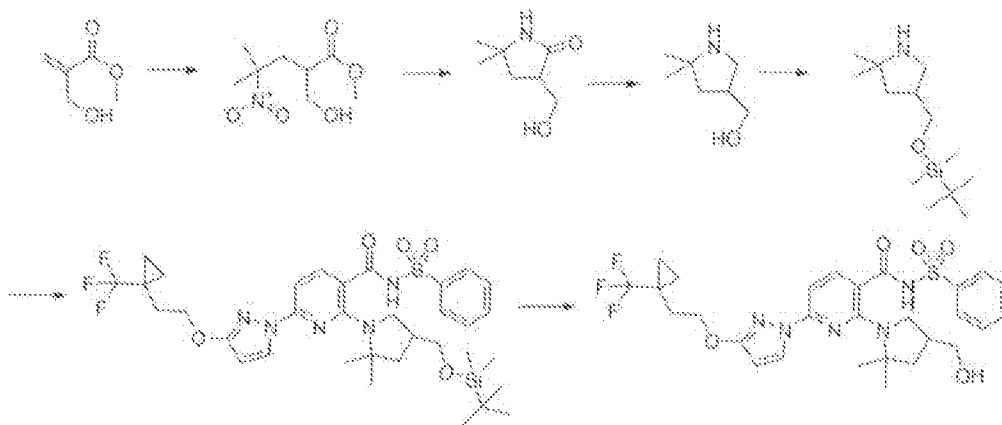
У тригорлу круглодонну колбу об'ємом 1 л, оснащену верхньопривідною механічною мішалкою, лінією подачі нітрогену і термопарою J-Кет з колбонагрівачем, завантажували гранули алюмогідриду літію (7,6 г, 202 ммоль) в ТГФ (80 мл, 4 об.), нагріті з 20 до 36 °C (теплота перемішування). До суспензії додавали розчин (S)-5,5-диметил-3-(метил-d₃)піролідин-2-он-4,4-d₂ (20 г, 150 ммоль) в ТГФ (120 мл, 6 об.) протягом 30 хвилин, залишаючи реакційну суміш нагріватися до ~60 °C. Температуру реакції підвищували близько до температури кипіння (~68 °C) і підтримували протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури нижче 40 °C і розбавляли, використовуючи 200 мл (10 об.) МТВЕ. Суміш гасили, додаючи повільно, по краплях насичений водний розчин сульфату натрію (1 об.) протягом 2 годин. Примітка: спостерігали бурхливе виділення газу (H₂), суміш ставала густий, потім розріджувалася, і темно-сіра суміш ставала білою. Після завершення додавання реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину видаляли фільтруванням (через шар целюти) і промивали етилацетатом (4 об.). При зовнішньому охолодженні і під захисним шаром N₂ фільтрат і промивні розчини об'єднували і обробляли, додаючи по краплях безводний 4 М розчин HCl в діоксані (38 мл, 152 ммоль), підтримуючи температуру нижче 20 °C. Після завершення додавання (20 хвилин) отриману суспензію концентрували під вакуумом при 45 °C. Суспензію двічі наповнювали гептаном (4 об.) в процесі концентрування. Суспензію охолоджували до температури нижче 30 °C, потім збирали тверду речовину фільтруванням під захисним шаром N₂. Тверду речовину сушили з відсмоктуванням N₂ і додатково сушили під високим вакуумом при 45 °C з отриманням (4S)-3,3-дидейтеріо-2,2-диметил-4-(тридейтеріометил)піролідину гідрохлориду (17,5 г, 75 %). Продукт був вельми гігроскопічним, тому роботи з ним проводили в атмосфері нітрогену.

Синтетичний приклад 8: Синтез сполуки 8, 6-[3-(диспіро[2.0.2^{4.1}³]гептан-7-ілметокси)піразол-1-іл]-N-(o-толілсульфоніл)-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду



2-Хлор-6-[3-(диспіро[2.0.2^{4.1}³]гептан-7-ілметокси)піразол-1-іл]-N-(o-толілсульфоніл)піридин-3-карбоксамід (0,170 г, 0,341 ммоль) і (4S)-2,2,4-триметилпіролідин (гідрохлоридну сіль) (0,116 г, 1,02 ммоль) змішували і розчиняли в ДМСО (2 мл). Додавали тонкоподрібнений карбонат калію (95 мг, 0,68 ммоль). Реакційну суміш закривали і нагрівали протягом ночі до 130 °C. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл) і промивали водним розчином лимонної кислоти (1 М, 2x50 мл) і насиченим сольовим розчином (1x50 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Продукт виділяли колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-20 % метанолу в дихлорометані на силікагелевій колонці масою 12 г, з отриманням 6-[3-(диспіро[2.0.2^{4.1}³]гептан-7-ілметокси)піразол-1-іл]-N-(o-толілсульфоніл)-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (0,030 г, 15 %). ІЕР-МС m/z розр. 575,26, знайдено 576,36 (M+1)⁺; час утримування: 2,46 хвилини.

Синтетичний приклад 9: Синтез сполуки 9, N-(бензенсульфоніл)-2-[4-(гідроксиметил)-2,2-диметилпіролідин-1-іл]-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

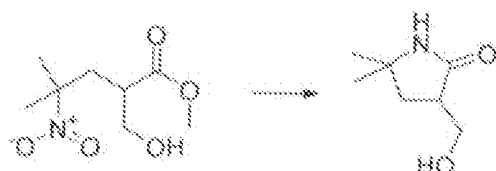


Стадія А: 2-Гідроксиметил-4-метил-4-нітропентанової кислоти метиловий естер



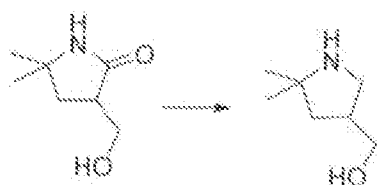
1,8-Діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (3,6 мл, 24 ммоль) додавали до 2-нітропропану (26,5 мл, 292 ммоль). Отриману суміш нагрівали до 65 °С і вимикали нагрівання, і по краплях додавали метил-2-(гідроксиметил)акрилат (25 мл, 243 ммоль). Потім знову включали нагрівання при 80 °С. Після нагрівання протягом 1 години нагрівання вимикали і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім нагрівали при 80 °С ще 2 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (250 мл) і промивали 1 М розчином хлороводню (2x125 мл), водним розчином бікарбонату (125 мл) і насиченим сольовим розчином (125 мл). Суміш продуктів реакції хроматографували на силікагелевій колонці масою 330 г, використовуючи суміш 0-60 % гексанів: ефіру, продукт елюювали при 55-60 % з отриманням метилового естеру 2-гідроксиметил-4-метил-4-нітропентанової кислоти (29,68 г, 60 %) у вигляді світло-зеленої маслянистої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 205,21, знайдено 206,1 ($M+1$)⁺. Час утримування: 1,67 хвилини. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ ч.м. 1,50-1,59 (м, 6H) 1,85-1,98 (м, 1H) 2,10-2,23 (м, 1H) 2,36-2,50 (м, 1H) 2,60 (д, $J=5,71$ Гц, 1H) 3,66-3,77 (с, 3H).

Стадія В: 3-Гідроксиметил-5,5-диметилпіролідин-2-он



Метиловий естер гідроксиметил-4-метил-4-нітропентанової кислоти (4,45 г, 21,7 ммоль) додавали до абсолютного етанолу (60 мл), потім додавали нікель Ренея (1,7 г, ~15 % мас). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С в атмосфері H₂ (2 бар) протягом ночі. Додавали додаткову кількість нікелю Ренея (1,0 г, ~50 % мас.) і нагрівали реакційну суміш при 60 °С в атмосфері H₂ (5 бар) протягом 3,5 години. В цей час додавали додаткову кількість метилового естеру 2-гідроксиметил-4-метил-4-нітропентанової кислоти (3,95 г, 19,3 ммоль) і нагрівали реакційну суміш протягом 72 годин, додаючи H₂ для підтримки тиску 5 бар. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали метанолом. Неочищену реакційну суміш хроматографували на силікагелі і використовували 0-10 % суміш дихлорометана: метанолу, при 10 % з отриманням 3-гідроксиметил-5,5-диметилпіролідин-2-ону (3,69 г, 63 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ ч.м. 1,31 (д, $J=9,01$ Гц, 6H) 1,72 (дд, $J=12,52, 10,33$ Гц, 1H) 2,04 (дд, $J=12,58, 8,84$ Гц, 1H) 2,73-2,91 (м, 1H) 3,31 (д, $J=4,72$ Гц, 1H) 3,64-3,95 (м, 2H) 5,93 (шс, 1H).

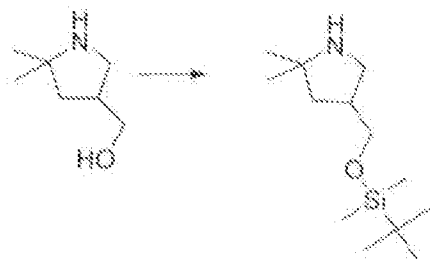
Стадія С: (5,5-Диметилпіролідин-3-іл)метанол



Алюмогідрид літію (3,90 г, 103,00 ммоль) суспендували в тетрагідрофурани (60 мл). Потім по краплях

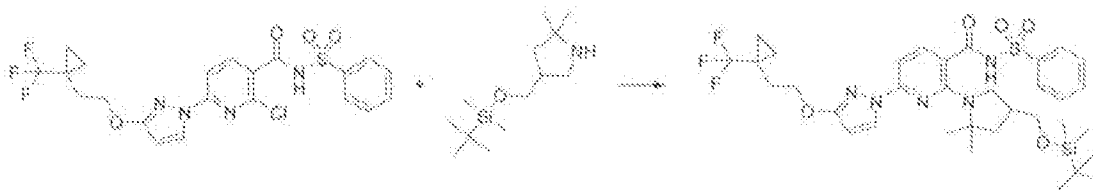
додавали гідроксиметил-5,5-диметилпіролідін-2-он (3,69 г, 25,77 ммоль) в тетрагідрофурані (30 мл) і нагрівали реакційну суміш при 65 °С протягом 40 годин. Реакційну суміш розбавляли 2-метилтетрагідрофураном (125 мл) і потім охолоджували на льодяній бані, потім по краплях додавали насичений водний розчин сегнетової солі (200 мл). Органічний шар екстрагували 2-метилтетрагідрофураном (2x200 мл) і сушили над сульфатом натрію з отриманням неочищеного (5,5-диметилпіролідін-3-іл) метанолу (3,47 г, 104 %). ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ ч.м. 1,06-1,24 (м, 6H) 1,29 (дд, J=12,58, 7,20 Гц, 2H) 1,43 (с, 1H) 1,68-1,89 (шс, 1H) 2,31-2,52 (м, 1H) 2,83 (дд, J=11,10, 5,49 Гц, 1H) 3,05-3,26 (м, 1H) 3,48-3,71 (м, 1H)

Стадія D: 4-(трет-Бутил-диметилсиланілоксиметил)-2,2-диметилпіролідін



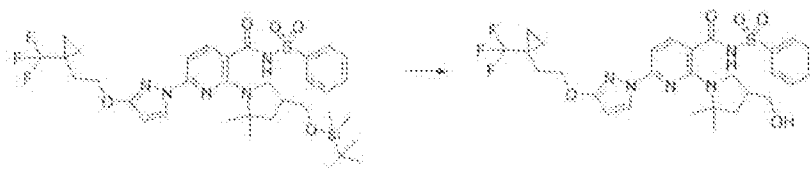
До (5,5-диметилпіролідін-3-іл)метанолу (3,08 г, 23,8 ммоль), трет-бутилдиметилсилілхлориду (4,31 г, 28,6 ммоль) в ацетонітрилі (24 мл) додавали 1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (5,3 мл, 35,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3,5 години. Реакційну суміш розбавляли хлороформом (250 мл) і промивали водою (125 мл) і насиченим сольовим розчином (125 мл), потім сушили над сульфатом натрію. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі і елюювали сумішшю дихлорометана/метанолу, елюючи при 15-35 % метанолу, з отриманням 4-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-2,2-диметилпіролідина (3,88 г, 67 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини після пропускання через дві колонки. ІЕР-МС m/z розр. 243,47, знайдено 244,2 (M+1)⁺, час утримування: 2,52 хвилини. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ ч.м. -0,05 -0,11 (м, 6H) 0,89 (с, 9H) 1,19 (д, J=18,02 Гц, 6H) 1,25-1,32 (м, 1H) 1,74 (дд, J=12,63, 8,79 Гц, 1H) 1,92 (шс, 1H) 2,32-2,50 (м, 1H) 2,81 (дд, J=11,54, 6,37 Гц, 1H) 3,11 (дд, J=11,48, 7,97 Гц, 1H) 3,45-3,61 (м, 2H)

Стадія E: N-(Бензенсульфоніл)-2-[4-(гідроксиметил)-2,2-диметил-піролідін-1-іл]-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (25 мг, 0,04855 ммоль), трет-бутил-[(5,5-диметилпіролідін-3-іл)метокси]диметилсилан (близько 35,45 мг, 0,1456 ммоль) і K₂CO₃ (близько 33,56 мг, 0,2428 ммоль) змішували в ДМСО (0,5 мл) і нагрівали при 130 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш розділяли між 1 М розчином лимонної кислоти і етилацетатом і відокремлювали органічні шари. Органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(бензенсульфоніл)-2-[4-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-2,2-диметилпіролідін-1-іл]-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (15 мг, 43 %). ІЕР-МС m/z розр. 721,2941, знайдено 722,4 (M+1)⁺; час утримування: 0,97 хвилини.

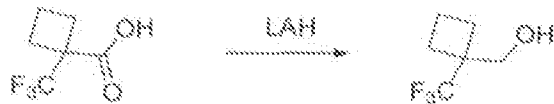
Стадія F: N-(Бензенсульфоніл)-2-[4-(гідроксиметил)-2,2-диметил-піролідін-1-іл]-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



N-(Бензенсульфоніл)-2-[4-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-2,2-диметилпіролідін-1-іл]-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (15 мг, 43 %) розчиняли в ТГФ (1 мл) і охолоджували на льодяній бані. Додавали тетра-н-бутиламонія фторид в ТГФ (300 мкл 1 М розчину, 0,3000 ммоль) і залишали реакційну суміш нагріватися до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували

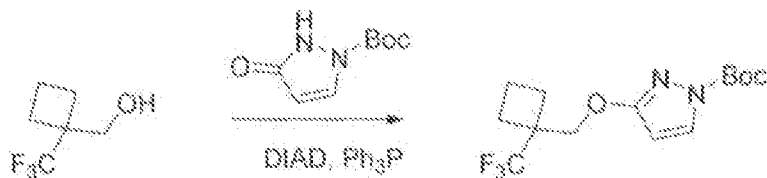
протягом 1 години і потім розділяли між етилацетатом і 1 М розчином лимонної кислоти. Органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(бензенсульфоніл)-2-[4-(гідроксиметил)-2,2-диметил-піролідин-1-іл]-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (8,5 мг, 29 %). ІЕР-МС m/z розр. 607,20764, знайдено 608,4 (M+1)⁺; час утримування: 1,9 хвилини.

Синтетичний приклад 10: Синтез сполуки 10, N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (1-Трифлуорометилциклобутил)метанол



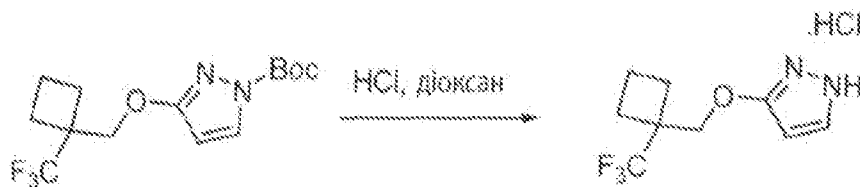
1-Трифлуорометилциклобутанкарбову кислоту (5,0 г, 30 ммоль) розчиняли в діетиловому ефірі (60 мл) і охолоджували до 0 °С. По краплях додавали алюмогідрид літію (38,66 мл, 1 М в діетиловому ефірі) і залишали розчин нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. Реакційний розчин охолоджували до 0 °С при перемішуванні і додавали декагидрат сульфату натрію, в результаті чого спостерігали поступове виділення газу. Додавання частинами продовжували до припинення видимого виділення газу при кімнатній температурі. Потім реакційний розчин фільтрували через шар целіту, промиваючи діетиловим ефіром. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 5,44 г суміші, що містить необхідний продукт і невелику кількість залишкового діетилового ефіру (36 %, за результатами ЯМР інтегрування). В результаті отримували 1-трифлуорометилциклобутилметанол (3,46 г, 78 %) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ (ч.м.): 3,82 (с, 2H), 2,39-2,14 (м, 2H), 2,10-1,85 (м, 4H).

3-(1-Трифлуорометилциклобутилметокси)-піразол-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер



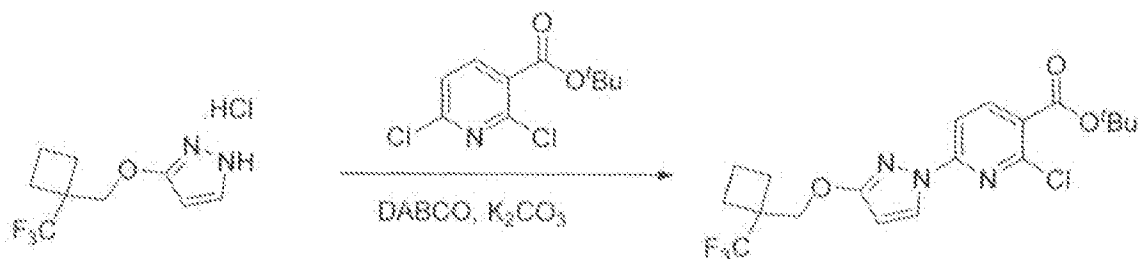
1-Трифлуорометилциклобутилметанол (1,50 г, 9,73 ммоль) і трет-бутиловий естер 3-оксо-2,3-дигідропіразол-1-карбонової кислоти (1,63 г, 8,85 ммоль) розчиняли в безводному тетрагідрофурани (32 мл). Розчин дегазували за допомогою обробки ультразвуком і продували газоподібним нітрогеном. Потім по краплях додавали трифенілфосфін (2,55 г, 9,73 ммоль) і діізопропілазодикарбоксилат (1,92 мл, 9,73 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш нагрівали до 50 °С протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли етилацетатом (100 мл) і промивали 1 М розчином гідроксиду натрію (2x100 мл), потім насиченим сольовим розчином (125 мл). Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищену жовту маслянисту речовину очищали флеш-хроматографією, використовуючи градієнтний метод з 0-10 % сумішшю етилацетату в гексанах, з отриманням трет-бутилового естера 3-(1-трифлуорометилциклобутилметокси)піразол-1-карбонової кислоти (2,48 г, 87 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 320,31, знайдено 321,1 (M+1)⁺. Час утримування: 3,74 хвилини.

3-(1-Трифлуорометилциклобутилметокси)-1H-піразол, гідрохлоридна сіль



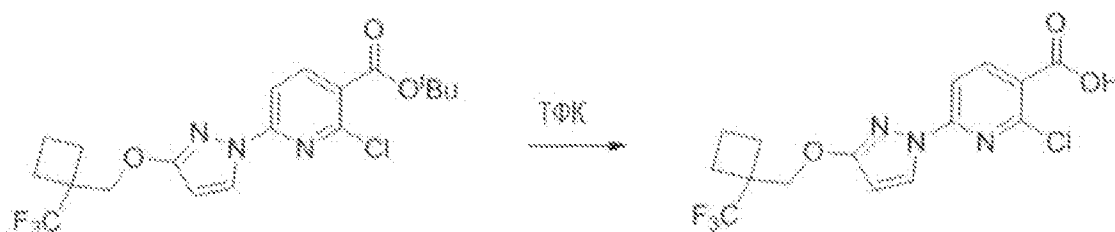
Трет-бутиловий естер 3-(1-трифлуорометилциклобутилметокси)піразол-1-карбонової кислоти (2,48 г, 7,74 ммоль) розчиняли в 4 М розчині хлороводню в діоксані (77 мл). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім видаляли летючі речовини при зниженому тиску з одержанням гідрохлоридної солі 3-(1-трифлуорометилциклобутилметокси)-1H-піразолу (1,95 г, 98 %) у вигляді білого порошку. ІЕР-МС m/z розр. 220,20, знайдено 221,2 (M+1)⁺. Час утримування: 2,67 хвилини.

трет-Бутил-2-хлор-6-(3-((1-(трифлуорометил)циклобутил)метокси)-1H-піразол-1-іл)нікотинат



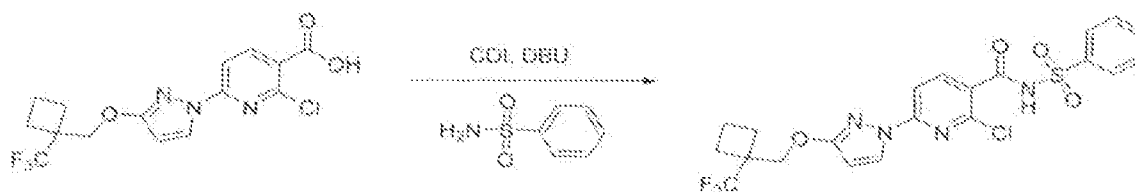
Гідрохлоридну сіль 3-(1-трифлуорометилциклобутилметокси)-1H-піразолу (1,95 г, 7,61 ммоль) і трет-бутиловий естер 2,6-дихлоронікотинової кислоти (1,89 г, 7,62 ммоль) розчиняли в диметилформаміді (15 мл) і додавали карбонат калію (4,21 г, 30,5 ммоль), потім 1,4-дізабіцкло[2.2.2]октан (0,43 г, 3,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали воду (150 мл) і екстрагували водний шар 4:1 сумішшю етилацетату: гексанів (100 мл). Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином (70 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Неочищену маслянисту речовину очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтний метод з 0-10 % сумішшю етилацетату в гексанах, з отриманням трет-бутилового естеру 2-хлор-6-[3-(1-трифлуорометилциклобутилметокси)піразол-1-іл]нікотинової кислоти (1,94 г, 66 %) у вигляді білої твердої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 431,85, знайдено 432,2 ($M+1$). Час утримування: 4,61 хвилини.

2-Хлор-6-[3-(1-трифлуорометилциклобутилметокси)піразол-1-іл]нікотинова кислота



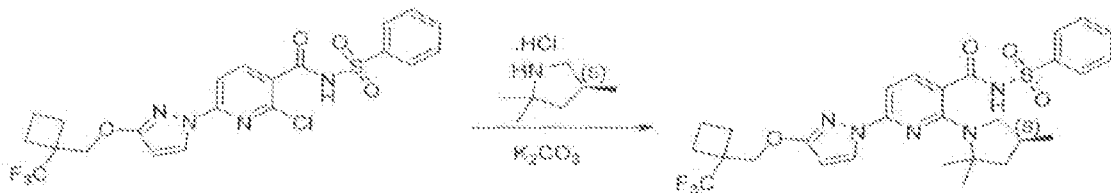
Трет-бутиловий естер 2-хлор-6-[3-(1-трифлуорометилциклобутилметокси)піразол-1-іл]нікотинової кислоти (1,9 г, 4,40 ммоль) розчиняли в дихлорометані (20 мл) і додавали трифлуороцтову кислоту (5,0 мл). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого видаляли летючі речовини при зниженому тиску з одержанням 2-хлор-6-[3-(1-трифлуорометилциклобутилметокси)піразол-1-іл]нікотинової кислоти (1,61 г, 97 %) у вигляді білої твердої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 375,74, знайдено 376,2 ($M+1$)⁺. Час утримування: 3,57 хвилини.

Синтез N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду



До розчину 2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (0,150 г, 0,399 ммоль) в безводному тетрагідрофурани (3,0 мл), що перемішували, додавали CDI (78 мг, 0,4810 ммоль) однією порцією. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім однією порцією додавали твердий бензолсульфонамід (76 мг, 0,48 ммоль), потім DBU (183 мг, 1,20 ммоль) і перемішували розчин чайного кольору при кімнатній температурі ще 2 години. До реакційної суміші повільно додавали лимонну кислоту (2,5 мл 1,0 М розчину, 2,500 ммоль), потім насичений сольовий розчин (5 мл). Після перемішування протягом 10 хвилин гомогенний матеріал екстрагували етилацетатом (3x25 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Після висушування під вакуумом протягом 1 години отримували N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (181 мг, 88 %) у вигляді білої твердої речовини. Він містив невелику кількість домішки вихідної кислоти, і його використовували в наступній стадії без додаткового очищення. ІЕР-МС m/z розр. 514,0689, знайдено 515,1 ($M+1$)⁺; час утримування: 1,98 хвилини.

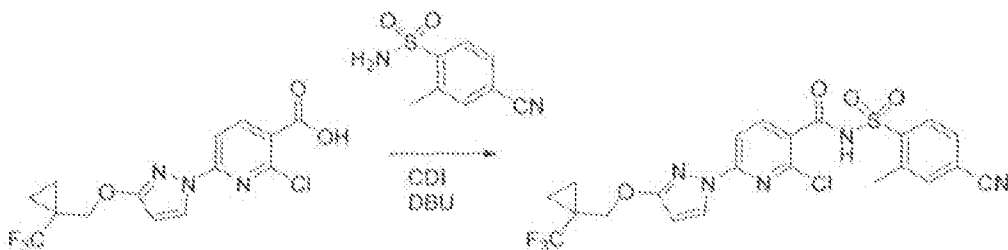
Синтез N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду



Суміш N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (0,160 г, 0,311 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідину (гідрохлоридної солі) (139 мг, 0,932 ммоль) і карбонату калію (215 мг, 1,554 ммоль) перемішували в безводному диметилсульфоксиді (2,7 мл) в атмосфері нітрогену при 130 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш залишали остигати до кімнатної температури і розбавляли водою (15 мл), і екстрагували етилацетатом (3x25 мл). Об'єднані органічні шари послідовно промивали 1 М водним розчином лимонної кислоти (310 мкл 1,0 М розчину, 0,3107 ммоль) і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і випарювали з одержанням неочищеного жовтого матеріалу. Його очищали на системі CombiFlashRf, використовуючи золоту колонку з силікагелем масою 40 г і елюючи 0-5 % сумішшю метанолу в метиленхлориді (за 45 хвилин). Продукт отримували через 25 хвилин (при 2,6 % метанолу). Необхідні фракції об'єднували і концентрували при зниженому тиску. Після подальшого висушування протягом ночі під високим вакуумом отримували N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід (HCl сіль, 40 мг, 20 %). ІЕР-МС m/z розр. 591,2127, знайдено 592,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,25 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,49 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=8,2, 2,1 Гц, 2H), 7,82 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,72 (тт, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,65 (дт, J=8,2, 2,0 Гц, 2H), 6,95 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 2,42 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,36-2,22 (м, 3H), 2,11 (тд, J=12,1, 5,7 Гц, 4H), 1,95 (дк, J=9,7, 4,3 Гц, 1H), 1,83 (дд, J=12,0, 5,6 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,37 (т, J=12,2 Гц, 1H), 0,65 (д, J=6,3 Гц, 3H).

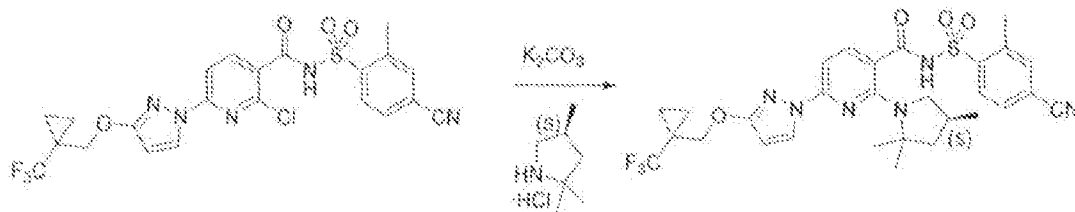
Синтетичний приклад 11: Синтез сполуки 11, N-(4-ціано-2-метилфеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія А: 2-Хлор-N-(4-ціано-2-метилфеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



Розчин 2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (186,4 мг, 0,5 ммоль) і 1,1'-карбонілдіімідазолу (97,29 мг, 0,60 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) перемішували протягом 30 хвилин і додавали 4-ціано-2-метилбензенсульфонамід (127,5 мг, 0,65 ммоль) і 1,8-діазабіцикло(5.4.0)ундец-7-ен (DBU) (89,7 мкл, 0,60 ммоль). Через 16 годин реакційну суміш розбавляли 1 М водним розчином лимонної кислоти і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію і випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-5 % суміш метанолу в дихлорометані, з отриманням 2-хлор-N-(4-ціано-2-метилфеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (270 мг, 100 %). ІЕР-МС m/z розр. 539,06, знайдено 540,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,73 хвилини.

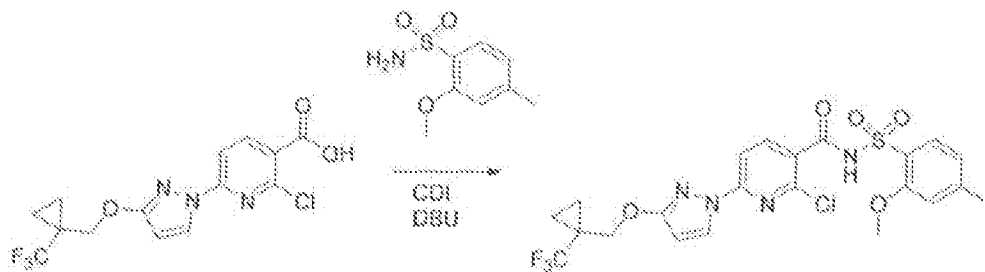
Стадія В: N-(4-Ціано-2-метилфеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід



Суміш 2-хлор-N-(4-ціано-2-метилфеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (270 мг, 0,50 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідину (гідрохлоридної солі) (168,1 мг, 1,123 ммоль) і карбонату калію (310,4 мг, 2,246 ммоль) в ДМСО (1,87 мл) перемішували при 130 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш підкислювали 1 М водним розчином лимонної кислоти і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-5 % суміш метанолу в дихлорометані, з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт повторно очищали методом обернено-фазової ВЕРХ-

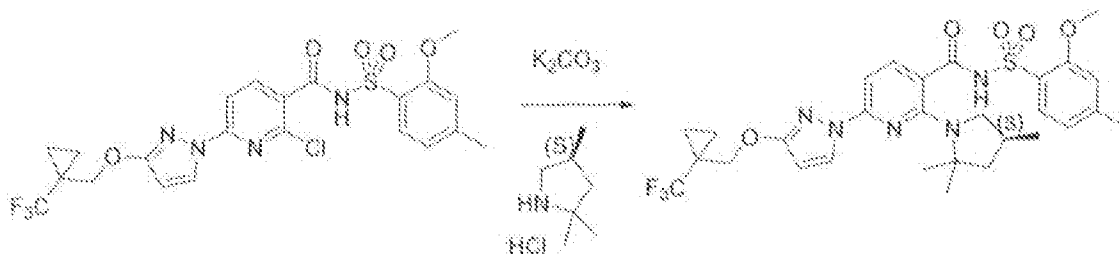
МС, використовуючи колонку Luna C18 (2) (75×30 мм, розмір часток 5 мкм), що доступна в продажу у компанії Phenomenex (номер виробу: 00С-4252-U0-АХ), і подвійним хроматографуванням з градієнтом 1-99 % рухомої фази В за 15,0 хвилини. Рухома фаза А=Н₂О (5 мМ НСl). Рухома фаза В=СН₃CN. Швидкість потоку = 50 мл/хв., і температура колонки = 25 °С, з отриманням N-(4-ціано-2-метилфеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (150 мг, 48 %). ІЕР-МС m/z розр. 616,21, знайдено 617,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,06 хвилини. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,96 (с, 1H), 8,23-8,18 (м, 2H), 8,03 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,16 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,43-4,32 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,27 (д, J=3,5 Гц, 1H), 2,25 (с, 1H), 2,17 (дд, J=11,3, 5,7 Гц, 1H), 1,83 (дд, J=11,9, 5,3 Гц, 1H), 1,52 (д, J=4,4 Гц, 6H), 1,36 (с, 1H), 1,09 (дт, J=5,5, 1,6 Гц, 4H), 0,70 (д, J=6,0 Гц, 3H).

Синтетичний приклад 12: Синтез сполуки 12, N-(2-метокси-4-метилфеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміда
Стадія А: 2-Хлор-N-(2-метокси-4-метилфеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



Розчин 2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (186,4 мг, 0,5 ммоль) і 1,1'-карбонілдіімідазолу (97,29 мг, 0,60 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) перемішували протягом 30 хвилин і додавали 2-метокси-4-метилбензенсульфонамід (130,8 мг, 0,65 ммоль) і 1,8-діазабіцикло(5.4.0)ундец-7-ен (DBU) (89,7 мкл, 0,60 ммоль). Через 16 годин реакційну суміш розбавляли 1 М водним розчином лимонної кислоти і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію і випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-5 % суміш метанолу в дихлорометані, з отриманням 2-хлор-N-(2-метокси-4-метилфеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (210 мг, 77 %). ІЕР-МС m/z розр. 544,1, знайдено 545,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,73 хвилини, у вигляді безбарвної твердої речовини.

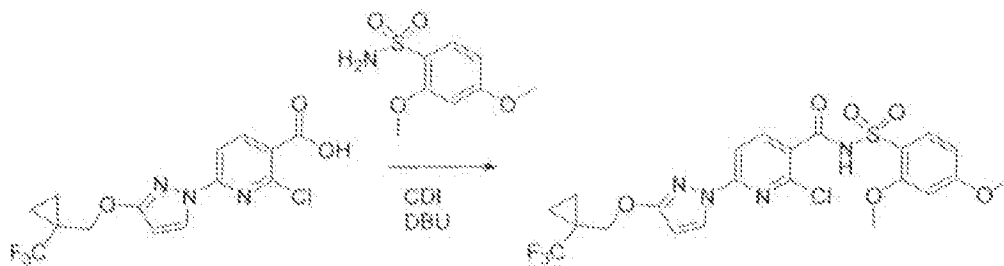
Стадія В: N-(2-Метокси-4-метилфеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



Суміш 2-хлор-N-(2-метокси-4-метилфеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (210 мг, 0,3854 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідину (гідрохлоридної солі) (168,1 мг, 1,123 ммоль) і карбонату калію (310,4 мг, 2,246 ммоль) в ДМСО (1,87 мл) перемішували при 130 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш підкислювали 1 М водним розчином лимонної кислоти і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-5 % суміш метанолу в дихлорометані, з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт повторно очищали методом обернено-фазової ВЕРХ-МС, використовуючи колонку Luna C18 (2) (75×30 мм, розмір часток 5 мкм), що доступна в продажу у компанії Phenomenex (номер виробу: 00С-4252-U0-АХ), і подвійним хроматографуванням з градієнтом 1-99 % рухомої фази В за 15,0 хвилини. Рухома фаза А=Н₂О (5 мМ НСl). Рухома фаза В=СН₃CN. Швидкість потоку = 50 мл/хв., і температура колонки = 25 °С, з отриманням N-(2-метокси-4-метилфеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (95 мг, 39,25 %). ІЕР-МС m/z розр. 621,2, знайдено 622,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,19 хвилини. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,39 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,78 (т, J=8,5 Гц, 2H), 7,10 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=10,1, 8,1 Гц, 2H), 6,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,43-4,30 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,49-2,38 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,21 (дд, J=11,2, 6,1 Гц, 1H), 1,85 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,53 (д, J=11,0 Гц, 6H), 1,37 (с, 1H), 1,12-1,04 (м, 4H), 0,78 (д, J=6,2 Гц, 3H).

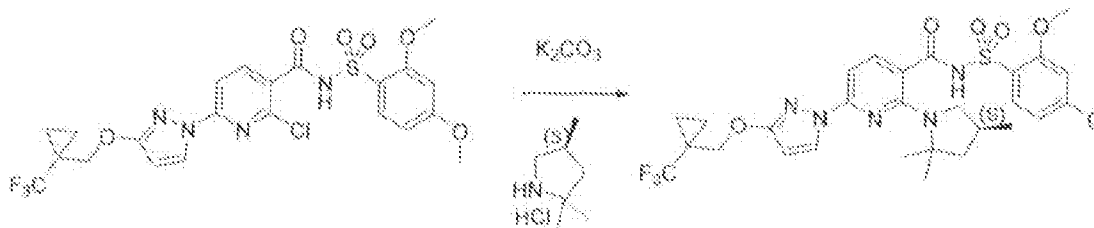
Синтетичний приклад 13: Синтез сполуки 13: N-(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-

(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду
 Стадія А: 2-Хлор-N-(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



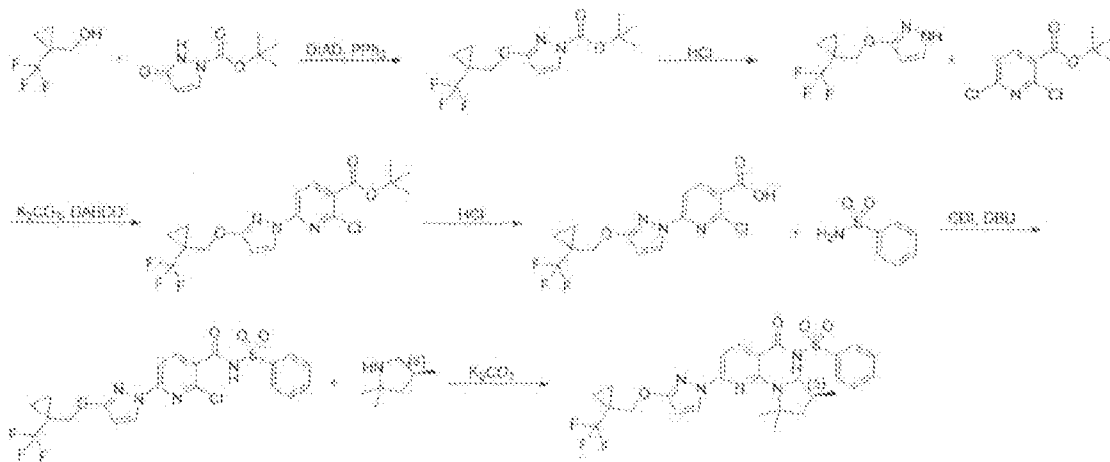
Розчин 2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (186,4 мг, 0,5 ммоль) і 1,1'-карбонілдіімідазолу (97,29 мг, 0,60 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) перемішували протягом 30 хвилин і додавали 2,4-диметоксифенісульфонамід (141,2 мг, 0,65 ммоль) і 1,8-діазабіцикло(5.4.0)ундец-7-ен (DBU) (89,7 мкл, 0,60 ммоль). Через 16 годин реакційну суміш розбавляли 1 М водним розчином лимонної кислоти і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію і випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-5 % суміш метанолу в дихлорометані, з отриманням 2-хлор-N-(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл-6-43-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (210 мг, 75 %). ІЕР-МС m/z розр. 560,1, знайдено 561,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,71 хвилини, у вигляді безбарвної твердої речовини.

Стадія В: N-(2,4-Диметоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід

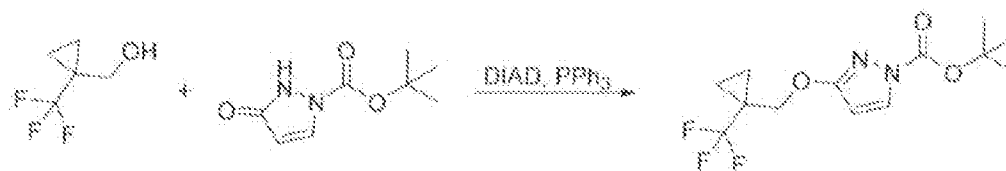


Суміш 2-хлор-N-(2,4-диметоксифеніл) сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (210 мг, 0,3744 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідину (гідрохлоридної солі) (168,1 мг, 1,123 ммоль) і карбонату калію (310,4 мг, 2,246 ммоль) в ДМСО (1,87 мл) перемішували при 130 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш підкислювали 1 М водним розчином лимонної кислоти і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-5 % суміш метанолу в дихлорометані, з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт повторно очищали методом обернено-фазової ВЕРХ-МС, використовуючи колонку Luna C18 (2) (75×30 мм, розмір часток 5 мкм), що доступна в продажу у компанії Phenomenex (номер виробу: 00C-4252-U0-AX), і подвійним хроматографуванням з градієнтом 1-99 % рухомої фази В за 15,0 хвилини. Рухома фаза А=H₂O (5 мМ НСІ). Рухома фаза В=CH₃CN. Швидкість потоку = 50 мл/хв., і температура колонки = 25 °С, з отриманням N-(2,4-диметоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (110 мг, 46 %). ІЕР-МС m/z розр. 637,2, знайдено 638,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,14 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,34 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,74 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,43-4,31 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 2,54 (с, 1H), 2,42 (дд, J=10,5, 7,0 Гц, 1H), 2,21 (дд, J=11,6, 5,9 Гц, 1H), 1,85 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,38 (с, 1H), 1,09 (дт, J=5,9, 1,6 Гц, 4H), 0,80 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Синтетичний приклад 14: Синтез сполуки 14: N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

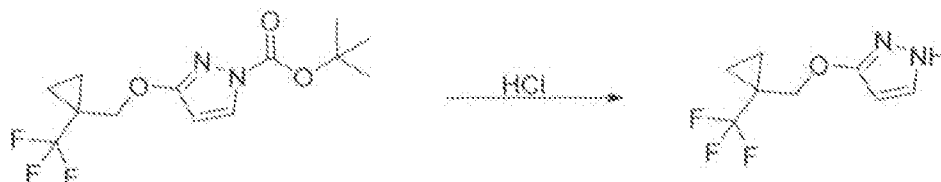


Стадія А: трет-Бутил-3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-карбоксилат



3-Горлу круглодонну колбу об'ємом 500 мл оснащали механічною мішалкою, колбонагрівачем, термодатчиком/регулятором J-Кет і крапельною воронкою, зворотним холодильником з водяним охолодженням і подачею/відведенням нітрогену. У колбу в атмосфері нітрогену завантажували трет-бутил-5-оксо-1H-піразол-2-карбоксилат (70 г, 0,3800 моль) і тетрагідрофуран (840 мл, 12 мл /г) з отриманням прозорого блідо-жовтого розчину. Починали перемішування і записували температуру в реакторі, 19 °С. Потім в реактор завантажували [1-(трифлуорометил)циклопропіл]метанол (58,56 г, 0,4180 моль), який додавали однією порцією в нерозбавленому вигляді, потім додавали трифенілфосфін (109,6 г, 0,4180 моль) у вигляді твердої речовини, однією порцією. Потім отриманий прозорий блідо-жовтий розчин обробляли діізопропілазодикарбоксилатом (прозора червонувато-оранжева рідина) (82,3 мл, 0,4180 моль), який додавали по краплях в нерозбавленому вигляді протягом 1 години, з отриманням плавної екзотермії до 40 °С і прозорого розчину світло-бурштинового кольору. Потім реакційну суміш нагрівали до температури в реакторі 50 °С і підтримували в таких умовах протягом 2 годин, коли аналіз РХ/МС показав повне витрачання вихідної речовини. Прозору реакційну суміш бурштинового кольору концентрували при зниженому тиску і суспендували отриману прозору маслянисту речовину темно-бурштинового кольору в толуені (560 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, і за цей час в осад випадала тверда речовина (трифенілфосфін оксид, MW=278, 28). Густу суспензію фільтрували через воронку Бюхнера зі скляним фільтром і промивали осад на фільтрі методом витіснення, використовуючи толуен (150 мл), а потім сушили протягом 30 хвилин. Прозорий фільтрат бурштинового кольору концентрували при зниженому тиску з одержанням прозорої маслянистої речовини бурштинового кольору. Матеріал очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (тверда набивка на колонці з цілітом масою 1,5 кг), елюючи градієнтом від 100 % гексану до 20 % EtOAc в гексані і збираючи фракції об'ємом 450 мл. Продукт елюювали близько при 5 % EtOAc в гексані. Необхідні фракції об'єднували і концентрували при зниженому тиску з одержанням прозорої блідо-жовтої маслянистої речовини, яка представляла собою необхідний продукт, трет-бутил-3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-карбоксилат (81 г, 0,264 моль, 70 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,14 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 1,55 (с, 9H), 1,07 (дп, J=4,9, 1,3 Гц, 4H). ІЕР-МС m/z розр. 306,11914, знайдено 259,0 (M-48)+; час утримування: 1,76 хвилини.

Стадія В: 3-[[1-(Трифлуорометил)циклопропіл]метокси]-1H-піразол



3-Горлу круглодонну колбу об'ємом 5000 мл оснащали механічною мішалкою, колбонагрівачем, датчиком температури J-Кет, зворотним холодильником з водяним охолодженням, крапельною воронкою, і подачею/відведенням нітрогену. В реактор в атмосфері нітрогену загрузали трет-бутил-3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-карбоксилат (80 г, 0,2612 моль), дихлорометан (320 мл, 4 мл/г)

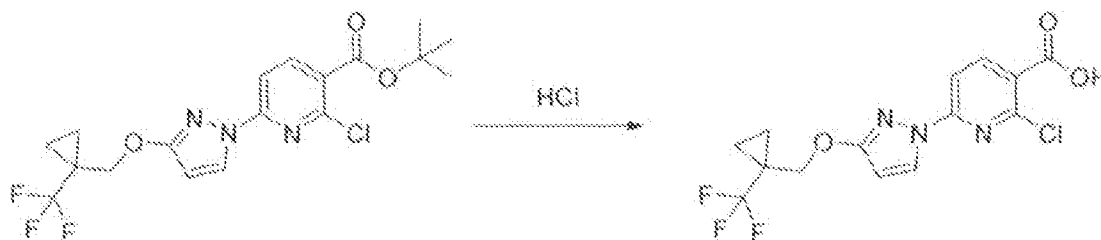
и метиловий спирт (320 мл, 4 мл/г) з отриманням прозорого блідо-жовтого розчину. Починали перемішування і записували температуру в реакторі, 19 °С. В крапельну воронку завантажували 4 М розчин HCl в 1,4-діоксані (195,9 мл, 0,7836 моль), який потім по краплях вливали протягом 1 години з отриманням плавної екзотермії до 30 °С. Отриманий прозорий блідо-жовтий розчин нагрівали до температури в реакторі 45 °С і підтримували при цих умовах протягом 1 години, коли аналіз РХ/МС показав завершення реакції. Реакційну суміш залишали остигати до кімнатної температури і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок, що залишився, розчиняли в метил-трет-бутиловому ефірі (640 мл) і потім переносили в ділільну воронку, і розділяли за допомогою 2 М розчину гідроксиду натрію (391,8 мл, 0,7836 моль). Органічний шар видаляли, а залишковий водний шар екстрагували метил-трет-бутиловим ефіром (2x200 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію (500 мл), сушили над сульфатом натрію (300 г) і потім фільтрували через воронку Бюхнера зі скляним фільтром. Прозорий блідо-жовтий фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням прозорої світло-жовтої маслянистої речовини, яка твердне при стоянні з утворенням білого твердої речовини (49,5 г, 0,240 моль, 92 %), яка представляла собою необхідний продукт, 3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]-1Н-піразол. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,90 (с, 1H), 7,51 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 1,09-0,97 (м, 4H). ІЕР-МС m/z розр. 206,0667, знайдено 207,0 (M+1)⁺; час утримування: 1,07 хвилини.

Стадія С: трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат



3-горлу круглодонну колбу об'ємом 5000 мл оснащували механічною мішалкою, охолоджуючою банею, яку використовують як вторинну захисну оболонку, температурним датчиком J-Кет, зворотним холодильником з водяним охолодженням, крапельною воронкою і подачею/відведенням нітрогену. У реактор в атмосфері нітрогену завантажували 3-[[1-(трифторметил)циклопропіл]метокси]-1Н-піразол (45 г, 0,2183 моль) і N,N-диметилформамід (540 мл, 12 мл/г) з отриманням прозорого блідо-жовтого розчину. Починали перемішування і записували температуру в реакторі, 17 °С. Потім в реактор завантажували трет-бутил-2,6-дихлоропіридин-3-карбоксилат (54,16 г, 0,2183 моль) у вигляді твердої речовини, однією порцією. Потім отриманий прозорий блідо-жовтий розчин обробляли карбонатом калію (39,22 г, 0,2838 моль), який додавали однією порцією у вигляді твердої речовини, потім 1,4-дізабіцкло[2.2.2]октаном (3,67 г, 0,03274 моль), який додавали однією порцією у вигляді твердої речовини. Отриману блідо-жовту суспензію залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до 10 °С на охолоджуючий бані з дробленого льоду/води. В крапельну воронку завантажували воду (540 мл), яку по краплях вводили протягом 45 хвилин з отриманням густої суспензії і екзотермії до 15 °С. Отриману суспензію продовжували перемішувати при 15 °С протягом 30 хвилин і потім фільтрували через воронку Бюхнера зі скляним фільтром. Осад на фільтрі промивали методом витіснення, використовуючи воду (2x500 мл), і потім сушили на воронці Бюхнера з відсмоктуванням протягом 2 годин. Потім речовину залишали сушитися на повітрі протягом ночі з одержанням (73 г, 0,175 моль, 80 %) білої гранульованої твердої речовини, що представляє собою трет-бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат. ІЕР-МС m/z розр. 361,0441, знайдено 361,9 (M+1)⁺; час утримування: 2,27 хвилини.

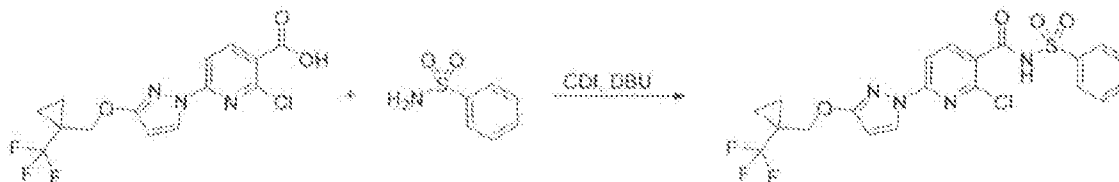
Стадія D: 2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота



3-горлу круглодонну колбу об'ємом 1000 мл оснащували механічною мішалкою, колбонагрівачем, температурним датчиком/регулятором J-Кет, крапельною воронкою, зворотним холодильником з водяним охолодженням і подачею/відведенням нітрогену. У реактор в атмосфері нітрогену завантажували трет-бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат (70 г, 0,1675 моль) і 2-пропанол (350 мл) з отриманням брудно-білої суспензії. Починали перемішування і записували температуру в реакторі, 19 °С. В крапельну воронку завантажували 6 М водним розчин HCl (139,6 мл, 0,8375 моль), який потім по краплях вводили протягом 10 хвилин з отриманням екзотермії до 30 °С. Потім отриману суспензію нагрівали до кипіння (температура в реакторі ~ 82 °С). При нагріванні суспензія ставала прозорим розчином блідо-жовтого кольору (в цей момент часу температура в реакторі становила ~ 75 °С). Після перемішування при кипінні

протягом -30 хвилин в осад починала випадати тверда речовина. Суспензію продовжували перемішувати при кипінні ще 30 хвилин, і в цей час по краплях додавали воду (210 мл) протягом 15 хвилин. Потім нагрівання припиняли і продовжували перемішувати суспензію, і залишали поволі остигати до кімнатної температури. Матеріал збирали вакуумною фільтрацією на воронці Бюхнера зі скляним фільтром і промивали осад на фільтрі методом витіснення, використовуючи 1: 1 суміш води/2-пропанолу (100 мл), потім водою (2x100 мл) і потім сушили на воронці Бюхнера з відсмоктуванням протягом 30 хвилин. Матеріал додатково сушили у вакуумній печі при 45 °С протягом 24 годин з отриманням 2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (56 г, 0,155 моль, 92 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,64 (с, 1H), 8,44 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,41 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,24 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 1,16-1,07 (м, 4H). ІЕР-МС m/z розр. 361,0441, знайдено 361,9 (M+1)⁺; час утримання: 3,23 хвилини.

Стадія Е: N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



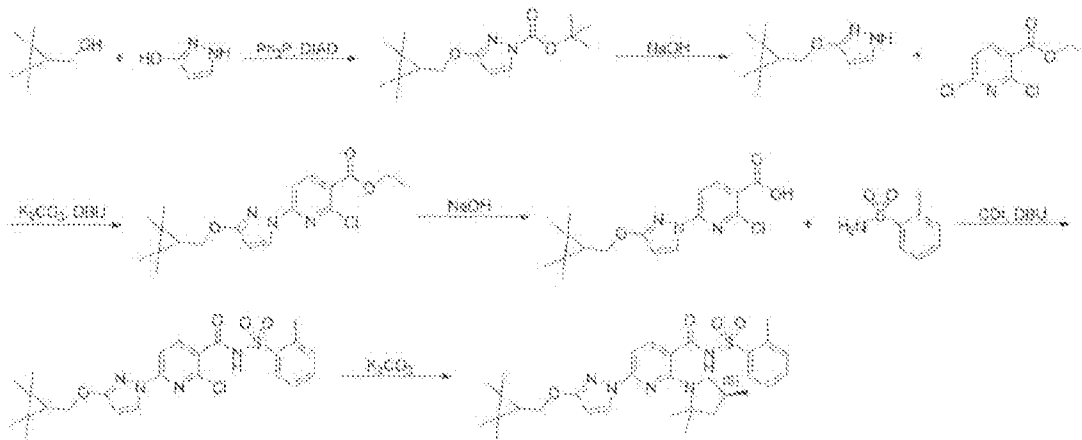
2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (150 мг, 0,4144 ммоль) розчиняли в ТГФ (2,000 мл). Додавали CDI (близько 80,64 мг, 0,4973 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Додавали бензолсульфонамід (близько 84,68 мг, 0,5387 ммоль), потім DBU (близько 126,2 мг, 124,0 мкл, 0,8288 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі ще на 1,5 години. Реакційну суміш концентрували до половини обсягу, розбавляли дихлорометаном і безпосередньо вводили в силікагелеву колонку масою 12 г, і елюювали градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорометані; продукт елюювали при 10 %. Фракції, що містять необхідний продукт, об'єднували і концентрували. N-(бензолсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (168 мг, 81 %) отримували у вигляді безбарвної маслянистої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 500,05328, знайдено 501,0 (M+1)⁺; Час утримання: 1,92 хвилини (час хроматографування 3 хвилини).

Стадія F: N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (168 мг, 0,3354 ммоль) і (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (близько 150,6 мг, 1,006 ммоль) змішували і розчиняли в ДМСО (0,5 мл). Додавали тонкоподрібнений карбонат калію (близько 278,1 мг, 2,012 ммоль) і залишали реакційну суміш перемішуватися при 130 °С протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (50 мл) і промивали 1 М водним розчином лимонної кислоти (2x50 мл) і насиченим сольовим розчином (1x50 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі: силікагелева колонка масою 24 г, градієнт 0-5 % MeOH/ДХМ; продукт елюювали при 2,5 %. Чисті фракції об'єднували і концентрували при зниженому тиску і переганяли азеотропною перегонкою з MeOH з отриманням N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (74,9 мг, 39 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,51 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,05-7,95 (м, 2H), 7,82 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,78-7,70 (м, 1H), 7,66 (дд, J=8,3, 6,7 Гц, 2H), 6,92 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,43-4,30 (м, 2H), 2,40 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,26 (т, J=8,6 Гц, 1H), 2,09 (дт, J=12,3, 6,4 Гц, 1H), 1,82 (дд, J=12,0, 5,6 Гц, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,36 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,15-1,04 (м, 4H), 0,64 (д, J=6,2 Гц, 3H). ІЕР-МС m/z розр. 577,1971, знайдено 578,3 (M+1)⁺; час утримання: 2,16 хвилини (час хроматографування 3 хвилини).

Синтетичний приклад 15: Синтез сполуки 15: N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



Стадія А: трет-Бутил-3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-карбоксилат



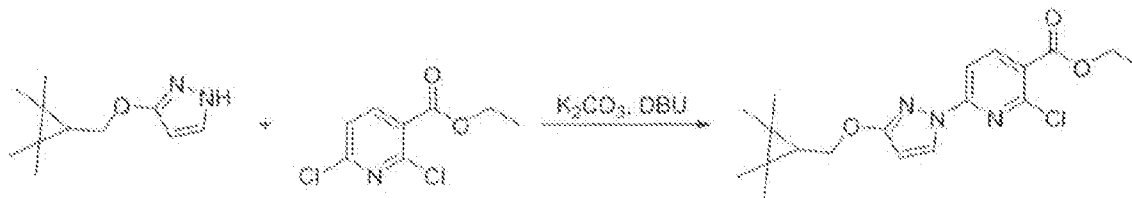
До дегазованого розчину Ph_3P (близько 51,28 г, 195,5 ммоль) в толуені (360,0 мл) в атмосфері газоподібного нітрогену при 0 °С по краплях додавали DIAD (діізопропілазодикарбоксилат) (близько 39,53 г, 37, 86 мл, 195,5 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин з отриманням білої суспензії. До цієї суміші по краплях додавали розчин (2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метанолу (близько 29,84 г 70 % мас/мас, 162,9 ммоль) і трет-бутил-3-гідроксипіразол-1 карбоксилату (30 г, 162,9 ммоль) в толуені (600,0 мл) при ~ 5 °С протягом 2 годин. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Суміш нагрівали до 75 °С, в цілому, 6 годин і потім залишали остигати до кімнатної температури. Суспензію розбавляли гептаном (900,0 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суспензію фільтрували через целіт і промивали осад 3Х, використовуючи 100 мл гептану. Фільтрат концентрували у вакуум з отриманням густої жовтої маслянистої речовини. Неочищений продукт хроматографували на силікагелевій колонці масою 750 г, насиченою діхлорометаном, елюючи градієнтом 0-20 % EtOAc /гексани. Зібрані фракції, що містять продукт, концентрували у вакуумі з отриманням брудно-білої твердої речовини. Отримували трет-бутил-3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-карбоксилат (30,1 г, 63 %). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,82 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,88 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,30 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 1,61 (с, 9H), 1,12 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), 0,70 (т, $J=7,8$ Гц, 1H). ІЕР-МС m/z розр. 294,19434, знайдено 295,0 ($M+1$) $^+$; час утримування: 2,19 хвилини.

Стадія В: 3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]-1H-піразол



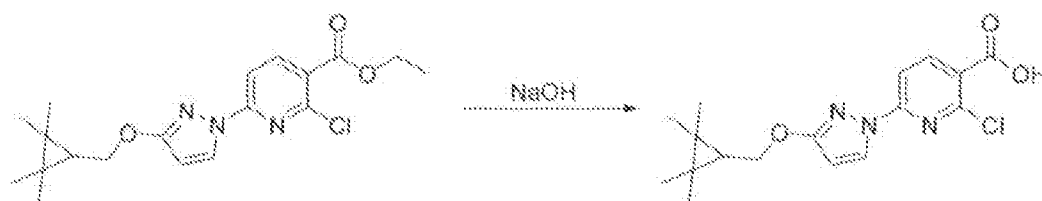
До розчину трет-бутил-3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-карбоксилату (127 г, 431,4 ммоль) в ТГФ (317,5 мл) і етиловому спирті (635,0 мл) повільно додавали гідроксид натрію (близько 431,4 мл 2 М розчину, 862,8 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Більшу частину розчинника видаляли при зниженому тиску. Водний залишок розбавляли водою (400 мл) і екстрагували метил-трет-бутиловим ефіром (762,0 мл). Органічну фазу двічі промивали насиченим сольовим розчином (2×300 мл) і знову один раз екстрагували водні фази метил-третбутилового ефіром (250 мл). Об'єднані органічні фази сушили, фільтрували і випарювали з одержанням 3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]-1H-піразолу (75 г, 89 %) у вигляді в'язкої маслянистої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,78 (с, 1H), 7,48 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,65 (с, 1H), 4,05(д, $J=7,7$ Гц, 2H), 1,08 (с, 6H), 1,00 (с, 6H), 0,67 (т, $J=7,7$ Гц, 1H). ІЕР-МС m/z розр. 194,1419, знайдено 195,0 ($M+1$) $^+$; час утримування: 1,43 хвилини.

Стадія С: Етил-2-хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат



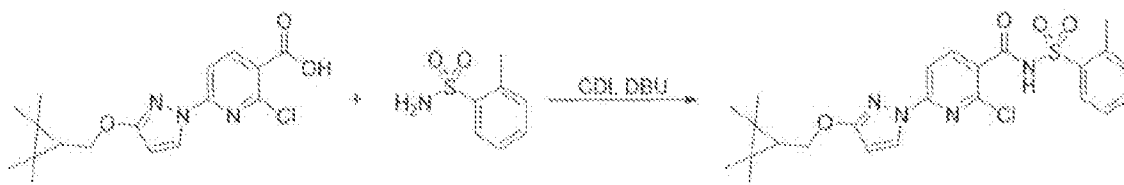
До етил-2,6-дихлорпіридин-3-карбоксилату (16,8 г, 76,35 ммоль) і 3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]-1H-піразолу (близько 14,83 г, 76,35 ммоль) в ДМФА (201,6 мл) додавали карбонат калію (близько 13,72 г, 99,26 ммоль), потім DABCO (близько 1,284 г, 11,45 ммоль). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Дрібнодисперсну суспензію кремового кольору повільно розбавляли водою (201,6 мл), і отриману густу суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин за допомогою верхньопривідної мішалки. Осад збирали, використовуючи спечений фільтр середньої зернистості, і 3 рази промивали 25 мл води. Тверду речовину сушили на повітрі протягом 30 хвилин і потім сушили у вакуумі, використовуючи азеотроп EtOAc. Отримували етил-2-хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат (28,8 г, 100 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 377,1506, знайдено 378,37 ($M+1$)⁺; час утримування: 2,47 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,43 (дд, $J=2,9, 0,9$ Гц, 1H), 8,39 (дд, $J=8,5, 0,9$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=8,5, 0,9$ Гц, 1H), 6,24 (дд, $J=2,9, 0,9$ Гц, 1H), 4,34 (тд, $J=7,5, 6,6$ Гц, 2H), 4,28 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 1,34 (тд, $J=7,1, 0,9$ Гц, 3H), 1,11 (с, 6H), 1,05 (с, 6H), 0,75 (т, $J=7,8$ Гц, 1H).

Стадія D: 2-Хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота



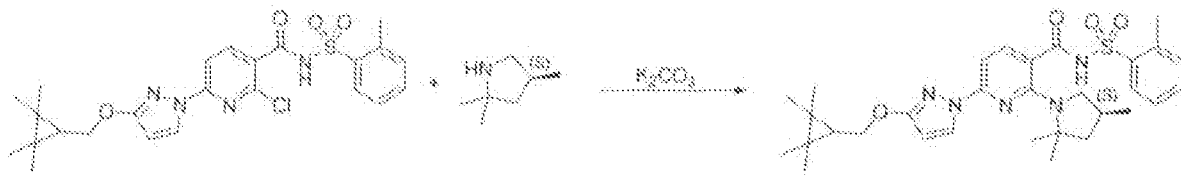
Етил-2-хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат (146 г, 386,4 ммоль) в ТГФ (730,0 мл) і EtOH (292,0 мл) обробляли NaOH (близько 772,8 мл 1 М розчину, 772,8 ммоль) і перемішували розчин при кімнатній температурі протягом 5 годин. Більшу частину розчинника видаляли при зниженому тиску і підкислювали розчин, додаючи лимонну кислоту (близько 148,5 г, 89,19 ммоль) при охолодженні на льоду. Отриману густу суспензію (pH 2-3) перемішували на льодяній бані протягом 1 години, фільтрували, промивали великою кількістю води і сушили в сушильній шафі під вакуумом при 45 °C під потоком нітрогену протягом двох днів з отриманням 2-хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (128,2 г, 90 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 349,11932, знайдено 350,0 ($M+1$)⁺; час утримування: 2,11 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,64 (с, 1H), 8,69-8,22 (м, 2H), 7,73 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,22 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,28 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 1,08 (д, $J=24,9$ Гц, 12H), 0,75 (т, $J=7,8$ Гц, 1H).

Стадія E: 2-Хлор-N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (150 мг, 0,429 ммоль) розчиняли/суспендували в ТГФ (2 мл) і додавали карбонілдіімідазол (64,2 мг, 0,396 ммоль). Суспензію залишали перемішуватися при кімнатній температурі на 1,5 години. Потім додавали 2-метилбензолсульфонамід (73,4 мг, 0,429 ммоль), потім DBU (59,2 мкл, 0,396 ммоль). Потім отриманий розчин перемішували ще 1,5 години. Летючі речовини випарювали. Залишок, що залишився, розчиняли в дихлорометані (2 мл) і промивали 1 М водним розчином лимонної кислоти (1×2 мл). Органічний шар вводили в силікагелеву колонку для хроматографування: силікагелева колонка масою 12 г, градієнт 0-10 % MeOH/ДХМ. Отримували 2-хлор-N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (115 мг, 53 %). ІЕР-МС m/z розр. 502,14417, знайдено 503,0 ($M+1$)⁺; час утримування: 2,25 хвилини.

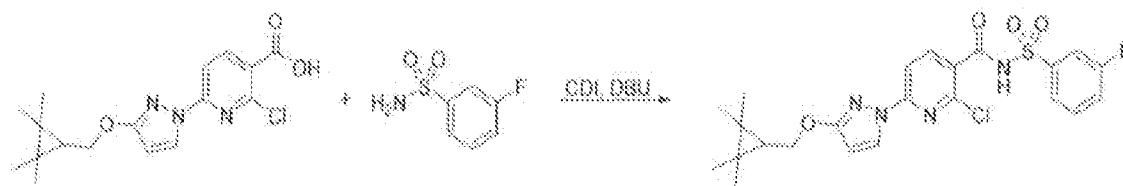
Стадія F: N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-N-метилсульфоніл-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (115 мг, 0,229 ммоль) і (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (106 мг, 0,935 ммоль) змішували і розчиняли в ДМСО (1 мл). Додавали тонкоподрібнений карбонат калію (258 мг, 1,87 ммоль). Реакційну суміш закупорювали і нагрівали протягом ночі при 130 °С. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли EtOAc (50 мл) і промивали водним розчином лимонної кислоти (1 М, 2×50 мл) і насиченим сольовим розчином (1×50 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Продукт виділяли хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-5 % MeOH/ДХМ на силікагелевій колонці масою 12 г. Отримували N-(о-толілсульфоніл)-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід (57,2 мг, 42 %). ІЕР-МС m/z розр. 579,2879, знайдено 580,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,52 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,62 (с, 1H), 8,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,59 (тд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,13 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,24 (д, J=7,8 Гц, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,38 (д, J=8,8 Гц, 2H), 2,16 (д, J=10,3 Гц, 1H), 1,82 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,52 (д, J=1,6 Гц, 6H), 1,35 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,10 (с, 6H), 1,04 (д, J=1,1 Гц, 6H), 0,77-0,67 (м, 4H).

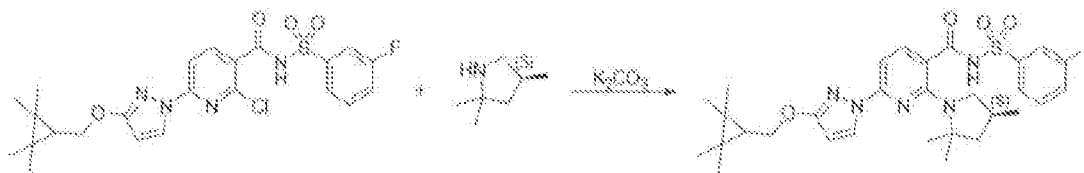
Синтетичний приклад 16: Синтез сполуки 16: N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія А: 2-Хлор-N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (150 мг, 0,429 ммоль) розчиняли/супендували в ТГФ (2 мл) і додавали карбонілдіімідазол (64,2 мг, 0,396 ммоль). Супензію залишали перемішуватися при кімнатній температурі на 1,5 години. Потім додавали 3-флуоробензенсульфонамід (75,1 мг, 0,429 ммоль), потім DBU (59,2 мкл, 0,396 ммоль). Потім отриманий розчин перемішували ще 1,5 години. Летючі речовини випарювали. Залишок, що залишився, розчиняли в дихлорометані (2 мл) і промивали 1 М водним розчином лимонної кислоти (1×2 мл). Органічний шар вводили в силікагелеву колонку для очищення хроматографією: силікагелева колонка масою 12 г, градієнт 0-10 % MeOH/ДХМ. Отримували 2-хлор-N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (150 мг, 70 %). ІЕР-МС m/z розр. 506,11908, знайдено 507,0 (M+1)⁺; час утримування: 2,24 хвилини.

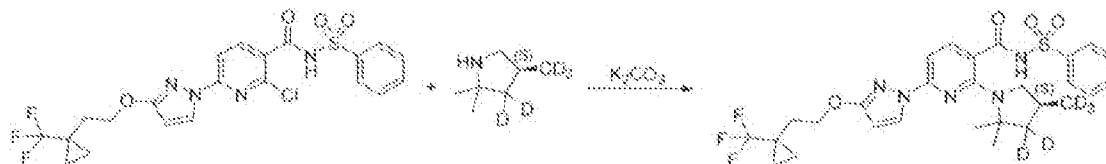
Стадія В: N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (158 мг, 0,312 ммоль) і (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (105,9 мг, 0,935 ммоль) змішували і розчиняли в ДМСО (1 мл). Додавали тонкоподрібнений карбонат калію (258 мг, 1,87 ммоль). Реакційну суміш закупорювали і нагрівали протягом ночі при 130 °С. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли EtOAc (50 мл) і промивали водним розчином лимонної кислоти (1 М, 2×50 мл) і насиченим сольовим розчином (1×50 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Продукт виділяли хроматографією, елюючи градієнтом 0-5 % MeOH/ДХМ на силікагелевій колонці масою 12 г. Отримували N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід (28,4 мг, 16 %). ІЕР-МС m/z розр. 583,2629, знайдено 584,6 (M+1)⁺; час утримування: 2,46 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,61 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,87-7,81 (м, 2H), 7,79-7,71 (м, 2H), 7,63 (тдд, J=8,6, 2,6, 1,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,13 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,24 (д, J=7,7 Гц, 2H), 2,44 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,36-2,26 (м, 1H),

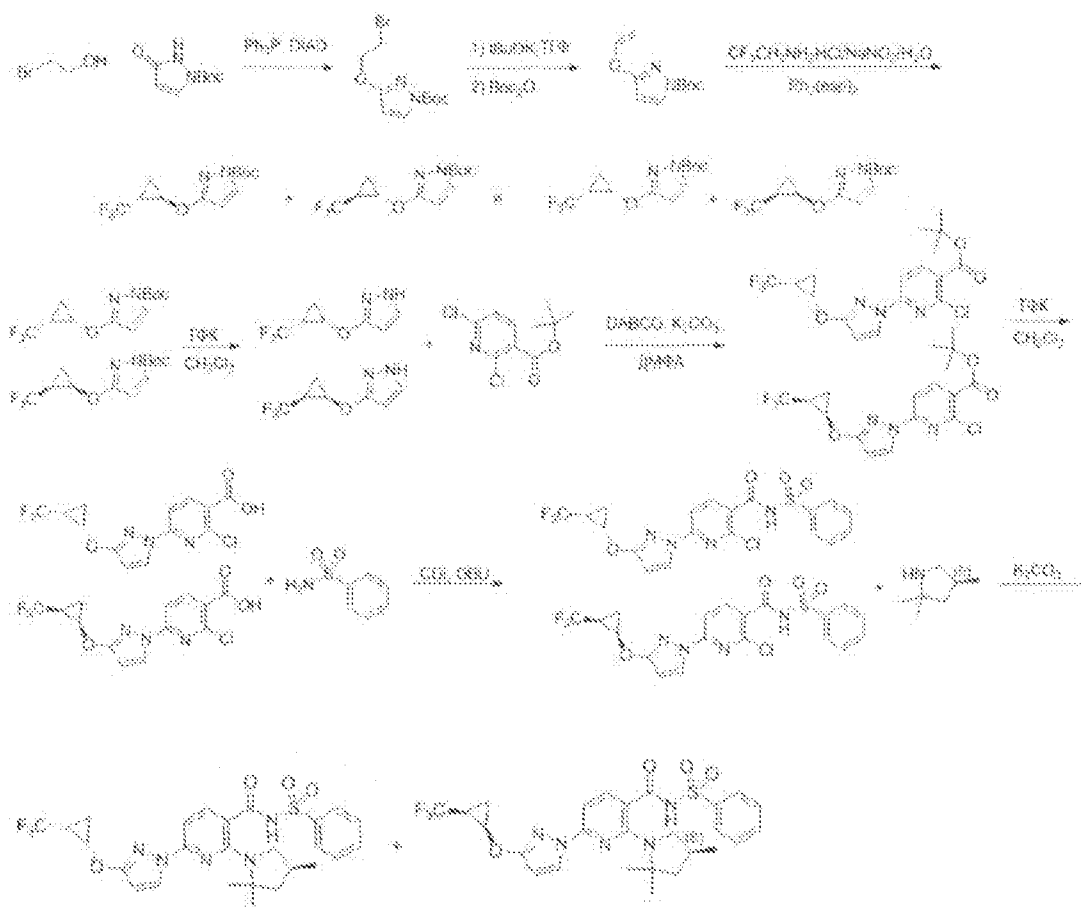
2,13 (тд, J=11,8, 6,0 Гц, 1H), 1,84 (дд, J=11,8, 5,5 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,39 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,10 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), 0,74 (д, J=7,7 Гц, 1H), 0,70 (т, J=6,6 Гц, 3H).

Синтетичний приклад 17: Синтез сполуки 17: N-(бензенсульфоніл)-2-[(4S)-3,3-дейтеріо-2,2-диметил-4-(тридейтеріометил)піролідін-1-іл]-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміда

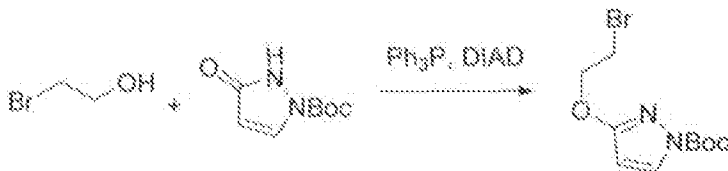


N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (2 г, 3,884 ммоль) розчиняли в NMP (10,00 мл) і додавали 1,2-діетоксиетан (2,000 мл). Додавали карбонат калію (близько 2,684 г, 19,42 ммоль) і (4S)-3,3-дидейтеріо-2,2-диметил-4-(тридейтеріометил)піролідін (гідрохлоридну сіль) (близько 1,502 г, 9,710 ммоль) і нагрівали отриману суспензію до 130 °С, і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували і виливали в швидко перемішуємі лід (60,00 мл) з оцтовою кислотою (близько 3,499 г, 3,313 мл, 58,26 ммоль). Після перемішування протягом 20 хвилин з отриманням досить однорідно текучої твердої речовини, тверду речовину відфільтровують і промивають водою. Осад на фільтрі розчиняли в дихлорометані і відокремлювали водну вижимку. Дихлорометановий шар двічі промивали водою і насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію, і концентрували. Додавали етанол (20 мл) і концентрували розчин до декількох мілілітрів. Дуже повільно, по краплях додавали воду. Утворену суспензію нагрівали до тонкодисперсної суспензії і залишали остигати протягом 30 хвилин. Кристалічну тверду речовину відфільтровували і промивали невеликою кількістю етанолу з отриманням N-(бензенсульфоніл)-2-[(4S)-3,3-дидейтеріо-2,2-диметил-4-(тридейтеріометил)піролідін-1-іл]-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміда (600 мг, 26 %). ІЕР-МС m/z розр. 596,24, знайдено 597,0 (M+1)⁺; час утримування: 2,29 хвилини.

Синтетичний приклад 18: Синтез сполуки 18: N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[(цис)-2-(трифлуорометил)циклопропокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

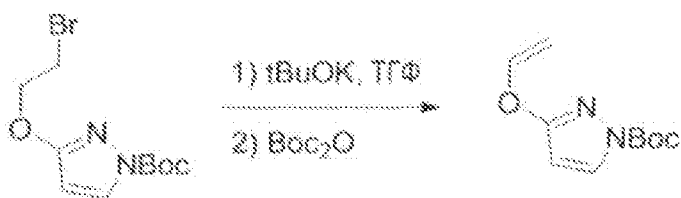


Стадія А: трет-Бутил-3-(2-бромоетокси)-1H-піразол-1-карбоксилат



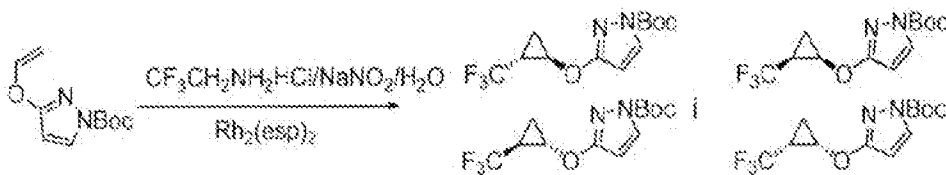
До розчину 2-бромоетанолу (1,69 г, 13,53 ммоль), трет-бутил-2,3-дигідро-3-оксопіразол-1-карбоксилату (2,08 г, 11,28 ммоль) і трифенілфосфіну (3,55 г, 13,53 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (45 мл) при 0 °С по краплях додавали діізопропілазодикарбоксилат (2,74 г, 13,53 ммоль). Після завершення додавання реакційний розчин перемішували при 0 °С протягом 1 години, потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували ще 2 години. Додавали ефір (400 мл). Органічний розчин промивали насиченим водним розчином карбонату натрію (80 мл), насиченим сольовим розчином (50 мл), потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтний метод з сумішшю гексанів і етилацетату (від 0 до 15 % етилацетату), з отриманням трет-бутил-3-(2-бромоетокси)-1H-піразол-1-карбоксилату (2,56 г, 78 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ (ч.м.): 7,85 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,92 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,63 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,68 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,64 (с, 9H). ІЕР-МС m/z розр. 292,0, знайдено 292,9 (M+1)⁺. Час утримування: 4,91 хвилини.

Стадія В: трет-Бутил-3-(вінілокси)-1H-піразол-1-карбоксилат



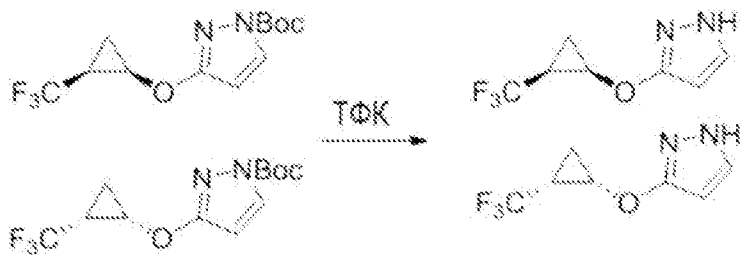
До розчину трет-бутил-3-(2-бромоетокси)-1H-піразол-1-карбоксилату (2,52 г, 8,66 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (90 мл) додавали трет-бутоксид калію (1,46 г, 13,0 ммоль). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин, потім додавали ди-трет-бутилдикарбонат (5,67 г, 26,0 ммоль) і перемішували ще 1 годину. Додавали діетиловий ефір (400 мл). Органічні шари промивали водою (50 мл), насиченим сольовим розчином (2×50 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтний метод з сумішшю гексанів і етилацетату (від 0 до 10 % етилацетату) з отриманням трет-бутил-3-(вінілокси)-1H-піразол-1-карбоксилату (1,10 г, 60 %) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ (ч.м.): 7,89 (д, J= 3,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=6, 13,5 Гц, 1H), 5,95 (д, J= 3,0 Гц, 1H), 4,88 (дд, J= 1,8, 13,5 Гц, 1H), 4,50 (дд, J= 1.8.6.0 Гц, 1H), 1,62 (с, 9H). ІЕР-МС m/z розр. 210,1, знайдено 211,0 (M+1)⁺. Час утримування: 4,74 хвилини.

Стадія С: трет-Бутил-3-(2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1H-піразол-1-карбоксилат



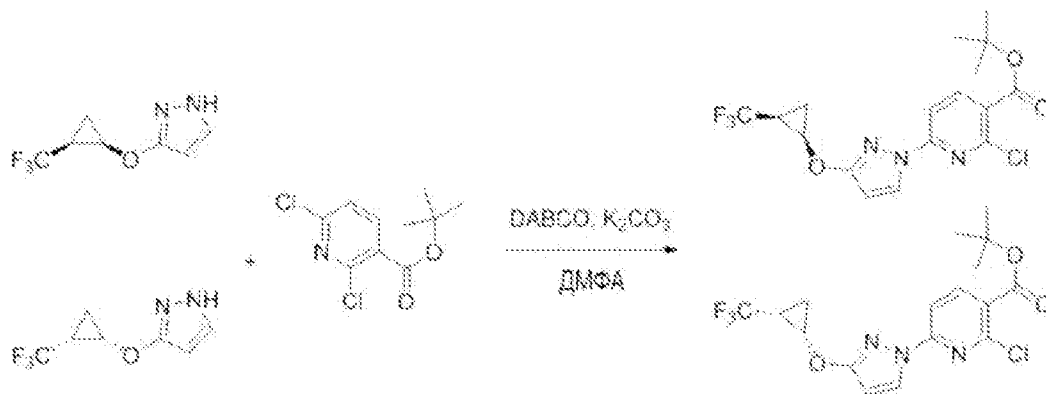
До трет-бутил-3-(вінілокси)-1H-піразол-1-карбоксилату (1,10г, 5,23 ммоль) в грушоподібній колбі (100 мл) додавали воду (20 мл) і пропускали аргон протягом 5 хвилин, потім додавали ацетат натрію (85,8 мг, 1,05 ммоль), потім 2,2,2-трифлуороетиламіна гідрохлорид (3,57 г, 26,17 ммоль) і концентровану сірчану кислоту (51,3 мг, 0,523 ммоль). Через розчин пропускали аргон ще 5 хвилин, потім додавали біс[родій(α,α,α',α'-тетраметил-1,3-бензендипропіонову кислоту)] (397 мг, 0,523 ммоль). Реакційний розчин тримали в атмосфері аргону з балона, додаючи через шприцевий фільтр водний розчин нітриту натрію (2,17 г, 31,4 ммоль) у воді (12,8 мл) протягом 10 годин. Після завершення додавання отриманий розчин перемішували ще 6 годин. Додавали діетиловий ефір (300 мл) і відокремлювали органічний шар. Потім органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (30 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтний метод з гексанами і дихлорометаном (від 0 до 100 % дихлорометана). Отриманий залишок знову піддавали хроматографії на силікагелі (гексани і етилацетат, градієнт від 0 до 10 % етилацетату) з отриманням трет-бутил-3-(1,2-транс-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1H-піразол-1-карбоксилату і трет-бутил-3-(1,2-цис-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1H-піразол-1-карбоксилату. трет-Бутил-3-(1,2-транс-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1H-піразол-1-карбоксилат: (366 мг, 24 %); біла тверда речовина. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ (ч.м.): 7,84 (д, J =2,8 Гц, 1H), 5,91 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4,49(м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,62 (с, 9H), 1,56-1,25 (м, 2H). ІЕР-МС m/z розр. 292,1, знайдено 293,1 (M+1)⁺. Час утримання: 5,22 хвилини. трет-Бутил-3-(1,2-цис-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1H-піразол-1-карбоксилат: (314 мг, 21 %); біла тверда речовина. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ (ч.м.): 7,90 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,92 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4,49 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 1,62 (с, 9H), 1,30 (м, 2H). ІЕР-МС m/z розр. 292,1, знайдено 293,1 (M+1)⁺. Час утримування: 5,48 хвилини.

Стадія D: 3-(1,2-цис-2-(Трифлуорометил)циклопропокси)-1Н-піразол



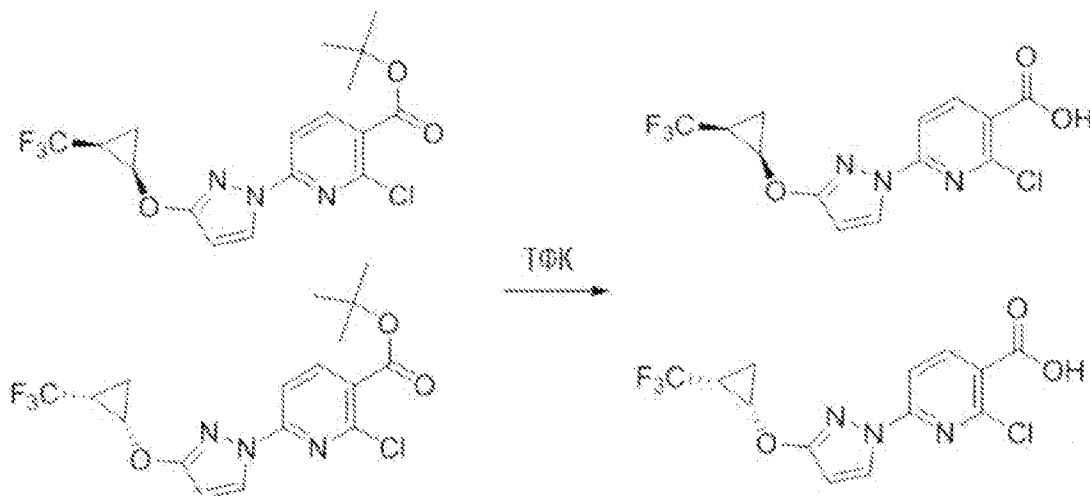
Трифлуорооцтову кислоту (2,76 г, 24,3 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-3-(1,2-цис-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1Н-піразол-1-карбоксилату (708 мг, 2,43 ммоль) в безводному дихлорометані (24 мл). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. До реакційного розчину додавали 1,2-дихлороетан (10 мл). Всі розчинники видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в етиловому ефірі (150 мл), промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (30 мл). Органічний розчин сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного 3-(1,2-цис-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1Н-піразолу (461 мг, 99 %) у вигляді жовто-коричневої маслянистої речовини. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній стадії без додаткового очищення. ІЕР-МС m/z розр. 192,1. знайдено 193,0 ($M+1$)⁺. Час утримання: 3,26 хвилини.

Стадія E: трет-Бутил-6-(3-(1,2-цис-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1Н-піразол-1-іл)-2-хлоропіридин-3-карбоксилат



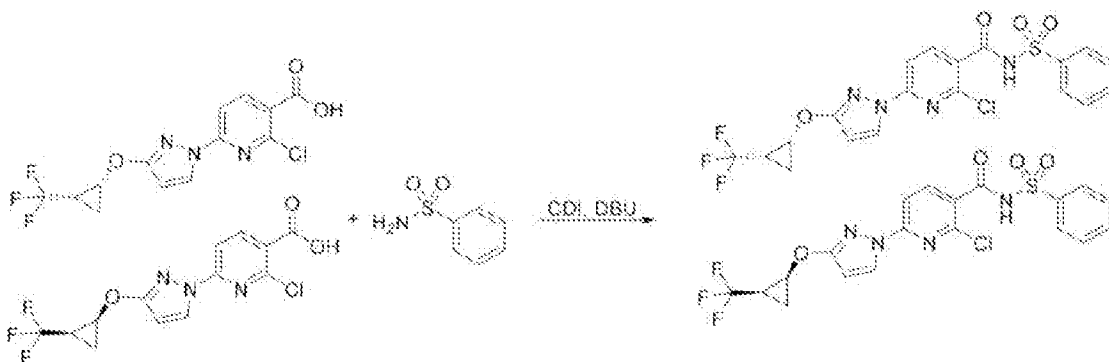
До розчину неочищеного 3-(1,2-цис-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1Н-піразолу (461 мг, 2,43 ммоль) в диметилформаміді (8 мл) додавали трет-бутил-2,6-дихлоропіридин-3-карбоксилат (659 мг, 2,67 ммоль), карбонат калію (669 мг, 4,85 ммоль) і 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (55 мг, 0,49 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційний розчин розбавляли ефіром (200 мл), промивали водою (4×20 мл) і насиченим сольовим розчином (20 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтний метод з гексанами і дихлорометаном (від 0 до 100 % дихлорометана). з отриманням трет-бутил-6-(3-(1,2-цис-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1Н-піразол-1-іл)-2-хлоропіридин-3-карбоксилату (731 мг, 68 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ (ч.м.): 8,39(д, J=2,8 Гц, 1H), 8,22 (д, J= 8,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J= 8,5 Гц, 1H), 6,01 (д, J= 2,8 Гц, 1H), 4,33 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,62 (с.9H), 1,45-1,26 (м, 2H). ІЕР-МС m/z розр. 403,1. знайдено 404,1 ($M+1$)⁺. Час утримання: 7,29 хвилини.

Стадія F: 6-(3-(1,2-цис-2-(Трифлуорометил)циклопропокси)-1Н-піразол-1-іл)-2-хлоропіридин-3-карбонова кислота



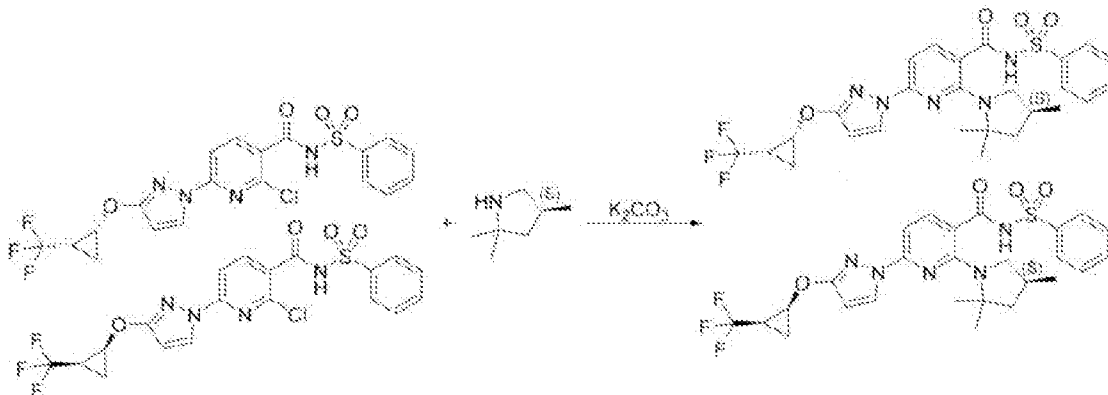
Трифлуороцтову кислоту (2,03 г, 17,8 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-6-(3-(1,2-цис-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1H-піразол-1-іл)-2-хлоропіридин-3-карбоксилату (718 мг, 1,78 ммоль) в безводному дихлорометані (18 мл). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. До реакційного розчину додавали 1,2-дихлороетан (10 мл). Всі розчинники видаляли при зниженому тиску. До отриманої неочищеної твердої речовини додавали 10 % етиловий ефір в гексанах (25 мл) і обробляли ультразвуком протягом 30 хвилин, фільтрували, промивали 10 % етиловим ефіром в гексанах (10 мл), гексанами (10 мл) і сушили під високим вакуумом з отриманням 6-(3-(1,2-цис-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1H-піразол-1-іл)-2-хлоропіридин-3-карбонової кислоти (517 мг, 84 %) у вигляді білої твердої речовини ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ (ч.м.): 13,6 (шс, 1H), 8,47 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,27 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,46 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 1,47 (м, 1H), 1,32 (м, 1H). ІЕР-МС m/z розр. 347,0, знайдено 347,9 ($M+1$) $^+$. Час утримування: 5,20 хвилини.

Стадія G: N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[(цис)-2-(трифлуорометил)циклопропокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



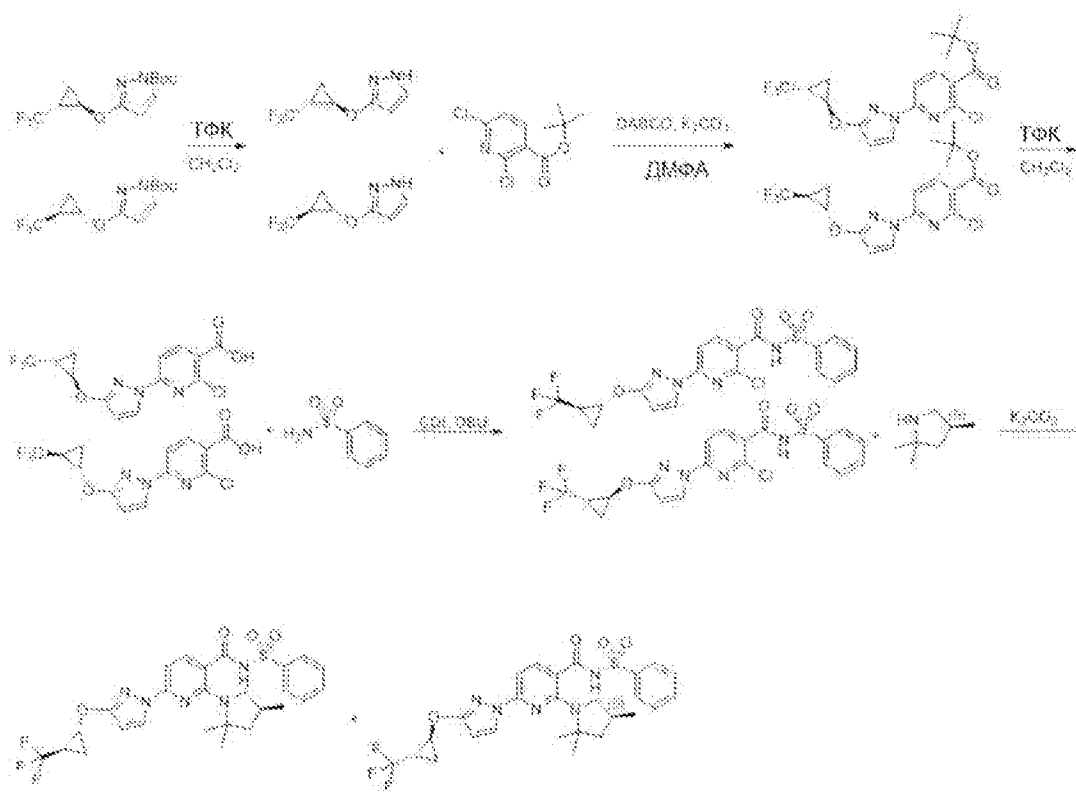
6-(3-(1,2-Цис-2-(трифлуорометил) циклопропокси)-1H-піразол-1-іл)-2-хлоропіридин-3-карбонову кислоту (125 мг, 0,360 ммоль) розчиняли в ТГФ (1 мл). Додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (75,6 мг, 0,431 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали бензенсульфонамід (67,8 мг, 0,431 ммоль), потім DBU (64,5 мкл, 0,431 ммоль). Утворену реакційну суміш залишали перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі. Летючі речовини видаляли випарюванням. Залишок розчиняли в EtOAc (50 мл) і промивали 1 М водним розчином лимонної кислоти (2×50 мл) і насиченим сольовим розчином (1×50 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отримували N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[(цис)-2-(трифлуорометил)циклопропокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (201 мг). ІЕР-МС m/z розр. 486,03763, знайдено 486,9 ($M+1$) $^+$; час утримування: 0,67 хвилини (час хроматографування 1 хвилини).

Стадія H: N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-[(цис)-2-(трифлуорометил)циклопропокси]піразол-1-іл]-2-((4S)-2,2,4-триметилпіролідн-1-іл)піридин-3-карбоксамід

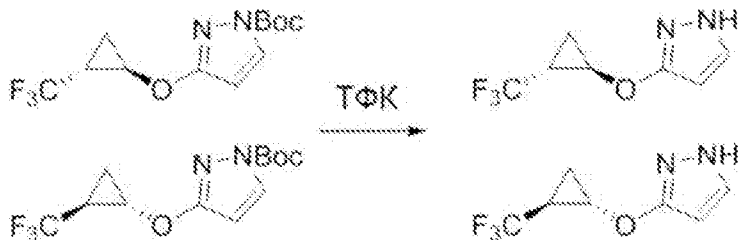


N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[(цис)-2-(трифлуорометил)циклопропокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (175 мг, 0,3595 ммоль) розчиняли в ДМСО (1 мл). Додавали (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (161 мг, 1,08 ммоль), потім карбонат калію (298 мг, 2,16 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при 130 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли EtOAc (50 мл) і промивали водним розчином лимонної кислоти (1 М, 2×50 мл) і насиченим сольовим розчином (1×50 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Продукт виділяли хроматографією на силікагелі, використовуючи силікагелеву колонку масою 12 г і елюючи градієнтом 0-10 % EtOAc/гексан. Отримували N-(бензенсульфоніл)-6-[3-(цис)-2-трифлуорометил)циклопропокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід (114,3 мг, 56 %). ІЕР-МС m/z розр. 563,1814. знайдено 564.5 (M+1)+; час утримування: 2,08 хвилини.

Синтетичний приклад 19: Синтез сполуки 19: N-(бензенсульфоніл)-6-[3-(транс)-2-(трифлуорометил)циклопропокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

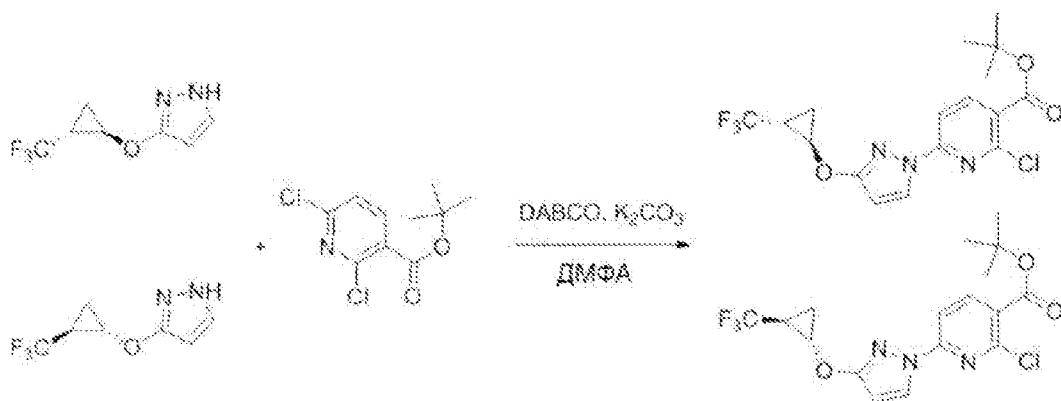


Стадія А: 3-(1,2-транс-2-(Трифлуорометил)циклопропокси)-1Нпіразол



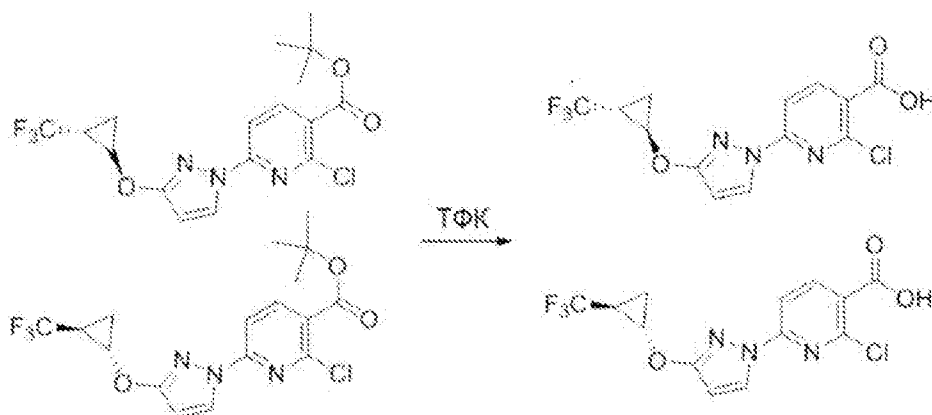
Трифлуороцтову кислоту (3,15 г, 27.64 ммоль) додавали до суспензії трет-бутил-3-(1,2-транс-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1Нпіразол-1-карбоксилату (807 мг, 2,76 ммоль) в безводному дихлорометані (28 мл). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. До реакційного розчину додавали 1,2-дихлороетан (15 мл). Всі розчинники видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в етиловому ефірі (200 мл), промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (30 мл). Органічний розчин сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного 3-(1,2-транс-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1Нпіразолу (525 мг, 99 %) у вигляді жовто-коричневої маслянистої речовини. Неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній стадії без додаткового очищення. ІЕР-МС m/z розр. 192,1,3 знайдено 193.0 (M+1)⁺. Час утримування: 2,97 хвилини.

Стадія В: трет-Бутил-6-(3-(1,2-транс-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1Н-піразол-1-іл)-2-хлоропіридин-3-карбоксилат



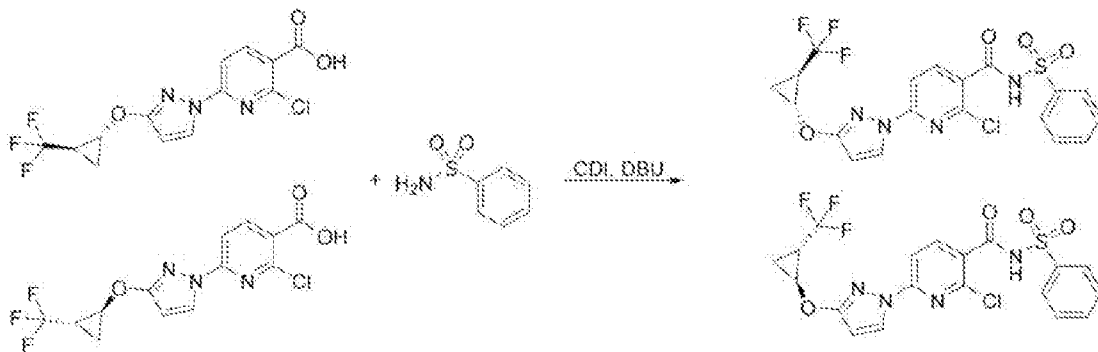
До розчину неочищеного 3-(1,2-транс-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1Нпіразолу (525 мг, 2,76 ммоль) в диметилформаміді (9,2 мл) додавали трет-бутил-2,6-дихлоропіридин-3-карбоксилат (751 мг, 3,04 ммоль), карбонат калію (763 мг, 5,53 ммоль) і 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (62 мг, 0,55 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційний розчин розбавляли ефіром (250 мл), промивали водою (4×20 мл) і насиченим сольовим розчином (20 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтний метод з гексанами і дихлорометаном (від 0 до 100 % дихлорометана), з отриманням трет-бутил-6-(3-(1,2-транс-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1Н-піразол-1-іл)-2-хлоропіридин-3-карбоксилату (314 мг, 21 %) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 403,1, знайдено 404,1 (M+1)⁺. Час утримання: 6,92 хвилини. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ (ч.м.): 8,38 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J= 8,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,03 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,39 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,62 (с, 9H), 1,44 (м, 1H), 1,31 (м, 1H).

Стадія С: 6-(3-(1,2-Транс-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1Нпіразол-1-іл)-2-хлоропіридин-3-карбонова кислота



Трифлуорооцтову кислоту (2,39 г, 21.0 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-6-(3-(1,2-транс-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1Н-піразол-1-іл)-2-хлоропіридин-3-карбоксилату (847 мг, 2,10 ммоль) в безводному дихлорометані (21 мл). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. До реакційної суміші додавали 1,2-дихлороетан (15 мл). Всі розчинники видаляли при зниженому тиску. До отриманої неочищеної твердої речовини додавали 10 % етиловий ефір в гексанах (30 мл) і обробляли ультразвуком протягом 30 хвилин, фільтрували, промивали 10 % етиловим ефіром в гексанах (10 мл), гексанами (10 мл) і сушили під високим вакуумом з отриманням 6-(3-(1,2-транс-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1Н-піразол-1-іл)-2-хлоропіридин-3-карбонової кислоти (600 мг, 82 %) у вигляді білої твердої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 347,0, знайдено 347,9 ($M+1$)⁺. Час утримування: 4,91 хвилини. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) д (ч.м.): 8,46 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8.41 (д, J= 8,3 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,30 (д, J=2,8Гц, 1H), 4,46 (м. 1H), 2,15 (м, 1H), 1.40 (м, 1H).

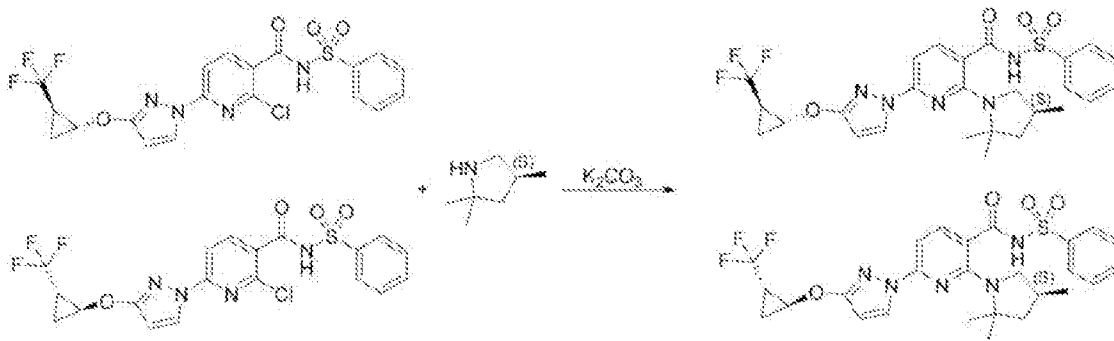
Стадія D: N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[(транс)-2-(трифлуорометил)циклопропокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



6-(3-(1,2-Транс-2-(трифлуорометил)циклопропокси)-1Н-піразол-1-іл)-2-хлоропіридин-3-карбонову кислоту (125 мг, 0,360 ммоль) розчиняли в ТГФ (1 мл). Додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (75,6 мг, 0,431 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали бензенсульфонамід (67,8 мг, 0,431 ммоль), потім DBU (64.5 мкл, 0,431 ммоль). Отриману реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі.

Летючі речовини видаляли випарюванням. Залишок розчиняли в EtOAc (50 мл) і промивали 1 М водним розчином лимонної кислоти (2×50 мл) і насиченим сольовим розчином (1×50 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отримували N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[(транс)-2-(трифлуорометил)циклопропокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (199 мг). ІЕР-МС m/z розр. 486,0, знайдено 486,9 ($M+1$)⁺; час утримування: 0,65 хвилини (час хроматографування 1 хвилини).

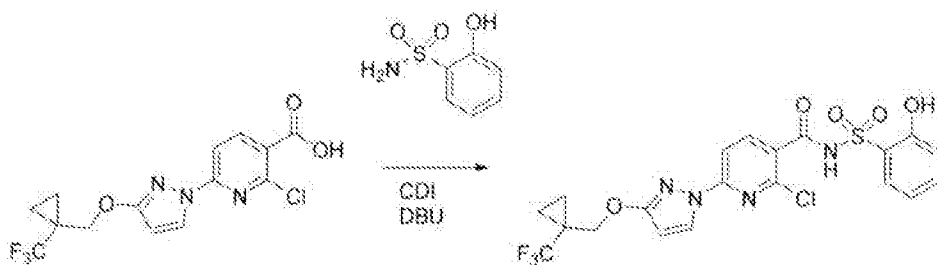
Стадія E: N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-[(транс)-2-(трифлуорометил)циклопропокси]піразол-1-іл]-2-(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



N-(Бензенлсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[(транс)-2-(трифлуорометил)циклопропокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (175 мг, 0,3595 ммоль) розчиняли в ДМСО (1 мл). Додавали (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (161 мг, 1,08 ммоль), потім карбонат калію (298 мг, 2,16 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при 130 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли EtOAc (50 мл) і промивали водним розчином лимонної кислоти (1 М, 2×50 мл) і насиченим сольовим розчином (1×50 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Продукт виділяли хроматографією на силікагелі, використовуючи силікагелеву колонку масою 12 г і елюючи градієнтом 0-10 % EtOAc/гексан. Отримували N-(бензолсульфоніл)-6-[3-[(транс)-2-(трифлорметил)циклопропокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід (115,7 мг, 57 %). ІЕР-МС m/z розрах. 563,1814. знайдено 564.5 ($M+1$)⁺; час утримання: 2,01 хвилини.

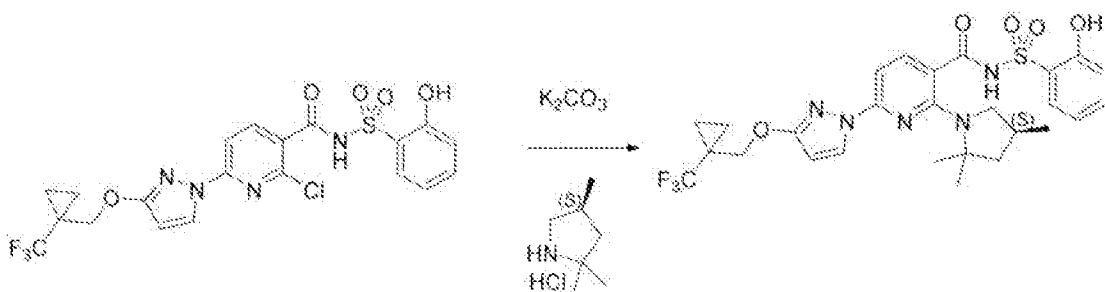
Синтетичний приклад 20: Синтез сполуки 20: N-(2-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія A: 2-Хлор-N-(2-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



Розчин 2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (181 мг, 0,5 ммоль) і карбонілдіімідазолу (близько 97,3 мг, 0,60 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) перемішували протягом 30 хвилин. Розчин 2-гідроксибензенсульфонаміду (близько 113 мг, 0,65 ммоль) і гексаметилдисилазиду натрію (близько 600 мкл 1 М розчину, 0,60 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) перемішували протягом 30 хвилин. Два розчини об'єднували і перемішували протягом 15 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш підкислюють, використовуючи 10 мл 1 М водного розчину лимонної кислоти, і екстрагували, використовуючи 10 мл етилацетату. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорометані, з отриманням 2-хлор-N-(2-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (82 мг, 32 %). ІЕР-МС m/z розр. 516,0, знайдено 517,2 ($M+1$)⁺; час утримування: 0,67 хвилини.

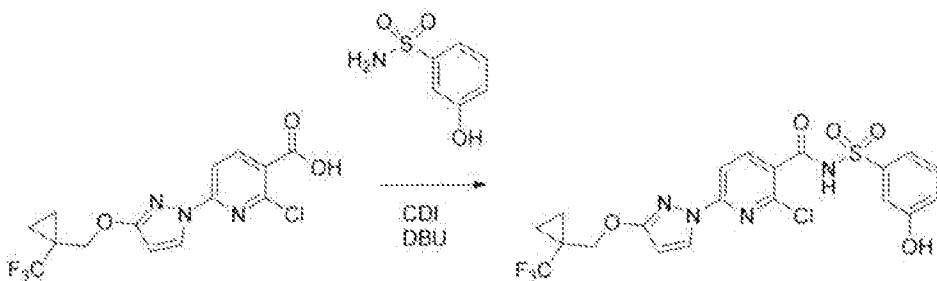
Стадія В: N-(2-Гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-N-(2-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (82 мг, 0,16 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (близько 71 мг, 0,48 ммоль) і карбонат калію (близько 132 мг, 0,95 ммоль) змішували в ДМСО (793 мкл) і нагрівали при 130 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш фільтрували і очищали методом обернено-фазової ВЕРХ-МС, використовуючи колонку Luna C18 (2) (75×30 мм, розмір часток 5 мкм), що доступна в продажу у компанії Phenomenex (номер виробу: 00C-4252-U0-AX), і подвійне хроматографування з градієнтом 30-99 % рухомої фази В за 15,0 хвилини [рухома фаза А=H₂O (5мМ НСІ); рухома фаза В = ацетонітрил; швидкість потоку = 50 мл/хв., і температура колонки = 25 °С] з отриманням N-(2-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (44 мг, 46 %). ІЕР-МС m/z розр. 593,2, знайдено 594,3 ($M+1$)⁺; час утримування: 2,07 хвилини.

Синтетичний приклад 21: Синтез сполуки 21: N-(3-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

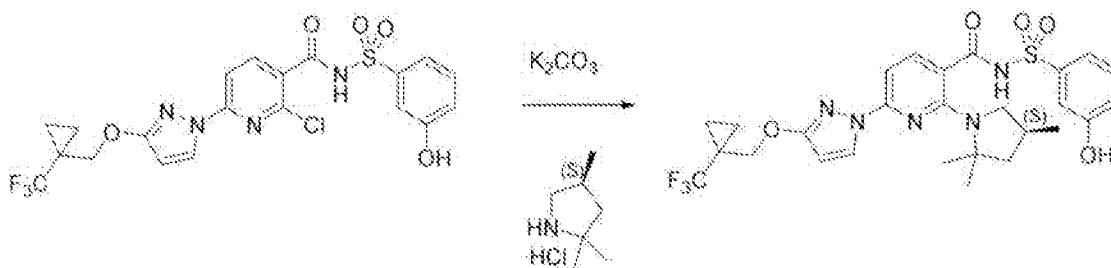
Стадія А: 2-Хлор-N-(3-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (181 мг, 0,50 ммоль) і карбонілдіімідазол (близько 97 мг, 0,60 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) перемішували протягом 30 хвилин. 3-Гідроксибензенсульфонамід (близько 113 мг, 0,65 ммоль) і NaH (близько 24,0 мг, 0,60 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) перемішували протягом 30 хвилин. Два розчини об'єднували і перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш підкислювали, використовуючи 10 мл 1 М водного розчину лимонної

кислоти, і екстрагували, використовуючи 10 мл етилацетату. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-8 % метанолу в дихлорометані, з отриманням 2-хлор-N-(3-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (250 мг, 97 %). ІЕР-МС m/z розр. 516,0482, знайдено 517,2 (M+1)⁺; час утримування: 0,67 хвилини.

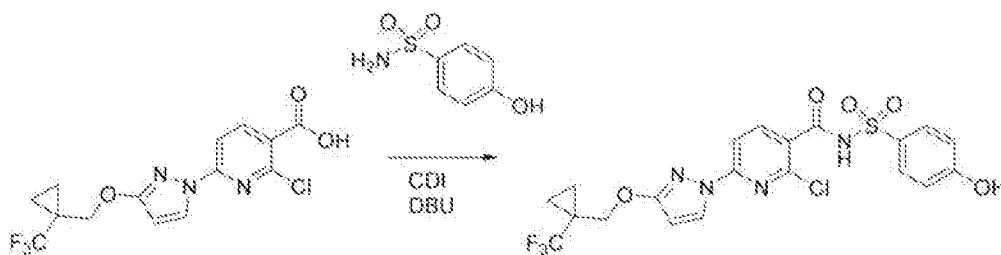
Стадія В: N-(3-Гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-N-(3-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (290 мг, 0,56 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (близько 252 мг, 1,68 ммоль) і карбонат калію (близько 465 мг, 3,37 ммоль) в ДМСО (2,80 мл) нагрівали при 130 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш фільтрували і очищали методом обернено-фазової ВЕРХ-МС, використовуючи колонку Luna C18 (2) (75×30 мм, розмір часток 5 мкм), що доступна в продажу у компанії Phenomenex (номер виробу: 00C-4252-U0-AX), і подвійним хроматографуванням з градієнтом 30-99 % рухомої фази В за 15,0 хвилини [рухома фаза А=H₂O (5мМ НСl); рухома фаза В = ацетонітрил; швидкість потоку = 50 мл/хв., і температура колонки = 25 °С] з отриманням N-(3-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (37 мг, 11 %). ІЕР-МС m/z розр. 593,2, знайдено 594,3 (M+1)⁺; час утримування: 1,98 хвилини.

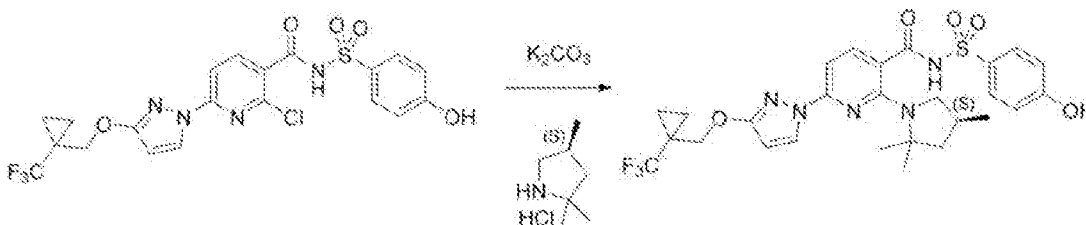
Синтетичний приклад 22: Синтез сполуки 22: N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія А: 2-Хлор-N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (181 мг, 0,50 ммоль) і карбонілдімідазол (близько 97 мг, 0,60 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) перемішували протягом 30 хвилин. 4-Гідроксибензенсульфонамід (близько 113 мг, 0,65 ммоль) і NaH (близько 24,0 мг, 60 % мас/мас, 0,60 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) перемішували протягом 30 хвилин. Два розчини об'єднували і перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш підкислювали, використовуючи 10 мл 1 М водної лимонної кислоти, і екстрагували, використовуючи 10 мл етилацетату. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-8 % метанолу в дихлорометані, з отриманням 2-хлор-N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (210 мг, 81 %). ІЕР-МС m/z розр. 516,0, знайдено 517,2 (M+1)⁺; час утримування: 0,64 хвилини.

Стадія В: N-(4-Гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід

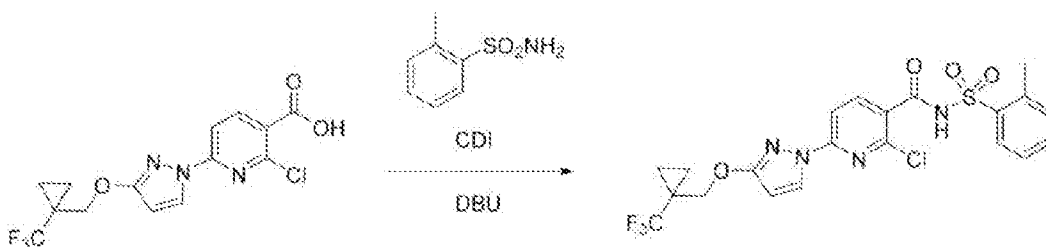


2-Хлор-N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (220 мг, 0,42 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (близько 191 мг, 1,28 ммоль) і

карбонат калію (близько 353 мг, 2,56 ммоль) в ДМСО (2,13 мл) нагрівали при 130 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш фільтрували і очищали методом обернено-фазової ВЕРХ-МС. використовуючи колонку Luna C18 (2) (75×30 мм, розмір часток 5 мкм), що доступна в продажу у компанії Rhepomenex (номер виробу: 00C-4252-U0-AX). і подвійним хроматографуванням з градієнтом 30-99 % рухомої фази В за 15,0 хвилини [рухома фаза А=H₂O (5мМ HCl); рухома фаза В= ацетонітрил; швидкість потоку = 50 мл/хв., і температура колонки = 25 °С] з отриманням N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (48 мг, 19 %). ІЕР-МС m/z розр. 593,2. знайдено 594,3 (M+1)⁺; час утримування: 1.98 хвилини.

Синтетичний приклад 23: Синтез сполуки 23: N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

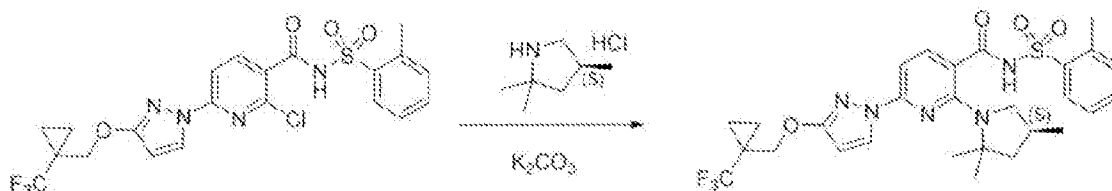
Стадія А: 2-Хлор-N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (200 мг, 0,5529 ммоль) і CDI (близько 107,6 мг, 0,6635 ммоль) змішували в ТГФ (960 мкл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин.

Додавали 2-метилбензенсульфонамід (близько 123,1 мг, 0,7188 ммоль), потім DBU (близько 101,0 мг, 99,21 мкл, 0,6635 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 16 годин при кімнатній температурі. Додавали 1 М розчин лимонної кислоти (1 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Отриману тверду речовину збирали вакуумним фільтруванням (промиваючи водою) і сушили під вакуумом з отриманням білого порошку, який використовували в наступній стадії без додаткового очищення. 2-Хлор-N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (280 мг, 98 %), ІЕР-МС m/z розр. 514,1, знайдено 515,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,73 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,56-12,55 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,6 Гц, 2H), 6,23 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 1,12-1,06 (м, 4H).

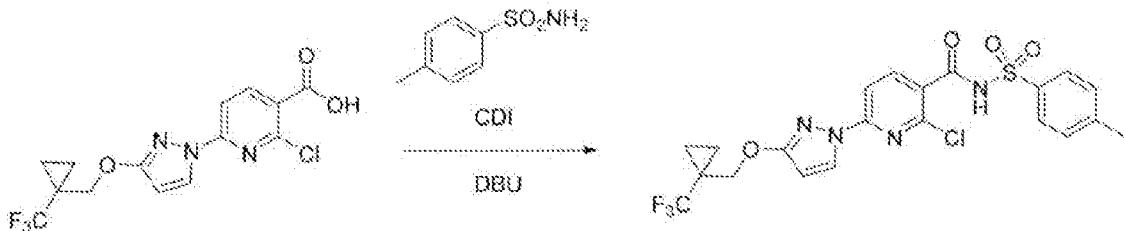
Стадія В: N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (114,7 мг, 0,2227 ммоль). (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (100 мг, 0,6682) і K₂CO₃ (184,6 мг, 1,336 ммоль) змішували в ДМСО (0,5 мл) в колбі з гвинтовою кришкою і нагрівали до 130 °С протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли, використовуючи 20 мл етилацетату і 10 мл води, і переносили в ділільну воронку. Додавали 15 мл 1 М водного розчину лимонної кислоти і відокремлювали органічний шар. Водний шар екстрагували ще два рази, використовуючи 15 мл етилацетату, і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриманий неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (101 мг, 77 %). ІЕР-МС m/z розр. 591,21, знайдено 592,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,22 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,74 (с, 1H), 8,38 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,33-8,22 (м, 2H), 8,21 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,90 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,41-4,31 (м, 2H), 3,36-3,29 (м, 3H), 2,40 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,27 (т, J=8,6 Гц, 1H), 2,11 (тт, J=12,1, 6,3 Гц, 1H), 1,88-1,81 (м, 1H), 1,53 (д, J=9,8 Гц, 6H), 1,39 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,09 (дт, J=6,7, 2,2 Гц, 4H), 0,68 (д, J=6,2 Гц, 3H).

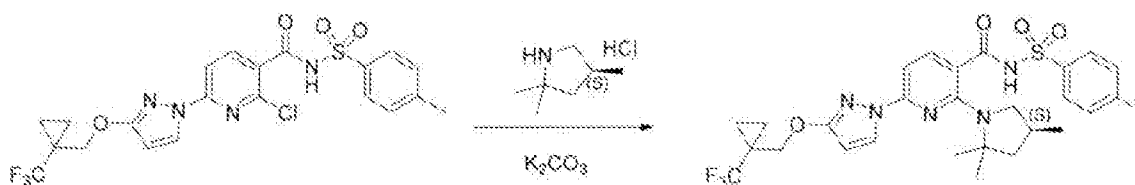
Синтетичний приклад 24: Синтез сполуки 24: N-(p-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія А: 2-Хлор-N-(p-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (200 мг, 0,5529 ммоль) і CDI (близько 107,6 мг, 0,6635 ммоль) змішували в ТГФ (1,200 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали 4-метилбензенсульфонамід (близько 123,1 мг, 0,7188 ммоль), потім DBU (близько 101,0 мг, 99,21 мкл, 0,6635 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли 1 М водним розчином лимонної кислоти і водою, потім екстрагували 3×20 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали, використовуючи 10 мл 1 М розчину лимонної кислоти, потім насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували, потім очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу/дихлорометана, з отриманням 2-хлор-N-(п-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (262 мг, 92 %). ІЕР-МС m/z розр. 514,0689. знайдено 515,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,74 хвилини.

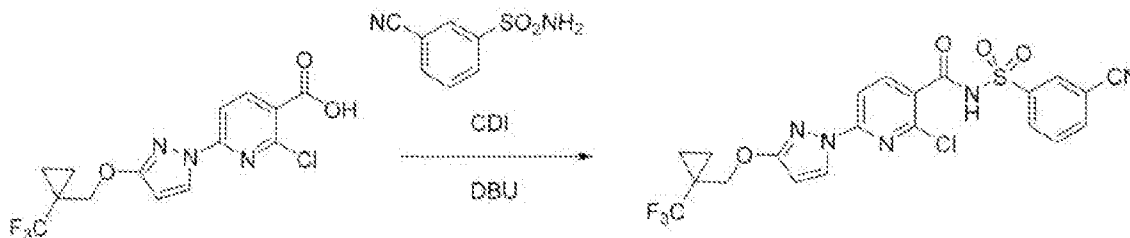
Стадія В: N-(п-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід I



2-Хлор-N-(п-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (114,7 мг, 0,2227), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (100 мг, 0,6682) і K₂CO₃ (184,6 мг, 1,336 ммоль) змішували в ДМСО (0,5 мл) в колбі з гвинтовою кришкою і нагрівали до 130 °С протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли 20 мл етилацетату і 10 мл води і переносили в ділільну воронку. Додавали 15 мл 1 М розчину лимонної кислоти і відокремлювали органічний шар. Водний шар екстрагували ще два рази, використовуючи 15 мл етилацетату, і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриманий неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(п-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (65 мг, 49 %). ІЕР-МС m/z розр. 591,21, знайдено 592,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,25 хвилини, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,74 (с. 1H), 8,38 (т. J=1,7 Гц, 1H), 8,33-8,22 (м, 2H), 8,21 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,90 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,89-7,85 (м. 1H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,41-4,31 (м, 2H), 3,36-3,29 (м. 3H), 2,40 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,27 (т, J=8,6 Гц, 1H), 2,11 (тт, J=12,1, 6,3 Гц, 1H), 1,88-1,81 (м, 1H), 1,53 (д, J=9,8 Гц, 6H), 1,39 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,09 (дт, J=6,7, 2,2 Гц, 4H), 0,68 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтетичний приклад 25: Синтез сполуки 25: N-(3-ціанофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

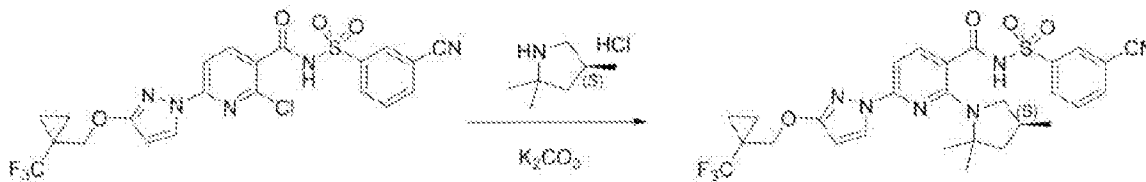
Стадія А: 2-Хлор-N-(3-ціанофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (200 мг, 0,5529 ммоль) і CDI (близько 107,6 мг, 0,6635 ммоль) змішували в ТГФ (1,200 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали 3-ціанобензенсульфонамід (близько 131,0 мг, 0,7188 ммоль), потім DBU (близько 101,0 мг, 99,21 мкл, 0,6635 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли 1 М водним розчином лимонної кислоти і водою і екстрагували 3×20 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали, використовуючи 10 мл 1 М розчину лимонної кислоти, потім насиченим сольовим розчином, потім сушили над сульфатом натрію і концентрували, і використовували в наступній стадії без додаткового очищення. 2-Хлор-N-(3-ціанофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (228 мг, 78 %), ІЕР-МС m/z розр.

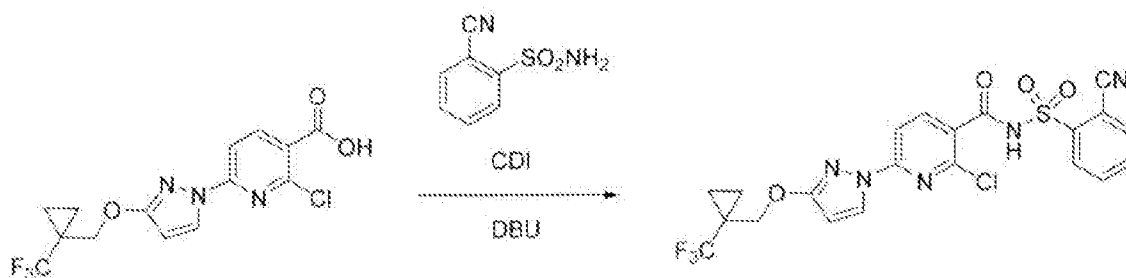
525,0485, знайдено 526,0 (M+1)⁺; час утримування: 0,7 хвилини.

Стадія В: N-(3-ціанофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



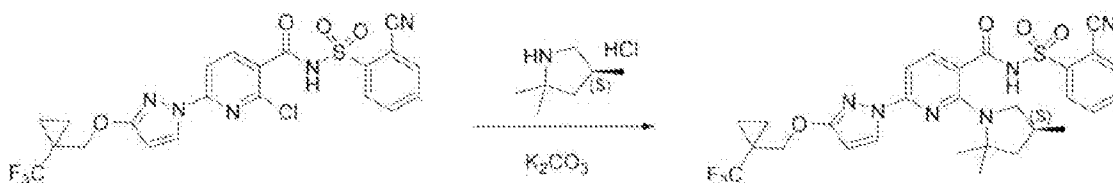
2-Хлор-N-(3-ціанофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (117,1 мг, 0,2227), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (100 мг, 0,6682) і K₂CO₃ (184,6 мг, 1,336 ммоль) змішували в ДМСО (0,5 мл) в колбі з гвинтовою кришкою і нагрівали до 130 °C протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли, використовуючи 20 мл етилацетату і 10 мл води, і переносили в ділільну воронку. Додавали 15 мл 1 М водного розчину лимонної кислоти і відокремлювали органічний шар. Водний шар екстрагували ще два рази, використовуючи 15 мл етилацетату, і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриманий неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(3-ціанофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (73 мг, 54 %). ІЕР-МС m/z розр. 602,19, знайдено 603,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,04 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,74 (с, 1H), 8,38 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,30 (ддд, J=8,1, 1,9,1,1 Гц, 1H), 8,24 (дт, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,92-7,84 (м, 2H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,42-4,31 (м, 2H), 2,40 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,27 (т, J=8,6 Гц, 1H), 2,11 (тт, J=12,1, 6,3 Гц, 1H), 1,89-1,78 (м, 1H), 1,53 (д, J=9,8 Гц, 6H), 1,39 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,09 (дт, J=6,7, 2,2 Гц, 4H), 0,68 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтетичний приклад 26: Синтез сполуки 26: N-(2-ціанофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду
Стадія А: 2-Хлор-N-(2-ціанофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піраіол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (200 мг, 0,5529 ммоль) і CDI (около 107,6 мг, 0,6635 ммоль) змішували в ТГФ (1,200 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали 2-ціанобензенсульфонамід (близько 131,0 мг, 0,7188 ммоль), потім DBU (близько 101,0 мг, 99,21 мкл, 0,6635 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 16 годин при кімнатній температурі. Додавали 1 М розчин лимонної кислоти (1 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Отриманий твердий осад збирали вакуумним фільтруванням (промиваючи водою) з отриманням білої твердої речовини, яку сушили під високим вакуумом і використовували в наступній стадії без додаткового очищення. 2-хлор-N-(2-ціанофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (279 мг, 96 %), ІЕР-МС m/z розр. 525,0485, знайдено 526,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,69 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,23 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,46-8,39 (м, 1H), 8,35 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,21-8,13 (м, 1H), 7,96-7,90 (м, 2H), 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,27 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 1,11 (дт, J=7.6, 2,2 Гц, 4H).

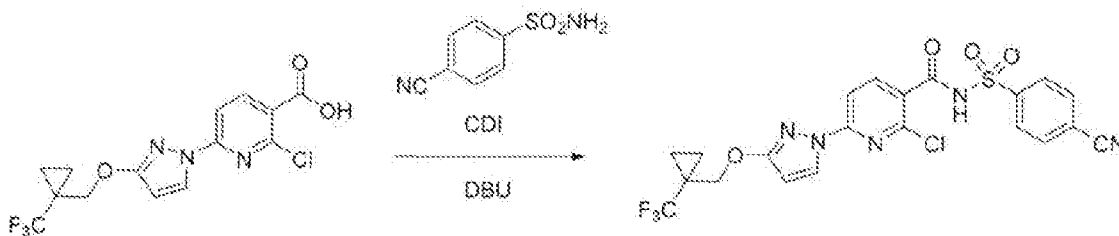
Стадія В: N-(2-Ціанофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-N-(2-ціанофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (117,1 мг, 0,2227), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (100 мг, 0,6682) і K₂CO₃ (184,6 мг, 1,336 ммоль) змішували в ДМСО (0,5 мл) в колбі з гвинтовою кришкою і нагрівали до 130 °C протягом 16

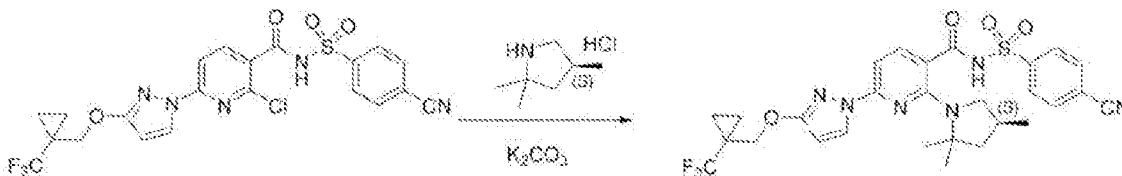
годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли, використовуючи 20 мл етилацетату і 10 мл води, і переносили в ділительну воронку. Додавали 15 мл 1 М водного розчину лимонної кислоти і відокремлювали органічний шар. Водний шар екстрагували ще два рази, використовуючи 15 мл етилацетату, і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриманий неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(2-ціанофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (41 мг, 31 %). ІЕР-МС m/z розр. 602,19, знайдено 603,2 (M+1)⁺; час утримування: 2,12 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,77 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,29 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,17-8,11 (м, 1H), 8,06 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,94-7,87 (м, 2H), 6,97 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,44-4,32 (м, 2H), 3,07-2,91 (м, 2H), 2,32 (д, J=19,0 Гц, 1H), 1,98 (к, J=5,9, 5,5 Гц, 1H), 1,67 (с, 3H), 1,63 (с, 3H), 1,57 (т, J=10,4 Гц, 1H), 1,13-1,06 (м, 4H), 1,02 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Синтетичний приклад 27: Синтез сполуки 27: N-(4-ціанофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду
Стадія А: 2-Хлор-N-(4-ціанофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (150 мг, 0,4147 ммоль) і CDI (81 мг, 0,4995 ммоль) змішували в ТГФ (900,0 мкл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали 4-ціанобензенсульфонамід (98 мг, 0,5379 ммоль), потім DBU (75 мкл, 0,5015 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали додаткову кількість DBU (80 мкл, 0,5350 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще одну годину при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли, використовуючи 20 мл 1 М розчину лимонної кислоти і воду, і екстрагували 3×20 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали, використовуючи 10 мл 1 М лимонної кислоти, потім насиченим сольовим розчином, потім сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриманий матеріал додатково очищали хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорометані, з отриманням білої твердої речовини; 2-хлор-N-(4-ціанофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (192 мг, 88 %), ІЕР-МС m/z розр. 525,0485, знайдено 526,0 (M+1)⁺; час утримування: 0,71 хвилини.

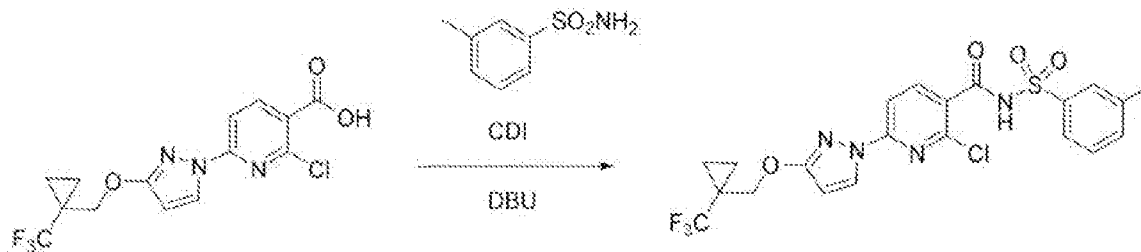
Стадія В: N-(4-Ціанофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-N-(4-ціанофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (117,1 мг, 0,2227), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (100 мг, 0,6682) і K₂CO₃ (184,6 мг, 1,336 ммоль) змішували в ДМСО (0,5 мл) в колбі з гвинтовою кришкою і нагрівали до 130 °C протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли, використовуючи 20 мл етилацетату і 10 мл води, і переносили в ділительну воронку. Додавали 15 мл 1 М водного розчину лимонної кислоти і відокремлювали органічний шар. Водний шар екстрагували ще два рази, використовуючи 15 мл етилацетату, і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриманий неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(4-ціанофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (62 мг, 46 %). ІЕР-МС m/z розр. 602,19, знайдено 603,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,04 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,77 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 4H), 7,87 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,50-4,17 (м, 2H), 2,33 (т, J=10,3 Гц, 1H), 2,20 (дд, J=10,2, 6,9 Гц, 1H), 2,11 (тт, J=11,9, 6,4 Гц, 1H), 1,83 (дд, J=11,8, 5,4 Гц, 1H), 1,52 (д, J=5,6 Гц, 6H), 1,37 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,13-1,05 (м, 4H), 0,66 (д, J=6,2 Гц, 3H).

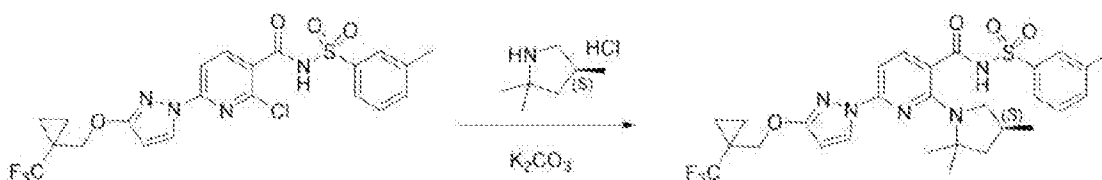
Синтетичний приклад 28: Синтез сполуки 28: N-(м-толїлсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія А: 2-Хлор-N-(м-толїлсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (200 мг, 0,5529 ммоль) і CDI (близько 107,6 мг, 0,6635 ммоль) змішували в ТГФ (964,9 мкл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали 3-метилбензенсульфонамід (близько 123,1 мг, 0,7188 ммоль), потім DBU (близько 101,0 мг, 99,21 мкл, 0,6635 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли 1 М водним розчином лимонної кислоти і водою і екстрагували 3×20 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали, використовуючи 10 мл 1 М лимонної кислоти, потім насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, концентрували і остаточно очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу/дихлорометана, з отриманням білої твердої речовини. 2-хлор-N-(м-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (178 мг, 63 %). ІЕР-МС m/z розр. 514,0689, знайдено 515,1 (M+1)⁺; Час утримування: 0,74 хвилини.

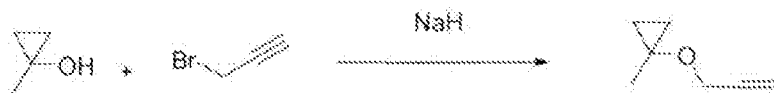
Стадія В: N-(м-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-N-(м-толілсульфін)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (114,7 мг, 0,2227 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (100 мг, 0,6682) і K₂CO₃ (184,6 мг, 1,336 ммоль) змішували в ДМСО (0,5 мл) в колбі з гвинтовою кришкою і нагрівали до 130 °С протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли, використовуючи 20 мл етилацетату і 10 мл води, і переносили в ділільну воронку. Додавали 15 мл 1 М водного розчину лимонної кислоти і відокремлювали органічний шар. Водний шар екстрагували ще два рази, використовуючи 15 мл етилацетату, і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриманий неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(м-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (45 мг, 34 %). ІЕР-МС m/z розр. 591.2, знайдено 592.2 (M+1)⁺; час утримування: 2,24 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,41 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,79 (тт, J=6,0, 2,5 Гц, 3H), 7,57-7,50 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,48-4,24 (м, 2H), 2,46 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,29 (т, J=8,8 Гц, 1H), 2,11 (дт, J=13,2, 6,5 Гц, 1H), 1,83 (дд, J=11,8, 5,5 Гц, 1H), 1,53 (д, J=12,0 Гц, 6H), 1,38 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,09 (дд, J=4,5, 3,2 Гц, 4H), 0,66 (д, J=6,2 Гц, 3H).

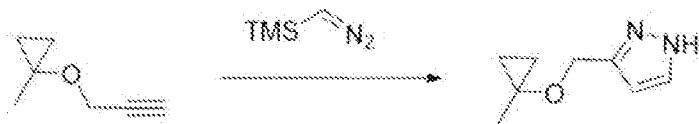
Синтетичний приклад 29: Синтез сполуки 29: синтез N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[(1-метилциклопропокси)метил]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміда

Стадія А: (1-метил-1-(проп-2-ін-1-ілокси)циклопропан



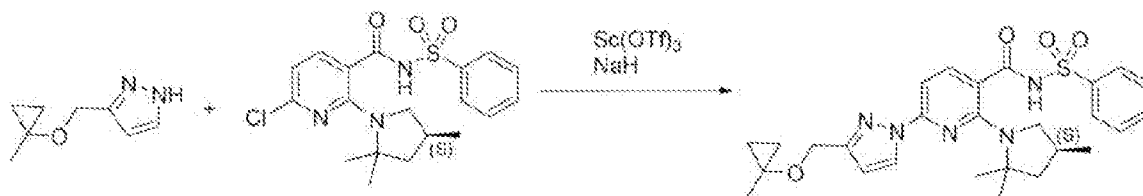
1-Метилциклопропан-1-ол (1,0 г, 13,9 ммоль) розчиняли в Et₂O (50 мл) і охолоджували до 0 °С. По частинах додавали NaH (50 % в маслі, 0,67 г, 13,9 ммоль). Суміш перемішували протягом 10 хвилин при 0 °С, потім по краплях додавали пропаргілбромід (80 % в толуені, 3,1 г, 20,9 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години при 0 °С. Оскільки реакція не йшла, додавали ДМФА (20 мл). Суміш перемішували ще одну годину при 0 °С і гасили насиченим водним розчином NH₄Cl. Суміш екстрагували Et₂O (2×50 мл). Об'єднані органічні шари двічі промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували (при 40 °С, 500 мбар) з отриманням неочищеного (1-метил-1-(проп-2-ін-1-ілокси)циклопропану, який використовували в такому вигляді в наступній стадії. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 0,39 (м, 2H); 0,85 (м, 2H); 1,40 (с, 3H); 2,37 (с, 1H); 4,10 (с, 2H).

Стадія В: 3-((1-метилциклопропокси)метил)-1H-піразол



Неочищений (1-метил-1-(проп-2-ін-1-ілокси)циклопропан з декількох партій (не більше 27,8 ммоль, 3,0 г) змішували з триметилсилілдiazометаном (2,0 М в гексані, 10 мл, 20 ммоль) і перемішували в закритій колбі при 115 °С протягом 18 годин. Суміш охолоджували до 40 °С і гасили MeOH (20 мл), і концентрували. Після колонкової хроматографії (діоксид кремнію; гептани/EtOAc 2: 1) отримували 3-((1-метилциклопропокси)метил)-1H-піразол у вигляді безбарвни маслянистої речовини (1,2 г, 28 % за дві стадії). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 0,44 (м, 2H); 0,85 (м, 2H); 1,44 (с, 3H); 4,60 (с, 2H); 6,23 (с, 1H); 7,51 (с, 1H). ¹³C-ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 13,4,20,3,58,4,61,9,103,9, 132,9 (один четвертинний атом вуглецю не показаний)...

Стадія С: N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-[(1-метилциклопропокси)метил]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід

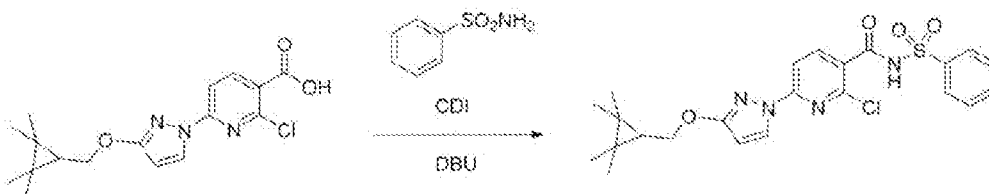


N-(Бензенсульфоніл)-6-хлор-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід (83 мг, 0,2035 ммоль), 3-[(1-метилциклопропокси)метил]-1H-піразол (62 мг, 0,4074 ммоль) і трифлат скандію (10 мг, 0,02032 ммоль) змішували в ДМСО (1,660 мл). Додавали NaH (41 мг, 60 % мас./мас, 1,025 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин, потім закривали і нагрівали до 160 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували і розділяли між етилацетатом і 1 М розчином лимонної кислоти. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Потім органічну речовину випарювали при зниженому тиску і очищали неочищений матеріал препаративною ВЕРХ (1-99 CH₃CN у воді з 5 мМ HCl), за 30 хвилин. Фракції, що містять продукт, розбавляли водою і екстрагували етилацетатом з отриманням після концентрування

N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[(1-метилциклопропокси)метил]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (10 мг, 9 %) ІЕР-МС m/z розр. 523,22534, знайдено 524,2 (M+1)⁺; час утримування: 2,04 хвилини.

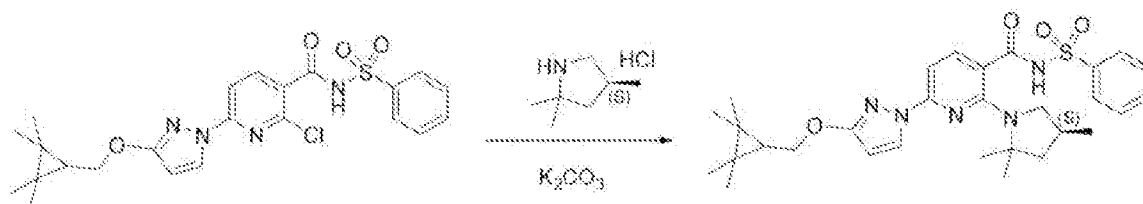
Синтетичний приклад 30: Синтез сполуки 30: N-(бензесульфеніл)-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія А: N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (200 мг, 0,5717 ммоль) і CDI (111 мг, 0,6846 ммоль) змішували в ТГФ (1,2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали бензенсульфонамід (117 мг, 0,7443 ммоль), потім DBU (102 мкл, 0,6821 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 6 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли 1 М розчином лимонної кислоти і водою і екстрагували 3×20 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували, потім очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-10 % метанолу в дихлорометані, з отриманням білого порошку. N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (250 мг, 89 %), ІЕР-МС m/z розр. 488,1285, знайдено 489,2 (M+1)⁺; час утримування: 0,81 хвилини.

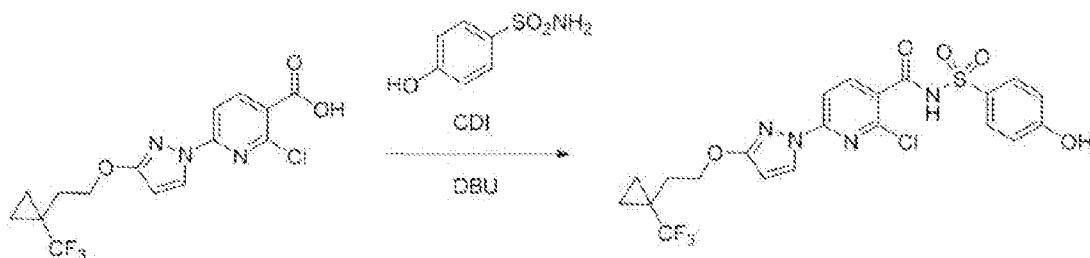
Стадія В: N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (115 мг, 0,2352 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (близько 105,9 мг, 0,7077 ммоль) і карбонат калію (близько 195,6 мг, 1,415 ммоль) змішували в ДМСО (575,0 мкл) і нагрівали при 130 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли 15 мл води, 15 мл 1 М розчину лимонної кислоти і 30 мл етилацетату. Водний і органічний шар поділяли, і водний шар екстрагували ще два рази, використовуючи 30 мл етилацетату, органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриману тверду речовину очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу в дихлорометані, і потім додатково очищали хроматографією на діоксиді кремнію, використовуючи 0-100 % етилацетат в дихлорометані, з отриманням N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (43 мг, 32 %). ІЕР-МС m/z розр. 565,2723,3 знайдено 566,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,43 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,47 (с, 1H), 8,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,02-7,95 (м, 2H), 7,79 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,68-7,62 (м, 2H), 6,92 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,13 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,24 (д, J=7,7 Гц, 2H), 2,42 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,28 (дд, J=10,2, 7,1 Гц, 1H), 2,17-2,03 (м, 1H), 1,82 (дд, J=11,8, 5,5 Гц, 1H), 1,52 (д, J=9,4 Гц, 6H), 1,36 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,10 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), 0,73 (т, J=7,7 Гц, 1H), 0,65 (д, J=6,2 Гц, 3H).

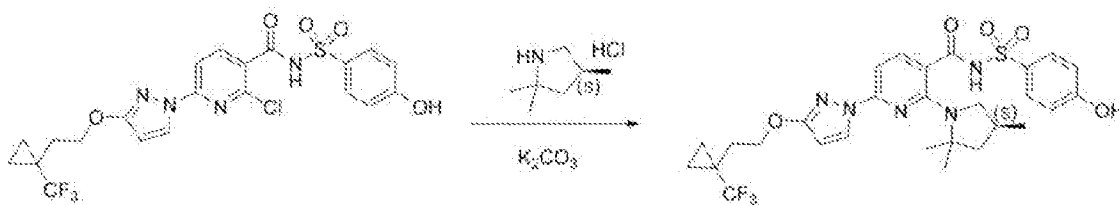
Синтетичний приклад 31: Синтез сполуки 31: NN-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія А: 2-Хлор-N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (100 мг, 0,2661 ммоль) і CDI (близько 51,38 мг, 0,3169 ммоль) змішували в ТГФ (600,0 мкл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали 4-гідроксibenzenсульфонамід (близько 50,69 мг, 0,2927 ммоль), потім DBU (близько 53,45 мкл, 0,3574 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли, використовуючи 10 мл 1 М розчину лимонної кислоти, і 3 рази екстрагували по 10 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з отриманням білої твердої речовини, яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення. 2-Хлор-N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (128 мг, 91 %), ІЕР-МС m/z розр. 530,06384, знайдено 531,0 (M+1)⁺; час утримування: 0,69 хвилини.

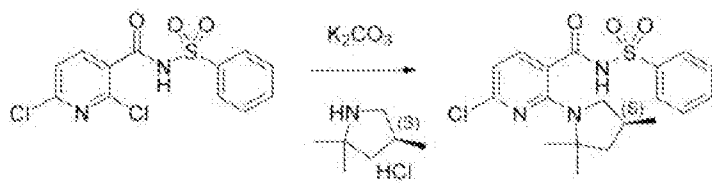
Стадія В: N-(4-Гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (134 мг, 0,2524 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (113 мг, 0,7550 ммоль) і карбонат калію (210 мг, 1,519 ммоль) змішували в диметилсульфоксиді (670,0 мкл) і нагрівали при 130 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали 1 мл води. Через 15 хвилин перемішування вміст колби залишали осідати, рідку частину видаляли піпеткою, а тверду речовину, що залишилася, розчиняли в 20 мл етилацетату. Органічну речовину промивали, використовуючи 15 мл 1 М розчину лимонної кислоти. Водний і органічний шари поділяли, і водний шар екстрагували ще два рази, використовуючи 15 мл етилацетату. Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриману неочищену тверду речовину очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (43 мг, 28 %). ІЕР-МС m/z розр. 607,20764, знайдено 608,2 (M+1)⁺; час утримування: 2,07 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,25 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,87-7,79 (м, 2H), 7,75 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,97-6,91 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,10 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,31 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,44 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,16-2,09 (м, 1H), 2,26 (т, J=8,8 Гц, 1H), 2,07 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,82 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,38 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,00-0,93 (м, 2H), 0,91-0,86 (м, 2H), 0,69 (д, J=6,2 Гц, 3H).

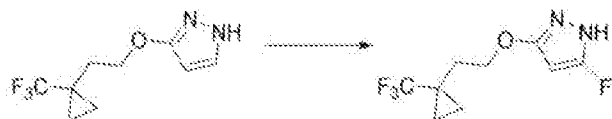
O=C(O)c1cc(Cl)cnc1Cl.NS(=O)(=O)c2ccccc2>[NaH][CDI]>OS(=O)(=O)c1ccc(cc1)NC(=O)c2cc(Cl)cnc2Cl

Стадія В: N-(бензенсульфоніл)-6-хлор-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід



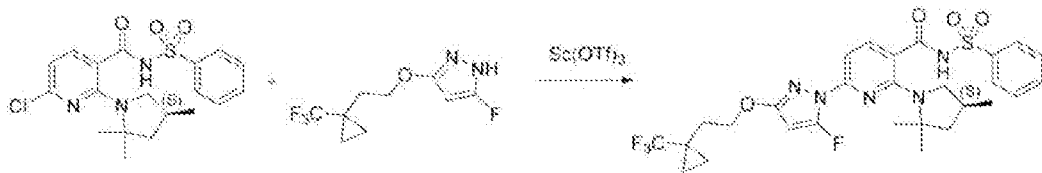
3-Горлу круглодонну колбу об'ємом 5000 мл оснащували механічною мішалкою, колбонагрівачем, температурним датчиком/регулятором J-Kem, зворотним холодильником з водяним охолодженням і лінією подачі/відведення нітрогену. У колбу в атмосфері нітрогену завантажували N-(бензенсульфоніл)-2,6-дихлоропіридин-3-карбоксамід (100 г, 0,3020 моль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідина гідрохлориду (54,24 г, 0,3624 моль) і диметилсульфоксид (500 мл, 5 мл/г) з отриманням прозорого блідо-жовтого розчину. Починали перемішування і записували температуру реакції, 19 °С. Потім в реактор по частинах, за 10 хвилин завантажували порошок карбонату калію (167 г, 1,208 моль, 325 меш) у вигляді твердої речовини, в результаті чого спостерігали незначне виділення газу і спінювання. Отриману брудно-білу суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, і потім нагрівали до температури реакції 115 °С, і підтримували при цих умовах протягом 24 годин. Аналіз РХ/МС показав завершення реакції, і суспензію бурштинового кольору залишали остигати до кімнатної температури. 3-Горлу круглодонну колбу об'ємом 5000 мл оснащували механічною мішалкою, охолоджуючою банею і температурним датчиком J-Kem. У реактор завантажували 2 М розчин HCl (1057 мл, 2,114 моль) і починали перемішування на високій швидкості. В охолоджуючу баню завантажували подрібнений лід/воду і знижували температуру реакції до 0 °С. Потім повільно, по частинах, протягом 30 хвилин додавали реакційну суміш у вигляді суспензії бурштинового кольору, що призводило до утворення твердого осаду і екзотермії до 8 °С. Примітка: помірне вспінювання в процесі додавання. Після завершення додавання отриману суспензію продовжували перемішувати при ~ 5 °С протягом 1 години і потім піддавали вакуумній фільтрації на воронці Бюхнера зі скляним фільтром. Осад на фільтрі промивали витісненням, використовуючи воду (4×500 мл), і потім залишали на воронці Бюхнера з відсмоктуванням на 2 години з отриманням білої твердої речовини (150 г). 3-Горлу круглодонну колбу об'ємом 5000 мл оснащували механічною мішалкою, колбонагрівачем, температурним датчиком/регулятором J-Kem, зворотним холодильником з водяним охолодженням і лінією подачі/відведення нітрогену. У ємкість в атмосфері нітрогену завантажували виділений продукт (150 г) і 2-пропанол (1050 мл, 7 мл/г) з отриманням блідо-жовтої суспензії. Починали перемішування і записували температуру реакції, 19 °С. Температуру реакції підвищували до кипіння (~ 82 °С) і підтримували при цих умовах протягом 10 хвилин з отриманням прозорого розчину блідо-бурштинового кольору. Перемішування розчину продовжували і залишали розчин повільно остигати до кімнатної температури, і протягом цього часу починала утворюватися тверда речовина. Перемішування суспензії продовжували і оснащували реактор охолоджуючою банею, в яку завантажували подрібнений лід/воду. Температуру реакції знижували до 0 °С і продовжували перемішування густої суспензії при 0 °С протягом 1 години. Матеріал збирали вакуумним фільтруванням на воронці Бюхнера зі скляним фільтром, і осад на фільтрі промивали витісненням, використовуючи крижаний 2-пропанол (2×50 мл), і потім залишали на воронці Бюхнера з відсмоктуванням на 30 хвилин. Матеріал додатково сушили у вакуумній печі при 45 °С протягом 15 годин з отриманням білої твердої речовини (100 г, 0,245 моль, вихід 81 %) в якості продукту, N-(бензенсульфоніл)-6-хлор-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду у формі сольовату з 2-пропанолом з вмістом 2-пропанолу 11 % мас. ІЕР-МС m/z розр. 407,10703, знайдено 408,1 (M+1)⁺; час утримування: 1,9 хвилини.

Стадія С: 5-Флуор-3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]-1H-піразол



Розчин 3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]-1H-піразолу (0,68 г, 3,088 ммоль) і 1-(хлорометил)-4-флуор-1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октан дитетрафлуороборату (1,3 г, 3,7 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл) перемішували при 50 °С протягом 17 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою, сушили над сульфатом натрію і випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-30 % етилацетату в гексанах, з отриманням продукту, що все ще містить домішки, у вигляді коричневої маслянистої речовини, яку додатково очищали методом обернено-фазової ВЕРХ-МС. використовуючи колонку Luna C18 (2) (75×30 мм, розмір часток 5 мкм), що доступна в продажу у компанії Phenomenex (номер виробу: 00C-4252-U0-AX), і подвійним хроматографуванням з градієнтом 1-99 % рухомої фази В за 15,0 хвилини (рухома фаза А=H₂O (5мМ HCl), рухома фаза В=CH₃CN. Швидкість потоку = 50 мл/хв., і температура колонки = 25 °С) з отриманням 5-флуор-3-[2-[1-(трифлуорометил) циклопропіл]етокси]-1H-піразолу (90 мг) у вигляді світло-коричневої маслянистої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 238,07292. знайдено 239,1 (M+1)⁺; час утримування: 0.56 хвилини. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (д, J=4.5 Hz, 1H), 4.30-4.16 (м, 2H), 2.04 (т, J=7.1 Hz, 2H), 0.97-0.91 (м, 2H), 0.88-0.81 (м, 2H).

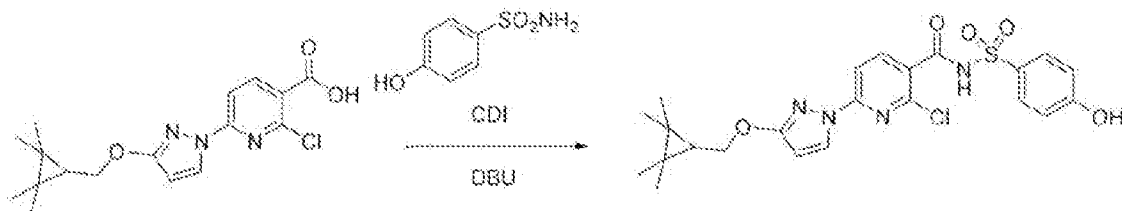
Стадія D: N-(бензенсульфоніл)-6-[5-флуор-3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід



Суміш 5-флуор-3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]-1H-піразолу (87 мг, 0,3653 ммоль), N-(бензенсульфоніл)-6-хлор-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (79 мг, 0,19 ммоль), трифлату скандію (10 мг, 0,020 ммоль) і гідриду натрію (38 мг, 60 % мас/мас, 0,95 ммоль) в ДМСО (0,92 мл) перемішували при 160 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш фільтрували і очищали методом обернено-фазової ВЕРХ-МС, використовуючи колонку Luna C18 (2) (75×30 мм, розмір часток 5 мкм), що доступна в продажу у компанії Phenomenex (номер виробу: 00C-4252-U0-AX), і подвійним хроматографуванням з градієнтом 50-99 % рухомої фази В за 15,0 хвилини (рухома фаза А=H₂O (5мМ HCl), рухома фаза В=CH₃CN. Швидкість потоку = 50 мл/хв., і температура колонки = 25 °С) з отриманням N-(бензенсульфоніл)-6-[5-флуор-3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (11 мг, 10 %). ІЕР-МС m/z розр. 609,2033, знайдено 610,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,3 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,53 (с, 1H), 8,26 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,00 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,2, 6,7 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 2,38 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,29-2,21 (м, 1H), 2,10 (к, J=7,0 Гц, 3H), 1,82 (дд, J=12,0, 5,5 Гц, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,36 (с, 1H), 0,96 (дд, J=3,7, 2,4 Гц, 2H), 0,89 (дт, J=3,7, 1,9 Гц, 2H), 0,64 (д, J=6,3 Гц, 3H).

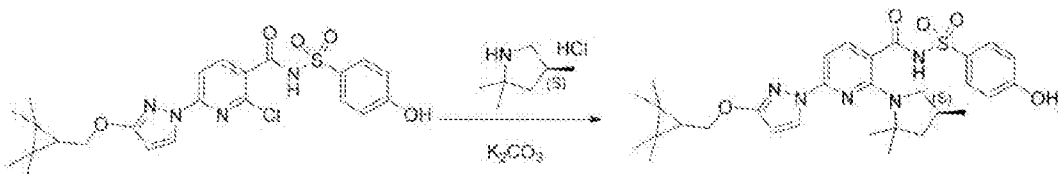
Синтетичний приклад 33: Синтез сполуки 33: N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія А: 2-Хлор-N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (150 мг, 0,4288 ммоль) і CDI (83 мг, 0,5119 ммоль) змішували в ТГФ (750 мкл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали 4-гідроксибензенсульфонамід (86 мг, 0,4966 ммоль), потім DBU (90 мкл, 0,6018 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли 10 мл 1 М розчину лимонної кислоти і екстрагували 3×10 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали водою, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з отриманням білої твердої речовини, яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення. 2-Хлор-N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (235 мг, 94 %), ІЕР-МС m/z розр. 504,1234, знайдено 505,2 (M+1)⁺; час утримування: 0,75 хвилини.

Стадія 2: N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід

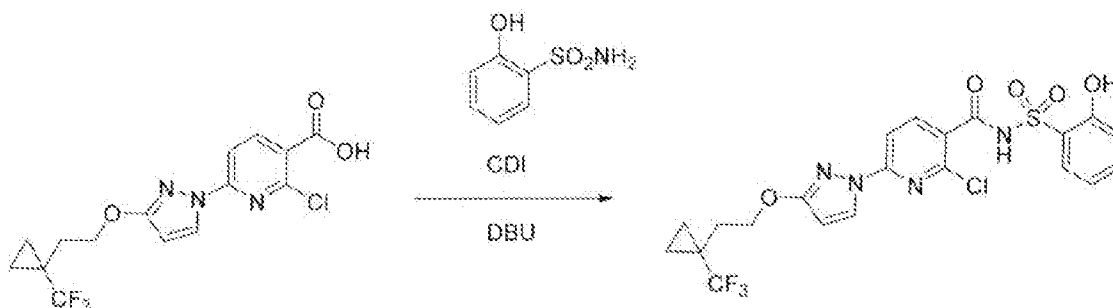


2-Хлор-N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (235 мг, 0,4654 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідин (гідрохлоридну сіль) (близько 209,2 мг, 1,398 ммоль) і карбонат калію (близько 387,4 мг, 2,803 ммоль) змішували в ДМСО (775,7 мкл) і нагрівали при 130 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали 1 мл води. Через 15 хвилин перемішування вміст колби залишали осідати, рідку частину видаляли піпеткою, а тверду речовину, що залишилася, розчиняли в 20 мл етилацетату, потім промивали 15 мл 1 М розчину лимонної кислоти. Водний і органічний шари поділяли, і водний шар екстрагували ще два рази, використовуючи 15 мл етилацетату. Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриману тверду речовину очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(4-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (30 мг, 11 %). ІЕР-МС m/z розр. 581,2672, знайдено 582,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,26 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц,

ДМСО) δ 12.24 (с, 1H), 10.58 (с, 1H), 8.18 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7.86-7.78 (м, 2H), 7.74 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6.97-6.92 (м, 2H), 6.90 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6.13 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 4.23 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 2.43 (м, $J=10,4$ Гц, 1H), 2.26 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 2.10 (дт, $J=13,1$, 6,8 Гц, 1H), 1.82 (дд, $J=11,9$, 5,4 Гц, 1H), 1.54 (с, 3H), 1.51 (с, 3H), 1.37 (т, $J=12,1$ Гц, 1H), 1.10 (с, 6H), 1.04 (с, 6H), 0.73 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 0.69 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

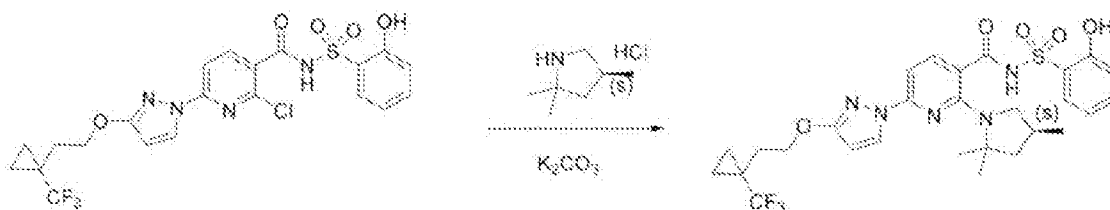
Синтетичний приклад 34: Синтез сполуки 34: N-(2-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія А: 2-Хлор-N-(2-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (100 мг, 0,2661 ммоль) і CDI (51 мг, 0,3145 ммоль) змішували в ТГФ (600,0 мкл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали 2-гідроксибензенсульфонамід (51 мг, 0,2945 ммоль), потім DBU (55 мкл, 0,3678 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли, використовуючи 10 мл 1 М розчину лимонної кислоти, і екстрагували 3×10 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з отриманням білої твердої речовини, яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення. 2-Хлор-N-(2-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (132 мг, 93 %). ІЕР-МС m/z розр. 530,06384. знайдено 531.1 ($M+1$)⁺; час утримання: 0,7 хвилини.

Стадія В: N-(2-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід

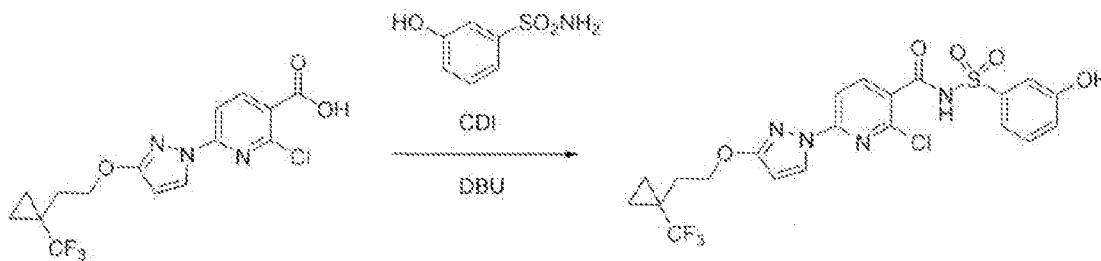


2-Хлор-N-(2-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (132 мг, 0,2486 ммоль). (4S)-2,2,4-триметилпіролідин (гідрохлоридну сіль) (190 мг, 1,270 ммоль) і карбонат калію (345 мг, 2,496 ммоль) змішували в ДМСО (660,0 мкл) і нагрівали при 130 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали 1 мл води. Через 15 хвилин перемішування вміст колби залишали осідати, рідку частину видаляли піпеткою, а тверду речовину, що залишилася, розчиняли в 20 мл етилацетату, потім промивали 15 мл 1 М розчину лимонної кислоти. Водний і органічний шари поділяли, і водний шар екстрагували ще два рази, використовуючи 15 мл етилацетату. Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриману тверду речовину додатково очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу в дихлорометані, з отриманням

N-(2-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (51 мг, 31 %). ІЕР-МС m/z розр. 607,20764, знайдено 608,3 ($M+1$)⁺; час утримання: 2.14 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12.41 (с, 1H), 10.89 (с, 1H), 8.20 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7.79 (дд, $J=8,1$, 2.1 Гц, 2H), 7.56-7.43 (м, 1H), 7.07-6.95 (м, 2H), 6.88 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6.11 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4.31 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2.64 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 2.58 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 2.19 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 2.08 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1.85 (дд, $J=11,9$, 5,6 Гц, 1H), 1.54 (д, $J=8,1$ Гц, 6H), 1.39 (т, $J=12,1$ Гц, 1H), 1.00-0.92 (м, 2H), 0.90 (д, $J=10,8$ Гц, 2H), 0.82 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).

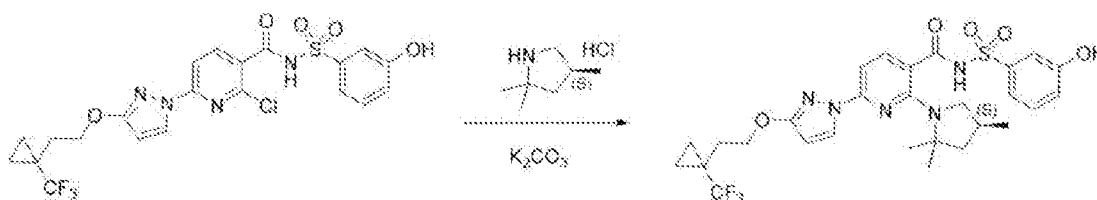
Синтетичний приклад 35: Синтез сполуки 35: N-(3-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія А: 2-Хлор-N-(3-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (100 мг, 0,2661 ммоль) і CDI (51 мг, 0,3145 ммоль) змішували в ТГФ (600,0 мкл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали 3-гідроксибензенсульфонамід (51 мг, 0,2945 ммоль), потім DBU (55 мкл, 0,3678 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли, використовуючи 10 мл 1 М розчину лимонної кислоти, і екстрагували 3×10 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з отриманням білої твердої речовини, яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення. 2-Хлор-N-(3-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (135 мг, 96 %) ІЕР-МС m/z розр. 530,06384, знайдено 531,2 (M+1)⁺; час утримування: 0,69 хвилини.

Стадія В: N-(3-Гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-N-(3-гідроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (135 мг, 0,2543 ммоль). (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (193 мг, 1,290 ммоль) і карбонат калію (352 мг, 2,547 ммоль) змішували в ДМСО (508,6 мкл) і нагрівали при 130 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали 1 мл води. Через 15 хвилин перемішування вміст колби залишали осідати і видаляли рідку частину піпеткою, і відкидали. Тверду речовину, що залишилася, розчиняли в 20 мл етилацетату, потім промивали, використовуючи 15 мл 1 М розчину лимонної кислоти. Водний і органічний шари поділяли, а водний шар екстрагували ще два рази, використовуючи 15 мл етилацетату. Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриману тверду речовину очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(3-гидроксифеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (40 мг, 26 %). ІЕР-МС m/z розр. 607,20764, знайдено 608,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,05 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,44 (с, 1H), 10,19 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,40-7,37 (м, 2H), 7,06 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,11 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,31 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,47 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,33 (с, 2H), 2,08 (м, J=8,1. 7,0 Гц, 2H), 1,84 (дд, J=11,8, 5,5 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,38 (т, J=12,1 Гц, 1H), 0,96 (тд, J=5,0, 3,3 Гц, 2H), 0,90 (д, J=11,1 Гц, 2H), 0,70 (д, J=6,2 Гц, 3H).

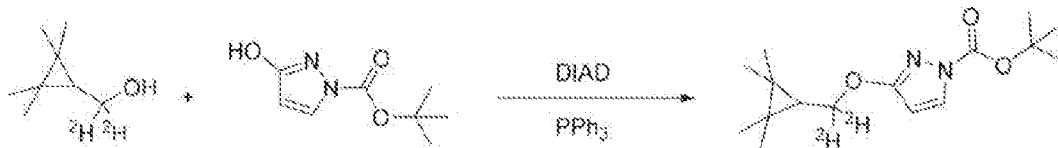
Синтетичний приклад 36: Синтез сполуки 36: N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[дидейтеріо-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміда

Стадія А: Дидейтеріо-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метанол



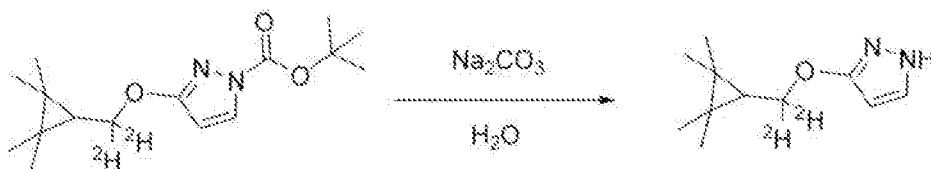
2,2,3,3-Тетраметилциклопропанкарбонову кислоту (1,077 г, 7,574 ммоль) розчиняли в безводному діетиловому ефірі в круглодонній колбі об'ємом 100 мл, що продули нітрогеном. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Додавали твердий тетрадейтеріоалюмінід (літєву сіль) (420 мг, 10,01 ммоль) 3 порціями. Реакційну суміш залишали поступово досягати кімнатної температури і перемішували, в цілому, 16 годин. Потім реакційну суміш знову охолоджували до 0 °С. По краплях додавали HCl (водн... 0,2 н... 5 мл), потім 20 мл води. Водну фазу екстрагували діетиловим ефіром (2×30 мл). Об'єднані органічні фази промивали водним розчином NaHCO₃, потім насиченим сольовим розчином, потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували і випарювали з одержанням дидейтеріо-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метанолу (920 мг, 93 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 4,11 (с, 1H), 1,04 (с, 6H), 0,93 (с, 6H), 0,37 (с, 1H).

Стадія В: трет-Бутил-3-[дидейтеріо-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-карбоксилат



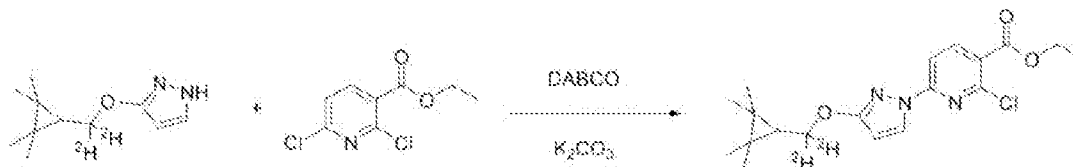
DIAD (1,4 мл, 7,111 ммоль) по краплях додавали до розчину трифенілфосфіну (1,815 г, 6,920 ммоль) в 40 мл безводного толуєну при 0 °С. Через 30 хвилин при 0 °С повільно, через шприц додавали розчин трет-бутил-3-гідроксипіразол-і-карбоксилату (1,155 г, 6,271 ммоль) і дидейтеріо- (2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метанолу (980 мг, 7.525 ммоль) в 30 мл толуєні. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 45 хвилин, і потім нагрівали до 55 °С протягом 18 годин. Суміш випарювали і поділяли отриманий матеріал між етилацетатом (30 мл) і 1н, розчином гідроксиду натрію (30 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл), сушили над сульфатом натрію і випарювали. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-30 % сумішшю етилацетату в гексанах, з отриманням маслянистої речовини, яка в кінцевому підсумку твердне з утворенням світло-жовтої твердої речовини: трет-бутил-3-[дидейтеріо-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-карбоксилату (820 мг, 44 %), ІЕР-МС m/z розр. 296,2069, знайдено 297,2 (M+1)⁺; час утримування: 0,79 хвилини.

Стадія С: 3-[Дейтеріо-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]-1Н-піразол



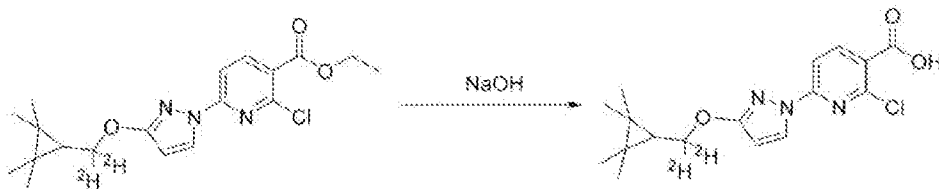
До трет-бутил-3-[дидейтеріо-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-карбоксилату (800 мг, 2.699 ммоль) в 1,2-диметоксиетані (10 мл) додавали карбонат натрію (460 мг, 4,340 ммоль) у воді (3 мл) і нагрівали реакційну суміш до 90 °С протягом 16 годин в колбі з гвинтовою кришкою. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою (50 мл) і етилацетатом (50 мл). Органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували 2×25 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію, потім концентрували з отриманням безбарвної маслянистої речовини. 3-[Дидейтеріо-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]-1Н-піразол (492 мг, 93 %), ІЕР-МС m/z розр. 196,15446, знайдено 197,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,57 хвилини, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,78 (с, 1H), 7,48 (т, J=2,1 Гц, 1H), 5,65 (т, J=2,3 Гц, 1H), 1,08 (с, 6H), 1,00 (с, 6H), 0,66 (с, 1H).

Стадія D: Етил-2-хлор-6-[3-[дидейтеріо-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат



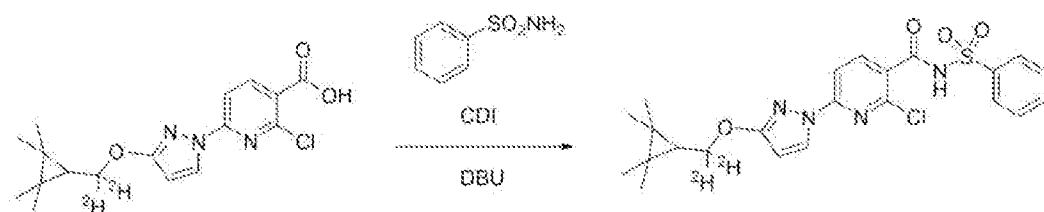
У круглодонну колбу в атмосфері нітрогену загрузали 3-[дидейтеріо-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]-1Н-піразол (485 мг, 2,471 ммоль), етил-2,6-дихлоропіридин-3-карбоксилат (545 мг, 2,477 ммоль), K₂CO₃ (513 мг, 3,712 ммоль) (свіжеподрібнений в ступці) і безводний ДМФА (4,128 мл). Додавали DABCO (50 мг, 0.4457 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі в атмосфері нітрогену протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл) і водою (50 мл) і розділяли дві фази. Водну фазу додатково екстрагували етилацетатом (2×30 мл), і об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію, після чого розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриманий матеріал піддавали флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 0-20 % етилацетату в гексанах. Чисті фракції об'єднували і видаляли розчинники при зниженому тиску з одержанням білої твердої речовини; етил-2-хлор-6-[3-[дидейтеріо-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат (505 мг, 54 %), ІЕР-МС m/z розр. 379,16318, знайдено 380,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,9 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,42 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,39 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,24 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,34 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,33 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,11 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), 0,74 (с, 1H).

Стадія E: 2-Хлор-6-[3-[дидейтеріо-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота



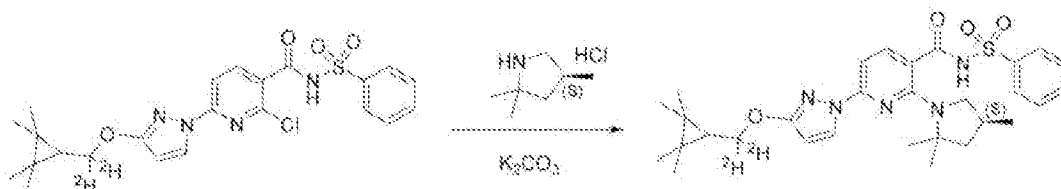
Розчин гідроксиду натрію (275 мг, 6,875 ммоль) у воді (2,500 мл) додавали до розчину етил-2-хлор-6-[3-[дидейтеріо-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилату (500 мг, 1,316 ммоль) в ізопропанолі (2,500 мл) і перемішували при 90 °С протягом 45 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім розбавляли 50 мл етилацетату, 20 мл 1 М розчину лимонної кислоти і 10 мл води. Органічний шар відокремлювали, а водну частину екстрагували 2×25 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриману тверду речовину розтирали в 40 мл води, швидко обробляли ультразвуком і збирали фільтруванням, потім сушили з отриманням білої твердої речовини, 2-хлор-6-[3-[дидейтеріо-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (404 мг, 87 %) ІЕР-МС m/z розр. 351.13187, знайдено 352,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,77 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,41 (д, J=2,9 Гц, 1H). 8,38 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 1,11 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), 0,74 (с, 1H).

Стадія F: N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[дидейтеріо-(2,2,3,3-тетраітетилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[дидейтеріо-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (100 мг, 0,2842 ммоль) і CDI (55 мг, 0,3392 ммоль) змішували в ТГФ (600,0 мкл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали бензенсульфонамід (49 мг, 0,3117 ммоль), потім DBU (57 мкл, 0,3812 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли, використовуючи 10 мл 1 М розчину лимонної кислоти, і екстрагували 3×10 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з отриманням близько 135 мг білої твердої речовини, яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення. N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[дидейтеріо-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід, ІЕР-МС m/z розр. 490,14105. знайдено 491,2 (M+1)⁺; час утримування: 0,81 хвилини.

Стадія G: N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-[дидейтеріо-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід

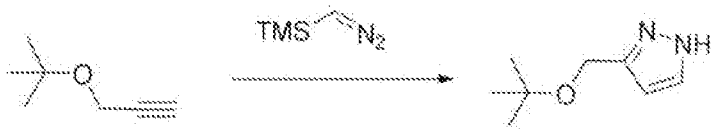


N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[дидейтеріо-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (135 мг, 0,2749 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (128 мг, 0,8553 ммоль) і карбонат калію (237 мг, 1,715 ммоль) змішували в ДМСО (458,2 мкл) і нагрівали при 130 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали 1 мл води. Через 15 хвилин перемішування вміст колби залишали осідати і видаляли рідку частину піпеткою, а тверду речовину, що залишилася, розчиняли в 20 мл етилацетату, потім промивали 15 мл 1 М розчину лимонної кислоти. Водний і органічний шари поділяли, і водний шар екстрагували ще два рази, використовуючи 15 мл етилацетату. Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриману тверду речовину додатково очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[дидейтеріо-(2,2,3,3-тетраметилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (112 мг, 72 %). ІЕР-МС m/z розр. 567,28485, знайдено 568,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,42 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,51 (с, 1H), 8,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,99 (дт, J=7,1, 1,4 Гц, 2H), 7,80 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,76-7,70 (м, 1H), 7,70-7,62 (м, 2H), 6,92 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,13 (д, J=2,7 Гц, 1H), 2,40 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,26 (т, J=8,7 Гц, 1H), 2,09 (дк, J=11,7, 6,0 Гц, 1H), 1,82 (дд, J=11,8, 5,4 Гц, 1H), 1,52 (д, J=9,5 Гц, 6H), 1,36 (т, J=12,2 Гц, 1H), 1,10 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), 0,72 (с, 1H), 0,64 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтетичний приклад 37: Синтез сполуки 37: N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[1-

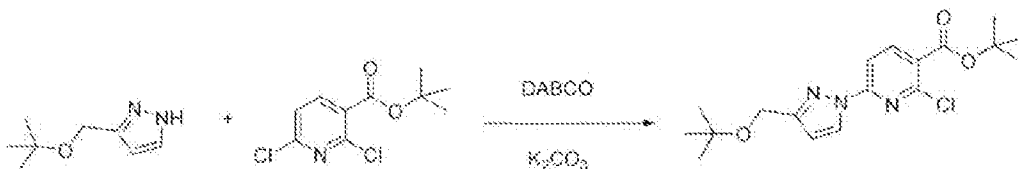
(трифлуорометил)циклопропіл]метоксиметил]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміда

Стадія А: 3-(трет-бутоксиметил)-1H-піразол



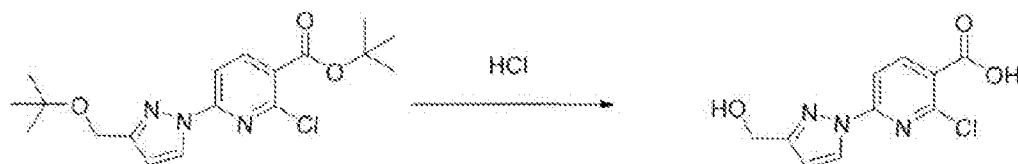
трет-Бутилпропаргіловий спирт (2,5 г, 22,2 ммоль) змішували з триметилсилілдіазометаном (2,0 М в гексані, 11,1 мл, 22,2 ммоль) і перемішували в закритій колбі при 115 °С протягом 18 годин. Суміш охолоджували до 40 °С і гасили метанолом (5 мл) і концентрували. Після колонкової хроматографії (діоксид кремнію; гептани/EtOAc від 2:1 до 1:1) отримували 3-(трет-бутоксиметил)-1H-піразол у вигляді безбарвної маслянистої речовини (1,5 г, 44 %). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 1,26 (с, 9H); 4,53 (с, 2H); 6,22 (с, 1H); 7,48 (с, 1H), ¹³C-ЯМР (75 МГц, CDCl₃): 5 27,3, 57,2, 73,9, 103,5, 134,0 (один четвертинний атом вуглецю не показаний).

Стадія В: трет-Бутил-6-[3-(трет-бутоксиметил)піразол-1-іл]-2-хлорпіридин-3-карбоксилат



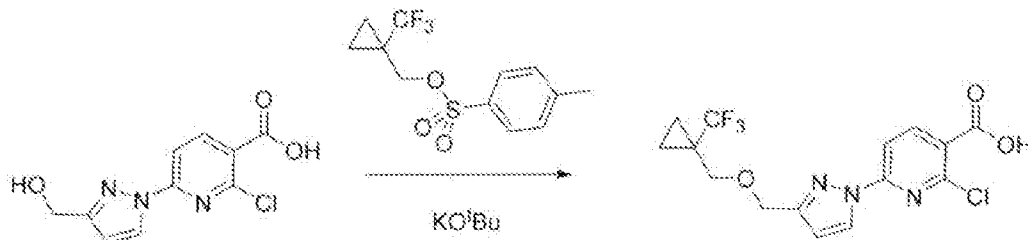
В круглодонну колбу об'ємом 100 мл в атмосфері нітрогену загрузжали 3-(трет-бутоксиметил)-1H-піразол (1,241 г, 8,047 ммоль), трет-бутил-2,6-дихлорпіридин-3-карбоксилат (2,0 г, 8,061 ммоль), K₂CO₃ (1,448 г, 10,48 ммоль) (свіжеподрібнений в ступці) і безводний ДМФА (12,41 мл). Додавали DABCO (163 мг, 1,453 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі в атмосфері нітрогену протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл) і водою, і насиченим сольовим розчином (50 мл), і розділяли дві фази. Водну фазу додатково екстрагували етилацетатом (2×30 мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і видаляли розчинник при зниженому тиску. Отриманий матеріал піддавали флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (від 0 до 10 %) в гексанах. Чисті фракції об'єднували і видаляли розчинники при зниженому тиску з одержанням трет-бутил-6-[3-(трет-бутоксиметил)піразол-1-іл]-2-хлорпіридин-3-карбоксилату (1,956 г, 66 %) у вигляді безбарвної маслянистої речовини, яка протягом ночі твердне до твердої білої речовини під високим вакуумом. ІЕР-МС m/z розр. 365,1506, знайдено 366,2 (M+1)⁺; час утримування: 0,82 хвилини.

Стадія С: 2-Хлор-6-[3-(гідроксиметил)піразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота



трет-Бутил-6-[3-(трет-бутоксиметил)піразол-1-іл]-2-хлорпіридин-3-карбоксилат (538 мг, 1,471 ммоль) розчиняли в HCl в діоксані (8,0 мл 4 М розчину, 32,00 ммоль) і нагрівали при 60 °С протягом 2 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували насухо з отриманням білого порошку. 2-Хлор-6-[3-(гідроксиметил)піразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота (370 мг, 99 %), ІЕР-МС m/z розр. 253,02542, знайдено 254,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,33 хвилини.

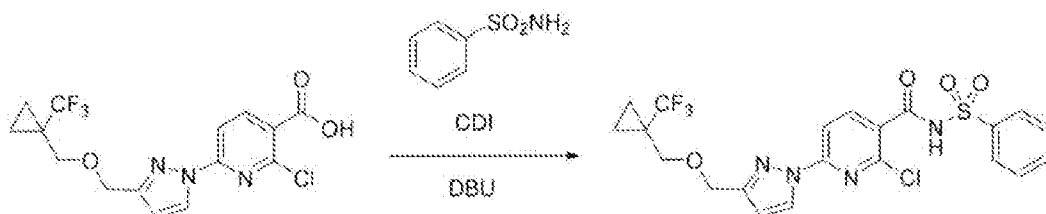
Стадія D: 2-Хлор-6-[3-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метоксиметил]піразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота



[1-(Трифлуорометил)циклопропіл]метил-4-метилбензенсульфонат (1,3 г, 4,417 ммоль) і 2-хлор-6-[3-(гідроксиметил)піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (370 мг, 1,459 ммоль) змішували в безводному ДМСО (9,250 мл). Додавали трет-бутоксид калію (660 мг, 5,882 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 30 хвилин реакційну суміш виливали в 1 М розчин лимонної кислоти (15 мл) і екстрагували

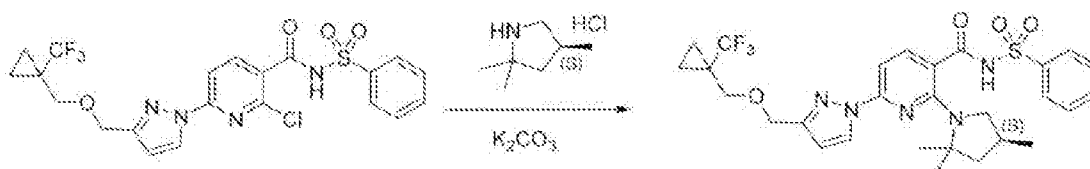
3×15 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриманий матеріал очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-10 % градієнт метанолу в дихлорометані. Фракції, що містять продукт, збирали і концентрували з отриманням білої твердої речовини. 2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метоксиметил]піразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота (292 мг, 53 %), ІЕР-МС m/z розр. 375,05975. знайдено 376,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,62 хвилини.

Стадія Е: N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метоксиметил]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



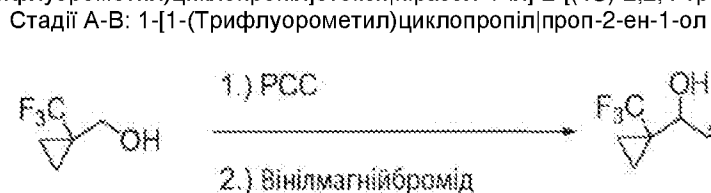
2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метоксиметил]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (60 мг, 0,1597 ммоль) і CDI (31 мг, 0,1912 ммоль) зішували в ТГФ (360,0 мкл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали бензенсульфонамід (28 мг, 0,1781 ммоль), потім DBU (35 мкл, 0,2340 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли, використовуючи 10 мл 1 М розчину лимонної кислоти, і екстрагували 3×10 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з отриманням білої твердої речовини, яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення. N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метоксиметил]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (близько 78 мг), ІЕР-МС m/z розр. 514,0689, знайдено 515,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,69 хвилини.

Стадія G: N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метоксиметил]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід



N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метоксиметил]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (78 мг, 0,1515 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідин (гідрохлоридну сіль) (115 мг, 0,7684 ммоль) і карбонат калію (210 мг, 1,519 ммоль) змішували в ДМСО (390,0 мкл) і нагрівали при 130 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали 1 мл води. Через 15 хвилин перемішування вміст колби залишали осідати і видаляли рідку частину піпеткою, а тверду речовину, що залишилася, розчиняли в 20 мл етилацетату, потім промивали 15 мл 1 М розчину лимонної кислоти. Водний і органічний шари поділяли, а водний шар екстрагували ще два рази, використовуючи 15 мл етилацетату. Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриману тверду речовину додатково очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метоксиметил]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (46 мг, 51 %). ІЕР-МС m/z розр. 591,2127. знайдено 592,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,11 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,56 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,04-7,97 (м, 2H), 7,89-7,79 (м, 1H), 7,73 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,70-7,60 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,56 (д, J=2,6 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,42 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,29 (д, J=9,6 Гц, 1H), 2,18-2,04 (м, 1H), 1,83 (дд, J=11,7, 5,5 Гц, 1H), 1,54 (д, J=9,4 Гц, 6H), 1,37 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,03-0,94 (м, 2H), 0,91-0,80 (м, 2H), 0,65 (д, J=6,2 Гц, 3H).

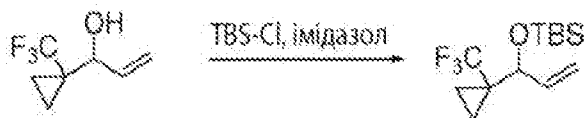
Синтетичний приклад 38: Синтез сполуки 38: N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-(2-гідрокси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду



[1-(Трифлуорометил)циклопропіл]метанол (1 г, 7,138 ммоль) перемішували в сухому дихлорометані (30 мл) і охолоджували до 0 °C на льодяній бані. Однією порцією додавали комплекс гідроксипорид-діоксиду хрому і піридину (2,77 г, 12,85 ммоль) і прибирали льодяну баню, і реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали в 100 мл діетилового ефіру і фільтрували через шар діоксиду кремнію, покритого шаром целюліти. елюючи діетиловим ефіром. Отриманий фільтрат сушили над сульфатом натрію, потім фільтрували через бавовняну тканину і використовували в наступній стадії без концентрування

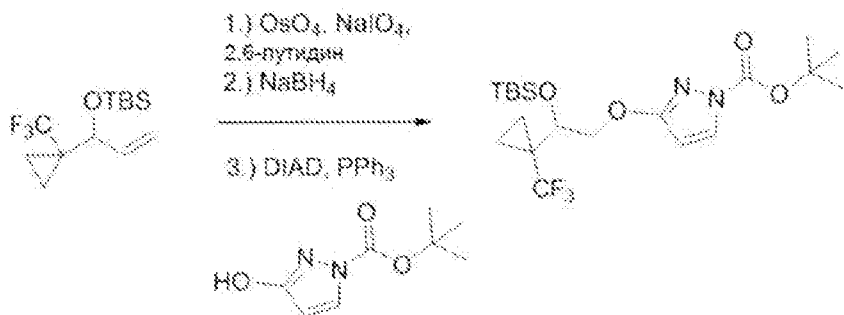
через летючість альдегіду. Неочищений фільтрат охолоджували до 0 °С і повільно додавали бром(вініл)магній (14,5 мл 1 М розчину, 14,50 ммоль) (в ТГФ). Реакційну суміш залишали повільно нагріватися майже до кімнатної температури протягом 2 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °С, гасили 1 М розчином HCl і розбавляли водою. Шари розділяли, і водний шар екстрагували діетиловим ефіром ще 4 рази. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і частково концентрували. Отриманий неочищений матеріал використовували в наступній стадії без додаткового очищення. 1-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]проп-2-ен-1-ол (близько 1,25 г неочищеної речовини, зі значною кількістю залишкового ТГФ). Неочищений продукт: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 5,95-5,84 (м, 1H), 5,36 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,32 (ддд, J=17,1, 2,1, 1,4 Гц, 1H), 5,18 (ддд, J=10,4, 2,0, 1,3 Гц, 1H), 4,17 (тт, J=6,4, 1,4 Гц, 1H), 0,95-0,87 (м, 4H).

Стадія С: трет-Бутил-диметил-[1-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]алілокси]силан



1-[1-(Трифлуорометил)циклопропіл]проп-2-ен-1-ол (270 мг, 1,625 ммоль) і імідазол (220 мг, 3,232 ммоль) розчиняли в ДМФА (2 мл) і охолоджували до 0 °С на льодяній бані. Потім однією порцією додавали TBS-Cl (трет-бутилдиметилсилілхлорид) (370 мг, 2,455 ммоль) і через 15 хвилин прибирали льодяну баню, і залишали реакційну суміш перемішуватися протягом 16 годин при кімнатній температурі. Потім додавали насичений водний розчин хлориду амонію (1 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім реакційну суміш розбавляли 30 мл діетилового ефіру і 20 мл води. Органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували 2×15 мл діетилового ефіру. Об'єднані органічні шари промивали водою, потім насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію, і концентрували під вакуумом. Потім пропускали неочищений матеріал через шар силікагелю, елюючи гексанами, і концентрували до маслянистої речовини, що містить значну кількість частково дублюючих силілівмісних домішок, але яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення: трет-бутил-диметил [1-[1-(трифлуорометил) циклопропіл] алілокси]силан (близько 317 мг, неочищений).

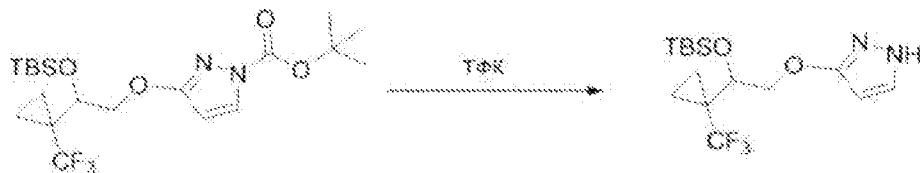
Стадії D-F: трет-бутил-3-(2-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси)піразол-1-карбоксилат



трет-Бутил-диметил-[1-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]алілокси]силан (220 мг, 0,7846 ммоль) (неочищений) змішували в діоксані (6 мл) і воді (2 мл) з 2,6-диметилпіридином (185 мкл, 1,597 ммоль) і періодатом натрію (675 мг, 3,156 ммоль). Потім додавали тетраоксид осмію (420 мкл, 0,3139 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш розбавляли 30 мл дихлорометана і 30 мл води. Органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували 2×25 мл дихлорометана. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували до близько 8 мл, і використовували в наступній стадії без виділення.

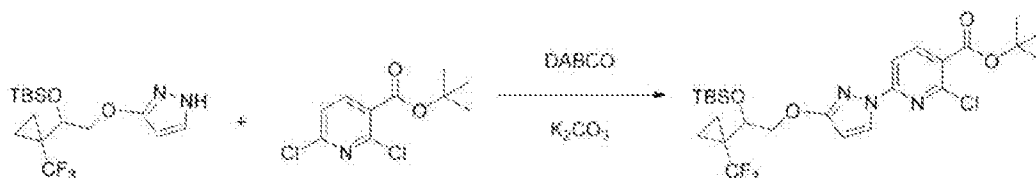
Неочищену суміш з попередньої стадії розбавляли метанолом (10 мл) і охолоджували до 0 °С. Додавали боргідрид натрію (90 мг, 2,379 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Потім реакційну суміш гасили оцтовою кислотою і концентрували. Отриманий матеріал поділяли між етилацетатом і водним розчином бікарбонату натрію, і розділяли шари. Водну частину екстрагували 2х етилацетатом, і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриманий неочищений спирт використовували в наступній стадії без очищення. Неочищений продукт об'єднували з трифенілфосфіном (300 мг, 1,144 ммоль) і трет-бутил-3-гідроксипіразол-1-карбоксилатом (145 мг, 0,7872 ммоль), розчиненими в ТГФ (15 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і повільно додавали DIAD (230 мкл, 1,187 ммоль). Крижану баню прибирали і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години, потім нагрівали до 55 °С ще 16 годин. Реакційну суміш частково концентрували, розчиняли в 100 мл етилацетату, промивали 25 мл 1Н. розчину NaOH, насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриманий матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-50 % сумішшю етилацетату в гексанах, з отриманням разом з активною домішкою (перекриття УФ) трет-бутил-3-[2-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-карбоксилату (63 мг, 18 %). IEP-MS m/z розр. 450,21616, знайдено 451,3 (M+1)⁺; час утримування: 0,95 хвилини.

Стадія G: 3-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол



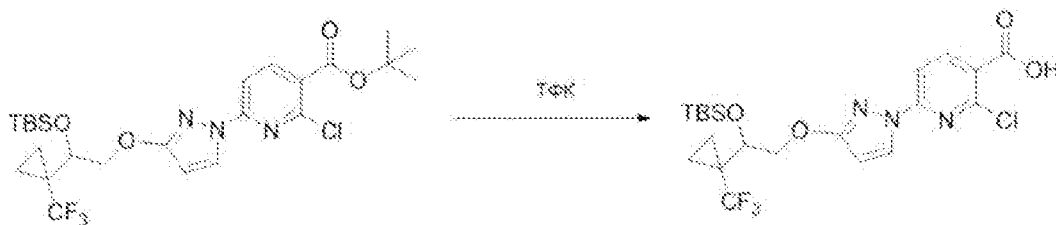
трет-Бутил-3-[2-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-карбоксилат (63 мг, 0,1398 ммоль) (з основною домішкою) розчиняли в дихлорометані (1,312 мл) з ТФК (трифлуорооцтовою кислотою) (близько 194,3 мг, 131,3 мкл, 1,704 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали гексани (1 мл) і випарювали реакційну суміш, і розділяли отриману маслянисту речовину між етилацетатом (10 мл) і насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали з одержанням безбарвної маслянистої речовини, 3-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразолу (37 мг, 76 %). ІЕР-МС m/z розр. 350.16373, знайдено 351,2 (M+1)⁺; час утримування: 0,81 хвилини.

Стадія Н: трет-Бутил-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-хлорпіридин-3-карбоксилат



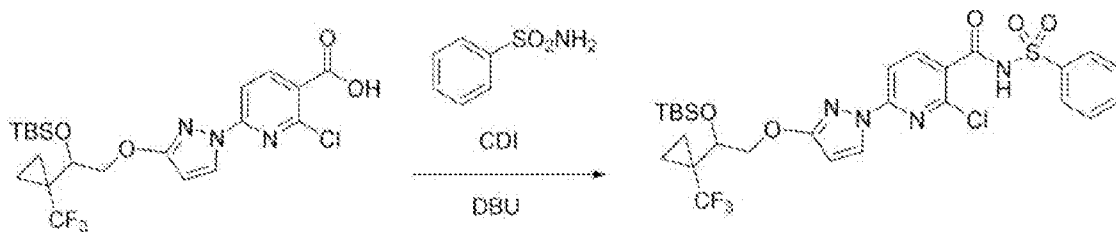
У круглодонну колбу в атмосфері нітрогену загрузжали трет-бутил-диметил-[2-(1H-піразол-3-ілокси)-1-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]силан (37 мг, 0,1056 ммоль), трет-бутил-2,6-дихлорпіридин-3-карбоксилат (26 мг, 0,1048 ммоль), K₂CO₃ (25 мг, 0,1809 ммоль) (свіжеподрібнений в ступці) і безводний ДМФА (250 мкл). Додавали DABCO (2 мг, 0,01783 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (15 мл) і водою (15 мл) і розділяли дві фази. Водну фазу додатково екстрагували етилацетатом (2×15 мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію, і видалляли розчинник при зниженому тиску. Матеріал піддавали флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (від 0 до 20 %) в гексанах. Чисті фракції об'єднували і видалляли розчинники при зниженому тиску з одержанням безбарвної маслянистої речовини, трет-бутил-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-хлорпіридин-3-карбоксилату (20 мг, 34 %). ІЕР-МС m/z розр. 561,20374, знайдено 562,4 (M+1)⁺; час утримування: 0,84 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,44 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,34 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,17 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,44 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 0,13-0,03 (м, 6H), 4,32-4,25 (м, 1H), 3,89 (с, 1H), 1,56 (с, 9H), 0,98 (д, J=35,8 Гц, 4H), 0,86 (с, 9H).

Стадія І: 6-[3-[2-[трет-Бутил(диметил)силіл]окси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-хлорпіридин-3-карбонова кислота



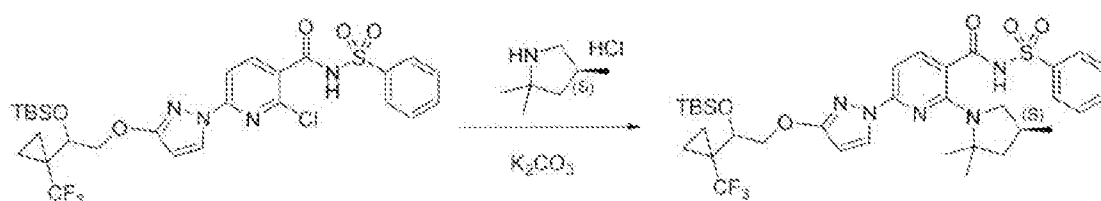
трет-Бутил-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-хлорпіридин-3-карбоксилат (20 мг, 0,03558 ммоль) і ТФК (50 мкл, 0,6490 ммоль) змішували в дихлорометані (0,75 мл) і нагрівали при 45 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш випарювали. Додавали гексани і знову випарювали суміш з отриманням білої твердої речовини, 6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-хлорпіридин-3-карбонової кислоти (18 мг, 100 %). ІЕР-МС m/z розр. 505,14114, знайдено 506,3 (M+1)⁺; час утримування: 0,59 хвилини...

Стадія J: N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-хлорпіридин-3-карбоксамід



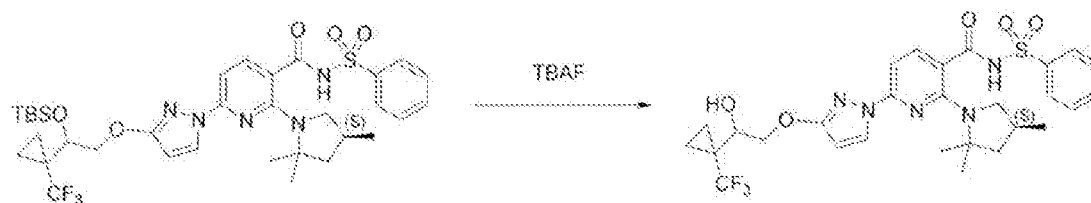
6-[3-[2-[трет-Бутил(диметил)силіл]окси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-хлоропіридин-3-карбонову кислоту (19 мг, 0,03755 ммоль) і CDI (8 мг, 0,04934 ммоль) змішували в ТГФ (200 мкл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали бензенсульфонамід (7 мг, 0,04453 ммоль), потім DBU (10 мкл, 0,06687 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 2 години при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш розбавляли 10 мл 1 М розчину лимонної кислоти і екстрагували 3×10 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з отриманням білої твердої речовини, яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення Н-(бензенсульфоніл)-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-хлоропіридин-3-карбоксамід (близько 22 мг), ІЕР-МС m/z розр. 644,1503, знайдено 645,3 ($M+1$)⁺; час утримування: 0,8 хвилини.

Стадія О: N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-хлоропіридин-3-карбоксамід (22 мг, 0,03410 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (близько 40,83 мг, 0,2728 ммоль) і карбонат калію (близько 75,40 мг, 0,5456 ммоль) змішували в ДМСО (180 мкл) і нагрівали при 130 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли, використовуючи 15 мл 1 М розчину лимонної кислоти і 20 мл етилацетату. Водний і органічний шари поділяли, а водний шар екстрагували ще два рази, використовуючи 15 мл етилацетату. Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Отриману тверду речовину очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу в дихлорометані, з отриманням TBS-захисної сполуки у вигляді білої твердої речовини: N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (8 мг, 32 %). ІЕР-МС m/z розр. 721,2941, знайдено 722,4 ($M+1$)⁺; час утримування: 0,88 хвилини.

Стадія Р: N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-[2-гідрокси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід

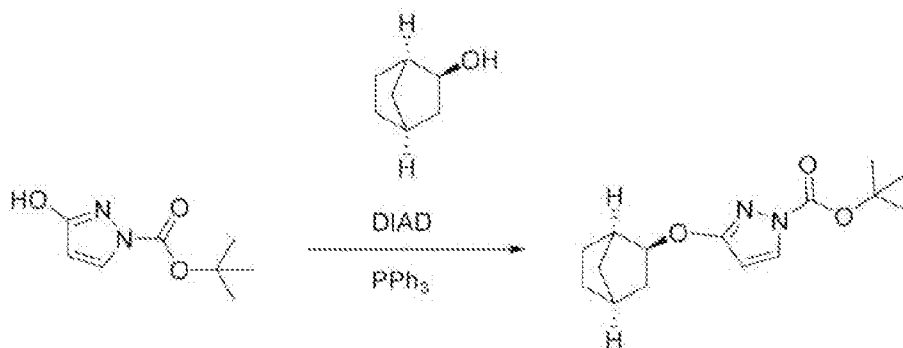


Потім N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід (8 мг, 0,0341 ммоль) розчиняли в ТГФ (0,4 мл), охолоджували до 0 °С і через шприц додавали флуорид тетрабутиламонію (1Мб ТГФ, близько 0,17 мл, 0,1705 ммоль). Через 5 хвилин реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Через 20 хвилин при кімнатній температурі реакційну суміш виливали в 10 мл 1 М лимонної кислоти і екстрагували 3×10 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Потім отриманий неочищений матеріал двічі очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[2-гідрокси-2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (3 мг, 14 %). ІЕР-МС m/z розр. 607,20764, знайдено 608,3 ($M+1$)⁺; час утримування: 1,99 хвилини. ¹H ЯМР(400 МГц, ДМСО) δ 12,51 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,79 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=5,5, 2,6 Гц, 1H), 4,40-4,32 (м, 1H), 2,46-2,39 (м, 1H), 4,20-4,12 (м, 1H), 3,89 (с, 1H), 2,28 (с, 1H), 2,09 (с,

1H), 1,82 (дд, J=12.1, 5,5 Гц, 1H), 1,52 (д, J=9,7 Гц, 6H), 1,43-1,36 (м, 1H), 1,03-0,89 (м, 4H), 0,65 (д, J=6,2 Гц, 3H).

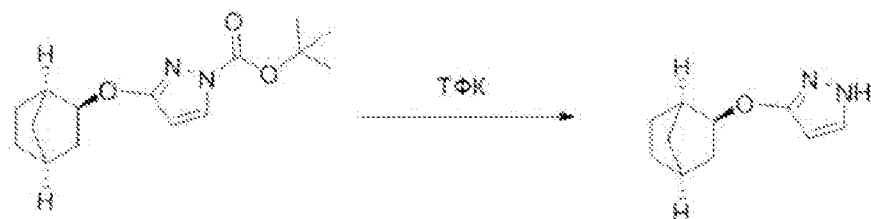
Синтетичний приклад 39: Синтез сполуки 39: N-(бензенсульфоніл)-6-(3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-іл]оксипіразол-1-іл)-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія А: трет-Бутил-3-(((1R,2S,4S)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)окси)-1H-піразол-1-карбоксилат



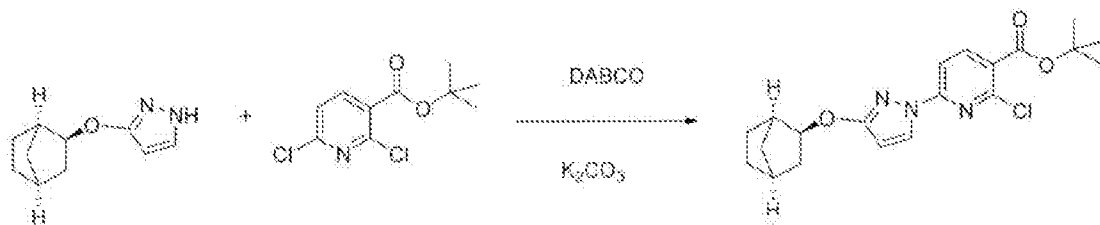
трет-Бутил-3-гідроксипіразол-1-карбоксилат (1,632 г, 8,860 ммоль), (+)-ендо-2-норборнеол (1 г, 8,915 ммоль) і трифенілфосфін (2,57 г, 9,798 ммоль) змішували в ТГФ (21,98 мл) і охолоджували реакційну суміш на крижаній бані. До суміші по краплях додавали DIAD (2 мл, 10,16 ммоль) і залишали реакційну суміш нагріватися до кімнатної температури, і перемішували протягом 16 годин. Суміш випарювали і поділяли отриманий матеріал між етилацетатом (30 мл) і 1Н. розчином гідроксиду натрію (30 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл), сушили над сульфатом натрію і випарювали. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-30 % сумішшю етилацетату в гексанах, з отриманням трет-бутил-3-(((1R,2S,4S)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)окси)-1H-піразол-1-карбоксилату (2,08 г, 84 %). ІЕР-МС m/z розр. 278,16306. знайдено 279,3 (M+1)⁺; час утримування: 0,72 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,05 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,07 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,47 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,43-2,36 (м, 1H), 2,32-2,22 (м, 1H), 1,75 (тд, J=6,7, 2,4 Гц, 1H), 1,54 (с, 9H), 1,53-1,49 (м, 2H), 1,42 (ддт, J=14,8, 7,8, 4,4 Гц, 2H), 1,18-1,07 (м, 3H).

Стадія В: 3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-іл]окси-1H-піразол



трет-Бутил-3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-іл]оксипіразол-1-карбоксилат (2,08 г, 7,473 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (20,80 мл) з трифлуороцтовою кислотою (5,8 мл, 75,28 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш випарювали при зниженому тиску і поділяли маслянисту речовину, що залишилася між етилацетатом (50 мл) і насиченим розчином бікарбонату натрію (30 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували під вакуумом з отриманням маслянистої речовини 3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-іл]окси-1H-піразолу (1,29 г, 97 %). ІЕР-МС m/z розр. 178,11061, знайдено 179,2 (M+1)⁺; час утримування: 0,45 хвилини

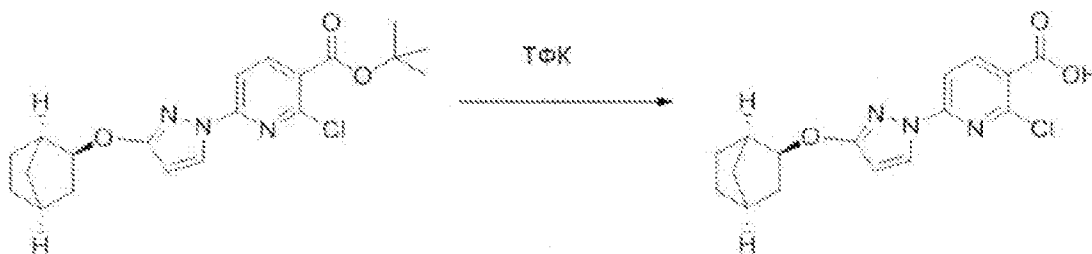
Стадія С: трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-іл]оксипіразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат



Укруглодонну колбу об'ємом 100 мл в атмосфері нітрогену завантажували трет-бутил-2,6-дихлоропіридин-3-карбоксилат (1,796 г, 7,239 ммоль), 3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-іл]окси-1H-піразол (1,29 г, 7,238 ммоль) і K₂CO₃ (1,310 г, 9,479 ммоль) (свіжеподрібнений в ступці), і безводний ДМФА (12 мл). Додавали DABCO (146 мг, 1,302 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері нітрогену протягом 8 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл), водою і насиченим сольовим розчином (50 мл) і розділяли дві фази. Водну фазу додатково екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію і видаляли розчинник при зниженому тиску. Матеріал піддавали флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (від 0 до 20 %) в гексанах. Чисті фракції об'єднували і видаляли розчинники при зниженому тиску з одержанням трет-бутил-2-хлор-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-іл]оксипіразол-1-іл]піридин-3-

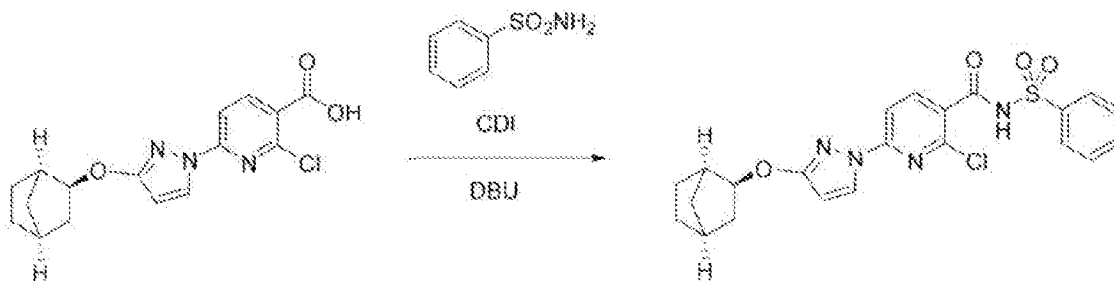
карбоксилату (1,814 г, 64 %). ІЕР-МС m/z розр. 389.1506, знайдено 390,3 ($M+1$)⁺; час утримування: 0,92 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,40 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,18 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,53 (д, J=6,6 Гц, 1H), 1,88-1,78 (м, 1H), 2,45 (д, J=4,6 Гц, 1H), 2,29 (т, J=4,3 Гц, 1H), 1,56 (с, 9H), 1,55-1,39 (м, 4H), 1,22-1,08 (м, 3H).

Стадія D: 2-Хлор-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-іл]оксипіразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота



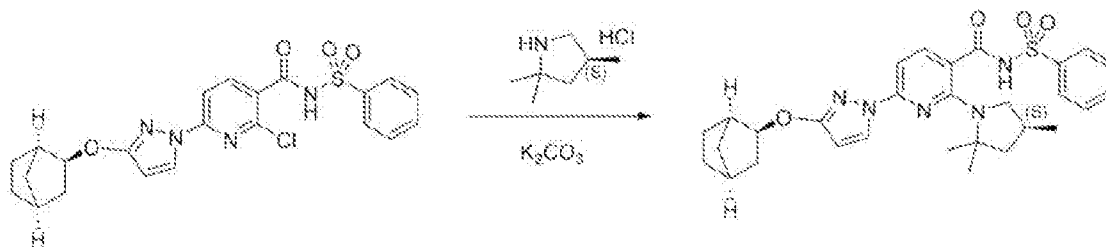
трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-іл]оксипіразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат (1,814 г, 4,653 ммоль) і ТБК (5 мл, 64,90 ммоль) змішували в дихлорометані (18,14 мл) і нагрівали при 40 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш випарювали. Додавали гексани і знову випарювали суміш з отриманням білої твердої речовини, яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення. 2-Хлор-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-іл]оксипіразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота (1,47 г, 79 %), ІЕР-МС m/z розр. 333.088, знайдено 334,2 ($M+1$)⁺; час утримування: 0,71 хвилини.

Стадія E: N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-іл]оксипіразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-іл]оксипіразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (100 мг, 0,323 ммоль) і CDI (52 мг, 0,323 ммоль) змішували в ТГФ і перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім додавали бензенсульфонамід (52 мг, 0,331 ммоль) і DBU (0,048 мл, 0,323 ммоль) і перемішували реакційну суміш ще 2 години при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш виливали в 20 мл 1 М розчину лимонної кислоти і екстрагували 3×20 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з отриманням близько 122 мг N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-іл]оксипіразол-1-іл]піридин-3-карбоксамиду, який використовували в наступній стадії без додаткового очищення. ІЕР-МС m/z розр. 490,12, знайдено 491,3 ($M+1$)⁺; час утримування: 0,75 хвилини.

Стадія F: N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-іл]оксипіразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід

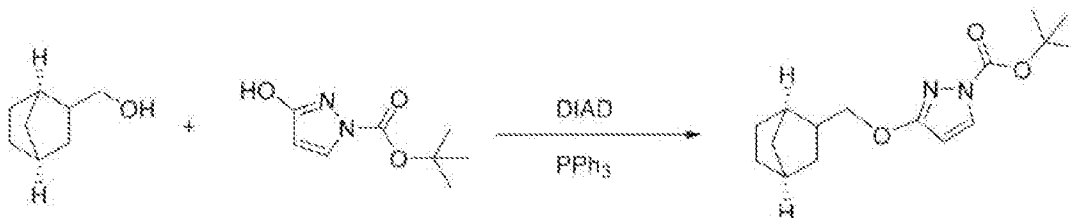


N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-іл]оксипіразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (120 мг, 0,2537 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (113,9 мг, 0,7611 ммоль) і карбонат калію (210,3 мг, 1,522 ммоль) змішували в 0,423 мл ДМСО в колбі з гвинтовою кришкою і нагрівали до 130 °С протягом 16 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали 3 мл води, що призводило до утворення осаду. Через 30 хвилин рідку частину видаляли шприцом і відкидали, а тверду речовину, що залишилася, розчиняли в 15 мл етилацетату. Органічний шар промивали 15 мл 1 М розчину лимонної кислоти і ще раз екстрагували водний шар, використовуючи 15 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-10 % метанолу в дихлорометані. Чисті фракції об'єднували і концентрували з отриманням N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-іл]оксипіразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамиду (59 мг, 40 %). ІЕР-МС m/z розр. 549,24, знайдено

550,4 (M+1)⁺; час утримування: 2,37 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,50 (с, 1H), 8,17 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,02-7,97 (м, 2H), 7,80 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,70-7,63 (м, 2H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,08 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,49 (д, J=6,7 Гц, 1H), 2,46-2,37 (м, 2H), 2,27 (к, J=10,0, 7,6 Гц, 2H), 2,09 (дк, J=11,6, 5,9, 5,4 Гц, 1H), 1,86-1,77 (м, 1H), 1,56 (д, J=6,9 Гц, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,46 (дд, J=13,8, 6,6 Гц, 3H), 1,36 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,25-1,06 (м, 4H), 0,64 (д, J=6,3 Гц, 3H).

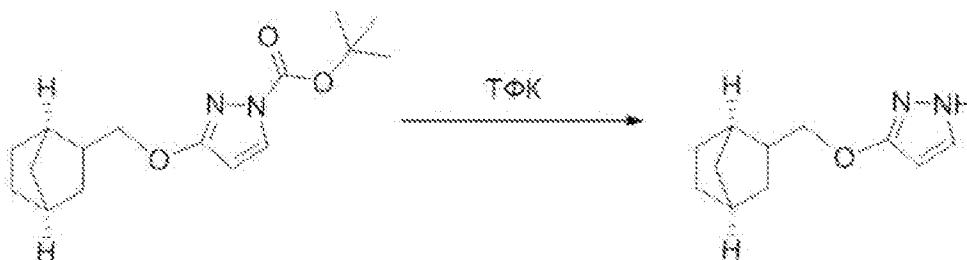
Синтетичний приклад 40: Синтез сполуки 40: N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[[[(1R,4R)-норборнан-2-іл]метокси]піразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія А: трет-бутил-3-[[[(1S,4R)-норборнан-2-іл]метокси]піразол-1-карбоксилат



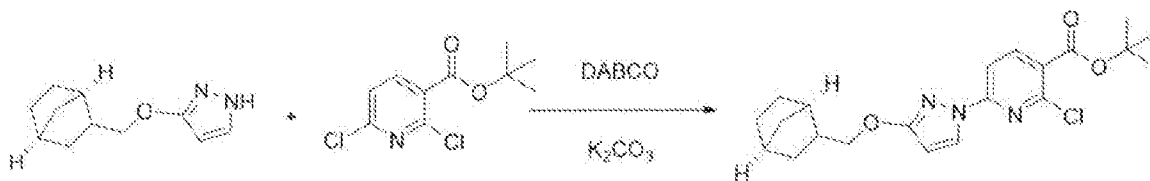
трет-Бутил-3-гідроксипіразол-1-карбоксилат (1,327 г, 7,204 ммоль), [(1S,4R)-норборнан-2-іл]метанол (1 г, 7,924 ммоль) (суміш ендо- і екзо-) і трифенілфосфін (2,09 г, 7,968 ммоль) змішували в ТГФ (17,87 мл) і охолоджували реакційну суміш на крижаній бані. До суміші по краплях додавали DIAD (1,627 мл, 8,263 ммоль) і залишали реакційну суміш нагріватися до кімнатної температури, і перемішували протягом 72 годин. Суміш випарювали і поділяли отриманий матеріал між етилацетатом (50 мл) і 1Н. розчином гідроксиду натрію (50 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-30 % сумішшю етилацетату в гексанах. з отриманням трет-бутил-3-[[[(1S,4R)-норборнан-2-іл]метокси]піразол-1-карбоксилату (1,698 г, 81 %). ІЕР-МС m/z розр. 292,17868, знайдено 293,3 (M+1)⁺; час утримування: 0,77 хвилини. (2 діастереомер - суміш ендо- та екзо- заміщеного норборнана). ¹H ЯМР(400 МГц, ДМСО) δ 8,06 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,10 (дд, J=2,9, 1,0 Гц, 1H), 4,23-3,81 (м, 2H), 2,29-2,15 (м, 2H), 1,69 (дк, J=12,1, 4,2 Гц, 1H), 1,54 (д, J=1,4 Гц, 9H), 1,51-1,03 (м, 7H), 0,75 (дд, J=5,0, 2,4 Гц, 1H).

Стадія В: 3-[[[(1S,4R)-норборнан-2-іл]метокси]-1H-піразол



трет-Бутил-3-[[[(1S,4R)-норборнан-2-іл]метокси]піразол-1-карбоксилат (1,698 г, 5,808 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (16,98 мл) з трифлуороцтовою кислотою (близько 6,622 г, 4,474 мл, 58,08 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш випарювали і поділяли отриману маслянисту речовину між етилацетатом (50 мл) і насиченим розчином бікарбонату натрію (30 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували під вакуумом з отриманням маслянистої речовини, 3-[[[(1S,4R)-норборнан-2-іл]метокси]-1H-піразола (1,11 г, 99 %). ІЕР-МС m/z розр. 192,12627, знайдено 193,2 (M+1)⁺; час утримування: 0,52 хвилини.

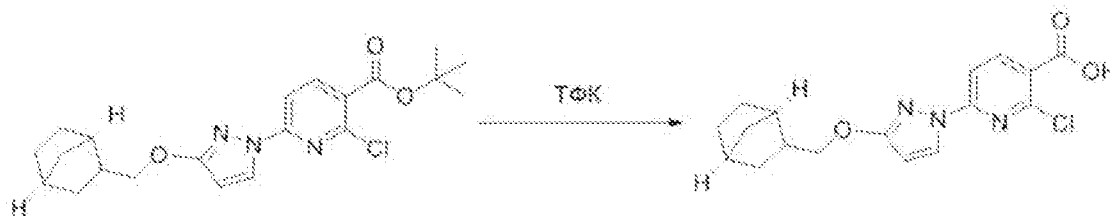
Стадія С: трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[[[(1S,4R)-норборнан-2-іл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат



У круглодонну колбу в атмосфері нітрогену загрузали 3-[[[(1S,4R)-норборнан-2-іл]метокси]-1H-піразол (1,11 г, 5,774 ммоль) (суміш двох діастереомерів), трет-бутил-2,6-дихлоропіридин-3-карбоксилат (1,433 г, 5,776 ммоль), K₂CO₃ (1,05 г, 7,597 ммоль) (свіжеподрібнений в ступці) і безводний ДМФА (10 мл). Додавали DABCO (117 мг, 1,043 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі в атмосфері нітрогену протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл) і водою (50 мл) і розділяли дві фази. Водну фазу додатково екстрагували етилацетатом (2×30 мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і видаляли розчинник при зниженому тиску. Матеріал піддавали флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетату (від 0 до 20 %) в гексанах. Чисті фракції об'єднували і видаляли розчинники при зниженому тиску з одержаннями трет-бутил-2-хлор-6-[3-[[[(1S,4R)-норборнан-2-іл]метокси]піразол-

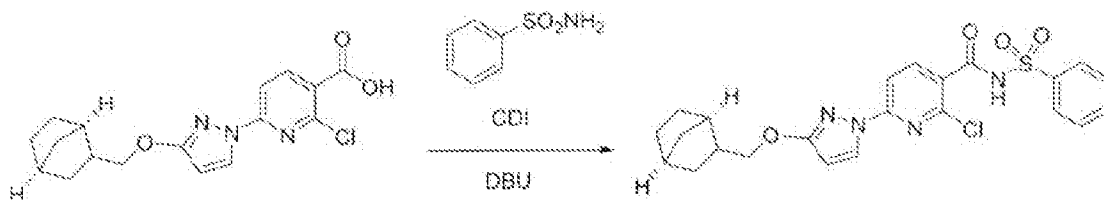
1-іл]піридин-3-карбоксилату (1,88 г. 81 %). ІЕР-МС m/z розр. 403,16626, знайдено 404,3 (M+1)⁺; час утримування: 0,94 хвилини.

Стадія D: 2-Хлор-6-[3-[(1S,4R)-норборнан-2-іл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота



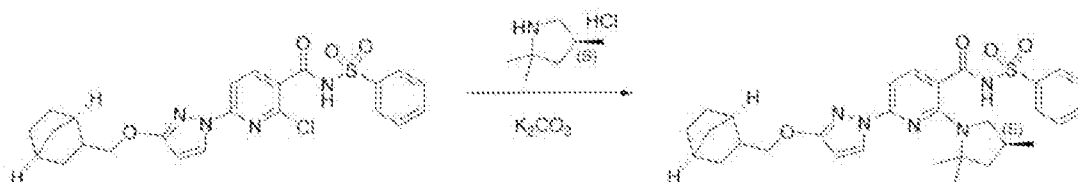
трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[(1S,4R)-норборнан-2-іл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат (1,88 г, 4,655 ммоль) і ТФК (5 мл, 64,90 ммоль) змішували в дихлорометані (18,80 мл) і нагрівали при 40 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш випарювали. Додавали гексани і знову випарювали суміш з отриманням білої твердої речовини, 2-хлор-6-[3-[(1S,4R)-норборнан-2-іл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (1,58 г, 98 %). ІЕР-МС m/z розр. 347,10367, знайдено 348,2 (M+1)⁺; час утримування: 0,75 хвилини.

Стадія E: N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[(1S,4R)-норборнан-2-іл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



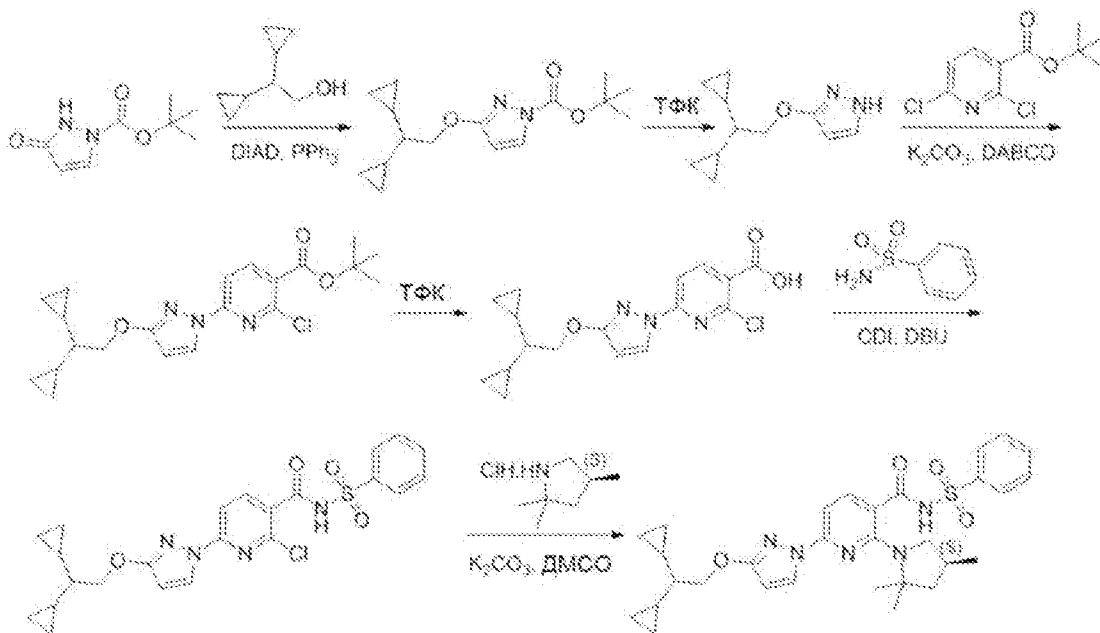
2-Хлор-6-[3-[(1S,4R)-норборнан-2-іл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (100 мг, 0,2875 ммоль) і CDI (60,59 мг, 0,3737 ммоль) перемішували в ТГФ (0,5 мл) при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім додавали бензенсульфонамід (50 мг, 0,3181 ммоль), потім DBU (0,05588 мл, 0,3737) і реакційну суміш перемішували ще 4 години при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш розбавляли 25 мл етилацетату і виливали 25 мл лимонної кислоти. Водний шар екстрагували, використовуючи ще 25 мл етилацетату, і об'єднані органічні шари промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з отриманням N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[(1R,4R)-норборнан-2-іл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (близько 135 мг), який використовували в наступній стадії без додаткового очищення. ІЕР-МС m/z розр. 486,11, знайдено 487,2 (M+1)⁺; час утримування: 0,84 хвилини.

Стадія F: N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[(1R,4R)-норборнан-2-іл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід

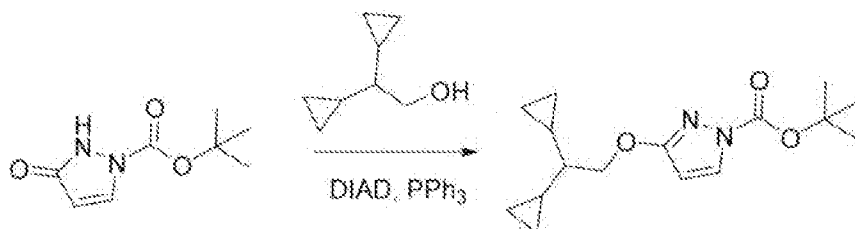


N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[(1R,4R)-норборнан-2-іл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід. (135 мг, 0,2772 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідин (гідрохлоридну сіль) (124,5 мг, 0,8316 ммоль) і карбонат калію (229,8 мг, 1,663 ммоль) змішували в ДМСО в колбі з гвинтовою кришкою і нагрівали до 130 °С протягом 16 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали 3 мл води, що призводило до утворення осаду. Через 30 хвилин рідку частину видаляли шприцом і відкидали, а тверду речовину, що залишилася, розчиняли в 15 мл етилацетату. Органічний шар промивали, використовуючи 15 мл 1 М розчину лимонної кислоти, і ще раз екстрагували водний шар, використовуючи 15 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-10 % метанолу в дихлорометані. Чисті фракції об'єднували і концентрували з отриманням N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[(1R,4R)-норборнан-2-іл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (суміш ендо- та екзо-норборнана). ІЕР-МС m/z розр. 563,26, знайдено 564,4 (M+1)⁺; час утримування: 2,45 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,50 (с, 1H), 8,18 (дд, J=2,8, 1,0 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=7,2, 1,7 Гц, 2H), 7,80 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 7,79-7,70 (м, 1H), 7,66 (дд, J=8,3, 6,7 Гц, 2H), 6,92 (дд, J=8,3, 5,8 Гц, 1H), 6,12 (т, J=2,9 Гц, 1H), 4,23-3,90 (м, 2H), 2,40 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,35-2,16 (м, 4H), 2,09 (тт, J=12,3, 6,2 Гц, 1H), 1,82 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,73 (с, 1H), 1,52 (д, J=9,7 Гц, 7H), 1,50-1,45 (м, 1H), 1,42-1,27 (м, 4H), 1,21-1,08 (м, 2H), 0,75 (ддд, J=12,5, 5,0, 2,2 Гц, 1H), 0,64 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтетичний приклад 41: Синтез сполуки 41: N-(бензенсульфоніл)-6-[3-(2,2-дициклопропілетокси)піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід

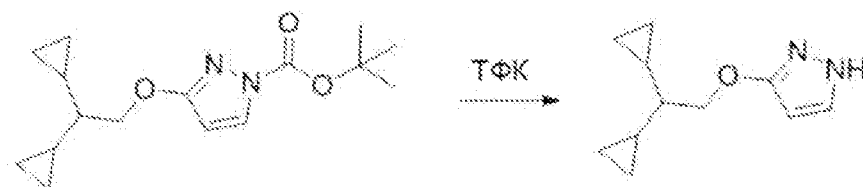


Стадія А: трет-Бутил-3-(2,2-дициклопропілетокси)піразол-1-карбоксилат



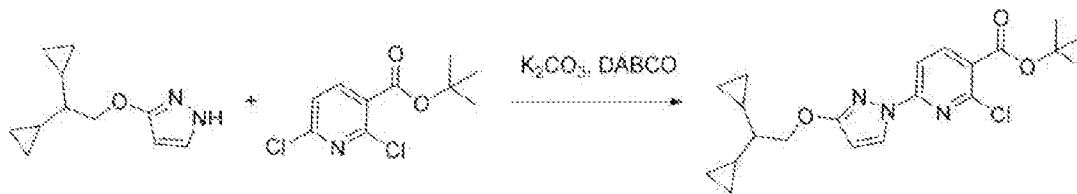
Розчин 2,2-дициклопропілетанолу (500 мг, 3,962 ммоль), трет-бутил-3-гідроксипіразол-1-карбоксилату (730 мг, 3,963 ммоль) і трифенілфосфіну (1,1 г, 4,194 ммоль) в сухому ТГФ (20,0 мл) охолоджували на льодяній бані і повільно додавали DIAD (800,0 мкл, 4,063 ммоль) в атмосфері N_2 . Реакційну суміш залишали повільно нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи від 100 % гексанів до 50 % суміші етилацетату в гексанах, з отриманням трет-бутил-3-(2,2-дициклопропілетокси)піразол-1-карбоксилату (783 мг, 68 %) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 292,17868, знайдено 293,3 ($M+1$)⁺; час утримування: 1,98 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,62 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,13 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 1,44 (с, 9H), 0,58 (кт, $J=8,2$, 5,0 Гц, 2H), 0,36 (тт, $J=8,9$, 5,6 Гц, 1H), 0,32-0,12 (м, 4H) 0,10-0,08 (м, 4H).

Стадія В: 3-(2,2-дициклопропілетокси)-1H-піразол:



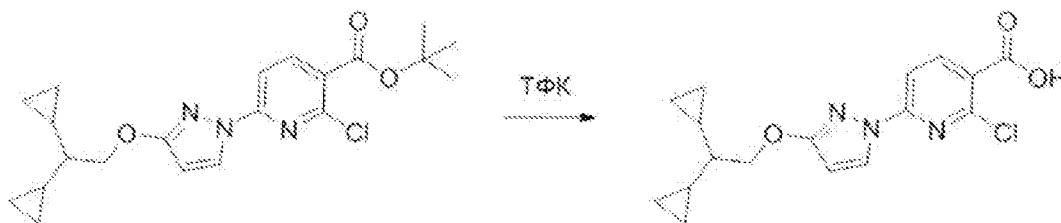
Розчин трет-бутил-3-(2,2-дициклопропілетокси)піразол-1-карбоксилату (750 мг, 2,565 ммоль) і трифлуорооцтової кислоти (1,0 мл, 12,98 ммоль) в дихлорометані (4 мл) перемішували протягом 2,5 години. Летючі речовини видаляли при зниженому тиску, а залишок підлужнювали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію і випарювали з одержанням в 3-(2,2-дициклопропілетокси)-1H-піразолу у вигляді безбарвної маслянистої речовини, яку використовували в такому вигляді, без додаткового очищення в наступній реакції. ІЕР-МС m/z розр. 192,12627, знайдено 193,3 ($M+1$)⁺; час утримування: 1,32 хвилини.

Стадія С: трет-Бутил-2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропілетокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат



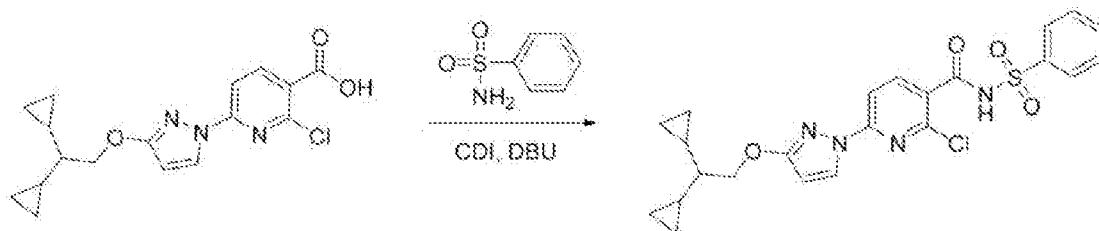
Суміш 3-(2,2-дициклопропілетокси)-1H-піразолу (493,0 мг, 2,564 ммоль), трет-бутил-2,6-дихлоропіридин-3-карбоксилату (682,0 мг, 2,749 ммоль), карбонату калію (430,0 мг, 3,111 ммоль) і 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану (60 мг, 0,5349 ммоль) в ДМСО (20,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію, і випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи від 100 % гексанів до 20 % суміші етилацетату в гексанах, з отриманням трет-бутил-2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропілетокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилату (680 мг, 66 %) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 403,16626, знайдено 404,4 (M+1)⁺; час утримування: 2,49 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,35 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,98 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,32 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,61 (с, 9H), 0,92-0,75 (м, 2H), 0,70-0,56 (м, 1H), 0,54-0,36 (м, 4H), 0,32-0,13 (м, 4H).

Стадія D: 2-Хлор-6-[3-(2,2-дициклопропілетокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота



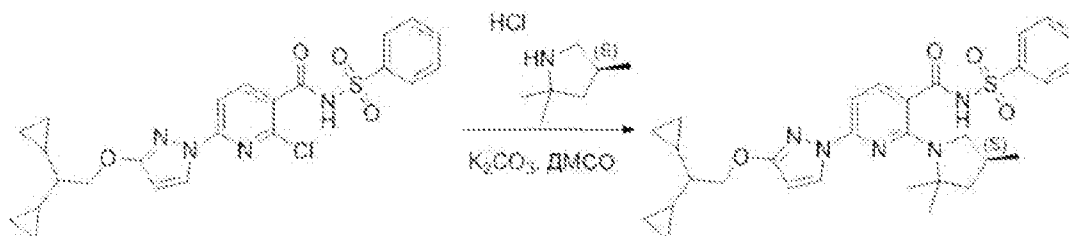
Розчин трет-бутил-2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропілетокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилату (675 мг, 1,671 ммоль) в трифлуорооцтовій кислоті (1,5 мл, 19,47 ммоль) і дихлорометані (4,5 мл) перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали, а залишок двічі розчиняли в ТГФ і концентрували під вакуумом з отриманням 2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропілетокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (580 мг, 100 %). ІЕР-МС m/z розр. 347,10367, знайдено 348,3 (M+1)⁺; час утримування: 1,95 хвилини.

Стадія E: N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропілетокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



Розчин 2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропілетокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (100 мг, 0,2875 ммоль) і карбонілдімідазолу (60,0 мг, 0,3700 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) перемішували протягом 45 хвилин. Потім додавали бензенсульфонамід (50 мг, 0,3181 ммоль) і DBU (60 мкл, 0,4012 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 2 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали з одержанням N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропілетокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду, який використовували в такому вигляді в наступній реакції. ІЕР-МС m/z розр. 486,11285, знайдено 487,4 (M+1)⁺; час утримування: 0,79 хвилини.

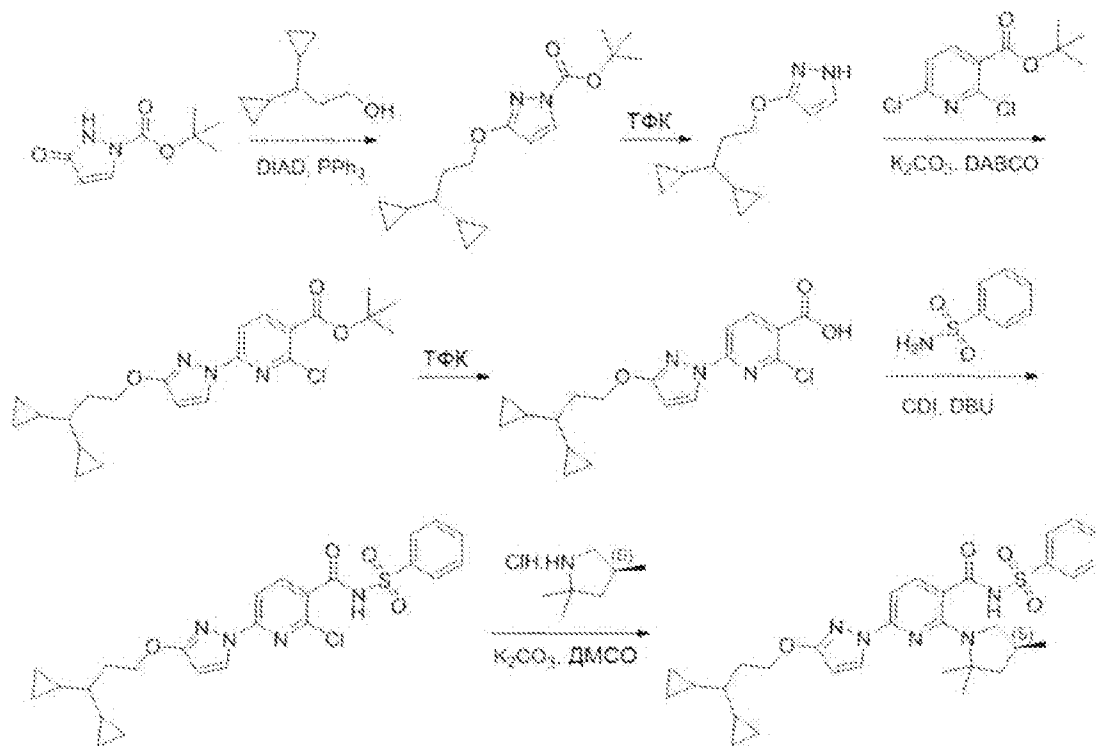
Стадія F: N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-(2,2-дициклопропілетокси)піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід



Суміш N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропілетокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (140,0

мг. 0,2875 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідину (гідрохлоридної соли) (145,0 мг, 0,9689 ммоль) ікарбонаті калію (240,0 мг, 1,737 ммоль) в ДМСО (2 мл) перемішували при 130 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш фільтрували через фільтрувальний диск Whatman (Puradisc 25 TF) і очищали фільтрат методом обернено-фазової ВЕРХ-МС, використовуючи подвійне хроматографування з градієнтом 50-99 % рухомої фази В за 15,0 хвилини (рухома фаза А=H₂O (5мМ НСІ) і рухома фаза В=CH₃CN), з отриманням N[-(бензенсульфоніл)-6-[3-(2,2-дициклопропілетокси)піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (75,9 мг, 45 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 563,25665, знайдено 564,5 (M+1)⁺; час утримування: 2,3 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,35 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,18-8,08 (м, 2H), 7,66-7,47 (м, 5H), 5,96 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,32 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,48 (дд, J=10,4, 8,4 Гц, 1H), 3,08 (дд, J=10,4, 7,6 Гц, 1H), 2,61 (дт, J=15,3, 7,8 Гц, 1H), 2,14 (дд, J=12,4, 7,9 Гц, 1H), 1,73 (дд, J=12,4, 9,5 Гц, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,20 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,81 (кт, J=8,3, 5,0 Гц, 2H), 0,61 (тт, J=8,8, 5,6 Гц, 1H), 0,55-0,38 (м, 4H), 0,23 (п, J=4,8 Гц, 4H).

Синтетичний приклад 42: Синтез сполуки 42: N-(бензенсульфоніл)-6-[3-(3,3-дициклопропілпропокси)піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамида

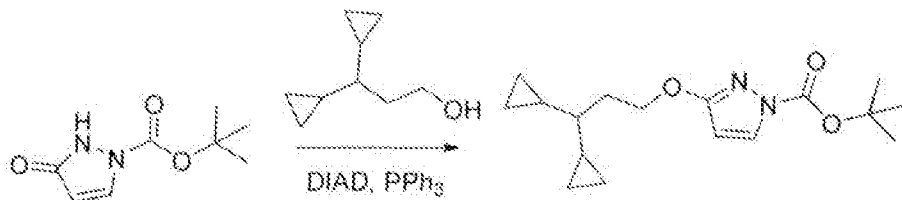


3,3-Дициклопропілпропан-1-ол



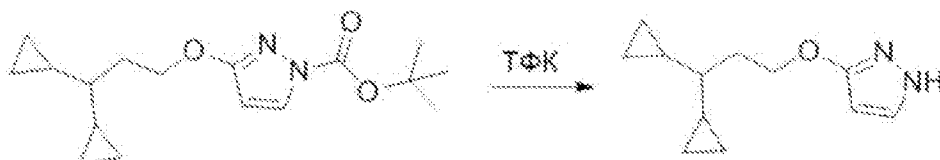
До розчину 3,3-дициклопропілпропанової кислоти (200 мг, 1,297 ммоль) в сухому ТГФ (2,000 мл) повільно, по краплях додавали алюмогідрид літію (845,0 мкл 2 М розчину, 1,690 ммоль) на бані з льоду/води в атмосфері N₂. Суміш залишали поступово нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Колбу знову охолоджували на льодяній бані і послідовно гасили водою (70,0 мкл, 3,886 ммоль) (повільно), потім NaOH (70,0 мкл 6 М розчину, 0,4200 ммоль), потім водою (200 мкл, 11,10 ммоль) з отриманням білої гранульованої твердої речовини в суміші. До отриманої суміші додавали безводний MgSO₄ і перемішували протягом 10 хвилин. Отриману білу гетерогенну суміш фільтрували через целіт і промивали осад ефіром. Фільтрат концентрували з отриманням 3,3-дициклопропілпропан-1-ола (140 мг, 77 %). ІЕР-МС m/z розр. 140,12012, знайдено 141,2 (M+1)⁺; час утримування: 0,5 хвилини.

Стадія А: трем-бутил-3-(3,3-дициклопропілпропокси)піразол-1-карбоксилат



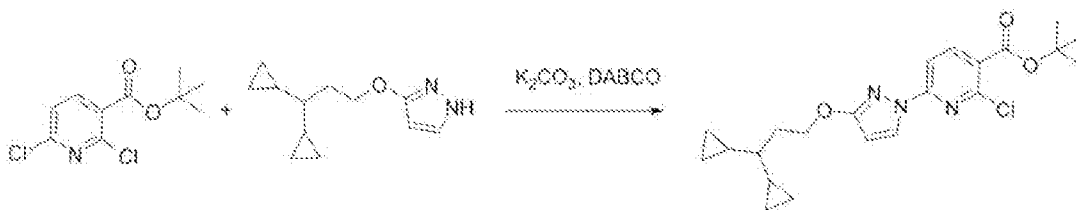
Розчин 3,3-дициклопропілпропан-1-олу (140,0 мг, 0,9984 ммоль), трет-бутил-3-гідроксипіразол-1-карбоксилату (185,0 мг, 1,004 ммоль) і трифенілфосфіну (278 мг, 1,060 ммоль) в сухому ТГФ (7,0 мл) охолоджували на льодяній бані і повільно додавали DIAD (200,0 мкл, 1,016 ммоль) в атмосфері N_2 . Реакційну суміш залишали повільно нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи від 100 % гексанів до 50 % суміші етилацетату в гексанах, з отриманням трет-бутил-3-(3,3-дициклопропілпропокси)піразол-1-карбоксилату (255 мг, 83 %) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 306,19434, знайдено 307,4 ($M+1$)⁺; час утримування: 0,81 хвилини.

Стадія В: 3-(3,3-дициклопропілпропокси)-1H-піразол



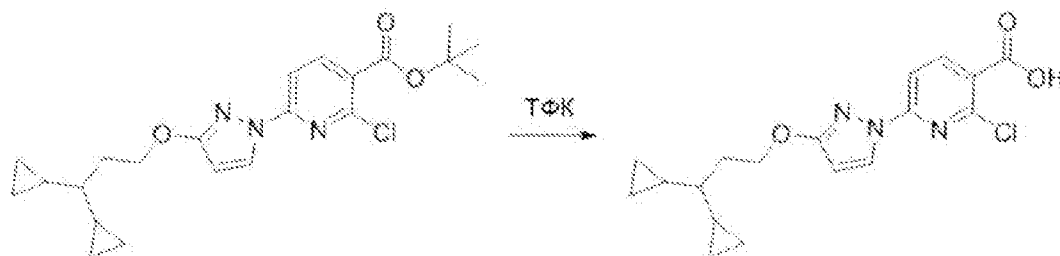
Розчин трет-бутил-3-(3,3-дициклопропілпропокси)піразол-1-карбоксилату (255 мг, 0,8322 ммоль) і трифлуорооцтової кислоти (325,0 мкл, 4,218 ммоль) в дихлорометані (1 мл) перемішували протягом 2,5 години. Летучі речовини видаляли під вакуумом з отриманням 3-(3,3-дициклопропілпропокси)-1H-піразолу (трифлуороацетатної солі) у вигляді безбарвної маслянистої речовини, яку використовували в такому вигляді, без додаткового очищення в наступній реакції. ІЕР-МС m/z розр. 206,1419, знайдено 207,2 ($M+1$)⁺; час утримування: 0,59 хвилини.

Стадія С: трет-Бутил-2-хлор-6-[3-(3,3-Дициклопропілпропокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат



Суміш трет-бутил-2,6-дихлоропіридин-3-карбоксилату (220,0 мг, 0,8867 ммоль), 3-(3,3-дициклопропілпропокси)-1H-піразолу (266,0 мг, 0,8305 ммоль), карбонату калію (230 мг, 1,664 ммоль) і 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану (20 мг, 0,1783 ммоль) в ДМСО (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи від 100 % гексанів до 20 % суміші етилацетату в гексанах, з отриманням трет-бутил-2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропілпропокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилату (245 мг, 71 %) у вигляді безбарвного маслянистої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 417,18192, знайдено 418,4 ($M+1$)⁺; час утримування: 1,28 хвилини.

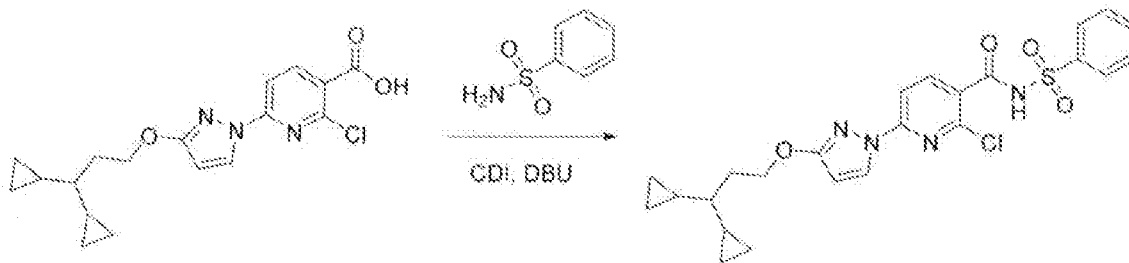
Стадія D: 2-Хлор-6-[3-(3,3-дициклопропілпропокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота



Розчин трет-бутил-2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропілпропокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилату (245,0 мг, 0,5862 ммоль) в трифлуорооцтовій кислоті (500,0 мкл, 6,490 ммоль) і дихлорометані (1,5 мл) перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали, а залишок двічі розчиняли в ТГФ і

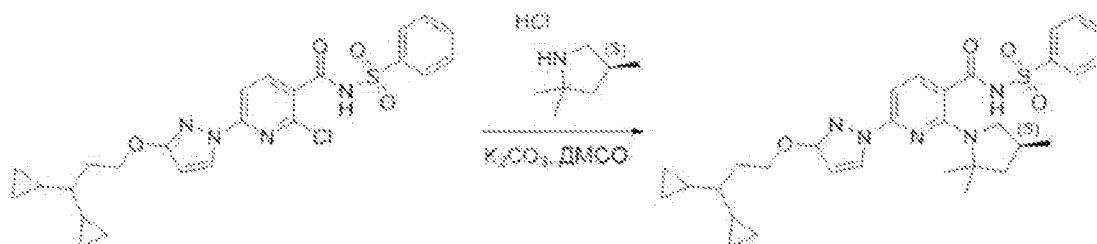
концентрували під вакуумом з отриманням 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропілпропокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (204 мг, 96 %) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували в такому вигляді в наступній реакції. ІЕР-МС m/z розр. 361,11932, знайдено 362,3 ($M+1$)⁺; час утримування: 0,8 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,47-8,32 (м, 2H), 7,73 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,03 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,45 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,98 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 0,75-0,64 (м, 2H), 0,50-0,39 (м, 4H), 0,35-0,26 (м, 1H), 0,26-0,19 (м, 2H), 0,15-0,06 (м, 2H).

Стадія E: N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропілпропокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



Розчин 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропілпропокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (50,0 мг, 0,1382 ммоль) і карбонілдімідазолу (30,0 мг, 0,1850 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) перемішували протягом 45 хвилин. Потім додавали бензенсульфонамід (25,0 мг, 0,1590 ммоль) і DBU (30 мкл, 0,2006 ммоль). Реакційну суміш перемішували ще 2 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали з одержанням N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропілпропокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (84 мг, 121 %) у вигляді світло-коричневої в'язкої маслянистої речовини, яку використовували (приймаючи ступінь перетворення за 100 %) в такому вигляді в наступній реакції. ІЕР-МС m/z розр. 500,1285, знайдено 501,4 ($M+1$)⁺; час утримування: 0,83 хвилини.

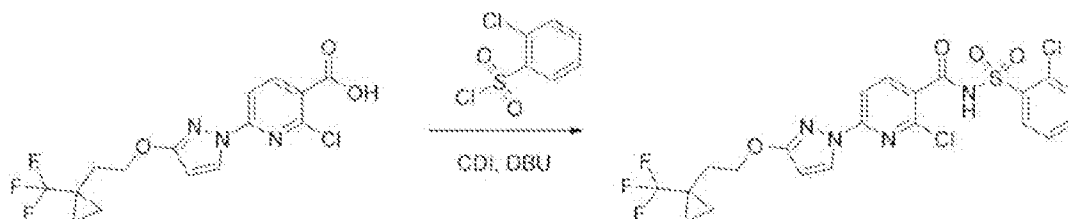
Стадія F: N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-(3,3-дициклопропілпропокси)піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід



Суміш N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропілпропокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (68,0 мг, 0,1357 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідину (гідрохлоридної солі) (70,0 мг, 0,4677 ммоль) і карбонату калію (115,0 мг, 0,8321 ммоль) в ДМСО (1 мл) перемішували при 130 °C протягом 15 годин. Реакційну суміш фільтрували через фільтрувальний диск Whatman (Puradisc 25 TF) і очищали фільтрат методом обернено-фазової ВЕРХ-МС, використовуючи подвійне хроматографування з градієнтом 50-99 % рухомої фази В за 15,0 хвилини (рухома фаза A=H₂O (5мМ HCl), і рухома фаза B=CH₃CN), з отриманням N-(бензенсульфоніл)-6-[3-(3,3-дициклопропілпропокси)піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (23,1 мг, 29 %). ІЕР-МС m/z розр. 577,2723, знайдено 578,5 ($M+1$)⁺; час утримування: 1,0 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,36 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,57-7,51 (м, 2H), 5,94 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,43 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,49 (дд, $J=10,3$, 8,5 Гц, 1H), 3,09 (дд, $J=10,4$, 7,6 Гц, 1H), 2,70-2,56 (м, 1H), 2,14 (дд, $J=12,4$, 7,9 Гц, 1H), 1,97 (к, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,73 (дд, $J=12,4$, 9,4 Гц, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,21 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,73-0,59 (м, 2H), 0,50-0,37 (м, 4H), 0,37-0,29 (м, 1H), 0,24-0,15 (м, 2H), 0,12-0,07 (м, 2H).

Синтетичний приклад 43: Синтез сполуки 43: N-(2-хлорофеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід

Стадія A: 2-Хлор-N-(2-хлорофеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід

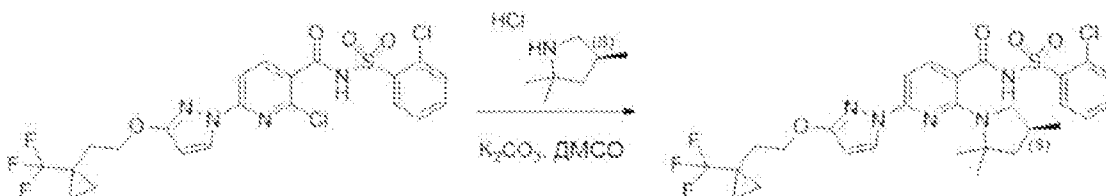


Стадія 1: 2-Хлоробензенсульфонілхлорид (50 мкл, 0,3667 ммоль) розчиняли в розчині аміаку в метанолі (150

мкл 7 М розчину, 1,050 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш випарювали насухо і повторно випарювали з дихлорометана. Тверду речовину розчиняли в ТГФ (1 мл) і додавали DBU (60 мкл, 0,4012 ммоль). Суміш перемішували при 70 °С протягом 30 хвилин для видалення з реакційної суміші залишкового аміаку.

Стадія 2: 2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (100 мг, 0,2661 ммоль) і карбонілдіімідазол (53 мг, 0,3269 ммоль) змішували в ТГФ (1,000 мл) і перемішували протягом 2 годин. В цей час отриману суміш додавали до сульфонамідної суміші (зі стадії 1) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали 1 М розчином лимонної кислоти, потім насиченим сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і випарювали з утворенням 2-хлор-N-(2-хлорофеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду разом з вихідним матеріалом і первинним амідом. Суміш використовували в такому вигляді в наступній реакції. ІЕР-МС m/z розр. 548,02997, знайдено 549,28 (M+1)⁺; час утримування: 0,76 хвилини.

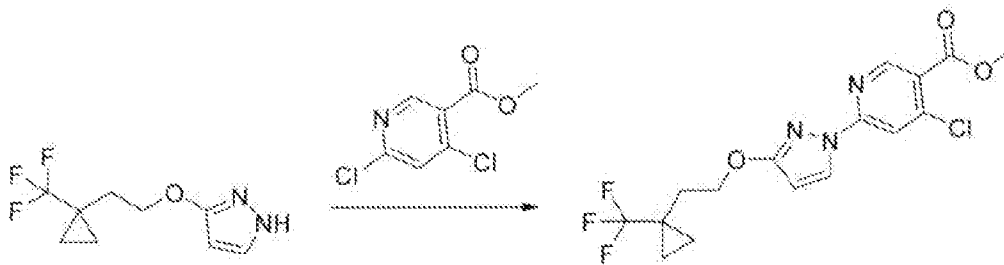
Стадія В: N-(2-Хлорофеніл) сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід



Суміш 2-хлор-N-(2-хлорофеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (50,0 мг, 0,09102 ммоль) (суміш в тому вигляді, в якому її отримували на стадії А), (4S)-2,2,4-триметилпіролідину (гідрохлоридної солі) (50,0 мг, 0,3341 ммоль) і карбонату калію (80,0 мг, 0,5788 ммоль) в ДМСО (2,0 мл) перемішували при 130 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш фільтрували через фільтрувальний диск Whatman (Puradisc 25 TF) і очищали фільтрат методом обернено-фазової ВЕРХ-МС, використовуючи подвійне хроматографування з градієнтом 50-99 % рухомої фази В за 15,0 хвилини (рухома фаза А=H₂O (5мМ HCl), і рухома фаза В=CH₃CN). з отриманням N-(2-хлорофеніл)сульфоніл-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (18,7 мг, 31 %). ІЕР-МС m/z розр. 625,17377, знайдено 626,5 (M+1)⁺; час утримування: 2,35 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,43-8,36 (м, 1H), 8,32 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,53-7,44 (м, 3H), 5,94 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,40 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,51 (т, J=9,5 Гц, 1H), 3,13 (дд, J=10,6, 8,1 Гц, 1H), 2,73-2,55 (м, 1H), 2,16 (дд, J=12,4, 7,7 Гц, 1H), 2,09 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,77 (дд, J=12,5, 9,6 Гц, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,20 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,09-0,97 (м, 2H), 0,81-0,64 (м, 2H).

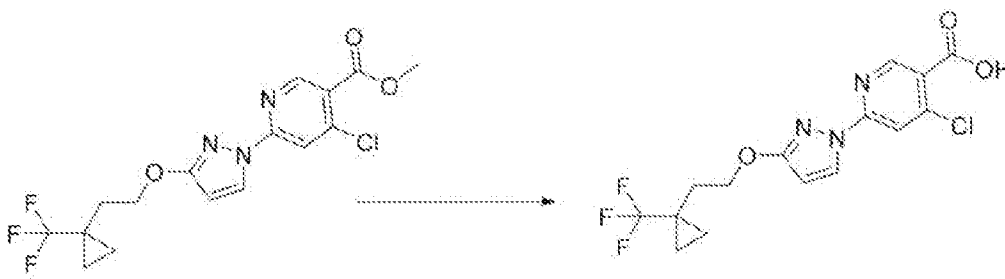
Синтетичний приклад 44: Синтез сполуки 44: одержання (S)-N-(фенілсульфоніл)-6-(3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-1-іл)-4-(2,2,4-триметилпіролідин-1-іл)нікотинаміду

Стадія А: Метил-6-(3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-1-іл)-4-хлоропіридин-3-карбоксилат



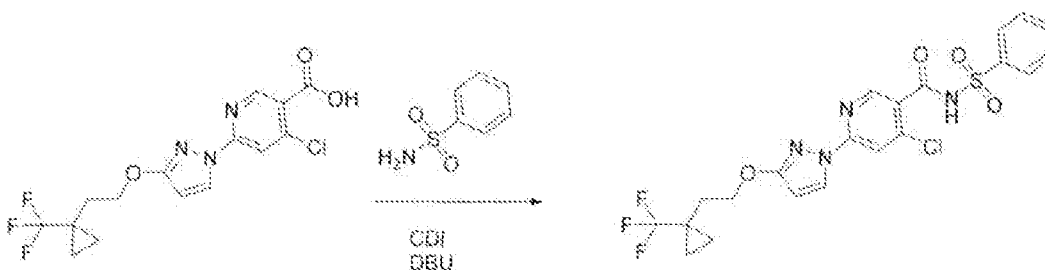
До розчину 3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразолу (720 мг, 3,27 ммоль) і метил-4,6-дихлоропіридин-3-карбоксилату (742 мг, 3,60 ммоль) в N,N-диметилформаміді (11 мл) додавали карбонат калію (9,36 г, 9,82 ммоль) і 1,4-діазабіцикло [2.2.2] октан (110 мг, 0,98 ммоль). Отриманий розчин нагрівали при 80 °С протягом 16 годин. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури і розбавляли діетиловим ефіром (400 мл). Потім додавали воду (50 мл) і відокремлювали органічні шари. Органічні шари промивали 1Н. водним розчином хлороводню (15 мл), насиченим сольовим розчином (3×15 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-20 % суміш гексанів і етилацетату, з отриманням метил-6-(3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-1-іл)-4-хлоропіридин-3-карбоксилату (631 мг, 49 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР(250 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,84 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 5,96 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,42 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,11 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,05 (м, 2H), 0,76 (м, 2H). ІЕР-МС m/z розр... 389,1, знайдено 390,0 (M). Час утримування: 7,08 хвилини.

Стадія В: 6-(3-(2-(1-(Трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-1-іл)-4-хлоропіридин-3-карбонова кислота



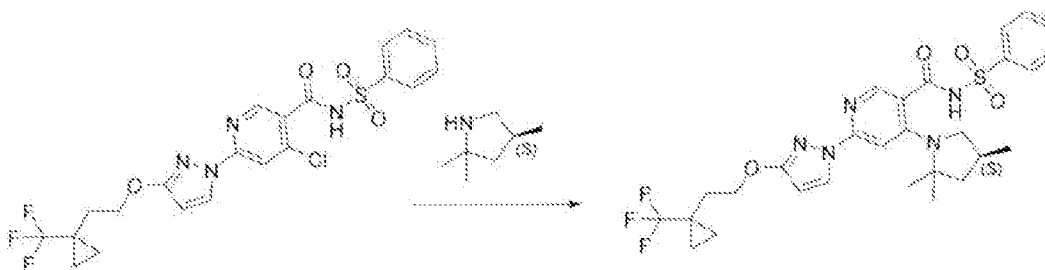
Метил-6-(3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл) етокси)-1H-піразол-1-іл)-4-хлоропіридин-3-карбоксилат (553 мг, 1,42 ммоль) розчиняли в суміші тетрагідрофурану (3,5 мл) і метанолу (3,5 мл), потім додавали 2 н. водний розчин гідроксиду натрію (1,4 мл, 2,84 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Всі розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок підкислювали 1Н. водним розчином хлороводню до досягнення значення рН 2, і потім екстрагували етилацетатом (3×80 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (2×20 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з отриманням 6-(3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-1-іл)-4-хлоропіридин-3-карбонової кислоти (534 мг, 97 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО) δ (ч.м.): 8,85 (с, 1H), 8,51 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,21 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,36 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,11 (т, J=7,0 Гц, 2H), 0,95 (м, 2H), 0,90 (м, 2H). ІЕР-МС m/z розр. 375,1, знайдено 376,0 (M+)⁺. Час утримування: 5,80 хвилини.

Стадія С: 4-Хлор-N-(фенілсульфоніл)-6-(3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



6-(3-(2-(1-(Трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-1-іл)-4-хлоропіридин-3-карбонову кислоту (528 мг, 1,40 ммоль) і 1,1'-карбонілдіімідазол (341 мг, 2,11 ммоль) в тетрагідрофурані (9 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім додавали бензенсульфонамід (220 мг, 1,40 ммоль) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (641 мг, 4,21 ммоль). Реакційний розчин перемішували ще 16 годин і розбавляли етилацетатом (200 мл). Розчин промивали насиченим водним розчином винної кислоти (25 мл), водою (40 мл), насиченим сольовим розчином (40 мл), потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи етилацетат, з отриманням 4-хлор-N-(фенілсульфоніл)-6-(3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід (411 мг, 57 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО) δ (ч.м.): 8,56 (с, 1H), 8,47 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,94 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,59 (м, 3H), 6,16 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,34 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,09 (т, J=7,0 Гц, 2H), 0,94 (м, 2H), 0,89 (м, 2H). ІЕР-МС m/z розр. 514,1, знайдено 515,0 (M). Час утримування: 6,31 хвилини.

Стадія D: (S)-N-(Фенілсульфоніл)-6-(3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-1-іл)-4-(2,2,4-триметилпіролідин-1-іл)нікотинамід

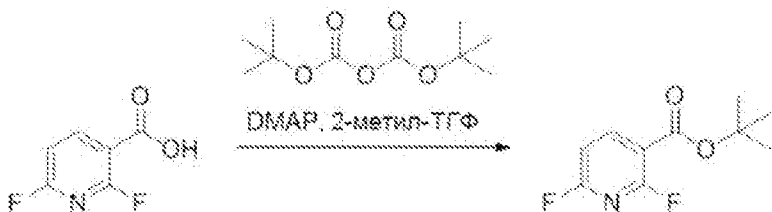


До розчину 4-хлор-N-(фенілсульфоніл)-6-(3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід (54,6 мг, 0,11 ммоль) в диметилсульфоксиді (0,5 мл) додавали гідрохлорид (S)-2,2,4-триметилпіролідину (96 мг, 0,64 ммоль) і флуорид цезію (97 мг, 0,64 ммоль). Отриманий розчин нагрівали при 120 °С протягом 48 годин. Суміш очищали обернено-фазовою ВЕРХ, використовуючи 5-100 % суміш води і ацетонітрилу (містить 0,1 % трифлуорооцтової кислоти). Чисті фракції об'єднували і ліофілізували з отриманням продукту у вигляді солі з трифлуорооцтовою кислотою, яку повторно розчиняли в 50 % суміші води і ацетонітрилу

(з 0,1 % хлороводню) і знову ліофілізували з отриманням гідрохлоридної солі (S)-N-(фенілсульфоніл)-6-(3-(2-(1-(трифлуорометил)циклопропіл)етокси)-1H-піразол-1-іл)-4-(2,2,4-триметилпіролідин-1-іл)нікотинаміду (27,8 мг, 42 %). ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО) δ (ч.м.): 12,65 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,08 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,70 (м, 3H), 7,24 (с, 1H), 6,05 (дд, J=1,3, 2,5 Гц, 1H), 4,34 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,50 (м, 3H), 2,09 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,10 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,53 (с, 6H), 0,87 (м, 2H), 0,84 (м, 2H), 0,64 (д, J=6,0 Гц, 3H). ІЕР-МС m/z розр. 591,2, знайдено 592,6 (M1). Час утримання: 2,88 хвилини.

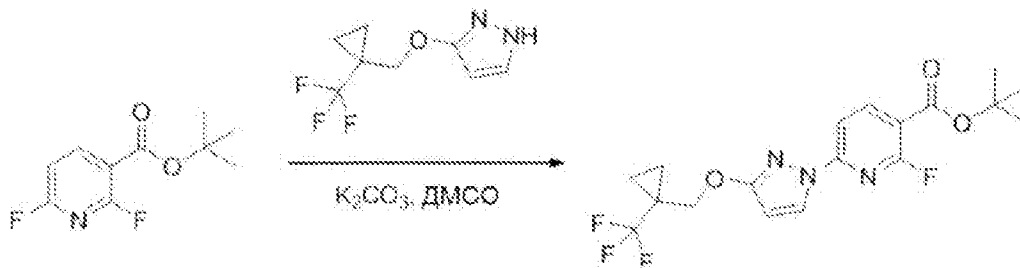
Синтетичний приклад 45: Синтез сполуки 45, 46 і 47: N-(аміно(оксо)(феніл)-λ⁶-сульфаниліден)-6-(3-((1-(трифлуорометил)циклопропіл)метокси)-1H-піразол-1-іл)-2-((S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл)нікотинаміду, номери 1 і номери 2

Стадія А: трет-Бутил-2,6-дифлуоропіридин-3-карбоксилат



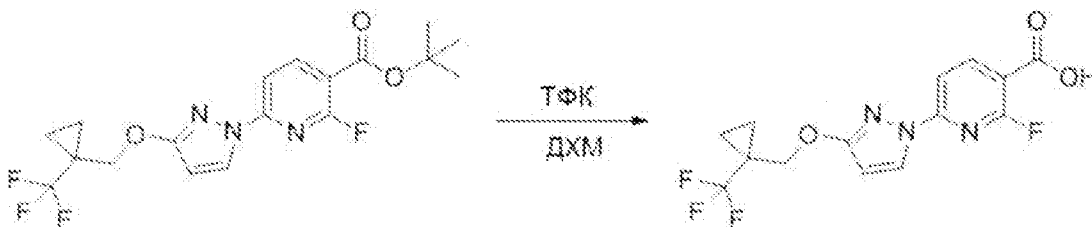
2,6-Дифлуоропіридин-3-карбонову кислоту (1,0 г, 6,3 ммоль) розчиняли в безводному 2-метилтетрагідрофурані (12 мл). Однією порцією додавали ди-трет-бутилдикарбонат (1,5 г, 6,9 ммоль), потім 4-(диметиламіно)піридин (462 мг, 3,78 ммоль). Суміш перетворювалася в суспензію при виділенні великої кількості газу. Гетерогенну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом вихідних днів, а потім розбавляли метил-трет-бутиловим ефіром (30 мл). Органічний шар промивали 1 М водним розчином HCl (10 мл), 5 % мас./об. насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-30 % сумішшю етилацетату в гептанах, з отриманням трет-бутил-2,6-дифлуоропіридин-3-карбоксилату (360 мг, вихід 26 %) у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) ч.м. 1,60 (с, 9 H), 6,88 (дд...J=8,4, 3,0, 0,5 Гц, 1H), 8,40-8,47 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) м.д. -61,5 -61,4 (м, 1F), -60,3 (т, J=8,6 Гц, 1F).

Стадія В: трет-Бутил-2-флуор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат



трет-Бутил-2,6-дифлуоропіридин-3-карбоксилат (1,8 г, 8,4 ммоль), 3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]-1H-піразол (1,8 г, 8,7 ммоль) і свіжеподрібнений карбонат калію (1,7 г, 12 ммоль) додавали до безводного диметилсульфоксиду (20 мл). Суміш перемішували при 20 °С в атмосфері нітрогену протягом 16 годин і потім розбавляли етилацетатом (100 мл). Органічний шар промивали водою (3×30 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-15 % сумішшю етилацетату в гептанах, з отриманням трет-бутил-2-флуор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилату (1,9 г, вихід 57 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) ч.м. 0,92-0,99 (м, 2H), 1,13-1,18 (м, 2H), 1,60 (с, 9H), 4,40 (с, 2H), 6,00 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,37 (т, J= 8,4 Гц, 1H), ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) м.д. -69,7 (с, 3 F), -62,2 (д, J=9,2 Гц, 1 F), РХМС: [M+H]⁺=402,1.

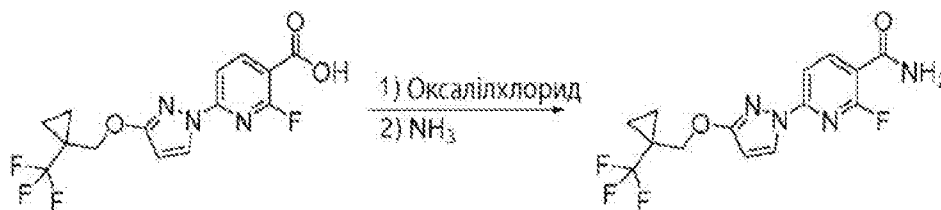
Стадія С: 2-Флуор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота



Трифлуорооцтову кислоту (4 мл) додавали до розчину трет-бутил-2-флуор-6-[3-[[1-

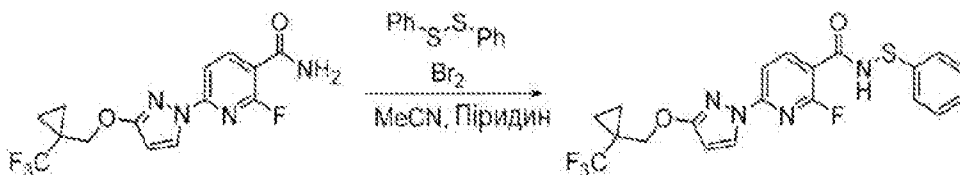
(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилату (1,9 г, 4,7 ммоль) в дихлорометані (16 мл). Суміш перемішували при 40 °С протягом 4 годин, після чого ТШХ показала повне перетворення. Суміш концентрували при зниженому тиску і розтирали залишок з гептаном, фільтрували і сушили під високим вакуумом з отриманням 2-флуор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (1,6 г, вихід 98 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) ч.м. 1,06-1,11 (м, 4 Н), 4,39 (с, 2 Н), 6,24 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 7,66 (д, J=8,3,1,0 Гц, 1Н), 8,43 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 8,47 (д, J=9,6, 8,4 Гц, 1Н). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) м.д. -67,9 (с, 3 F), -63,2 (д, J=7,9 Гц, 1F). РХМС: [M+H]⁺=346,1.

Стадія D: 2-Флуор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



До суспензії 2-флуор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (1,6 г, 4,6 ммоль) в дихлорометані (20 мл) додавали одну краплю N, N-диметилформаміду, потім по краплях додавали оксалілхлорид (0,52 мл, 6,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин до припинення виділення бульбашок газу. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриману білу тверду речовину розчиняли в безводному тетрагідрофурани (10 мл) і додавали до охолодженої на крижаній бані суміші 28 % гідроксиду амонію (10 мл) і тетрагідрофурани (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім розбавляли етилацетатом (100 мл), промивали водою (20 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-флуор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (1,55 г, вихід 98 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) ч.м. 1,06-1,11 (м, 4 Н), 4,38 (с, 2 Н), 6,21 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 7,61 (д, J=8,2, 1,5 Гц, 1Н), 7,76 (д, J=8,2 Гц, 2 Н), 8,33 (д, J=9,4, 8,4 Гц, 1Н), 8,4 (д, J=2,7 Гц, 1Н). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) м.д. -67,9 (с, 3F), -66,3 (д, J=8,9 Гц, 1 F). РХМС: [M+H]⁺=345,1.

Стадія E: 2-Флуор-N-фенілсульфаніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



Бром (0,14 мл, 2,7 ммоль) повільно додавали до суспензії дифенілдисульфіда (596 мг, 2,73 ммоль) в безводному ацетонітрилі (4 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 хвилин з отриманням розчину.

Отриманий розчин додавали до розчину 2-флуор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (940 мг, 2,73 ммоль) в безводному ацетонітрилі (4 мл) і піридині (4 мл) при 0 °С. Отриману темну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували при зниженому тиску і випарювали разом з толуеном (10 мл). Залишкову коричневу тверду речовину очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-30 % сумішшю етилацетату в гептанах, з отриманням 2-флуор-N-фенілсульфаніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (380 мг, вихід 31 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) ч.м. 0,93-1,00 (м, 2 Н), 1,14-1,19 (м, 2 Н), 4,41 (с, 2 Н), 6,03 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 7,20-7,26 (м, 1Н), 7,30-7,42 (м, 4 Н), 7,73 (д, J=8,4, 1,8 Гц, 1Н), 7,84 (д, J=15 Гц, 1Н), 8,28 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 8,63 (т, J=9,0 Гц, 1Н). РХМС: [M+H]⁺=453,0.

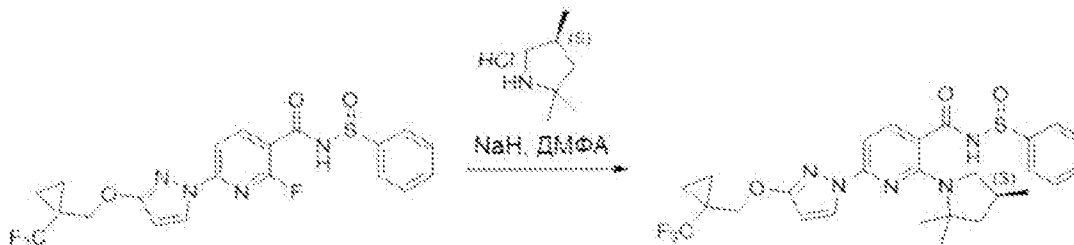
Стадія F: рац-N-(бензенсульфініл)-2-флуор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



мета-Хлоропероксибензойну кислоту (469 мг, 77 %, 2,1 ммоль) додавали до розчину 2-флуор-N-фенілсульфаніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (860 мг, 1,90 ммоль) в дихлорометані (30 мл) при 0 °С і реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли дихлорометаном (70 мл), промивали 10 % мас/об, розчином тіосульфату

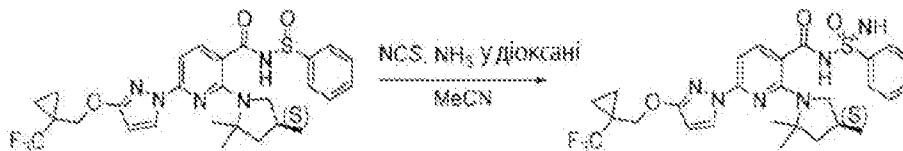
натрію. 5 % мас/об, розчином бікарбонату натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-40 % сумішшю етилацетату в гептанах, з отриманням рацемічного N-(бензенсульфініл)-2-флуор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (700 мг, вихід 78 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) ч.м. 0,92-1,00 (м, 2 H), 1,13-1,20 (м, 2 H), 4,38 (д, J=12,1, 1H), 4,43 (д, J=12,1, 1H), 6,03 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,56-7,65 (м, 3 H), 7,70-7,78 (м, 1H), 7,80-7,88 (м, 2 H), 8,24 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,40 (д, J=12 Гц, 1H), 9,61 (т, J=8,5 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) м.д.-69,7 (с, 3 F), -63,2 (т, J=10,5 Гц, 1 F). РХМС: [M+H]⁺=469,0.

Стадія G: N-(Бензенсульфініл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



(4S)-2,2,4-Триметилпіролідина гідрохлорид (400 мг, 2,67 ммоль) розчиняли в безводному N, N-диметилформаміді (10 мл), суміш охолоджували на льодяній бані і додавали гідрид натрію (287 мг 60 % дисперсії в мінеральному маслі, 7,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин і знову охолоджували до 0 °С. Додавали розчин рацемічного N-(бензенсульфініл)-2-флуор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (960 мг, 2,05 ммоль) в N,N-диметилформаміді (10 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 10 хвилин реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 3 годин (РХМС показала 60 % перетворення; було багато невикористаного гідриду натрію). Додавали безводний тетрагідрофуран (0,5 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш гасили водою (10 мл) при 0 °С, потім екстрагували етилацетатом (80 мл). Органічний шар промивали водою (3×20 мл), насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-50 % сумішшю етилацетату в гептанах. Фракції, що містять продукт і вихідний матеріал, об'єднували і концентрували при зниженому тиску. Залишок перемішували в суміші гептанів (10 мл) і дихлорометану (10 мл) протягом 30 хвилин і потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням N-(бензенсульфініл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (500 мг, чистота 88 % за РХМС, вихід 38 %) у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення. РХМС: [M+H]⁺=562,2.

Стадія H: Синтез N-(фенілсульфонімідоїл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду



Амоніак (7,8 мл 0,5 М розчину в діоксані, 3,9 ммоль) додавали до розчину N-(бензенсульфініл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (500 мг, чистота 88 %, 0,78 ммоль) в безводному ацетонітрилі (20 мл) при 0 °С. Однією порцією додавали N-хлоросукцинімід (120 мг, 0,90 ммоль) (суміш ставала помаранчевою) і реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом однієї години. Додавали додаткову кількість N-хлоросукциніміду (12 мг, 0,090 ммоль) і реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом 30 хвилин, і потім гасили 10 % мас/об, водним розчином тіосульфату натрію і екстрагували етилацетатом (50 мл). Органічний шар промивали 5 % мас/об, водним розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 5-45 % сумішшю етилацетату в гептанах, з отриманням білої твердої речовини (300 мг), яку розтирали з ацетонітрилом (3 мл) з отриманням діастереомерної суміші N-(аміно(оксо)(феніл)-λ⁶-сульфанаїліден)-6-[3-((1-(трифлуорометил)циклопропіл)метокси)-1H-піразол-1-іл]-2-[(S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]нікотинамід (Сполука 45) (180 мг, чистота 97 % за РХМ, вихід 38 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) ч.м. 0,89-1,06 (м, 5 H), 1,08-1,18 (м, 2 H), 1,59-1,72 (м, 7 H), 1,81-1,95 (м, 1 H), 2,07-2,40 (м, 1 H), 2,59-2,71 (м, 0,4 H), 2,82-2,96 (м, 0,6 H), 3,18 (т, J=10,6 Гц, 0,4 H), 3,29 (т, J=10,7 Гц, 0,6 H), 4,32-4,43 (м, 2 H), 5,90 (д, J= 2,6 Гц, 1 H), 6,25 (шс, 2 H), 6,90-6,97 (м, 1 H), 7,48-7,57 (м, 2 H), 7,58-7,66 (м, 1 H), 7,97-8,09 (м, 2,6 H), 8,16 (д, J=8,2 Гц, 0,4 H), 8,20-8,23 (м, 1 H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) ч.м.-69,7 (с, 3 F). РХМС: [M+H]⁺=577,2.

Ізомери поділяли за допомогою хіральної сверххитичної рідинної хроматографії, використовуючи колонку Phenomenex Lux-1 (250×21,2 мм), розмір часток 5 мкм, і елюючи 20 % MeOH. 80 % CO₂ зі швидкістю потоку 70 мл/хв.

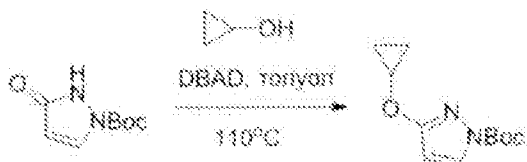
Діастереомер 1 (Сполука 46): д.и. >98 %. ІЕР-МС m/z розр. 576,2131, знайдено 577.4 (M+1)⁺; час утримування: 1,82 хвилини; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,19 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=8,1, B6 Гц, 3H), 7,75 (с, 2H), 7,68-7,49 (м, 3H), 6,85 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,12 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,08 (т, J=10,6 Гц, 1H), 2,76 (дд, J=10,6, 7,1 Гц, 1H), 2,21 (дк, J=12,1, 6,2 Гц, 1H), 1,97-1,79 (м, 1H), 1,55 (д, J=1,7 Гц, 6H), 1,44 (т, J=12,0 Гц, 1H), 1,09 (дд, J=4,5, 3,1 Гц, 4H), 0,92 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Діастереомер 2 (Сполука 47): д.и. >98 %. ІЕР-МС m/z розр. 576,2131, знайдено K3 (M+1)⁺; час утримування: 1,81 хвилини; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,19 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,99-7,88 (м, 3H), 7,79 (с, 2H), 7,69-7,55 (м, 3H), 6,87 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,11 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,44-4,28 (м, 2H), 2,63 (т, J=10,8 Гц, 1H), 2,21-2,03 (м, 1H), 1,80 (дд, J=11,8, 5,4 Гц, 1H), 1,52 (д, J=1,7 Гц, 6H), 1,33 (т, J=12,2 Гц, 2H), 1,09 (дт, J=5,6, 2,1 Гц, 4H), 0,71 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтетичний приклад 46: Синтез сполуки 48:

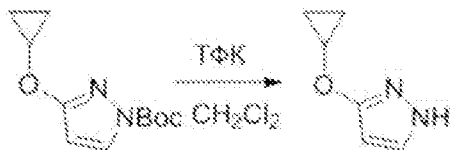
N-(бензенсульфоніл)-6-[3-(циклопропокси)піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміда

Стадія А: трет-Бутил-3-циклопропокси-1H-піразол-1-карбоксилат



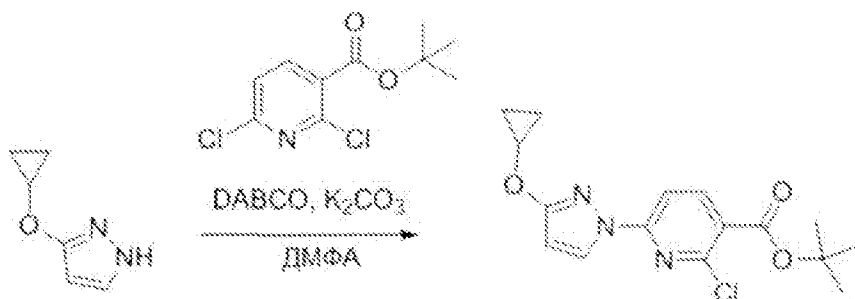
До розчину циклопропанолу (30,8 мг, 0,531 ммоль), трет-бутил-2,3-дигідро-3-оксопіразол-1-карбоксилату (97,7 мг, 0,531 ммоль) і трифенілфосфіну (139,3 мг, 0,531 ммоль) в безводному толуені (2 мл) додавали ди-трет-бутилазодикарбоксилат (122,2 мг, 0,531 ммоль). Розчин продували аргоном протягом 1 хвилини і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім реакційний розчин нагрівали при 110 °C ще 5 годин, після чого його охолоджували до кімнатної температури. Розчин розбавляли ефіром (50 мл), промивали водним розчином NaOH, насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан і етилацетат, градієнт етилацетату від 0 до 10 %) з отриманням трет-бутил-3-циклопропокси-1H-піразол-1-карбоксилату (52 мг, 46 %) у вигляді білої твердої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 224,116, знайдено 225,0 (M+1)⁺; час утримування: 4,38 хвилини. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ (ч.м.) 7,86 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,93 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,20-4,15 (м, 1H), 1,61 (с, 9H), 0,85-0,72 (м, 4H).

Стадія В: 3-Циклопропокси-1H-піразол



До розчину трет-бутил-3-циклопропокси-1H-піразол-1-карбоксилату (131 мг, 0,584 ммоль) в дихлорометані (6 мл) додавали ТФК (667 мг, 0,38 мл, 5,84 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Всі розчинники видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в ефірі (100 мл), промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 3-циклопропокси-1H-піразолу у вигляді блідо-жовтої маслянистої речовини. Отриманий неочищений продукт безпосередньо використовували в наступній стадії.

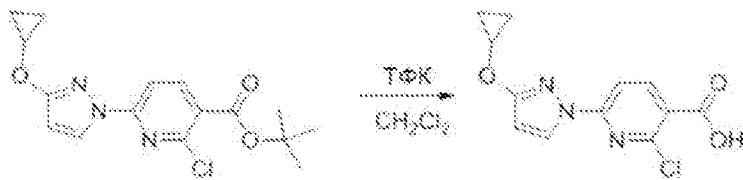
Стадія 3: трет-Бутил-2-хлор-6-(3-циклопропокси-1H-піразол-1-іл)піридин-3-карбоксилат



Неочищений 3-циклопропокси-1H-піразол (73 мг, 0,584 ммоль), трет-бутил-2,6-дихлоропіридин-3-карбоксилат (159 мг, 0,643 ммоль), K₂CO₃ (162 мг, 1,17 ммоль) і DABCO (13 мг, 0,117 ммоль) розчиняли в безводному ДМФА (1,5 мл). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційний розчин розбавляли ефіром (100 мл), промивали водою (3×25 мл) і насиченим сольовим розчином (25 мл). Органічні шари відокремлювали, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан і дихлорометан, градієнт від 0 до 100 % дихлорометана) з отриманням трет-бутил-2-хлор-6-(3-циклопропокси-1H-піразол-1-іл)піридин-3-карбоксилату (153

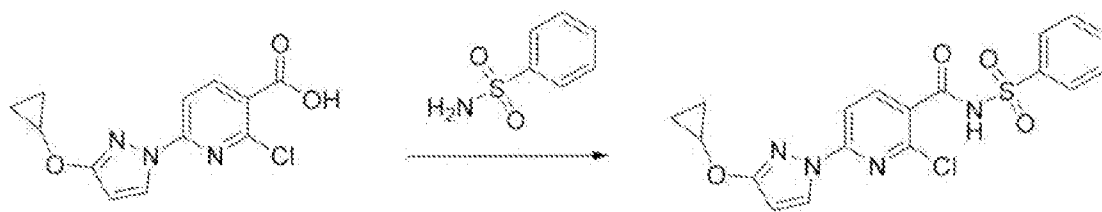
мг, 78 %) у вигляді липкої маслянистої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 335,104, знайдено 336,1 ($M+1$)⁺; час утримування: 6,84 хвилини.

Стадія D: 2-Хлор-6-(3-циклопропокси-1Н-піразол-1-іл)піридин-3-карбонова кислота



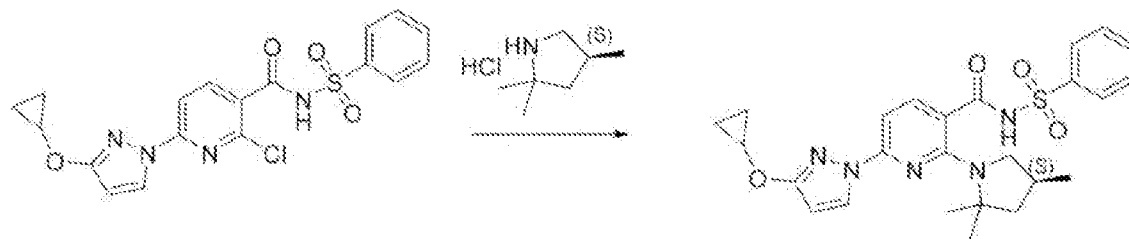
До розчину трет-бутил-2-хлор-6-(3-циклопропокси-1Н-піразол-1-іл)піридин-3-карбоксилату (153 мг, 0,456 ммоль) в дихлорометані (2,2 мл) додавали ТФК (519 мг, 0,35 мл, 4,56 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Потім додавали 1,2-дихлороетан (2 мл) і видаляли всі розчинники при зниженому тиску. Отриману білу тверду речовину суспендували в суміші гексану і ефіру (10 мл, гексан/ефір, 19/1), обробляли ультразвуком, фільтрували, промивали гексаном (10 мл) і сушили з отриманням 2-хлор-6-(3-циклопропокси-1Н-піразол-1-іл)піридин-3-карбонової кислоти (122 мг, 97 %) у вигляді білої твердої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 279,041, знайдено 279,9 ($M+1$)⁺; час утримування: 4,43 хвилини. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6 (ч.м.) 13,6 (с, 1H), 8,43 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,39 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,28 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 0,79-0,71 (м, 4H).

Стадія E: N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-(циклопропокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-(циклопропокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (30 мг, 0,1073 ммоль) в ДМФА (600,0 мкл), НАТУ (1-бис(диметиламіно)метиле)-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]піридин-3-оксида гексафлуорофосфат) (85 мг, 0,2235 ммоль) і DIEA (диізопропілетиламін) (38 мкл, 0,2182 ммоль) змішували і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували і очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, використовуючи градієнт 25-75 % ацетонітрилу у воді, що містить 5 мМ HCl, з отриманням N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-(циклопропокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,97 (с, 1H), 8,43 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=9,4$ Гц, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,69 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 6,31-6,26 (м, 1H), 4,16 (с, 1H), 0,76 (с, 4H). ІЕР-МС m/z розр. 418,05026, знайдено 419,0 ($M+1$)⁺; час утримування: 1,63 хвилини (час запису хроматограми 3 хвилини).

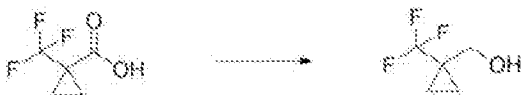
Стадія F: N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-(циклопропокси)піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



Суміш N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-(циклопропокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду. (4S)-2,2,4-триметилпіролідину (гідрохлоридної солі) (близько 24,01 мг, 0,1604 ммоль), CsF (близько 36,00 мг, 0,2370 ммоль), K₂CO₃ (близько 72,01 мг, 0,5210 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) перемішували при 140 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували і очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, використовуючи градієнт 25-75 % ацетонітрилу у воді, що містить 5 мМ HCl, з отриманням N-(бензенсульфоніл)-6-[3-(циклопропокси)піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (5,6 мг, 11 % за 2 стадії). ІЕР-МС m/z розр. 495,19403, знайдено 496,0 ($M+1$)⁺; час утримування: 1,98 хвилини (час запису хроматограми 3 хвилини).

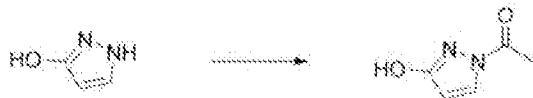
Синтетичний приклад 47: Синтез сполуки 49: N-(3-метоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія A: (1-(Трифлуорометил)циклопропіл)метанол



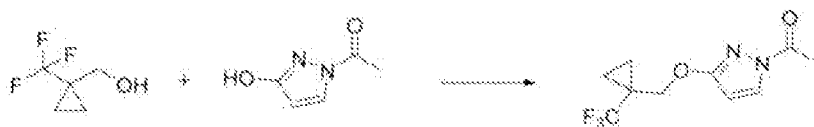
1-(Трифлуорометил)циклопропан-1-карбонову кислоту (858 мг, 5,57 ммоль, 1,00 екв.) розчиняли в діетиловому ефірі (15 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. По частинах додавали алюмогідрид літію (274 мг, 7,24 ммоль, 1,30 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі і залишали досягати кімнатної температури. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. По краплях додавали НСІ (водн., 1 н., 25 мл). Водну фазу екстрагували діетиловим ефіром (2×25 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином (25 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і випарювали у вакуумі (547 мг, 3,90 ммоль, вихід 70 %) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 3,73(с, 2H), 1,58 (м, 1H). 1,07-1,01 (м, 2H). 0,82-0,75 (м, 2H).

Стадія В: 1-(3-Гідроксипіразол-1-іл)етанон



У круглодонну колбу об'ємом 100 мл, оснащену мішалкою і холодильником, завантажували 1Н-піразол-5-ол (4,97 г, 59,11 ммоль) і піридин (25 мл, 309,1 ммоль). Суміш перемішували при 95 °С. По краплях додавали розчин оцтового ангідриду (5,6 мл, 59,35 ммоль) в піридині (10 мл, 123,6 ммоль) протягом 3 хвилин. Потім суміш перемішували при 95 °С ще три години. Розчинники видаляли при зниженому тиску. Твердий залишок розтирали в 40 мл діетилового ефіру, фільтрували, промивали діетиловим ефіром і сушили з отриманням 1-(3-гідроксипіразол-1-іл)етанону (6,96 г, 93 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,96 (с, 1H), 8,13 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,01 (д, J=3,0 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H).

Стадія С: 1-(3-((1-(трифлуорометил)циклопропіл)метокси)-1Н-піразол-1-іл)етан-1-он



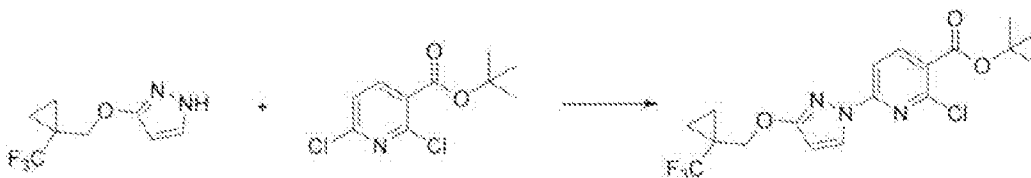
1-(3-Гідрокси-1Н-піразол-1-іл)етан-1-он (443 мг, 3,51 ммоль, 1,00 екв.) розчиняли в ТГФ (8 мл). Додавали (1-(трифлуорометил)циклопропіл)метанол (547 мг, 3,90 ммоль, 1,11 екв.) і трифенілфосфін (1,10 г, 4,21 ммоль, 1,20 екв.). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. По краплях додавали діізопропілазодикарбоксилат (829 мл, 851 мг, 4,21 ммоль, 1,20 екв.) (підтримуючи температуру <5 °С). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом вихідних днів. Після випарювання летючих речовин у вакуумі отримували світло-жовту маслянисту речовину (2,88 г). Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-25 % сумішшю етилацетату в гептанах, з отриманням 1-(3-((1-(трифлуорометил)циклопропіл)метокси)-1Н-піразол-1-іл)етан-1-она (701 мг, 2,82 ммоль, вихід 80 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8,06 (д, 1H). 5,99 (д, 1H). 4,36 (д, 2H). 2,57 (с, 3H), 1,18-1,12 (м, 2H). 0,98-0,90 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ -69,77.

Стадія D: 3-((1-(Трифлуорометил)циклопропіл)метокси)-1Н-піразол



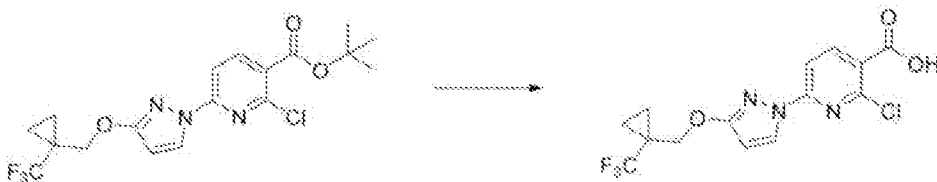
1-(3-((1-(Трифлуорометил)циклопропіл)метокси)-1Н-піразол-1-іл)етан-1-он (695 мг, 2,80 ммоль, 1,00 екв.) розчиняли в MeOH (30 мл). Додавали NaOH (водн., 30 %, 421 мл, 560 мг, 4,20 ммоль, 1,50 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після випарювання летючих речовин у вакуумі отримували білу тверду речовину (940 мг). Залишок розділяли між етилацетатом (25 мл) і водою (25 мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (2×25 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином (25 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і випарювали у вакуумі з отриманням 3-((1-(трифлуорометил)циклопропіл)метокси)-1Н-піразолу (548 мг, 2,66 ммоль, вихід 95 %) у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини. ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 9,10(м, 1H), 7,36 (д, 1H), 5,77 (д, 1H), 4,29 (с, 2H), 1,14-1,08 (м, 2H), 0,96-0,89 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ -69,75.

Стадія Е: трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат



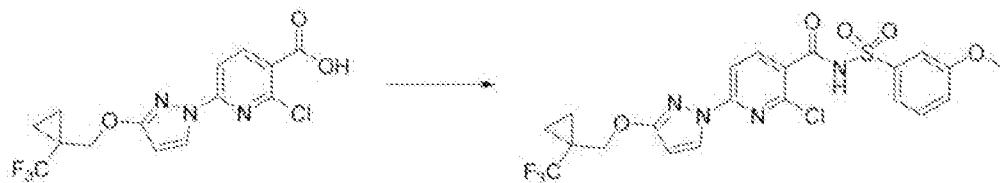
трет-Бутил-2,6-дихлоропіридин-3-карбоксилат (близько 451,3 мг, 1,819 ммоль), 3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]-1H-піразол (375 мг, 1,819 ммоль) і карбонат калію (близько 301,7 мг, 2,183 ммоль) (свіжездрібнений) змішували в безводному ДМСО (9,026 мл). Додавали 1.4-діазабіцикло[2.2.2]ктан (близько 40.81 мг, 0,3638 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі в атмосфері нітрогену протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (10 мл) і водою (2×5 мл) і розділяли дві фази. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-30 % сумішшю етилацетату в гексанах, з отриманням трет-бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилату (620 мг, 82 %). ІЕР-МС m/z розр. 417,1067, знайдено 418.1 (M+1)⁺; час утримування: 0.85 хвилини.

Стадія F: 2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота



трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат (620 мг, 1,484 ммоль) і ТФК (близько 1,692 г, 1,143 мл, 14,84 ммоль) змішували в ДХМ (5 мл) і нагрівали при 40 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш випарювали до білої твердої речовини. Додавали гексани і знову випарювали суміш з отриманням 2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (500 мг, 93 %). ІЕР-МС m/z розр. 361,0441, знайдено 362,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,66 хвилини.

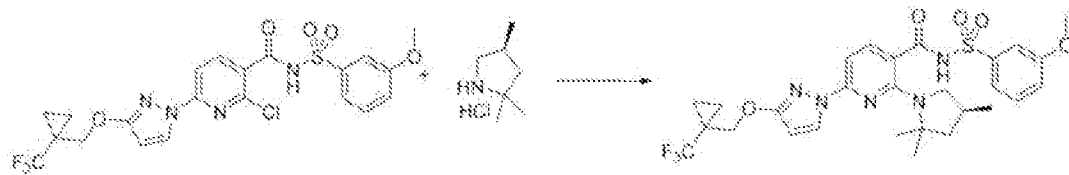
Стадія G: 2-Хлор-N-(3-метоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (200 мг, 0,55 ммоль) і карбонілдіімідазол (110 мг, 0,66 ммоль) змішували в ТГФ (2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин.

Додавали 3-метоксибензенсульфонамід (104 мг, 0,55 ммоль), потім DBU (0,25 мл, 1,66 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли, використовуючи 10 мл етилацетату, і промивали 10 мл 1 М водного розчину лимонної кислоти. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×10 мл) і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорометані, з отриманням 2-хлор-N-(3-метоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (217 мг, 74 %). ІЕР-МС m/z розр. 530,06384, знайдено 531.1 (M+1)⁺; час утримування: 0,72 хвилини.

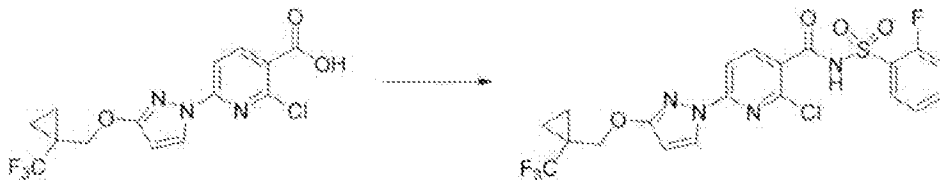
Стадія H: N-(3-метоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-N-(3-метоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (120 мг, 0,23 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідин (гідрохлоридну сіль) (107 мг, 0,71 ммоль) і карбонат калію (173 мг, 1,25 ммоль) змішували в ДМСО (600 мкл) і нагрівали при 130 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар відокремлювали, промивали 1 М розчином лимонної кислоти, сушили над сульфатом натрію і випарювали. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(3-метоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (92 мг, 67 %). ІЕР-МС m/z розр. 607,20764, знайдено 608,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,17 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,43 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 2H), 7,48-7,45 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,42-4,31 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,45 (д,

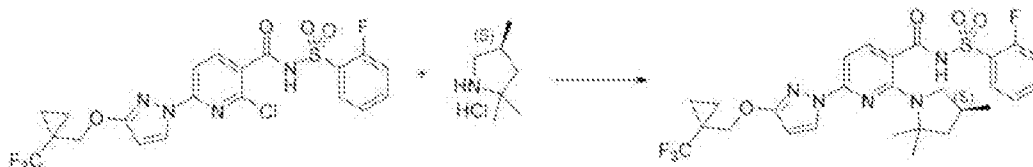
J=10,5 Гц, 1H), 2,35-2,28 (м, 1H), 2,20-2,03 (м, 1H), 1,84 (дд, J=11,9, 5,6 Гц, 1H), 1,53 (д, J=10,9 Гц, 6H), 1,38 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,12-1,05 (м, 4H), 0,67 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтетичний приклад 48: Синтез сполуки 50: N-(2-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду
Стадія А: 2-Хлор-N-(2-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (181 мг, 0,5 ммоль) і карбонілдіімідазол (97 мг, 0,6 ммоль) змішували в ТГФ (2,5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали 2-флуоробензенсульфонамід (114 мг, 0,65 ммоль), потім DBU (0,09 мл, 0,6 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли 10 мл етилацетату і промивали, використовуючи 10 мл 1 М водного розчину лимонної кислоти. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-8 % метанолу в дихлорометані, з отриманням 2-хлор-N-(2-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (180 мг, 69 %). ІЕР-МС m/z розр. 518,0439, знайдено 519,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,70 хвилини.

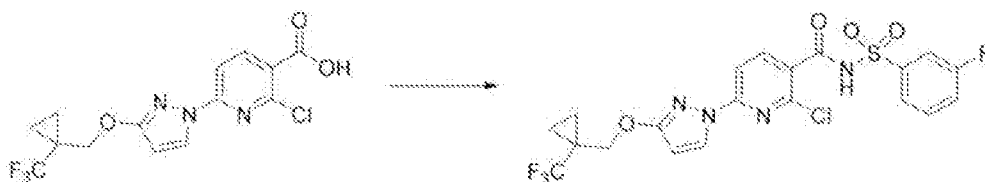
Стадія В: N-(2-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-N-(2-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (78 мг, 0,15 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідин (гідрохлоридну сіль) (67 мг, 0,45 ммоль) і карбонат калію (124 мг, 0,9 ммоль) змішували в ДМСО (600 мкл) і нагрівали при 130 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували і очищали за допомогою РХ/МС, використовуючи градієнт 30-99 % ацетонітрилу в 5мМ водному розчині НСІ, з отриманням N-(2-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (28 мг, 31 %) ІЕР-МС m/z розр. 595,1876, знайдено 596,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,08 хвилини.

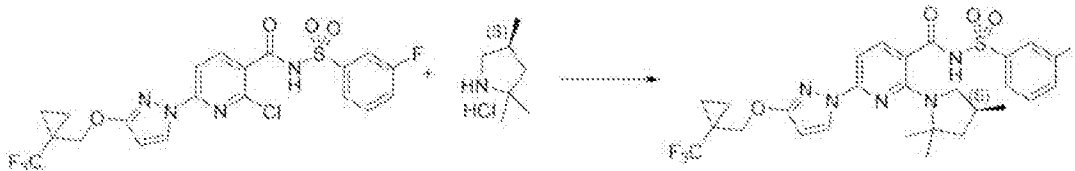
Синтетичний приклад 49: Синтез сполуки 51: N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія А: 2-Хлор-N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



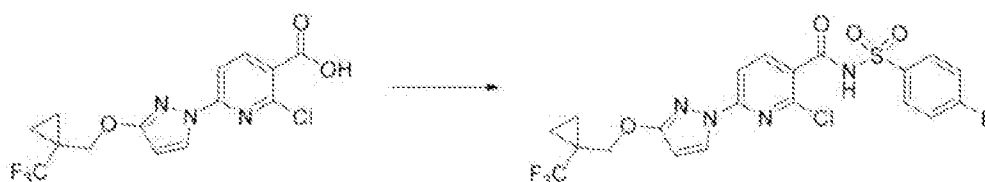
2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (181 мг, 0,5 ммоль) і карбонілдіімідазол (97 мг, 0,6 ммоль) змішували в ТГФ (2,5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали 3-флуоробензенсульфонамід (114 мг, 0,65 ммоль), потім DBU (0,09 мл, 0,6 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли 10 мл етилацетату і промивали, використовуючи 10 мл 1 М водного розчину лимонної кислоти. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-8 % метанолу в дихлорометані, з отриманням 2-хлор-N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (190 мг, 73 %). ІЕР-МС m/z розр. 518,0439, знайдено 519,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,72 хвилини.

Стадія В: N-(3-Флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід



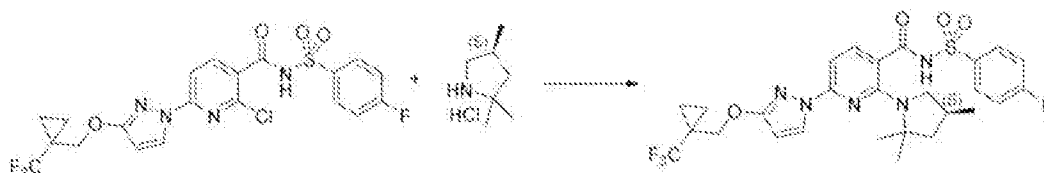
2-Хлор-N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (78 мг, 0,15 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (67 мг, 0,45 ммоль) і карбонат калію (124 мг, 0,9 ммоль) змішували в ДМСО (600 мкл) і нагрівали при 130 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували і очищали за допомогою РХ-МС з отриманням N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (47 мг, 52 %). ІЕР-МС m/z розр. 595,1876, знайдено 596,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,14 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,21 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,90-7,82 (м, 2H), 7,80-7,69 (м, 2H), 7,68-7,59 (м, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,43-4,27 (м, 2H), 2,44 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,30 (дд, J=10,2, 7,0 Гц, 1H), 2,23-2,08 (м, 1H), 1,84 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,53 (д, J=9,7 Гц, 6H), 1,39 (т, J=12,2 Гц, 1H), 1,17-1,02 (м, 4H), 0,69 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Синтетичний приклад 50: Синтез сполуки 52: N-(4-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду
Стадія А: 2-Хлор-N-(4-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



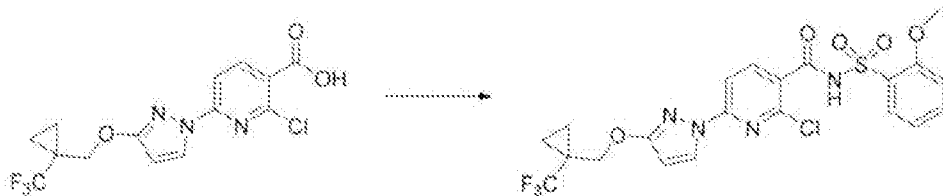
2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (181 мг, 0,5 ммоль) і карбонілдіімідазол (97 мг, 0,6 ммоль) змішували в ТГФ (2,5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали 4-флуоробензенсульфонамід (114 мг, 0,65 ммоль), потім DBU (0,09 мл, 0,6 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли, використовуючи 10 мл етилацетату, і промивали 10 мл 1 М водного розчину лимонної кислоти. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-8 % метанолу в дихлорометані, з отриманням 2-хлор-N-(4-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (160 мг, 62 %). ІЕР-МС m/z розр. 518,0439, знайдено 519,1 (M+1)⁺; час утримування: 0,72 хвилини.

Стадія В: N-(4-Флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



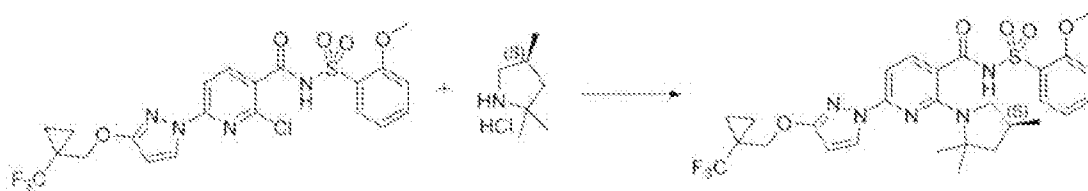
2-Хлор-N-(4-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (78 мг, 0,15 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (67 мг, 0,45 ммоль) і карбонат калію (124 мг, 0,9 ммоль) змішували в ДМСО (600 мкл) і нагрівали при 130 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували і очищали за допомогою РХ/МС, використовуючи градієнт 30-99 % ацетонітрилу в 5мМ водному розчині HCl, з отриманнями N-(4-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (34 мг, 38 %). ІЕР-МС m/z розр. 595,1876, знайдено 596,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,16 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,12-8,02 (м, 2H), 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,59-7,45 (м, 2H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,43-4,30 (м, 2H), 2,37 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,22 (дд, J=10,1, 7,0 Гц, 1H), 2,18-2,05 (м, 1H), 1,83 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,52 (д, J=8,8 Гц, 6H), 1,37 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,15-1,00 (м, 4H), 0,67 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Синтетичний приклад 51: Синтез сполуки 53: N-(2-метоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду
Стадія А: 2-хлор-N-(2-метоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піраіол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (200 мг, 0,55 ммоль) і карбонілдіімідазол (110 мг, 0,66 ммоль) змішували в ТГФ (2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали 2-метоксибензенсульфонамід (104 мг, 0,55 ммоль), потім DBU (0,25 мл, 1,66 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли 10 мл етилацетату і промивали, використовуючи 10 мл 1 М водного розчину лимонної кислоти. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×10 мл) і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал використовували без додаткового очищення. 2-Хлор-N-(2-метоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (286 мг, 97 %), ІЕР-МС m/z розр. 530,06384, знайдено 531,1 ($M+1$)⁺; час утримування: 0,70 хвилини.

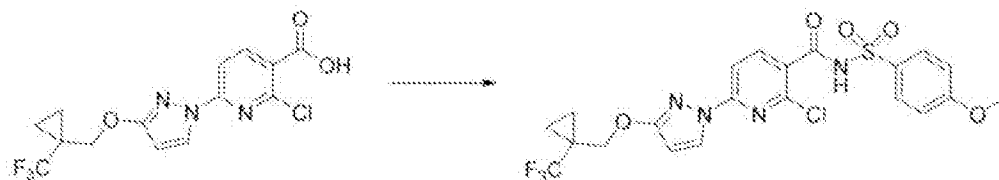
Стадія В: N-(2-метоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-N-(2-метоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (120 мг, 0,23 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (107 мг, 0,71 ммоль) і карбонат калію (173 мг, 1,25 ммоль) змішували в ДМСО (600 мкл) і нагрівали при 130 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар відокремлювали, промивали 1 М розчином лимонної кислоти, насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(2-метоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (82 мг, 60 %). ІЕР-МС m/z розр. 607,20764, знайдено 608,3 ($M+1$)⁺; час утримування: 2,15 хвилини.

Синтетичний приклад 52: Синтез сполуки 54: N-(4-метоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

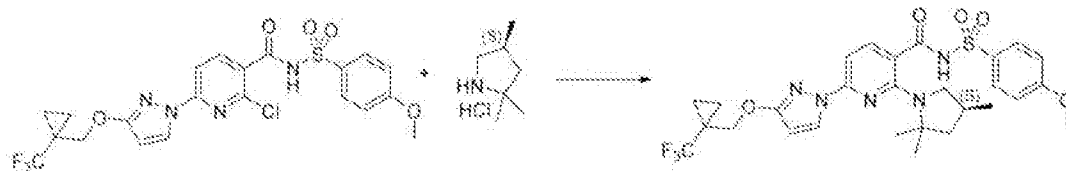
Стадія А: 2-Хлор-N-(4-метоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (300 мг, 0,83 ммоль) і карбонілдіімідазол (162 мг, 1,0 ммоль) змішували в ТГФ (4 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин.

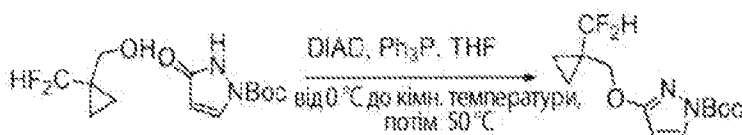
Додавали 4-метоксибензенсульфонамід (203 мг, 1,08 ммоль), потім DBU (0,15 мл, 1,0 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли 10 мл етилацетату і промивали, використовуючи 10 мл 1М водного розчину лимонної кислоти. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-8 % сумішшю метанолу в дихлорометані, з отриманням 2-хлор-N-(4-метоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (430 мг, 97 %). ІЕР-МС m/z розр. 530,06384, знайдено 531,1 ($M+1$)⁺; час утримування: 0,71 хвилини.

Стадія В: N,N-(4-Метоксифеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



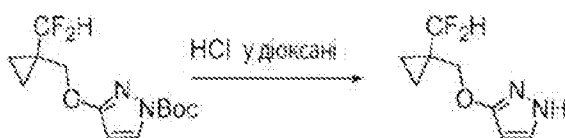
2-Хлор-N-4-(4-метоксибеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (210 мг, 0,39 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (180 мг, 1,2 ммоль) і карбонат калію (330 мг, 2,39 ммоль) змішували в ДМСО (2 мл) і нагрівали при 130 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар відокремлювали, промивали 1 М розчином лимонної кислоти, сушили над сульфатом натрію і випарювали. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-5 % сумішшю метанолу в дихлорометані. Матеріал додатково очищали за допомогою РХ/МС, використовуючи градієнт 30-99 % ацетонітрилу в 5мМ водн. HCl, з отриманням N-(4-метоксибеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (25 мг, 10 %). ІЕР-МС m/z розр. 607,20764, знайдено 608,3 (M+1)⁺; час утримання: 2,16 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,99-7,87 (м, 2H), 7,77 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,26-7,10 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,14 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,44-4,28 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,40 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,29-2,21 (м, 1H), 2,16-2,00 (м, 1H), 1,82 (дд, J=11,9, 5,6 Гц, 1H), 1,52 (д, J=10,7 Гц, 6H), 1,37 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,16-1,02 (м, 4H), 0,64 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Синтетичний приклад 53: Синтез сполуки 55: N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[[1-(дифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду
Стадія А: трет-Бутил-3-((1-(дифлуорометил)циклопропіл)метокси)-1H-піразол-1-карбоксилат



До розчину (1-(дифлуорометил)циклопропіл)метанола (867 мг, 7,11 ммоль), трет-бутил-2,3-дигідро-3-оксопіразол-1-карбоксилату (1,19 г, 6,46 ммоль) і трифенілфосфіну (1,86 г, 7,11 ммоль) в тетрагідрофурані (22 мл) при 0 °С по краплях додавали діізопропілазодикарбоксилат (1,44 г, 7,11 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, потім нагрівали при 50 °С протягом 1 години. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури і додавали етилацетат (300 мл). Потім розчин промивали водним розчином гідроксиду натрію (20 мл, 1 М), водою, насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан і дихлорометан, градієнт від 0 до 100 % дихлорометана) з отриманням трет-бутил-3-((1-(дифлуорометил)циклопропіл)метокси)-1H-піразол-1-карбоксилату у вигляді білої твердої речовини (1,50 г, вихід 80 %). ІЕР-МС m/z розр. 288,1, знайдено 289,2 (M+1)⁺. Час утримання: 3,08 хвилини. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ (ч.м.): 7,84 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,97 (т, J=57,8 Гц, 1H), 5,89 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 1,61 (с, 9H), 0,97 (м, 2H), 0,75 (м, 2H).

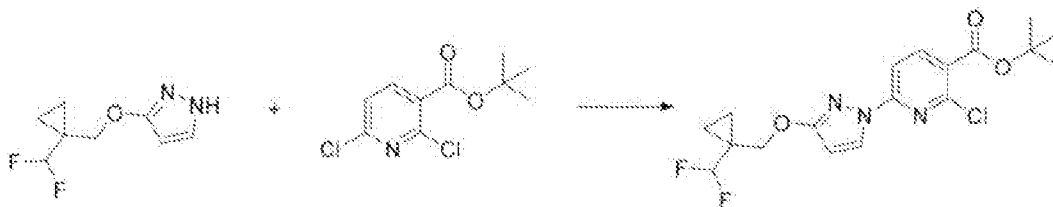
Стадія В: 3-((1-(Дифлуорометил)циклопропіл)метокси)-1H-піразол



Холодний розчин хлороводню (30 мл, 4,0 М в 1,4-діоксані) додавали до трет-бутил-3-((1-(дифлуорометил)циклопропіл)метокси)-1H-піразол-1-карбоксилату (1,69 г, 5,88 ммоль) у круглодонній колбі і нагрівали реакційний розчин до кімнатної температури, і перемішували протягом 3 годин. Після видалення всіх розчинників при зниженому тиску, отриманий таким чином залишок розділяли між водою (50 мл) і діетиловим ефіром (80 мл). Органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували діетиловим ефіром (2×80 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (2×30 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексани і етилацетат, градієнт від 0 до 40 % етилацетату) з отриманням 3-((1-(дифлуорометил)циклопропіл)метокси)-1H-піразолу у вигляді білої твердої речовини (997 мг, вихід 90 %). ІЕР-МС m/z розр. 188,1, знайдено 189,1 (M+1)⁺. Час утримання: 1,94 хвилини.

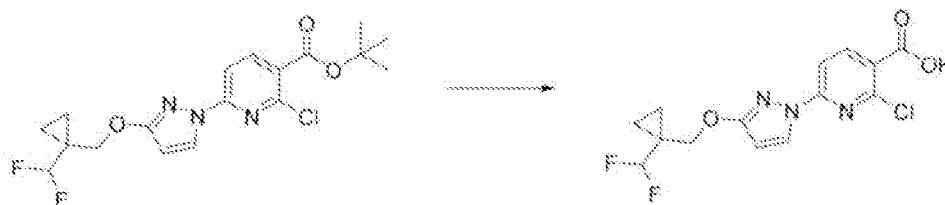
¹H ЯМР (250МГц, ДМСО) δ (ч.м.): 11,87 (с, 1H), 7,51 (м, 1H), 5,98 (т, J= 57,0 Гц, 1H), 5,66 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 0,80 (м, 4H).

Стадія С: трет-бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(дифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат



трет-Бутил-2,6-дихлоропіридин-3-карбоксилат (близько 659,2 мг, 2,657 ммоль). 3-[[1-(дифлуорометил)циклопропіл]метокси]-1H-піразол (500 мг, 2,657 ммоль) і карбонат калію (близько 440,6 мг, 3,188 ммоль) (свіжеподрібнений) змішували в безводному ДМСО (13,18 мл). Додавали 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (близько 59,61 мг, 0,5314 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі в атмосфері нітрогену протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) і перемішували протягом 15 хвилин. Отриману тверду речовину збирали і промивали водою. Тверду речовину розчиняли в дихлорометані і видаляли невелику кількість водного шару. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і випарювали з одержанням трет-бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(дифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилату (842 мг, 79 %). ІЕР-МС m/z розр. 399,11612, знайдено 400,1 ($M+1$)⁺; час утримування: 0,82 хвилини.

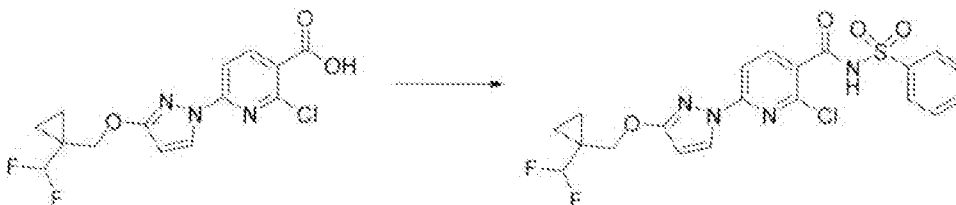
Стадія D: 2-хлор-6-[3-[[1-(дифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота



трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(дифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат (842 мг, 2,106 ммоль) і ТФК (близько 2,401 г, 1,622 мл, 21,06 ммоль) розчиняли в дихлорометані (8,420 мл) і нагрівали при 40 °С протягом 3 годин.

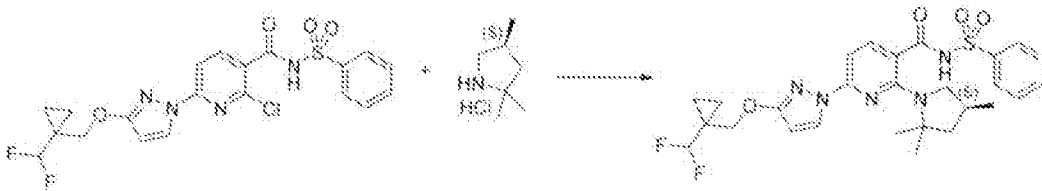
Реакційну суміш випарювали і розтирали отриману тверду речовину з гексанами, і повторно випарювали з отриманням 2-хлор-6-[3-[[1-(дифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (710 мг, 98 %). ІЕР-МС m/z розр. 343.05353, знайдено 344,1 ($M+1$)⁺; час утримування: 0,62 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13.59 (с, 1H), 8.43 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 8.39 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.73 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.22 (д, $J=2.9$ Гц, 1H), 5.98 (т, $J=56.4$ Гц, 1H), 4.32 (с, 2H), 0.93-0.84 (м.4H).

Стадія E: N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[[1-(дифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[[1-(дифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (200 мг, 0,5819 ммоль) і карбонілдіімідазол (близько 113,2 мг, 0,6983 ммоль) змішували в ТГФ (2,5 мл) і перемішували протягом 2 годин. В цей час додавали бензенсульфонамід (близько 91,47 мг, 0,5819 ммоль), потім DBU (близько 265,8 мг, 261,1 мкл, 1.746 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 2 години при кімнатній температурі. Додавали 1 М розчин лимонної кислоти (5 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Розчин екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[[1-(дифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (153.6 мг, 55 %). ІЕР-МС m/z розр. 482,0627, знайдено 483,1 ($M+1$)⁺; Час утримування: 0.68 хвилини.

Стадія F: N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[[1-(дифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл] піридин-3-карбоксамід

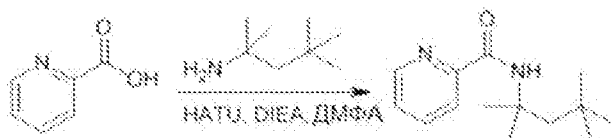


N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[[1-(дифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (116 мг, 0,24 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (71 мг, 0,63 ммоль) і карбонат калію (145 мг, 1,05 ммоль) змішували в ДМСО (600 мкл) і нагрівали при 130 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар відокремлювали, промивали 1 М розчином лимонної кислоти, насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу в дихлорометані, з отриманням

N-(бензолсульфоніл)-6-[3-[[1-(дифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (87 мг, 65 %). ІЕР-МС m/z розр. 559,2065, знайдено 560,3 (M+1)⁺; Час утримання: 2,06 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,47 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,00 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,76-7,70 (м, 1H), 7,65 (тт, J=6,8, 1,6 Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,13 (д, J=2,8 Гц, 2H), 4,32-4,23 (м, 2H), 2,47-2,37 (м, 1H), 2,28 (дд, J=10,3, 7,0 Гц, 1H), 2,09 (дк, J=11,9, 6,2 Гц, 1H), 1,82 (дд, J=11,9, 5,6 Гц, 1H), 1,52 (д, J=9,5 Гц, 6H), 1,36 (т, J=12,1 Гц, 1H), 0,87 (дт, J=5,1, 2,0 Гц, 4H), 0,65 (д, J=6,2 Гц, 3H).

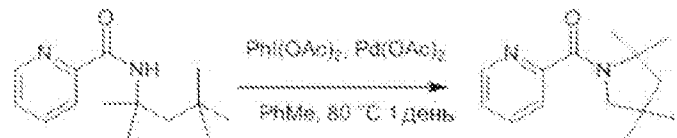
Синтетичний приклад 54: Синтез сполуки 56: N-(бензенсульфоніл)-2-(2,2,4,4-тетраметилпіролідін-1-іл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміда

Стадія А: N-(2,4,4-Триметилпентан-2-іл)піколінамід



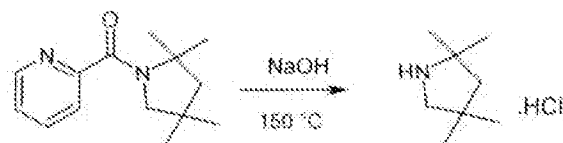
До піколінової кислоти (20,5 г, 167 ммоль) в ДМФА (200 мл) при 5 °С додавали HATU (65 г, 171 ммоль, ~ 1,0 екв.), слідом за ним 2,4,4-триметилпентан-2-амін (27,0 мл, ~ 1,0 екв.), і потім DIEA (65 мл, ~ 2,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,0 години. Реакційну суміш виливали в крижану воду (350 мл) і екстрагували EtOAc (2×600 мл). Об'єднаний екстракт промивали водою (2×300 мл) і насиченим сольовим розчином (150 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням неочищеного продукту, який очищали фільтруванням через шар силікагелю, елюючи 25 % сумішшю EtOAc в гексанах, з отриманням світло-жовтої маслянистої речовини. N-(2,4,4-триметилпентан-2-іл)піколінамід (36 г, 92 %); МС [M+1]: 235.

Стадія В: Піридин-2-іл-(2,2,4,4-тетраметилпіролідін-1-іл)метанон



N-(2,4,4-Триметилпентан-2-іл)піколінамід (36,0 г, 153 ммоль), Pd(OAc)₂ (1,72 г, 5 %), Pd(OAc)₂ (99,2 г, 308 ммоль) змішували в толуені (600 мл) і нагрівали при 80 °С протягом ночі (~ 18 годин). Реакційну суміш концентрували для видалення більшої частини толуену і завантажували залишок на силікагелеву колонку, елюючи 50 % сумішшю EtOAc в гексанах з одержанням світло-жовтої твердої речовини. Піридин-2-іл (2,2,4,4-тетраметилпіролідін-1-іл)метанон (32 г, 90 %); МС [M+1]: 233. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 8,56(д, J=4,8 Гц, 1H), 7,76 (тд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,35-7,25 (м, 1H), 3,36 (с, 2H), 1,79 (с, 2H), 1,67 (с, 6H), 1,08 (с, 6H).

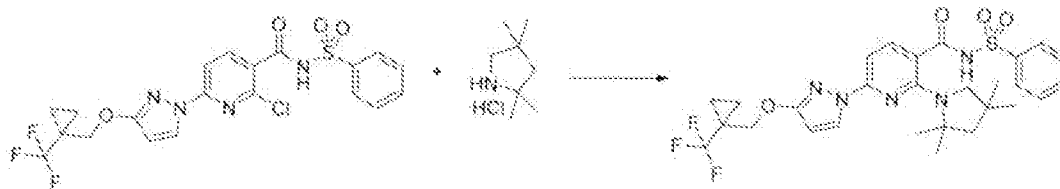
Стадія С: 2,2,4,4-тетраметилпіролідін (HCl сіль)



Піридин-2-іл(2,2,4,4-тетраметилпіролідін-1-іл)метанон (6 г, 25,9 ммоль) розчиняли в суміші NaOH (9,0 г, 225 ммоль) у воді (6 мл) і EtOH (18 мл) в невеликому реакторі високого тиску (~ 45 мл) і нагрівали при 140 °С протягом 48 годин. Реакція була завершена. Суміш розчиняли в 80 мл води і екстрагували Et₂O (3×200 мл). Екстракт промивали водою (2×100 мл) і сушили над MgSO₄. Після фільтрування через фільтрат пропускали

газоподібний HCl протягом 5 хвилин. На дні колби утворювалося масляниста речовина. Верхній ефірний шар обережно декантували, маслянисту речовину, що залишилася, промивали ефіром (2×30 мл) і декантували промивні розчини. Отриману маслянисту речовину випарювали з одержанням білої напівтвердої речовини, яку сушили у вакуумній печі при 50 °C протягом 1 дня з отриманням брудно-білої твердої речовини. 2,2,4,4-Тетраметилпіролідин (HCl сіль) (4,0 г, 95 %). МС [M+1]: 128. ¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) 9.39 (с, 2H), 3.01 (т, J=5.5 Гц, 2H), 1.69 (с, 2H), 1.40 (с, 6H), 1.16 (с, 6H).

Стадія D: N-(бензенсульфоніл)-2-(2,2,4,4-тетраметилпіролідин-1-іл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід

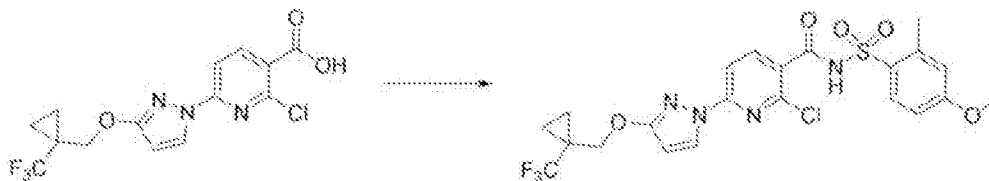


N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (100 мг, 0,2 ммоль), 2,2,4,4-тетраметилпіролідин (гідрохлоридну сіль) (98 мг, 0,6 ммоль) і карбонат калію (138 мг, 1,0 ммоль) змішували в ДМСО (500 мкл) і нагрівали при 130 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (3 мл) і перемішували протягом 20 хвилин. Утворювалася тверда речовина, а водну рідину декантували. Тверду речовину розчиняли в етилацетаті і промивали 1М розчином лимонної кислоти, потім насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і випарювали. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу в дихлорометані, з отриманням

N-(бензенсульфоніл)-2-(2,2,4,4-тетраметилпіролідин-1-іл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміда (57 мг, 48 %). ІЕР-МС m/z розр. 591,2127, знайдено 592,2 (M+1)⁺; Час утримування: 2.20 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,52 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,04-7,97 (м, 2H), 7,82-7,72 (м, 2H), 7,72-7,63 (м, 2H), 6,94 (д, J=8.0 Гц, 1H), 6,14 (д, J=2.8 Гц, 1H), 4,36 (с, 2H), 2,38 (с, 2H), 1,72 (с, 2H), 1,58 (с, 6H), 1,14-1,04 (м, 4H), 0,81 (с, 6H).

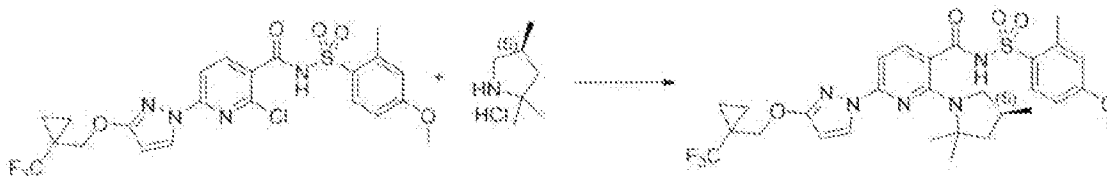
Синтетичний приклад 55: Синтез сполуки 57: N-(4-Метокси-2-метилфеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-((4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл)піридин-3-карбоксаміду

Стадія A: 2-Хлор-N-(4-метокси-2-метилфеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (150 мг, 0,4023 ммоль) і карбонілдіімідазол (82 мг, 0,5057 ммоль) змішували в ТГФ (1,299 мл) і перемішували протягом 2 годин. В цей час додавали 4-метокси-2-метил-бензенсульфонамід (85 мг, 0,4224 ммоль), потім DBU (200 мкл, 1,337 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 2 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали 1М розчином лимонної кислоти, потім насиченим сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом натрію і випарювали з одержанням 2-хлор-N-(4-метокси-2-метилфеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (205 мг, 94 %). ІЕР-МС m/z розр. 544,0795, знайдено 545,0 (M+1)⁺; час утримування: 0,73 хвилини.

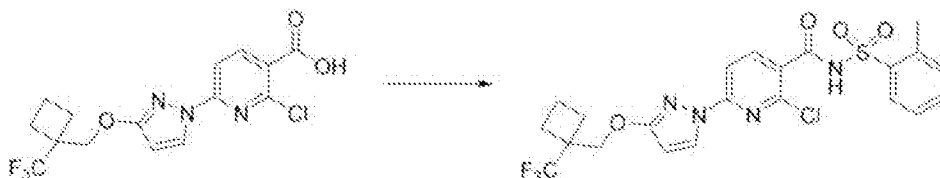
Стадія B: N-(4-Метокси-2-метилфеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-N-(4-метокси-2-метилфеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (100 мг, 0,18 ммоль), (4і5)-2,2,4-триметилпіролідин (гідрохлоридну сіль) (90 мг, 0,6 ммоль) і карбонат калію (138 мг, 1,0 ммоль) змішували в ДМСО (500 мкл) і нагрівали при 130 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (3 мл) і перемішували протягом 20 хвилин. Утворювалася тверда речовина, і водну рідину декантували. Тверду речовину розчиняли в етилацетаті і промивали 1М розчином лимонної кислоти, потім насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і випарювали. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу

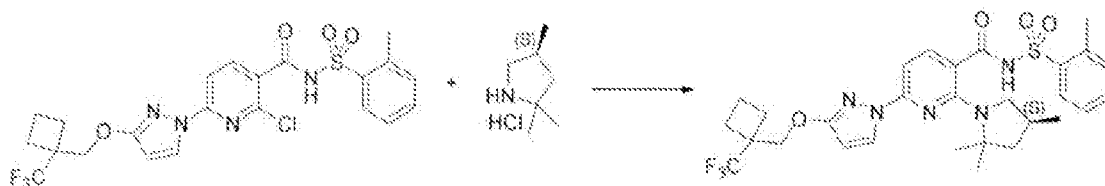
в дихлорометані, з отриманням N-(4-метокси-2-метилфеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклопропіл]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (75 мг, 67 %). ІЕР-МС m/z розр. 621,22327. знайдено 622,3 (M+1)⁺; Час утримування: 2,23 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,46 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,01-6,94 (м, 2H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,14 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,41-4,32 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,41-2,29 (м, 2H), 2,22-2,10 (м, 1H), 1,82 (дд, J=11,9, 5,6 Гц, 1H), 1,52 (с, 6H), 1,36 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,12-1,06 (м, 4H), 0,70 (д, J=6,2 Гц, 3H). Синтетичний приклад 56: Синтез сполуки 58: N-(o-толілсульфоніл)-6-(3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія А: 2-Хлор-N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (150 мг, 0,3992 ммоль) і карбонілдіімідазол (близько 81,69 мг, 0,5038 ммоль) змішували в ТГФ (1,339 мл) і перемішували протягом 2 годин. В цей час додавали 2-метилбензенсульфонамід (близько 71,77 мг, 0,4192 ммоль), потім DBU (близько 202,6 мг, 199,0 мкл, 1,331 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 2 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали 1М розчином лимонної кислоти, потім насиченим сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом натрію і випарювали з одержанням 2-хлор-N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (208 мг, 99 %). ІЕР-МС m/z розр. 528.0846, знайдено 529,0 (M+1)⁺; час утримування: 0,77 хвилини.

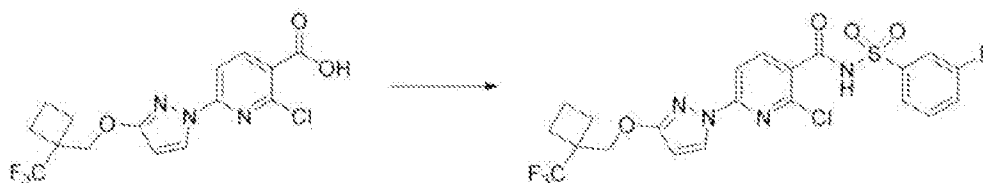
Стадія В: N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (100 мг, 0,19 ммоль). (4S)-2,2,4-триметилпіролідин (гідрохлоридну сіль) (90 мг, 0,6 ммоль) і карбонат калію (138 мг, 1,0 ммоль) змішували в ДМСО (500 мкл) і нагрівали при 130 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (3 мл) і перемішували протягом 20 хвилин. Утворювалася тверда речовина, і водну рідину декантували. Тверду речовину розчиняли в етилацетаті і промивали 1М розчином лимонної кислоти, потім насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і випарювали. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(o-толілсульфоніл)-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (69 мг, 60 %). ІЕР-МС m/z розр. 605,22833, знайдено 606,5 (M+1)⁺; Час утримування: 2,33 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,63 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,59 (тд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,49-7,40 (м, 2H), 6,96 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,18 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,39 (д, J=8,8 Гц, 2H), 2,35-2,23 (м, 2H), 2,21-2,04 (м, 4H), 2,02-1,91 (м, 1H), 1,83 (дд, J=11,9, 5,6 Гц, 1H), 1,53 (с, 6H), 1,35 (т, J=12,1 Гц, 1H), 0,69 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтетичний приклад 57: Синтез сполуки 59: N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

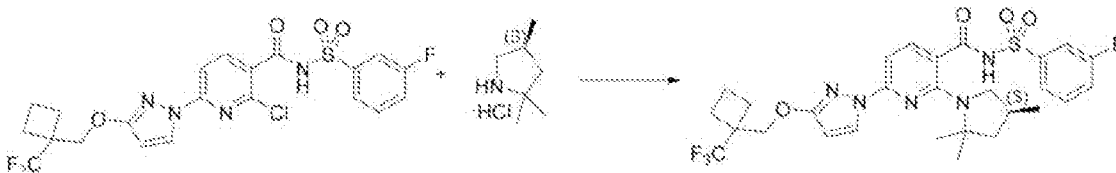
Стадія А: 2-Хлор-N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (150 мг, 0,3992 ммоль) і карбонілдіімідазол (близько 81,69 мг, 0,5038 ммоль) змішували в ТГФ (1,339 мл) і перемішували протягом 2 годин. В цей час додавали 3-флуоробензенсульфонамід (близько 69,93 мг, 0,3992 ммоль), потім DBU

(близько 202,6 мг, 199,0 мкл, 1,331 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 2 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали 1М розчином лимонної кислоти, потім насиченим сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом натрію і випарювали з одержанням 2-хлор-N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (210 мг, 99 %). ІЕР-МС m/z розр. 532,0595, знайдено 533,0 (M+1)⁺; Час утримування: 0,77 хвилини.

Стадія В: N-(3-Флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (100 мг, 0,19 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (90 мг, 0,6 ммоль) і карбонат калію (138 мг, 1,0 ммоль) змішували в ДМСО (500 мкл) і нагрівали при 130 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (3 мл) і перемішували протягом 20 хвилин. Утворювалася тверда речовина, і водну рідину декантували. Тверду речовину розчиняли в етилацетаті і промивали 1М розчином лимонної кислоти, потім насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і випарювали. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(3-флуорофеніл)сульфоніл-6-[3-[[1-(трифлуорометил)циклобутил]метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (73 мг, 63 %). ІЕР-МС m/z розр. 609,2033, знайдено 610,2 (M+1)⁺; Час утримування: 2,27 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,63 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,86 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,78-7,70 (м, 2H), 7,66-7,59 (м, 1H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,18 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 2,43 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,35-2,25 (м, 3H), 2,19-2,05 (м, 4H), 1,96 (тд, J=10,0, 5,3 Гц, 1H), 1,84 (дд, J=11,8, 5,6 Гц, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,40 (т, J=12,2 Гц, 1H), 0,69 (д, J=6,2 Гц, 3H).

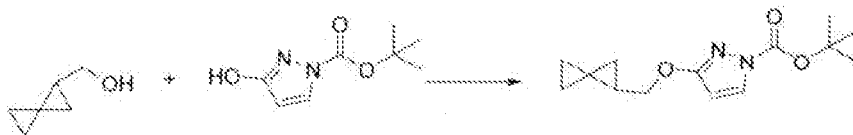
Синтетичний приклад 58: Синтез сполуки 60: N-(бензенсульфоніл)-6-[3-(спіро[2.2]пентан-2-ілметокси)піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід

Стадія А: спіро[2.2]Пент-1-ілметанол



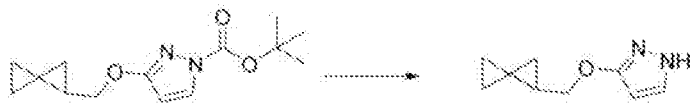
До суспензії алюмогідриду літію (888 мг, 23,4 ммоль) в тетрагідрофурані (30 мл) по краплях додавали спіро[2.2]пентан-1-карбонову кислоту (1,75 г, 15,6 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) протягом 5 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до 50 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли діетиловим ефіром (20 мл) і гасили декагідратом сульфата натрію. Суміш розбавляли діетиловим ефіром (100 мл), фільтрували через шар целіту і концентрували з отриманням спіро[2.2]пент-1-ілметанолу (793 мг, 52 %) у вигляді маслянистої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 98,15, знайдено 98,8 (M+1)⁺. Час утримування: 2,54 хвилини. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) ч.м. 0,58-0,89 (м, 4 H) 0,91-1,09 (м, 1 H) 1,20-1,37 (м, 1 H) 1,43 (м, 1H) 3,60(дд, J=11,98, 6,37 Гц, 2 H).

Стадія В: трет-бутиловий естер 3-(спіро[2.2] Пент-1-ілметокси)піразол-1-карбонової кислоти



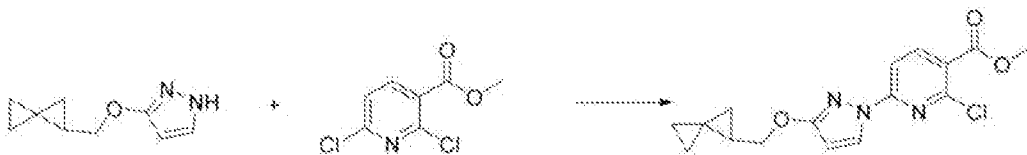
До розчину неочищеного спіро[2.2] пент-1-ілметанолу (966 мг, 9,8 ммоль) в тетрагідрофурані (40 мл) додавали трифенілфосфін (2,58 г, 9,8 ммоль), трет-бутиловий естер 3- гідроксипіразол-1-карбонової кислоти (1,64 г, 8,9 ммоль). Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані, потім додавали діізопропілазодикарбоксилат (1,9 мл, 9,8 ммоль). Льодяну баню прибирали і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і очищали неочищену суміш хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-20 % суміш гексанів в діетиловому ефірі, з отриманням трет-бутилового естеру 3-(спіро[2.2] пент-1-ілметокси)піразол-1-карбонової кислоти (1,20 г, 44 %) у вигляді прозорої маслянистої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 264,33, знайдено 265,1 (M+1)⁺. Час утримування: 3,36 хвилини.

Стадія С: 3-(спіро[2.2]Пент-1-ілметокси)-1H-піразол



До трет-бутилового естеру 3-(спіро[2.2]пент-1-ілметокси)піразол-1-карбонової кислоти (1,2 г, 4,54 ммоль) додавали дихлорометан (30 мл) і трифлуорооцтову кислоту (3, 4 мл, 45 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували насухо в вакуумі. Залишок двічі переганяли азеотропною перегонкою з 1,2-дихлороетаном (15 мл) з отриманням неочищеного 3-(спіро[2.2] пент-1-ілметокси)-1H-піразолу (1,87 г, 51 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 164,09, знайдено 164,6 (M+1)⁺. Час утримування: 2,11 хвилини.

Стадія D: Метилловий естер 2-хлор-6-[3-(спіро[2.2]пент-1-ілметокси)піразол-1-іл]нікотинової кислоти



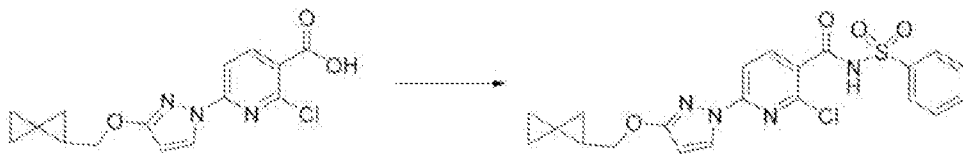
До неочищеного 3-(спіро[2.2] пент-1-ілметокси)-1H-піразолу (1,87 г, брали за 4,54 ммоль) додавали метил-2,6-дихлоронікотинат (935 мг, 4,54 ммоль), 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (102 мг, 0,91 ммоль), диметилформамід (8 мл) і карбонат калію (1,9 г, 13,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі, розбавляли діетиловим ефіром (75 мл) і промивали водою з малою кількістю сольового розчину (3×50 мл), і насиченим сольовим розчином (50 мл). Отриманий органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Неочищену реакційну суміш очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-15 % суміш гексанів: діетилового ефіру, з отриманням метилового естеру 2-хлор-6-[3-(спіро[2.2]пент-1-ілметокси)піразол-1-іл]нікотинової кислоти (1,02 г, 67 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 333,09, знайдено 333,9 (M+1)⁺. Час утримування: 3,85 хвилини.

Стадія E: 2-Хлор-6-[3-(спіро[2.2]пент-1-ілметокси)піразол-1-іл]нікотинава кислота



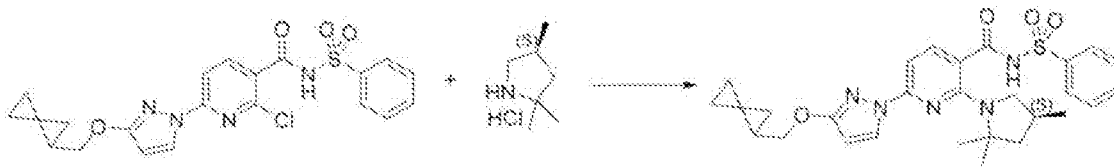
До метилового естеру 2-хлор-6-[3-(спіро[2.2]пент-1-ілметокси)піразол-1-іл]нікотинової кислоти (990 мг, 2,97 ммоль) додавали воду (6 мл), метанол (6 мл) і тетрагідрофуран (6 мл), потім гідроксид літію (285 мг, 11,88 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години і додавали 1М хлористоводневу кислоту (12 мл). Утворену тверду білу речовину фільтрували, промивали водою і гексаном з одержанням 2-хлор-6-[3-(спіро[2.2] пент-1-ілметокси) піразол-1-іл]нікотинової кислоти (927 мг, 98 %) у вигляді білої твердої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 319,07, знайдено 320,0 (M+1)⁺. Час утримування: 3,25 хвилини. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) ч.м.: 0,76-0,88 (м, 5 H), 1,11-1,13 (м, 1 H), 1,60-1,75 (м, 1H), 4,22 (дд, J=7,0, 3,3, Гц, 2H) 6,00 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,43 (д, J=8,5 Гц, 1H).

Стадія F: N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-(спіро[2.2]пентан-2-ілметокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



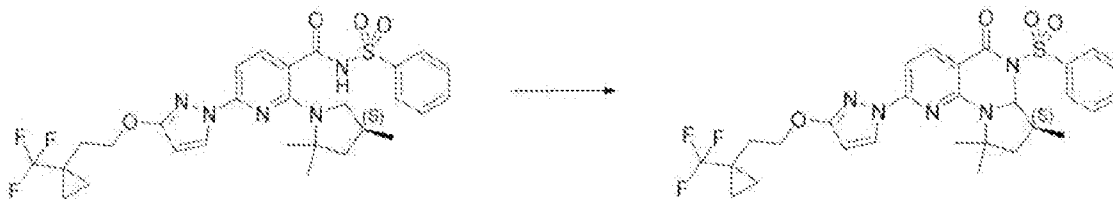
2-Хлор-6-[3-(спіро[2.2]пентан-2-ілметокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (50 мг, 0,16 ммоль) і карбонілдіімідазол (38 мг, 0,23 ммоль) змішували в ТГФ (1,5 мл) і перемішували протягом 2 годин. В цей час додавали бензенсульфонамід (25 мг, 0,16 ммоль), потім DBU (70 мкл, 0,47 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 2 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали 1М розчином лимонної кислоти, потім насиченим сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом натрію і випарювали з одержанням N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-(спіро[2.2]пентан-2-ілметокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (72 мг, 98 %). ІЕР-МС m/z розр. 458.08154. знайдено 459,2 (M+1)⁺; Час утримування: 0,75 хвилини.

Стадія G: N-(бензенсульфоніл)-6-[3-(спіро[2.2]пентан-2-ілметокси)піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксамід



N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-(спіро[2.2]пентан-2-ілметокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (72 мг, 0,16 ммоль). (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (63 мг, 0,42 ммоль) і карбонат калію (97 мг, 0,7 ммоль) змішували в ДМСО (1 мл) і нагрівали при 130 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (3 мл) і перемішували протягом 20 хвилин. Утворювалася тверда речовина, і водну рідину декантували. Тверду речовину розчиняли в етилацетаті і промивали 1М розчином лимонної кислоти, потім насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і випарювали. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(бензенсульфоніл)-6-[3-(спіро[2.2]пентан-2-ілметокси)піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміда (38 мг, 45 %). ІЕР-МС m/z розр. 535,22534, знайдено 536,1 (M+1)⁺; Час утримування: 2,22 хвилини.

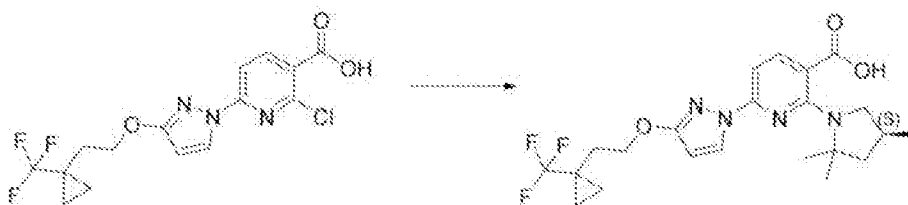
Синтетичний приклад 59: Синтез сполуки 61: (5S)-7-(бензенсульфоніл)-3,3,5-триметил-12-(3-{2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси}-1H-піразол-1-іл)-2,7,13-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9),10,12-тригн-8-ону



N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід (52 мг, 0,08789 ммоль), NaOAc (14 мг, 0,1707 ммоль), воду (16 мкл, 0,89 ммоль) і [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbpy)]PF₆ (5 мг, 0,004 ммоль) змішували в DMA (диметилацетамід) (0,9 мкл) і потім поміщали реакційну суміш під джерело освітлення, компактну люмінесцентну лампу (CFL) потужністю 23 Вт на 1,5 години. Реакційну суміш безпосередньо вводили в силікагелеву колонку без будь-якого виділення продукту. Неочищену суміш очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-100 % сумішшю етилацетату в гексанах, з отриманням (5S)-7-(бензенсульфоніл)-3,3,5-триметил-12-(3-{2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси}-1H-піразол-1-іл)-2,7,13-триазатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(9), 10,12-триєн-8-ону (10 мг, 19 %). ІЕР-МС m/z розр. 589,1971, знайдено 590,3 (M+1)⁺; час утримування: 2,51 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,81 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,73 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,66 (т, J=7,6 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,07 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,02 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,36 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,04 (дт, J=12,2, 5,7 Гц, 1H), 2,17 (дд, J=13,4, 7,3 Гц, 1H), 2,11 (м, 2H), 1,86 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,71 (с, 3H), 1,61 (с, 3H), 1,21 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,97 (м, 2H), 0,88 (м, 2H).

Синтетичний приклад 60: Синтез сполуки 62: (5S)-3,3,5-триметил-12-(3-{2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси}-1H-піразол-1-іл)-7-окса-2,13-діазатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1(13),9,11-триєн-8-ону

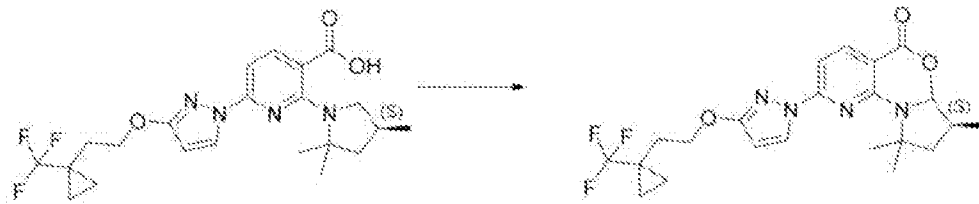
Стадія А: 6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбонова кислота



До суміші 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (1 г, 2,661 ммоль) і (4S)-2,2,4-триметилпіролідина (гідрохлоридної солі) (620 мг, 4,143 ммоль) в N-метилпіролідиноні (5 мл) і 1,2-діетоксиетані (1 мл) додавали карбонат калію (1,8 г, 13,02 ммоль). Суспензію нагрівали при 125° С протягом 68 годин. РХ/МС показала 40 % перетворення. Додавали додаткову кількість (4S)-2,2,4-триметилпіролідина (400 мг) і продовжували реакцію протягом 18 годин при 135 °С. Реакційну суспензію охолоджували до кімнатної температури і повільно додавали до швидко перемішуваного розчину HCl (2 мл 6M розчину, 12,00 ммоль) в льоду (утворення піни!) з отриманням коричневої суспензії. Суспензію екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Неочищений матеріал очищали хроматографією на діоксиді кремнію, використовуючи градієнт гексану/етилацетату. Продукт елювали при ~ 30 % етилацетату. 6-[3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбонова кислота (667,8 мг,

55 %), ІЕР-МС m/z розр. 452,20352, знайдено 453,0 (M+1)⁺; Час утримування: 1.87 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,68 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=32,9, 7,9 Гц, 1H), 6,29-6,01 (м, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,54 (с, 1H), 2,89 (с, 1H), 2,33 (с, 1H), 2,08 (с, 2H), 1,95 (с, 1H). 1.74-1.46 (м, 7H), 1.12-1,01 (м, 3H), 0.92 (д, J=29,3 Гц, 4H).

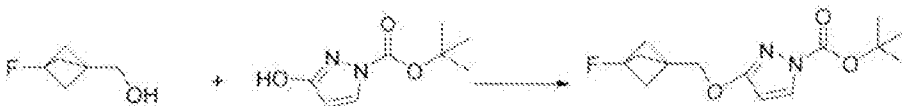
Стадія В: (5S)-3,3,5-триметил-12-(3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]-1H-піраіол-1-іл)-7-окса-2,13-діазатрицикло[7.4.0.02,6]тридека-1(13),9,11-триєн-8-он



6-[3-[2-[1-(Трифлуорометил)циклопропіл]етокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (50 мг, 0,1105 ммоль), воду (20 мкл, 1,110 ммоль), NaOAc (18 мг, 0,22 ммоль) і [Ir{dF(CF₃)ppy}₂(dtbpy)]PF₆ (4 мг, 0,003565 ммоль) розчиняли в DMA (0,9 мл) і потім поміщали реакційну суміш під джерело освітлення, компактну люмінесцентну лампу (CFL) потужністю 23 Вт на 1,5 години. Реакційну суміш безпосередньо вводили в силікагелеву колонку без будь-якого очищення. Неочищену суміш очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-100 % сумішшю етилацетату в гексанах, з отриманням (5S)-3,3,5-триметил-12-(3-[2-[1-(трифлуорометил)циклопропіл]етокси]-1H-піразол-1-іл)-7-окса-2,13-діазатрицикло[7.4.0.02,6]тридека-1(13),9,11-триєн-8-ону (30,8 мг, 62 %). ІЕР-МС m/z розр. 450.18787, знайдено 451,3 (M+1)⁺; Час утримування: 2,35 хвилини.

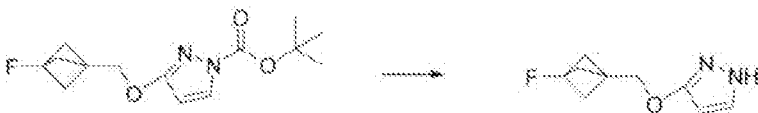
Синтетичний приклад 61: Синтез сполуки 63: N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[(3-флуор-1-біцикло [1.1.1]пентаніл)метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідин-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія А: трет-Бутил-3-[(3-флуор-1-біцикло[1.1.1]пентаніл)метокси]піразол-1-карбоксилат



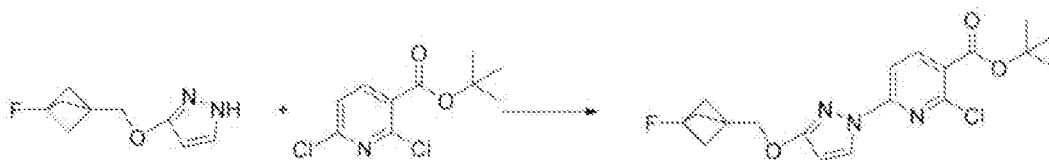
Розчин (3-флуор-1-біцикло[1.1.1]пентаніл)метанолу (0,27 г, 2,3 ммоль), трет-бутил-3-гідроксипіразол-1-карбоксилату (0,46 г, 2,5 ммоль) і трифенілфосфіну (0,67 г, 2,6 ммоль) в ТГФ (12 мл) охолоджували на льодяній бані і повільно додавали ізопропіл-N-ізопропоксикарбонілімінокарбамат (0,50 мл, 2,6 ммоль). Реакційну суміш залишали повільно нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом трьох днів. Суміш розбавляли етилацетатом, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію і випарювали під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-40 % суміш етилацетату в гексанах, з отриманням трет-бутил-3-[(3-флуор-1-біцикло [1.1.1] пентаніл)метокси]піразол-1-карбоксилату (0,43 г, 66 %). ІЕР-МС m/z розр. 282,13797, знайдено 283,3 (M+1)⁺; Час утримування: 0,65 хвилини.

Стадія В: 3-[(3-Флуор-1-біцикло[1.1.1]пентаніл)метокси]-1H-піразол



Розчин трет-бутил-3-[(3-флуор-1-біцикло [1.1.1] пентаніл)метокси]піразол-1-карбоксилату (0,43 г, 1,523 ммоль) і трифлуорооцтової кислоти (587 мкл, 7,62 ммоль) в дихлорометані (4 мл) перемішували протягом 5 годин. Летючі речовини видаляли під вакуумом, а залишок підлужували насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію і випарювали з отриманням 3-[(3-флуор-1-біцикло[1.1.1]пентанов)метокси]-1H-піразолу (0,28 г, 100 %). ІЕР-МС m/z розр. 182,08554, знайдено 183,1 (M+1)⁺; Час утримування: 0,39 хвилини.

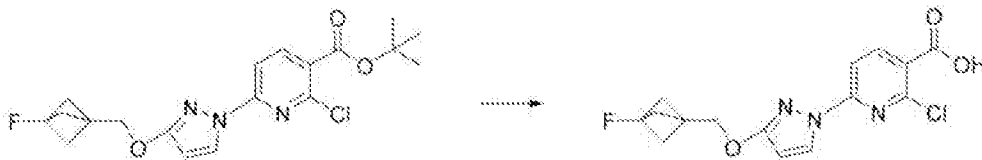
Стадія С: трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[(3-флуор-1-біцикло[1.1.1]пентаніл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилат



Суміш 3-[(3-флуор-1-біцикло[1.1.1]пентаніл)метокси]-1H-піразолу (0,28 г, 1,5 ммоль), трет-бутил-2,6-дихлоропіридин-3-карбоксилату (0,38 г, 1,5 ммоль), карбонату калію (0,26 г, 1,9 ммоль) і 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану (34 мг, 0,30 ммоль) в ДМСО (7,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом

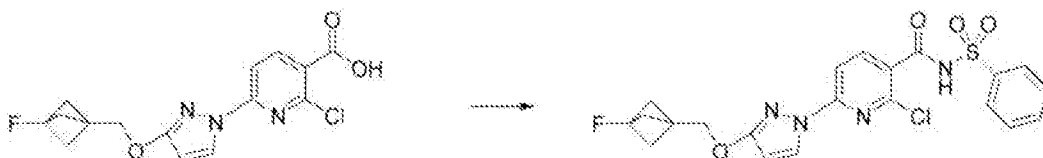
16 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином і водою, сушили над сульфатом натрію і випарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-5 % суміш метанолу в дихлорометані, з отриманням трет-бутил-2-хлор-6-[3-[(3-флуор-1-біцикло[1.1.1]пентаніл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилату (0,50 г, 85 %). ІЕР-МС m/z розр. 393,12555, знайдено 394,2 ($M+1$)⁺; Час утримування: 0,86 хвилини.

Стадія D: 2-Хлор-6-[3-[(3-флуор-1-біцикло[1.1.1] пентаніл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота



Розчин трет-бутил-2-хлор-6-[3-[(3-флуор-1-біцикло[1.1.1]пентаніл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксилату (0,50 г, 1,270 ммоль) і трифлуорооцтової кислоти (978 мкл, 12,7 ммоль) в дихлорометані (6 мл) перемішували протягом 15 годин. Розчинник випарювали і розчиняли залишок в ацетонітрилі. Розчинник випарювали з отриманням 2-хлор-6-[3-[(3-флуор-1-біцикло[1.1.1]пентаніл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (0,43 г, 100 %). ІЕР-МС m/z розр. 337,06296, знайдено 338,1 ($M+1$)⁺; Час утримування: 0,63 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,43 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,39 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,00 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 2,13 (д, J=2,6 Гц, 6H).

Стадія E: N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[(3-флуор-1-біцикло[1.1.1]пентаніл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



2-Хлор-6-[3-[(3-флуор-1-біцикло[1.1.1]пентаніл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (100 мг, 0,3 ммоль) і карбонілдіімідазол (58 мг, 0,36 ммоль) змішували в ТГФ (1,5 мл) і перемішували протягом 2 годин. В цей час додавали бензенсульфонамід (61 мг, 0,39 ммоль), потім DBU (54 мкл, 0,36 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали 1 М розчином лимонної кислоти, потім насиченим сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом натрію і випарювали з одержанням N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[(3-флуор-1-біцикло[1.1.1]пентаніл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (190 мг, 135 %). ІЕР-МС m/z розр. 476,07214, знайдено 477,2 ($M+1$)⁺; Час утримування: 0,69 хвилини.

Стадія F: N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-[(3-флуор-1-біцикло (1.1.1) пентаніл)метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[(3-флуор-1-біцикло[1.1.1]пентаніл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (140 мг, 0,29 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (131 мг, 0,88 ммоль) і карбонат калію (243 мг, 1,76 ммоль) змішували в ДМСО (1,5 мл) і нагрівали при 130 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували і очищали за допомогою РХ/МС, використовуючи градієнт 30-99 % ацетонітрилу і 5мМ водн. HCl, з отриманням N-(бензенсульфоніл)-6-[3-[(3-флуор-1-біцикло[1.1.1] пентаніл)метокси]піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (89 мг, 54 %). ІЕР-МС m/z розр. 553,2159, знайдено 554,4 ($M+1$)⁺; Час утримування: 2,16 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,05-7,95 (м, 2H), 7,81 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,70-7,61 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,14 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,31-2,22 (м, 1H), 2,15-2,08 (м, 7H), 1,82 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,52 (д, J=9,2 Гц, 6H), 1,36 (т, J=12,1 Гц, 1H), 0,64 (д, J=6,2 Гц, 3H).

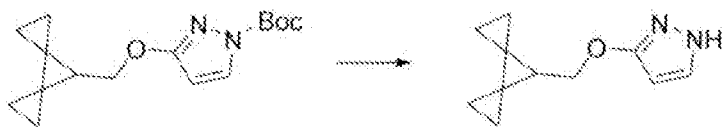
Синтетичний приклад 62: Синтез сполуки 64: N-(бензенсульфоніл)-6-[3-(диспіро[2.0.2.1]гептан-7-ілметокси)піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід

Стадія A: трет-Бутил-3-(диспіро[2.0.2.1]гептан-7-іл метокси)-1H-піразол-1-карбоксилат



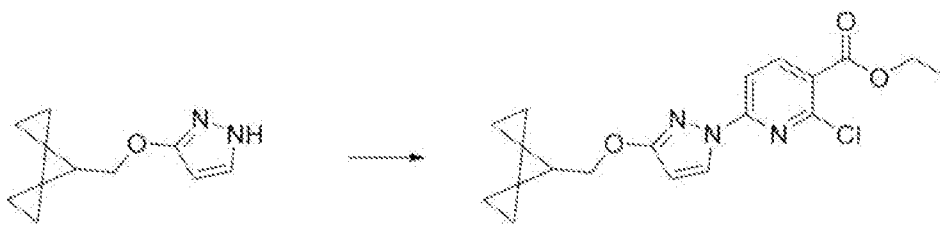
Розчин диспіро[2.0.2.1]гептан-7-ілметанолу (1,36 г, 11,0 ммоль) (Meijere, et al., Eur. J. Org. Chem. 2002 485-492), трет-бутил-3-гідроксипіразол-1-карбоксилату (2,3 г, 12 ммоль) і трифенілфосфіну (3,2 г, 12 ммоль) в ТГФ (28 мл) охолоджували на льодяній бані і повільно додавали діізопропілазодикарбоксилат (DIAD) (2,4 мл, 12 ммоль). Охолоджуючу баню прибирали і реакційну суміш перемішували протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію і випарювали під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-20 % сумішшю етилацетату в гексанах, з отриманням трет-бутил-3-(диспіро[2.0.2.1]гептан-7-іл метокси)-1Н-піразол-1-карбоксилату (1,57 г, вихід 49 %) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 290,16306, знайдено 291,3 ($M+1$)⁺; Час утримування: 0,76 хвилини.

Стадія В: 3-(Диспіро[2.0.2.1]гептан-7-ілметокси)-1Н-піразол



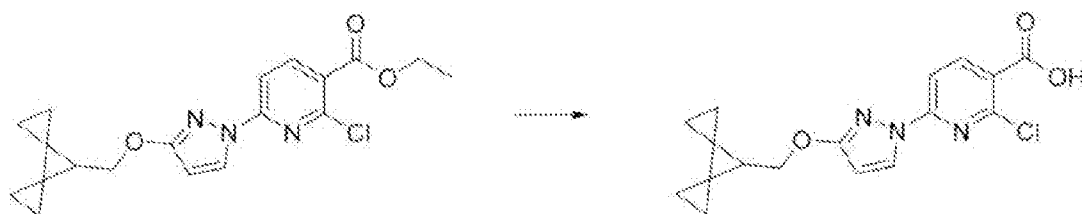
Розчин трет-бутил-3-(диспіро[2.0.2.1]гептан-7-ілметокси)-1Н-піразол-1-карбоксилату (1,57 г, 5,41 ммоль) і трифлуорооцтової кислоти (2,2 мл, 29 ммоль) в дихлорометані (20 мл) перемішували протягом трьох годин. Летючі речовини видаляли під вакуумом, а залишок підлужували насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію і випарювали з одержанням 3-(диспіро[2.0.2.1]гептан-7-ілметокси)-1Н-піразолу (0,94 г, вихід 91 %) у вигляді блідо-жовтої маслянистої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 190,11061, знайдено 191,1 ($M+1$)⁺; Час утримування: 0,52 хвилини.

Стадія С: Етил-2-хлор-6-(3-(диспіро[2.0.2.1]гептан-7-ілметокси)-1Н-піразол-1-іл)піридин-3-нікотинат



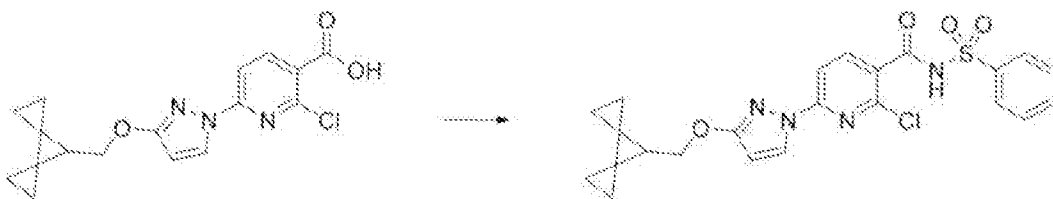
Суміш 3-(диспіро[2.0.2.1]гептан-7-ілметокси)-1Н-піразолу (0,94 г, 4,9 ммоль), етил-2,6-дихлоропіридин-3-карбоксилату (1,15 г, 5,23 ммоль), карбонату калію (0,83 г, 6,0 ммоль) і 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану (0,12 г, 1,1 ммоль) в ДМСО (16 мл) перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином і водою, сушили над сульфатом натрію і випарювали під вакуумом. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи 0-20 % сумішшю етилацетату в гексанах, з отриманням етил-2-хлор-6-(3-(диспіро[2.0.2.1]гептан-7-ілметокси)-1Н-піразол-1-іл)нікотинату (1,39 г, вихід 75 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 373,11932, знайдено 374,2 ($M+1$)⁺; Час утримування: 0,87 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,36 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,27 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,96 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,41 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,30 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,94 (т, J=7,0 Гц, 1H), 1,42 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,02-0,89 (м, 4H), 0,75-0,65 (м, 2H), 0,65-0,53 (м, 2H)

Стадія D: 2-Хлор-6-[3-(диспіро[2.0.2.1]гептан-7-ілметокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбонова кислота



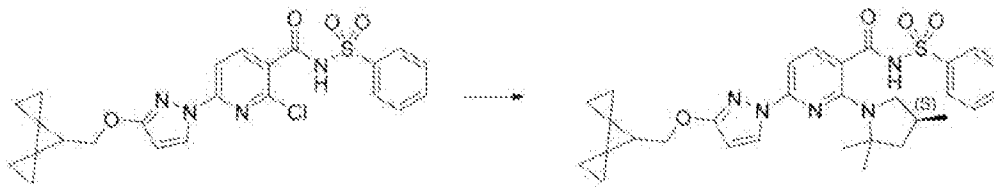
Розчин етил-2-хлор-6-(3-(диспіро[2.0.2.1]гептан-7-ілметокси)-1Н-піразол-1-іл)нікотинату (1,39 г, 3,72 ммоль) і гідроксиду натрію (7,5 мл 1 М розчину, 7,5 ммоль) в ТГФ (6 мл) і етанолі (3 мл) перемішували протягом 90 хвилин. Летючі речовини видаляли під вакуумом і додавали воду. Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані і повільно додавали хлористоводневу кислоту (7,5 мл 1 М розчину, 7,5 ммоль). Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали з одержанням 2-хлор-6-[3-(диспіро[2.0.2.1]гептан-7-ілметокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (1,16г, вихід 82 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 345,088, знайдено 346,1 ($M+1$)⁺; Час утримування: 0,73 хвилини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,41 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,27 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,93 (т, J=7,0 Гц, 1H), 0,97-0,79 (м, 4H), 0,76-0,66 (м, 2H), 0,65-0,56 (м, 2H)

Стадія Е: N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-(диспіро[2.0.2.1]гептан-7-ілметокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



Розчин 2-хлор-6-[3-(диспіро[2.0.2.1]гептан-7-ілметокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбонової кислоти (0,10 г, 0,29 ммоль) і карбонілдіімідазолу (0,06 г, 0,4 ммоль) в ТГФ (1,4 мл) перемішували протягом 45 хвилин і додавали бензенсульфонамід (55 мг, 0,35 ммоль) і 1,8-діазабіцикло(5.4.0)ундец-7-ен (DBU) (130 мкл, 0,87 ммоль). Через 15 годин реакційну суміш розбавляли 1 М водним розчином лимонної кислоти і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали з отриманням неочищеного N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-(диспіро[2.0.2.1]гептан-7-ілметокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (0,16 г), який в такому вигляді використовували в наступній стадії. ІЕР-МС m/z розр. 484,0972, знайдено 485,2 (M+1)⁺; Час утримування: 0,81 хвилини.

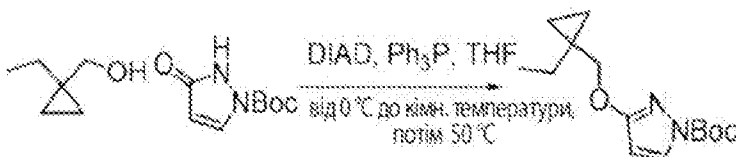
Стадія F: N-(Бензенсульфоніл)-6-[3-(диспіро[2.0.2.1]гептан-7-ілметокси)піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



Суміш N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-(диспіро[2.0.2.1]гептан-7-ілметокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (0,14 г, 0,29 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідина гідрохлориду (0,14 г, 0,94 ммоль) і карбонату калію (0,24 г, 1,7 ммоль) в NMP (1,3 мл) перемішували при 130 °C протягом 15 годин. Реакційну суміш фільтрували і очищали методом обернено-фазової ВЕРХ-МС, використовуючи подвійне хроматографування з градієнтом 30-99 % ацетонітрилу в 5мМ водному розчині HCl. Отримували N-(бензенсульфоніл)-6-[3-(диспіро[2.0.2.1]гептан-7-ілметокси)піразол-1-іл]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід (65 мг, вихід 40 %). ІЕР-МС m/z розр. 561,24097, знайдено 562,3 (M+1)⁺; Час утримування: 2,35 хвилини.

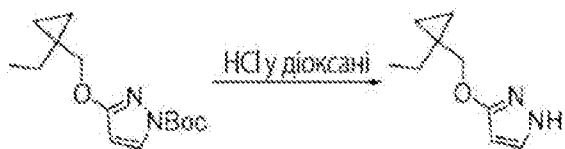
Синтетичний приклад 63: Синтез сполуки 65: N-(бензенсульфоніл)-6-[3-(гідроксипіразол-1-ил)-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду

Стадія A: трет-Бутил-3-((1-етилциклопропіл)метокси)-1H-піразол-1-карбоксилат



До розчину (1-етилциклопропіл)метанолу (1,68 г, 16,73 ммоль), трет-бутил-2,3-дигідро-3-окспіразол-1-карбоксилату (2,80 г, 15,21 ммоль) і трифенілфосфіну (4,39 г, 16,73 ммоль) в тетрагідрофурані (40 мл) при 0 °C по краплях додавали діізопропілазодикарбоксилат (3,38 г, 16,73 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, потім нагрівали при 50 °C протягом 21 години. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури і додавали етилацетат (500 мл). Органічний шар промивали 0,3М водним розчином гідроксиду натрію (100 мл), насиченим сольовим розчином (2x50 мл) і сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтний метод від 0 до 80 % гексанів у дихлорометані, з отриманням трет-бутил-3-((1-етилциклопропіл)метокси)-1H-піразол-1-карбоксилату (1,73 г, 43 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 266,2, знайдено 267,3 (M+1)⁺. Час утримування: 3,47 хвилини. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ (ч.м.): 7,82 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,88 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 1,60 (с, 9H), 1,48 (к, J=7,5 Гц, 2H), 0,94 (т, J=7,5 Гц, 3H), 0,49 (м, 2H), 0,42 (м, 2H).

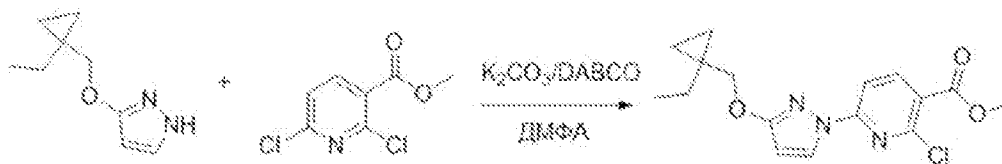
Стадія B: 3-((1-Етилциклопропіл)метокси)-1H-піразол



Розчин 4 М хлороводню в 1,4-діоксані (65 мл) додавали до трет-бутил-3-((1-етилциклопропіл)метокси)-1H-

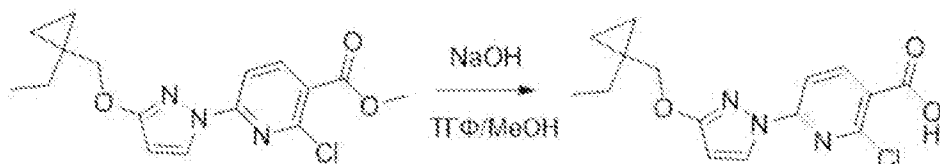
піразол-1-карбоксилату (1,73 г, 6,49 ммоль) і перемішували реакційний розчин при кімнатній температурі протягом 16 годин, і концентрували насухо з отриманням неочищеного 3-((1-етилциклопропіл)метокси)-1H-піразолу у вигляді маслянистої речовини, яку безпосередньо використовували в наступній стадії. ІЕР-МС m/z розр. 166.1. знайдено 167,3 (M+1)⁺. Час утримування: 0,60 хвилини.

Стадія С: Метил-2-хлор-6-(3-((1-етилциклопропіл)метокси)-1H-піразол-1-іл)нікотинат



3-((1-Етилциклопропіл)метокси)-1H-піразол (6,49 ммоль) і метил-2,6-дихлоронікотинат (1,81 г, 8 ммоль) додавали в диметилформамід (20 мл). У реакційну суміш додавали карбонат калію (2,8 г, 20 ммоль) і 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (0,167 г, 1,5 ммоль) і залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (60 мл) і екстрагували діетиловим ефіром (3×60 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію і випарювали при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнтний метод від 0 до 100 % гексанів в дихлорометані, з отриманням метил-2-хлор-6-(3-((1-етилциклопропіл)метокси)-1H-піразол-1-іл)нікотинату (1,7 г, 77 %) у вигляді білої твердої речовини. ІЕР-МС m/z розр. 335,10, знайдено 336,5 (M+1)⁺. Час утримування: 4,29 хвилини. ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО) δ (ч.м.): 8,43 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,41 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J= 8,4 Гц, 1 H), 6,23 (д, J=2,8 Гц, 1 H), 4,08 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,44 (к, J=7,4 Гц, 2H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,53 (м, 2H), 0,42 (м, 2H).

Стадія D: 2-Хлор-6-(3-((1-етилциклопропіл)метокси)-1H-піразол-1-іл)нікотинова кислота



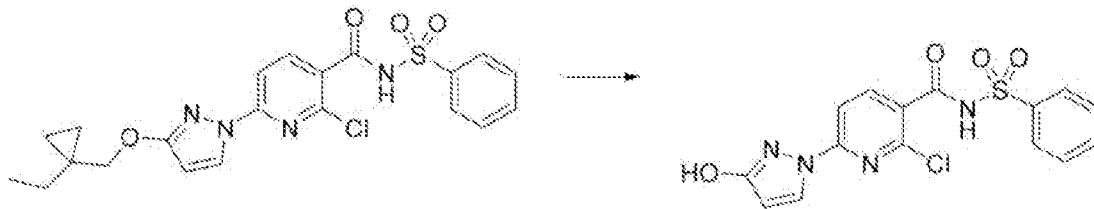
Метил-2-хлор-6-(3-((1-етилциклопропіл)метокси)-1H-піразол-1-іл)нікотинат (1,7 г, 50 ммоль) додавали в охолоджену на льоду круглодонну колбу з тетрагідрофураном (5 мл) і метанолом (5 мл). Повільно додавали гідроксид натрію (0,4 г, 10 ммоль) у воді (5 мл) і перемішували реакційний розчин при кімнатній температурі протягом 5 годин. Отриману реакційну суміш концентрували при зниженому тиску для видалення тетрагідрофурану і підкислюють 1 н. водним розчином хлороводню до pH=1 на льодяній бані. Утворену білу тверду речовину відфільтровують з отриманням 2-хлор-6-(3-((1-етилциклопропіл)метокси)-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти (1,54 г, 95,0 %). ІЕР-МС m/z розр. 321,09, знайдено 322,2 (M+1)⁺, Час утримування: 3,59 хвилини, ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО) δ (ч.м.): 8,43 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,42 (д, J= 8,4 Гц, 1 H), 7,72 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 6,24 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 1,45 (к, J=7,4 Гц, 2H), 0,92 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,54 (м, 2H), 0,44 (м, 2H).

Стадія E: N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-((1-етилциклопропіл)метокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід



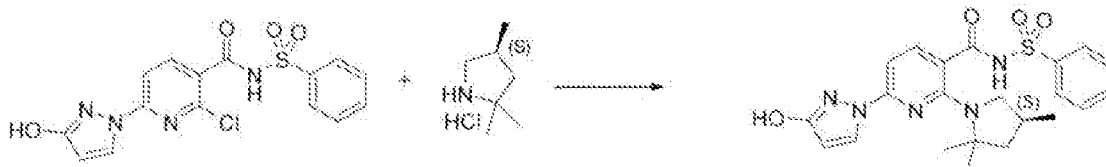
2-Хлор-6-[3-((1-етилциклопропіл)метокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (157 мг, 0,4879 ммоль) і карбонілдіімідазол (100 мг, 0,6167 ммоль) змішували в ТГФ (2 мл) і перемішували протягом 2 годин. В цей час додавали бензенсульфонамід (77 мг, 0,4899 ммоль), потім DBU (243 мкл, 1,625 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали 1М розчином лимонної кислоти, потім насиченим сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом натрію і випарювали з одержанням неочищеного N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-((1-етилциклопропіл)метокси)піразол-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (224 мг, 100 %). ІЕР-МС m/z розр. 460,0972, знайдено 461.1 (M+1)⁺; Час утримування: 0,75 хвилини.

Стадія F: N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-(3-гідроксипіразол-1-іл)піридин-3-карбоксамід



N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-[3-[(1-етилциклопропіл)метокси]піразол-1-іл]піридин-3-карбоксамід (224 мг, 100 %) розчиняли в дихлорометані (2 мл) з ТФК (1 мл, 12.98 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 4 годин. Реакційну суміш випарювали досуха з одержанням N-(бензенсульфоніл)-2-хлор-6-(3-гідроксипіразол-1-іл)піридин-3-карбоксаміду (136 мг, 74 %). ІЕР-МС m/z розр. 378,01895, знайдено 379,1 ($M+1$)⁺; Час утримування: 0,54 хвилини.

Стадія G: N-(бензенсульфоніл)-6-(3-гідроксипіразол-1-іл)-2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксамід



N-(Бензенсульфоніл)-2-хлор-6-(3-гідроксипіразол-1-іл)піридин-3-карбоксамід (100 мг, 0,26 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпіролідін (гідрохлоридну сіль) (110 мг, 0,76 ммоль) і карбонат калію (180 мг, 1,3 ммоль) змішували в ДМСО (0,5 мл) і нагрівали при 130 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (3 мл) і перемішували протягом 20 хвилин. Утворювалася тверда речовина, і водну рідину декантували. Тверду речовину розчиняли в етилацетаті і промивали 1M розчином лимонної кислоти, потім насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і випарювали. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % сумішшю метанолу в дихлорометані, з отриманням N-(бензенсульфоніл)-6-(3-гідроксипіразол-1-іл) 2-[(4S)-2,2,4-триметилпіролідін-1-іл]піридин-3-карбоксаміду (4,6 мг, 4 %). ІЕР-МС m/z розр. 455,16272, знайдено 456,3 ($M+1$)⁺; Час утримування: 1,50 хвилини.

Приклад 5: Аналізи і дані

5A. Аналізи для виявлення та вимірювання властивостей сполук-модуляторів F508del-CFTR

Оптичні методи дослідження модуляторів F508del-CFTR і використанням мембранного потенціалу

У даному аналізі використовують флуоресцентні потенціал-чутливі барвники для вимірювання змін мембранного потенціалу за допомогою флуоресцентного планшет-рідера (наприклад, FLIPR III, Molecular Devices, Inc.) як зчитуваного збільшення параметра функціональної F508del в клітинах NIH 3T3. Рушійною силою для відповідної реакції є утворення градієнта хлорид-іонів в поєднанні з активацією каналу і одночасно з обробкою сполукою за допомогою однієї стадії додавання рідини після попереднього фарбування клітин потенціал-чутливим барвником.

5A-A1. Ідентифікація модуляторів F508del-CFTR

Для ідентифікації модуляторів F508del розробляли флуоресцентний аналіз в форматі високопродуктивного скринінгу (HTS). В даному аналізі HTS використовували флуоресцентні потенціал-чутливі барвники для вимірювання змін мембранного потенціалу на FLIPR III як заходу збільшення пропускання (провідності) клітин NIH 3T3 з F508del. Рушійною силою для відповідної реакції являється утворення градієнту хлорид-іонів в поєднанні з активацією каналу і одночасно з обробкою сполукою за допомогою однієї стадії додавання рідини після попереднього фарбування клітин потенціал-чутливим барвником. Дані для Сполук 1-65, отримані із застосуванням способу, описаного в даному документі, узагальнені нижче в Таблиці 6. Наприклад, в описаному способі Сполука 1 демонструвала EC_{50} менше ніж 3 мкМ і % Ефективність >100 % у порівнянні з Сполукою II.

Розчини

Розчин для бані № 1: (в мМ) NaCl 160, KCl 4,5, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1. HEPES 10, pH 7.4 з NaOH, глюкоза 10.

Розчин для бані за відсутності хлоридів: Хлоридні солі у розчині для бані # 1 (описаному вище) замінені глюконатними солями.

Клітинна культура

Для оптичних вимірювань мембранного потенціалу використовували мишачі фібробласти NIH3T3, що стабільно експресують F508del. Клітини витримували при 37 °C в 5 % CO₂ при вологості 90 % в середовищі Ігла, модифікованому за способом Дульбекко, з додаванням 2 мМ глутаміну, 10 % ембріональної бичачої сироватки, 1 X NEAA, β-ME, 1 X пеніциліну / стрептавідину і 25 мМ HEPES в культуральних колбах по 175 см². Для всіх оптичних аналізів клітини висівали з густиною 12000 клітин на лунку в 384-ямкові планшети, покриті матрігелем. і вирощували протягом 1X-24 годин при 37 °C для проведення аналізу потенціючого агента. Для поправочних аналізів клітини вирощували при 37 °C з додаванням і без додавання сполук протягом 18-24 годин.

Електрофізіологічні аналізи для визначення властивостей сполук до F508del модуляції.

Аналіз в камері Уссінга

Експерименти в камері Уссінга проводили на поляризованих епітеліальних клітинах дихальних шляхів, експресуючих F508del, для додаткових характеристик модуляторів F508del, ідентифікованих в оптичних системах. Епітелій дихальних шляхів, неуразений муковісцидозом (Non-CF) та вражений муковісцидозом (CF),

виділяли з бронхіальних тканин, вирощених так, як описано раніше (Galiotta, LJV, Lantero, S... Gazzolo, A., Sacco, O., Romano, L., Rossi, GA, & Zegarra-Moran. O. (1998) *In Vitro Cell. Dev. Biol.* 34. 478-481), і поміщали на фільтри Costar® Snapwell™, попередньо покриті NIH3T3 кондиціонованим середовищем. Через чотири дні апікальне середовище видаляли і перед подальшим використанням вирощували клітини на межі поділу повітря і рідини протягом >14 днів до використання. У результаті отримують моношар повністю диференційованих циліндричних клітин, які були вкриті віями, які характерні для епітелію дихальних шляхів. Клітини Non-CF HBE брали у людей, що не палили і не мали ніяких відомих захворювань легенів. Клітини CF-HBE брали у пацієнтів, гомозиготних за F508del або сполук гетерозиготних за F508del з іншою мутацією, викликаючи захворювання, в іншому алелі.

HBE, вирощений на вставках культури клітин Costar® Snapwell™, встановлювали в камері Уссінга (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA) і трансепітеліальну резистентність і струм короткого замикання в присутності базолатерального до апікального Cl^- градієнта (I_{sc}) вимірювали за допомогою системи затискної напруги (Department of Bioengineering, University of Iowa, IA) відділ біоінженерії. Університет Айови, IA). Якщо коротко, то HBE були досліджені відповідно до умов запису напруги затискача ($V_{hold}=0$ мВ) при 37 °С. Базолатеральний розчин містив (в мМ) 145 NaCl, 0,83 K_2HPO_4 , 3,3 KH_2PO_4 , 1,2 MgCl_2 , 1,2 CaCl_2 , 10 глюкози, 10 HEPES (pH доводили до 7,35 за допомогою NaOH), і апікальний розчин містив (в мМ) 145 глюконата Na, 1,2 MgCl_2 , 1,2 CaCl_2 , 10 глюкози, 10 HEPES (pH доводили до 7,35 за допомогою NaOH).

5A-A2. Ідентифікація модуляторів F508del-CFTR

У стандартній методиці використовували градієнт концентрації Cl^- від базолатеральної мембрани до апікальної мембрани. Для налаштування такого градієнта використовували нормальний розчин Рінгера на базолатеральній мембрані, а на апікальній мембрані замінювали NaCl на еквімолярну кількість глюконату натрію (титрували до pH 7.4 за допомогою NaOH) з отриманням великого градієнта концентрації Cl^- через епітелій.

Модулятори додавали або з базолатерального боку за 18-24 години до проведення аналізу, або з апікального боку під час аналізу. Під час аналізу з апікального боку додавали форсколін (10 мкМ) для стимуляції CFTR-опосередкованого перенесення Cl^- .

Реєстрація значень методом петч-кламп

Загальний струм Cl^- в клітинах F508del-NIH3T3 контролювали за допомогою реєструючої системи з перфорованою мембраною, описаною раніше (Rae, J., Cooper, K., Gates, P., & Watsky, M. (1991) *J. Neurosci. Methods* 37, 15-26)... Запис даних з фіксацією потенціалу проводили при 22 °С, використовуючи петч-кламп підсилювач Axopatch 200B (Axon Instruments Inc... Foster City, CA). Розчин в піпетці містив (в мМ) 150 N-метил-О-глюкамін (NMDG) -Cl, 2 MgCl_2 , 2 CaCl_2 , 10 EGTA, 10 HEPES і 240 мкг/мл амфотерицину-В (pH доводили до 7,35 за допомогою HCl). Позаклітинне середовище містило (в мМ) 150 NMDG-Cl, 2 MgCl_2 , 2 CaCl_2 , 10 HEPES (pH доводили до 7,35 за допомогою HCl). Генерацію імпульсів, збір і аналіз даних проводили за допомогою ПК, оснащеного інтерфейсом Digidata 1320 A/D в комбінації з Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). Для активації F508del в ванну додавали 10 мкМ форсколіна і 20 мкМ геністеїна і зчитували взаємозв'язок струму і напруги кожні 30 секунд...

5A-A3. Ідентифікація модуляторів F508del-CFTR

Здатність модуляторів F508del-CFTR збільшувати макроскопічний струм Cl^- F508del ($I_{F508del}$) в клітинах NIH3T3, стабільно експресуючих F508del, також вивчали за допомогою технології зчитування з перфорованою мембраною. Модулятори, ідентифіковані на підставі оптичних аналізів, викликали дозозалежне збільшення $I_{F508del}$ з такою ж дієвістю та ефективністю, як спостерігали в оптичних аналізах.

Клітинна культура

Для зчитування цілісних клітин використовували мишачі фібробласти NIH3T3, що стабільно експресують F508del. Клітини витримували при 37 °С в атмосфері з 5 % CO_2 і вологості 90 % в середовищі Ігла, модифікованому за способом Дульбекко, з додаванням 2 мМ глутаміну, 10 % ембріональної бичачої сироватки, 1 X NEAA, β -МЕ, 1 X пеніциліну/стрептавідину і 25 мМ HEPES в культуральних колбах об'ємом 175 см². Для зчитування цілісних клітин висівали 2500-5000 клітин на скляні покривні скла, покриті полі-L-лізином, і вирощували протягом 18-24 годин в присутності або за відсутності модуляторів при 37 °С.

Запис даних для одного каналу

Гейтинг-активність F508del-CFTR, експресованого в клітинах NIH3T3, після обробки модулятором спостерігали за допомогою запису даних на вирізаному і вивернутому назовні клапті мембрани, як описано раніше (Dalemans, W., Barbry, P., Champigny, G., Jallat, S., Dott, K., Dreyer, D., Crystal, RG, Pavirani, A., Lecocq, JP., Lazdunski, M. (1991) *Nature* 354, 526-528), використовуючи петч-кламп підсилювач Axopatch 200B (Axon Instruments Inc.). Піпетка містила (в мМ): 150 NMDG, 150 аспарагінової кислоти, 5 CaCl_2 , 2 MgCl_2 і 10 HEPES (pH доводили до 7,35 за допомогою основи Tris). Ванна містила (в мМ): 150 NMDG-Cl, 2 MgCl_2 , 5 EGTA, 10 TES і 14 Tris основ (pH доводили до 7,35 за допомогою HCl). Після висічення зразки дикого типу і F508del активували за допомогою додавання імМ Mg-АТФ, 75 нМ каталітичної субодиниці цАМФ-залежної протеїнкінази (PKA; Promega Corp., Madison, WI) і 10 мМ NaF для пригнічення протеїнфосфатаз, які перешкоджають круговому руху струму. Потенціал піпетки підтримували при 80 мВ. Активність каналу аналізували на підставі клаптів мембрани, що містять <2 активних каналів. Максимальна кількість каналів, що одночасно відкриваються, визначає кількість активних каналів в ході експерименту. Для визначення амплітуди струму в одному каналі, дані, записані протягом 120 секунд вимірювання активності F508del, фільтрували "офлайн" при 100 Гц і потім використовували для побудови гістограм амплітуди у всіх точках, які апроксимували до мультігаусових функцій, використовуючи програмне забезпечення Bio-Patch Analysis software (Bio-Logic Cотр. France). Загальний мікроскопічний ток і ймовірність відкриття (P_o) визначали за активністю каналу за 120 секунд. P_o визначали за допомогою програмного забезпечення Bio-Patch або по співвідношенню $P_o=I/i(N)$, де I = середній струм, i = амплітуда струму в одному каналі, і N = кількість активних каналів в клапті.

Клітинна культура

Для зчитування петч-кламп вирізаної мембрани використовували мишачі фібробласти NIH3T3, що стабільно

експресують F508del. Клітини витримували при 37 °C в атмосфері з 5 % CO₂ і вологості 90 % в середовищі Ігла, модифікованому за способом Дульбекко, з додаванням 2 мМ глутаміну, 10 % ембріональної бичачої сироватки, 1 X NEAA, β-ME, 1 X пеніциліну/стрептавідину і 25 мМ HEPES в культуральних колбах об'ємом 175 см². Для зчитування даних одного каналу висівали 2500-5000 клітин на скляні покривні скла, покриті полі-L-лізином, і вирощували протягом 18-24 годин в присутності або за відсутності модуляторів при 37 °C.

5B. Хроматографічне визначення альбуміну сироватки людини (HSA)

Аналіз

Хроматографічне визначення альбуміну сироватки людини (HSA) проводили на системі HPERX-MS, використовуючи колонку ChiralPak® HSA (номер виробу:

58469AST) виробництва компанії Sigma Aldrich. Рухома фаза А складалася з 50 мМ буфера з ацетату амонію в воді, доведеного до pH=7,4, і рухома фаза В представляла собою 2-пропанол. Колонкове відділення підтримували при постійній температурі 30 °C. Визначення часу утримування на колонці HAS проводили за допомогою введення 3 мл 0,5 мМ розчину сполуки (в ДМСО), використовуючи лінійний градієнт від 0 % до 30 % В за 2,5 хвилини, потім витримування при 30 % В протягом 2 хвилин, і остаточну стадію врівноваження від 30 % до 0 % В за 1,5 хвилини, і загальний час запису хроматограми становив 6 хвилин. Швидкість потоку по всьому градієнту зберігали постійною і встановлювали на 1,8 мл/хв. Час утримування сполуки на колонці HSA перераховували в значення% HSA відповідно до опублікованої раніше методики (Valko, et. al, 2003), що визначає кореляцію часу утримування на колонці зі стандартними значеннями зв'язування білка плазми (PPB), отриманими в експериментах діалізу. HSA дані для деяких сполук узагальнені нижче в Таблиці 8.

Valko, K., Nunhuck, S., Bevan, C. Abraham, M. H., Reynolds, D. P. Fast Gradient HPLC Method 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. Протокол експерименту для IV і РО ДОС досліджень ФК у щурів

Досліджувану сполуку вводили самцям щурів Sprague-Dawley у вигляді одноразової номінальної внутрішньовенної дози 3,0 мг/кг в формі розчину в 10 % NMP, 10 % солютола, 15 % EtOH, 35 % ПЕГ400 і 30 % D5W. Досліджувану сполуку вводили самцям щурів Sprague-Dawley у вигляді одноразової номінальної пероральної дози 3 мг/кг у формі розчину в 5 % NMP, 30 % ПЕГ400, 10 % TPGS, 5 % PVP-K30 в обсязі дози 5 мл/кг. Аналізи плазми і препаратів доз проводили за допомогою PX/MS/MS.

Профілі залежності від часу концентрації в плазмі досліджуваної сполуки у щурів Sprague-Dawley при запланованому (номінальному) часу відбору проб аналізували некомпенсальними фармакокінетичними методами з використанням функції PK у програмному забезпеченні Watson LIMS, версія 7.4.2 (Thermo Scientific Inc, Waltham, MA). Значення AUC розраховували за допомогою лінійного правила трапеції.

5D. Протокол експерименту для аналізу PXR

Схильність до PXR- опосередкованої індукції CYP3A4 оцінюють з використанням лінії клітин DPX-2 in vitro. Вказану лінію клітин, яка була ліцензована компанією Puracur Inc., отримували з клітин HepG2 і стабільно трансфікували генами, що кодують людський PXR, а також модифікованим репортером люциферази, пов'язаним з промоторною областю CYP3A4 і спорідненими дистальними і проксимальними енансерами.

Аналіз проводили в 384-лунковому форматі, і кожен досліджуваний продукт вводився в 11 дозах від 0,1 до 60 мкМ. На день 1 клітини DPX-2, які раніше розмножували і кріоконсервували в своїй лабораторії, відтавали і засівали на планшети для культури тканин. На наступний день середовище змінюють і клітини культивують у середовищі, що містить досліджуваний продукт, контрольний засіб для транспортування або сполуку позитивного контролю, клінічно підтверджений індуктор CYP3A4 рифампіцин. Клітини вирощувалися в присутності випробовуваних продуктів протягом 48 годин, після чого оцінювали життєздатність клітин за допомогою флуоресцентного аналізу (Cell Titer-Fluor, Promega) з використанням планшета EnVision Plate Reader (PerkinElmer). Потім трансактивація CYP3A4, що пропорційна активності люциферази, вимірюється зчитуванням люмінесценції з використанням реагентної системи Promega One-Glo з використанням того ж самого планшета-рідера.

Обробка даних за допомогою пакета програмного забезпечення Genedata забезпечує можливість визначення максимальної кратності індукції в порівнянні з контрольним носієм, значення EC₅₀ для індукторів CYP3A4 і побудови 11-точкової дозозалежної кривої. Для аналізу не використовували лунки з життєздатністю клітин менше 70 %, а також не записували планшети, в яких відповідь позитивного контролю рифампіцину виходить за межі очікуваного діапазону або за ефективністю, або за максимальною кратністю індукції.

5E. CFTR дані для Сполук 1-65

Сполуки формули (I) придатні як модулятори активності CFTR. У наведеній нижче Таблиці 6 представлені значення EC₅₀ для сполук вказаних в Таблиці 6, отримані із застосуванням способів, описаних вище (аналізу, описаного вище в Прикладі 5A-A1). У наведеній нижче Таблиці 6 використані наступні позначення. EC₅₀: «+++» означає <0,1 мкМ; «++» означає від 0,1 мкМ до 1 мкМ; «+» означає більше 1 мкМ.

Таблиця 6

Активність CFTR

№ сполуки	EC ₅₀ CFTRdF508 (мкМ)
1	+++
2	++
3	+++
4	+++
5	+++

6	HB ^a
7	HB ^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	+++
38	++
39	+++
40	+++
41	+++
42	+++
43	+++
44	++
45	++
46	++
47	+++
48	+
49	+++
50	+++
51	+++
52	++
53	+++
54	+++
55	+++
56	++
57	+++
58	+++
59	+++
60	++
61	HB ^a
62	+
63	++
64	+++
65	+

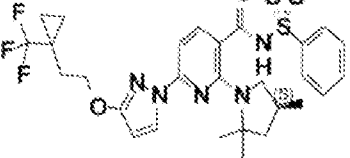
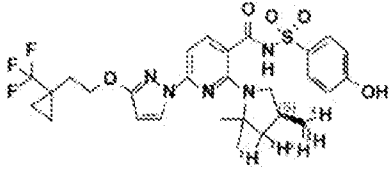
^a: не вимірювали.

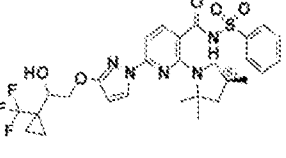
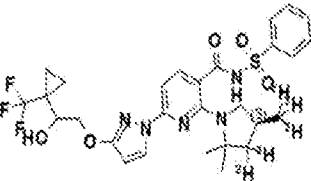
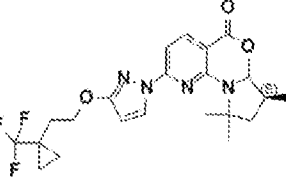
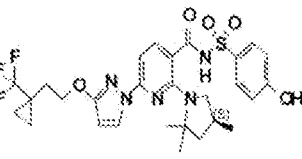
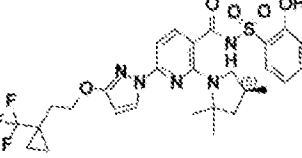
5F. Метаболіти

Встановлено, що Сполука 1 метаболізується *in vitro* та *in vivo*, головним чином, за допомогою окисного метаболізму. Отримані і досліджені Сполука 1 та її метаболіти, представлені в наступній таблиці.

Таблица 7

Дані для метаболітів

Метаболіт	EC50 CFTRd F508 (мкМ)	Дейтерований аналог метаболіта
Сполука 1 (вихідна сполука) 	0,03	Сполука 17 

Метаболіт	EC50 CFTRd F508 (мкМ)	Дейтерований аналог метаболіта
Сполука 38 	0.24	Сполука 7 
Сполука 62 	>30	
Сполука 31 	0,03	
Сполука 34 	0,09	

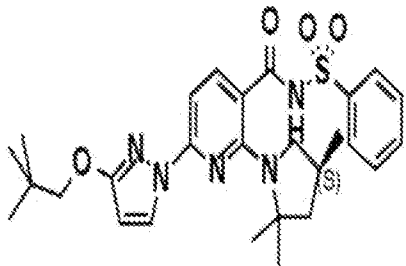
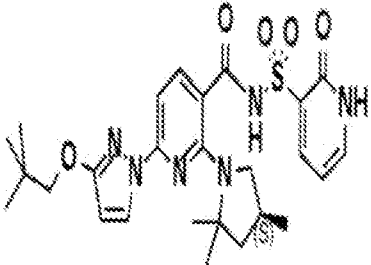
5G. Ацилсульфоксаміди. Встановлено, що сполуки, що містять ацилсульфоксамідний фрагмент (тобто сульфонімідоіламідний фрагмент, де Х в

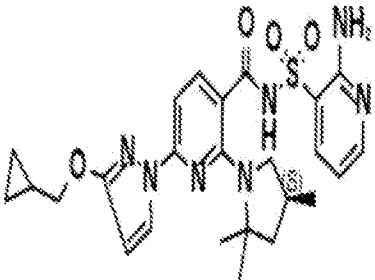
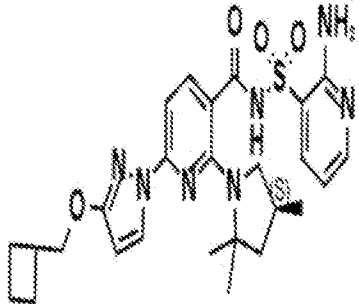
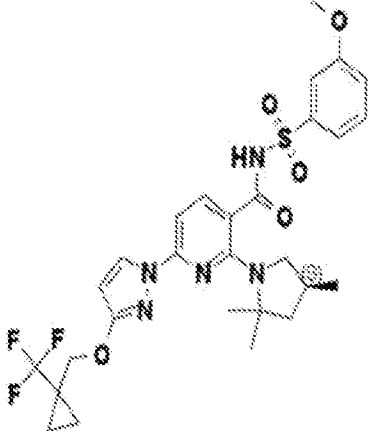
Формулах I або II вибраний з заміщених чи незаміщених амінів), забезпечують зменшення зв'язування з альбуміном сироватки людини і збільшення вільної фракції, в порівнянні зі сполуками, що містять ацилсульфонамідну групу (тобто де Х в Формулах I або II вибраний з О). Альбумін сироватки людини (HAS) вимірювали так, як описано вище в Прикладі 5B. Зменшення зв'язування альбуміну сироватки людини може призводити до збільшення вмісту вільного (незв'язаного) лікарського засобу, що може впливати на біологічну активність.

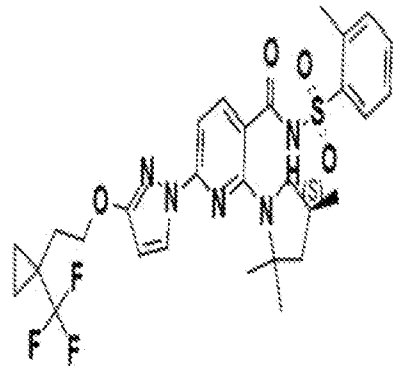
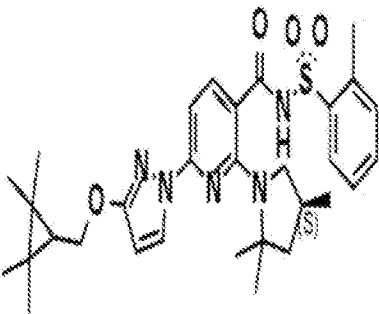
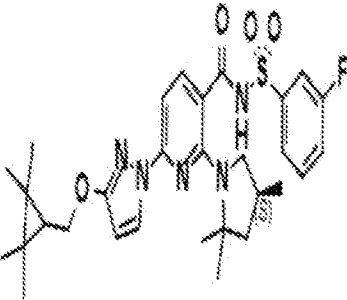
Таблица 8

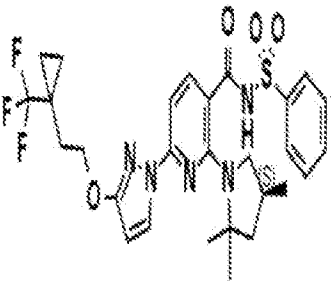
Дані по HAS

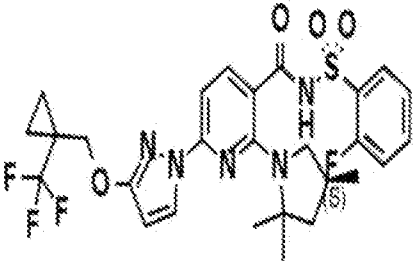
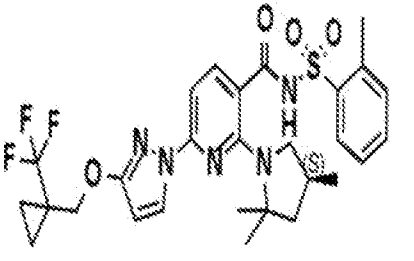
Ацилсульфонамід	Зв'язування HSA	Сульфоксамін	Зв'язування HSA
-----------------	-----------------	--------------	-----------------

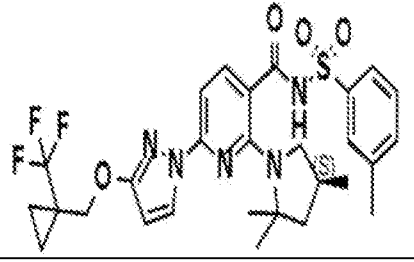
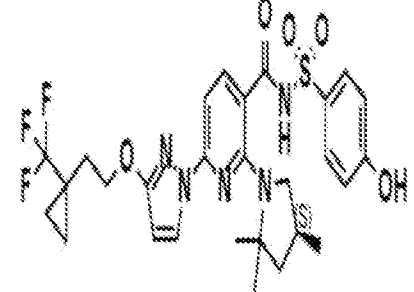
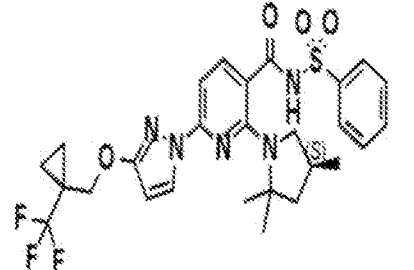
Сполука В		0,12	9	29,2		
Сполука С		0,26	3			

№ сполук и	Сполуки	CFTR dF508 EC50 (мкМ)	Максимальна індукція PXR (% від рифампіцина)	Кліренс при iv введенні щуро м(мл/ хв./кг)	AUC при ровведе нні щуро м(мкг. ч./мл при дозі 3 мг/кг ^a	%F при ровведен ні щуро м
Сполука D		0,4	20			
Сполука Е		0,21	10			
Сполука 49		0,02	19			

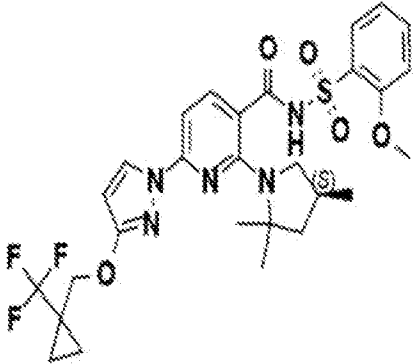
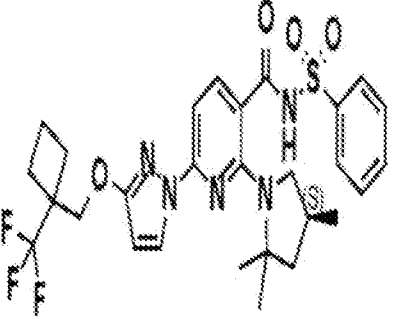
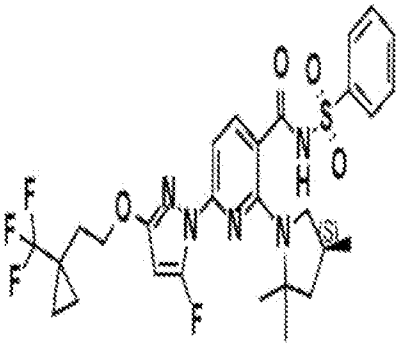
№ сполуки	Сполуки	CFTR dF508 EC50 (мкМ)	Максимальна індукція PXR (% від рифампіцина)	Кліренс при ів введенні щура м(мл/ хв./кг)	AUC при розведенні щура м(мкг. ч./мл при дозі 3 мг/кг ^a	%F при розведе- нні щурам
Сполука 4		0.02	4			
Сполука 15		0,02	0			
Сполука 16		0,02	2	24,8	0,25	12 %

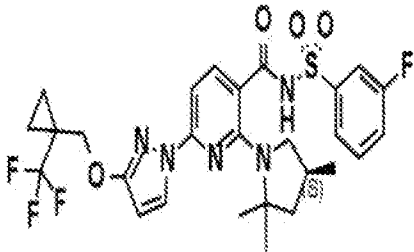
№ сполуки	Сполуки	CFTR dF508 EC50 (мкМ)	Максимальна індукція PXR (% від рифампіцина)	Кліренс при ів введенні щура м(мл/ хв./кг)	AUC при розведенні щура м(мкг. ч./мл при дозі 3 мг/кг ^a	%F при розведенні щурам
Сполука I		0.03	3	1,6	21	63 %

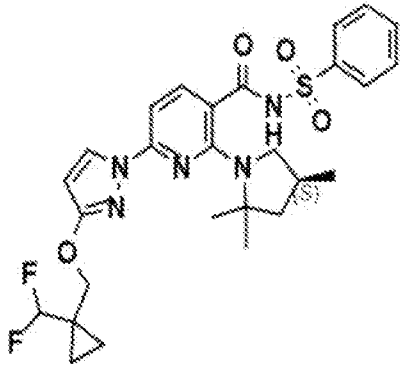
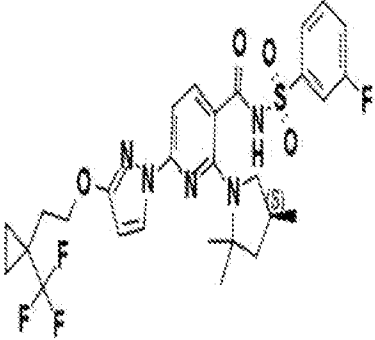
Сполука 50		0.03	32			
Сполука 23		0,03	22	2.7	12,5	69 %

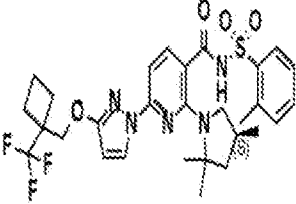
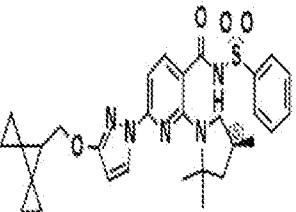
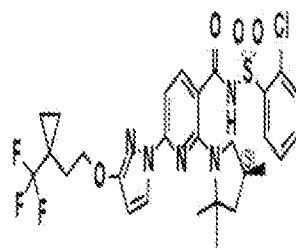
№ сполук и	Сполуки	CFTR dF508 EC50 (мкМ)	Максимальна індукція PXR (% від рифампіцина)	Кліренс при iv введенні щура м(мл/хв./кг)	AUC при розведенні щура м(мкг. ч./мл при дозі 3 мг/кг ^a)	%F при розведенні щурам
Сполука 28		0.03	17			
Сполука 31		0,03	7			
Сполука 14		0,04	19	2.0	14,7	58 %

№ сполук и	Сполуки	CFTR dF508 EC50 (мкМ)	Максимальна індукція PXR (% від рифампіцина)	Кліренс при iv введенні щура м(мл/хв./кг)	AUC при розведенні щура м(мкг. ч./мл при дозі 3 мг/кг ^a)	%F при розведенні щурам
------------	---------	-----------------------	--	---	--	-------------------------

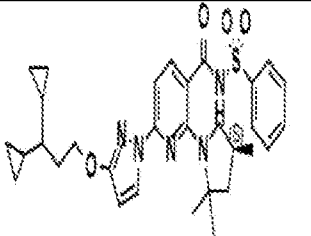
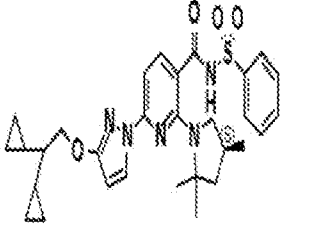
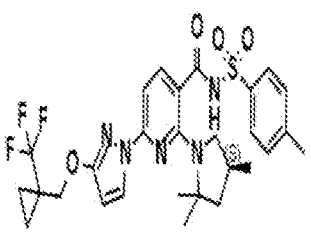
Сполука 53		0.04	39	2.3	13,7	98 %
Сполука 10		0.04	6	11.2	2,2	41 %
Сполука 32		0,04	4			

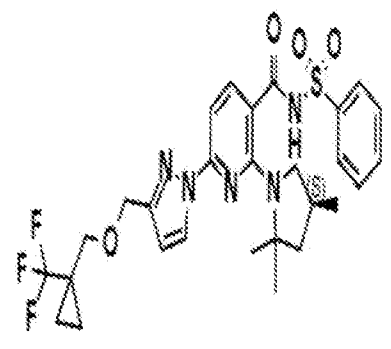
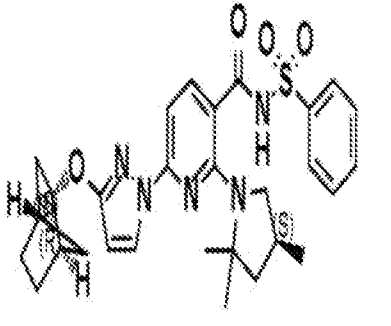
№ сполуки	Сполуки	CFTR dF508 EC50 (мкМ)	Макс имальна індукція PXR (% від рифампіцина)	Кліренс при iv введенні щурів (мл/ хв./кг)	AUC при розведенні щурів (мкг. ч./мл при дозі 3 мг/кг ^a)	%F при розведенні щурів
Сполука 51		0.05	17	5,2	10,5	100 %

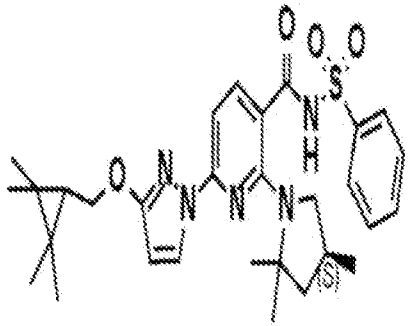
Сполука 55		0.05	22			
Сполука 5		0.05	0	9,6	2.7	50 %

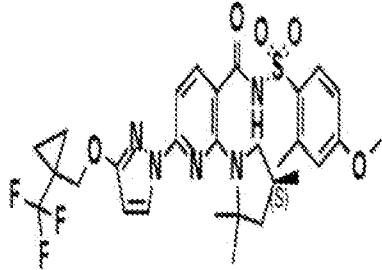
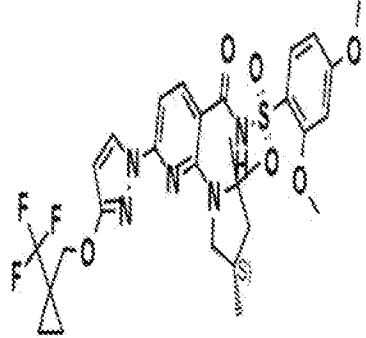
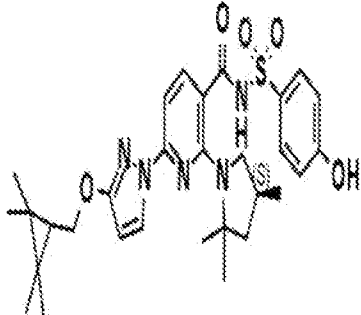
№ сполук и	Сполуки	CFTR dF508 EC50 (мкМ)	Максимальна індукція PXR (% від рифам піцин а)	Кліренс при ів введенні щура м(мл/ хв./кг)	AUC при розведенні щура м(мкг. ч./мл при дозі 3 мг/кг ^a	%F при розведе нні щурам
Сполука 58		0,05	4			
Сполука 64		0,05	4	3,4	9b	79 %
Сполука 43		0.05	12			

№ сполуки	Сполуки	CFTR dF508 EC50 (мкМ)	Максимальна індукція PXR (% від рифампіцина)	Кліренс при ів введенні щура м(мл/ хв./кг)	AUC при розведенні щура м(мкг. ч./мл при дозі 3 мг/кг ^a	%F при розведе нні щура м
--------------	---------	--------------------------------	---	---	--	------------------------------

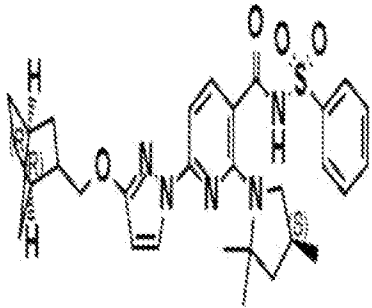
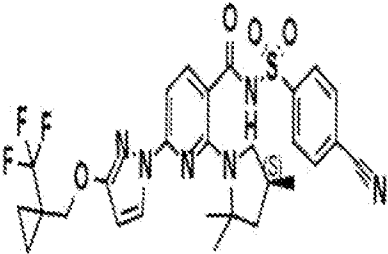
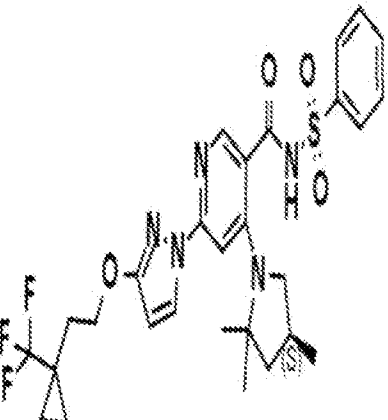
Сполука 42		0.05	3	5.4	4,4b	51 %
Сполука 41		0,07	6	1,9	6,4	41 %
Сполука 24		0,07	9	2,6	20	98 %

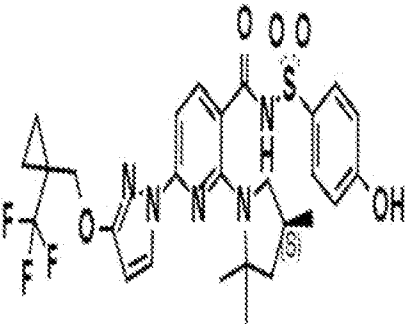
№ сполуки	Сполуки	CFTR dF508 EC50 (мкМ)	Мак- симальна індукція PXR (% від рифам- піцина)	Кліренс при iv введенні щура м(мл/ хв./кг)	AUC при розведенні щура м(мкг. ч./мл при дозії 3 мг/кг ^a	%F при розведе- нні щурам
Сполука 37		0.07	8			
Сполука 39		0.07	13			

Сполука 30		0.09	0	6,1	2,3	26 %
------------	---	------	---	-----	-----	------

№ сполуки	Сполуки	CFTR dF508 EC50 (мкМ)	Макс имальна індукція PXR (% від рифампіцина)	Кліре нс при iv введенні щура м(мл/ хв./кг)	AUC при розведе нні щура м(мкг. ч./мл при дозії 3 мг/кг ^a	%F при розведе нні щурам
Сполука 57		0,08	2			
Сполука 13		0,11	2			
Сполука 33		0,08	0			

№ сполуки	Сполуки	CFTR dF508 EC50 (мкМ)	Максимальна індукція PXR (% від рифампіцина)	Кліре нс при iv введенні щурам(мл/ хв./кг)	AUC при розведенні щура м(мкг. ч./мл при дозії 3 мг/кг ^a	%F при розведенні щура м
--------------	---------	--------------------------------	---	--	---	--------------------------------

Сполука 40		0,08	2			
Сполука 27		0,27	8	3,6	20,3	100 %
Сполука 44		0,62	18	5,0	8,5	81 %

№ сполуки	Сполуки	CFTR dF508 EC50 (мкМ)	Максимальна індукція PXR (% від рифампіцину)	Кліренс при введенні щурам (мл/хв./кг)	AUC при розведенні щурам (мкг. ч./мл при дозі 3 мг/кг ^a)	%F при розведенні щурам
Сполука 22		0,12	4	6,7	3,6	31 %

^a: 10 мг/кг для сполуки А і 3 мг/кг для інших сполук.

Приклад 6: Експерименти з транспорту хлориду

В одному експерименті в камері Уссінга з клітинами F508del / F508del-HBE

Сполука 1 посилювала транспорт хлориду. Ефект Сполуки І на транспорт хлориду був адитивний до ефекту Сполуки ІІ. Крім того, F508del CFTR, що доставляється до клітинної поверхні або самою Сполукою 1, або в комбінації з Сполукою ІІ, був підсилений Сполукою ІІІ. Потрійна комбінація Сполуки 1 / Сполуки ІІ / Сполуки ІІІ забезпечувала більш високе (близько 3-кратне) збільшення транспорту хлориду порівняно з трьома подвійними режимами при більшості випробуваних умов.

Приклад 7: Експерименти з процесингу і спрямованої міграції F508del CFTR in vitro

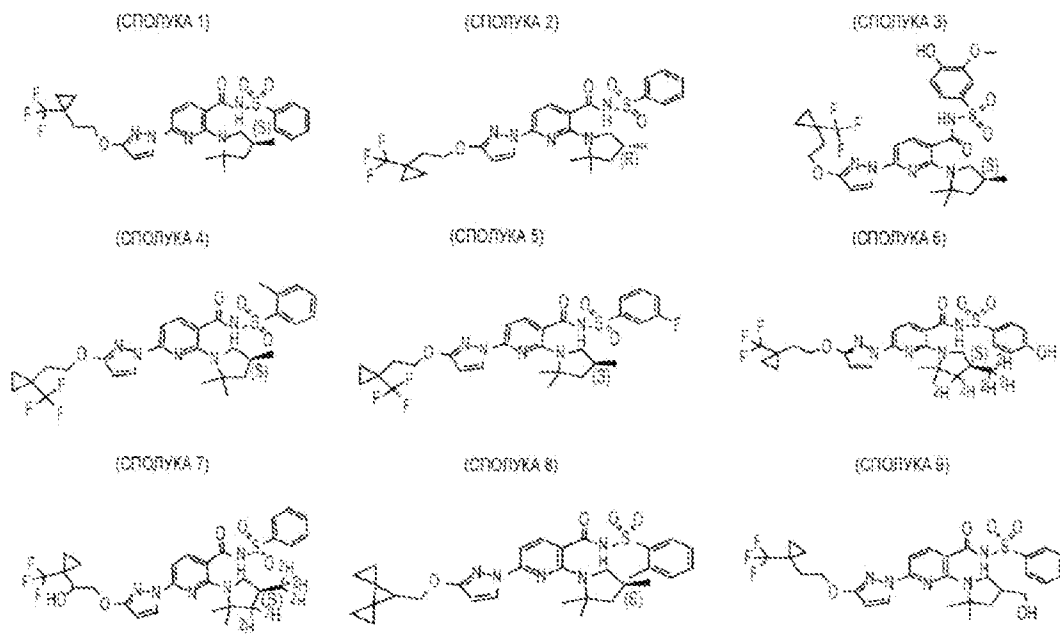
In vitro. Сполука 1 забезпечувала поліпшення процесингу і спрямованої міграції F508del CFTR, збільшуючи тим самим кількість функціонального білка F508del CFTR на поверхні клітини. Білок CFTR, доставлений на клітинну поверхню тільки Сполукою 1 або в комбінації з Сполукою II (Сполука 1 / Сполука II), був потенційований Сполукою III. У клітинах бронхіального епітелію людини (HBE), досліджених in vitro, потрібна комбінація Сполуки 1, Сполуки II і Сполуки III (Сполука 1 / Сполука II / Сполука III) збільшувала транспорт хлориду CFTR більш ефективно, ніж будь-яка з подвійних комбінацій (Сполука 1 / Сполука II, Сполука 1 / Сполука III, і Сполука II / Сполука III) або окремі компоненти (Сполука 1, Сполука II і Сполука III) в більшості випробуваних умов

Процесинг і спрямовану міграцію F508del CFTR безпосередньо контролювали по появі смуги 170-180 кДа. В результаті такого спостереження було встановлено, що Сполука 1 є коректором CFTR, оскільки вона сприяє процесингу і спрямованій міграції F508del CFTR для збільшення кількості функціонального F508del CFTR на поверхні.

Інкубація клітин F508del / F508del-HBE протягом 16-24 годин з 1 мкМ Сполуки 1 самотійно або в комбінації з 3 мкМ Сполуки II призводила до збільшення усталених рівнів, досягаючи 6,5-кратного і 18,7-кратного значення в порівнянні зі зразками без обробки відповідно

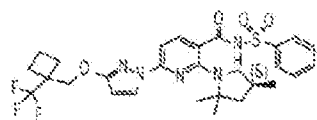
Інші варіанти реалізації

У викладеному вище описі представлені і описані лише ілюстративні варіанти реалізації даного винаходу. На підставі викладеного опису та супровідних графічних матеріалів і формули винаходу, фахівцям в даній галузі техніки стане зрозуміло, що в їх відношенні можуть бути зроблені різні зміни, модифікації і варіації без відступу від суті і обсягу даного опису, визначеного в поданій формулі винаходу.

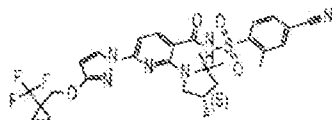


Фиг. 1

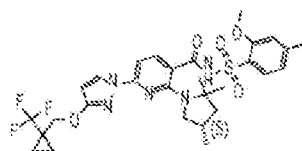
(СПОЛУКА 10)



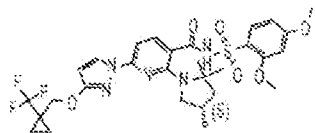
(СПОЛУКА 11)



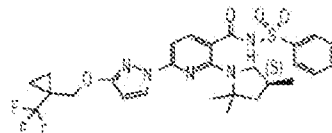
(СПОЛУКА 12)



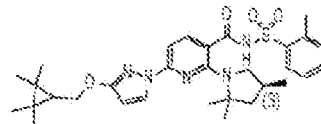
(СПОЛУКА 13)



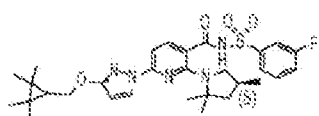
(СПОЛУКА 14)



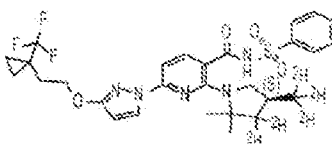
(СПОЛУКА 15)



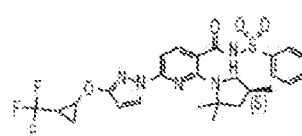
(СПОЛУКА 16)



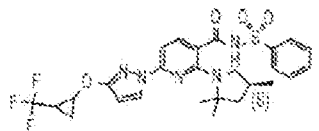
(СПОЛУКА 17)



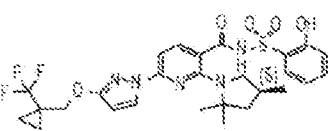
(СПОЛУКА 18, цис)



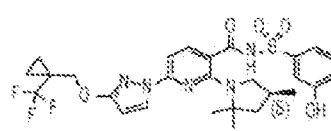
(СПОЛУКА 19, транс)



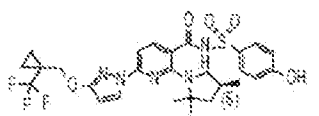
(СПОЛУКА 20)



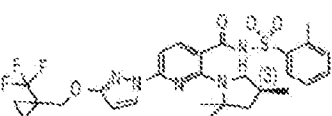
(СПОЛУКА 21)



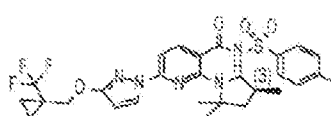
(СПОЛУКА 22)



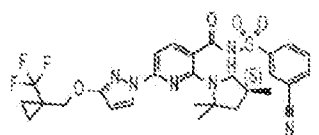
(СПОЛУКА 23)



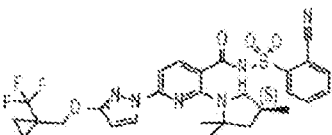
(СПОЛУКА 24)



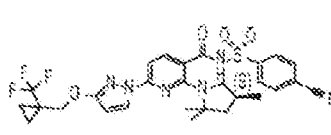
(СПОЛУКА 25)



(СПОЛУКА 26)



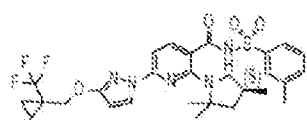
(СПОЛУКА 27)



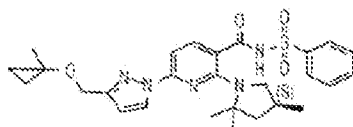
Фиг. 1

Фиг. 1

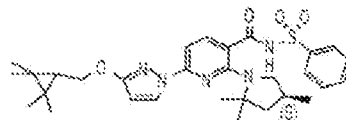
(СПОЛУКА 28)



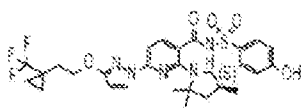
(СПОЛУКА 29)



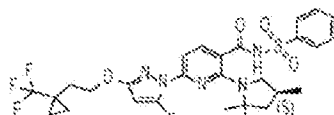
(СПОЛУКА 30)



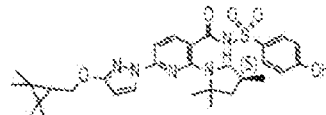
(СПОЛУКА 31)



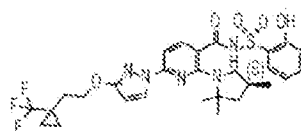
(СПОЛУКА 32)



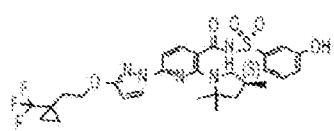
(СПОЛУКА 33)



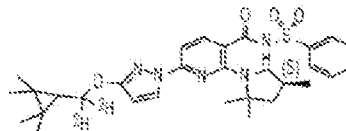
(СПОЛУКА 34)



(СПОЛУКА 35)

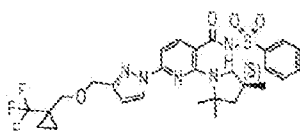


(СПОЛУКА 36)

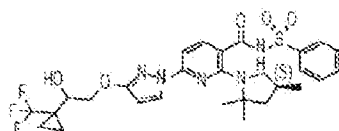


Фир. 1

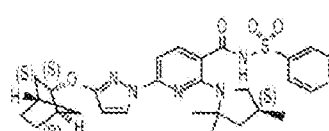
(СПОЛУКА 37)



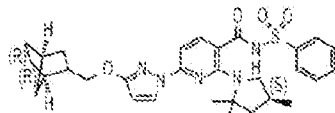
(СПОЛУКА 38)



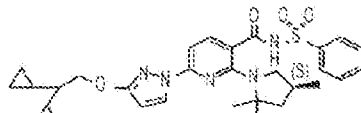
(СПОЛУКА 39)



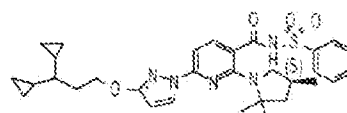
(СПОЛУКА 40)



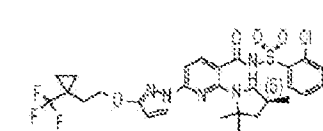
(СПОЛУКА 41)



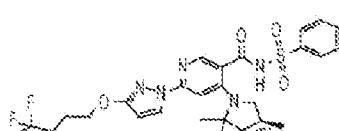
(СПОЛУКА 42)



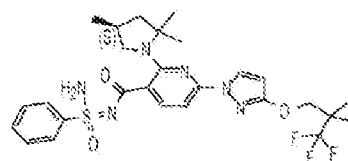
(СПОЛУКА 43)



(СПОЛУКА 44)

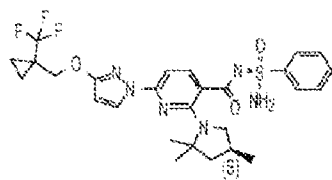


(СПОЛУКА 45)

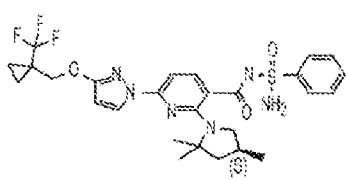


Фир. 1

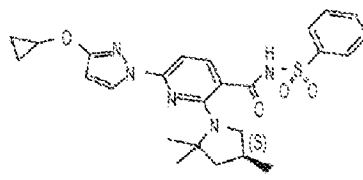
(СПОЛУКА 46)



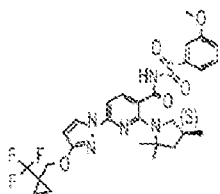
(СПОЛУКА 47)



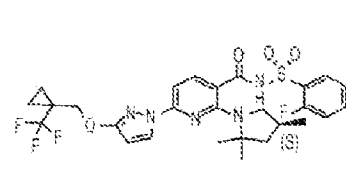
(СПОЛУКА 48)



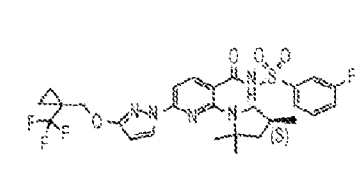
(СПОЛУКА 49)



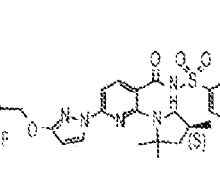
(СПОЛУКА 50)



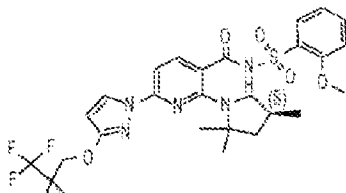
(СПОЛУКА 51)



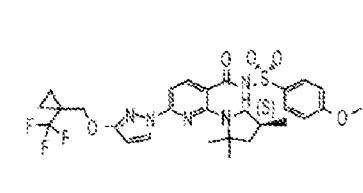
(СПОЛУКА 52)



(СПОЛУКА 53)

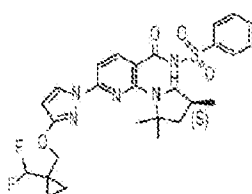


(СПОЛУКА 54)

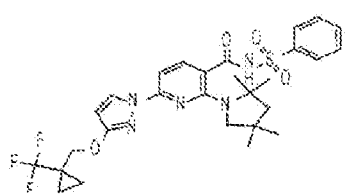


Фиг. 1

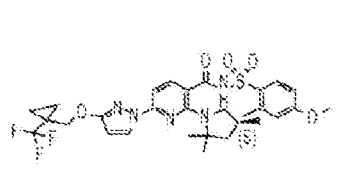
(СПОЛУКА 55)



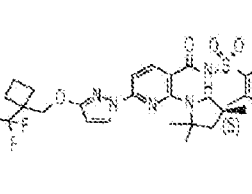
(СПОЛУКА 56)



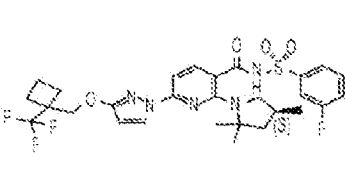
(СПОЛУКА 57)



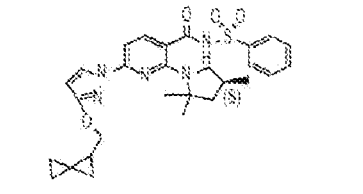
(СПОЛУКА 58)



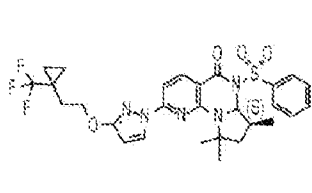
(СПОЛУКА 59)



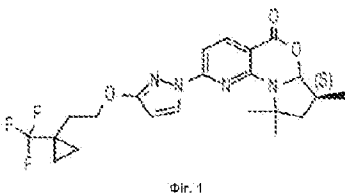
(СПОЛУКА 60)



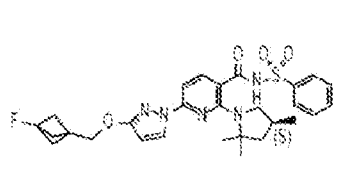
(СПОЛУКА 61)



(СПОЛУКА 62)

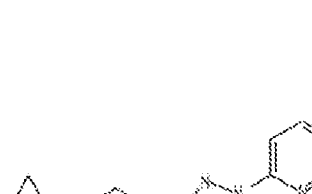


(СПОЛУКА 63)

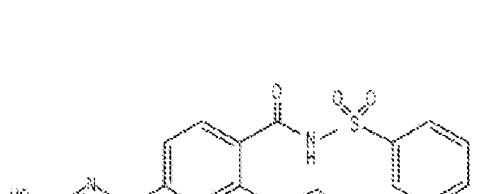


Фиг. 1

(СПОЛУКА 64)



(СПОЛУКА 65)



Фиг. 1

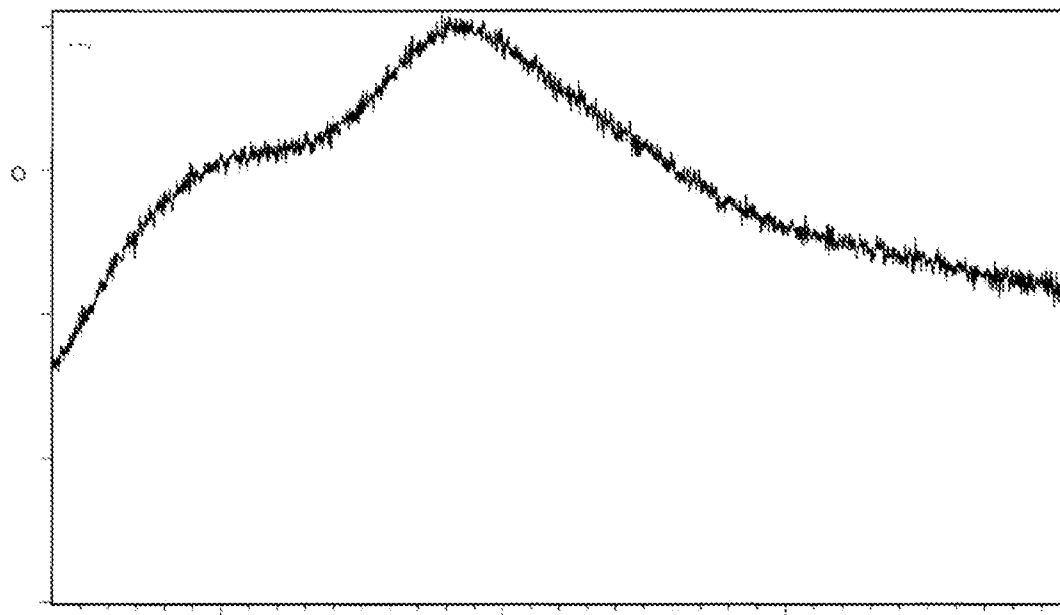


Fig. 2

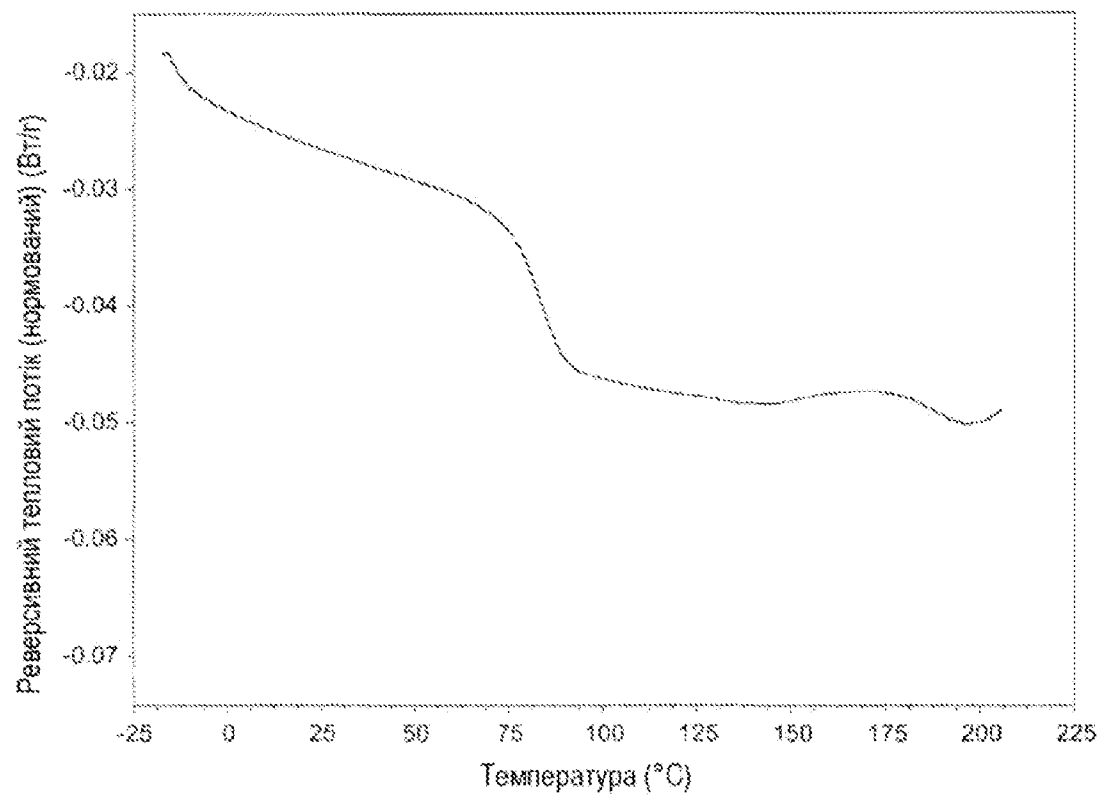


Fig. 3

Назва мутації до ДНК	Назва мутації білка	Застаріла назва мутації
c.1A>G	p.? (невідомо)	M1V
c.54-5940_273+10250del21kb	p.Ser18ArgfsX16	CFTRdele2,3
c.91C>T	p.Arg31Cys	R31C
c.115C>T	p.Gln39X	Q39X
c.137C>A	p.Ala46Asp	A46D
c.165-1G>A	немає назви білка	297-1G->A
c.166G>A	p.Glu56Lys	E56K
c.174_175insA	p.Arg59LysfsX10	306insA
c.178G>T	p.Glu60X	E60X
c.200C>T	p.Pro67Ileu	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.Leu88IlefsX22	394delTT
c.273+1G>A	немає назви білка	405+1G->A
c.274-1G>A	немає назви білка	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	немає назви білка	621+1G->T
c.531delT	p.Ile177MetfsX12	663delT
c.532G>A	p.Gly178Glu	G178R

Назва мутації до ДНК	Назва мутації білка	Застаріла назва мутації
c.543_546delTAGT	p.Leu183PhefsX3	675del4
c.579+1G>T	немає назви білка	711+1G->T
c.579+3A>G	немає назви білка	711+3A->G
c.579+5G>A	немає назви білка	711+5G->A
c.580-1G>T	немає назви білка	712-1G->T
C.59SOT	p.His199Tyr	H199Y
C.613CM	p.Pro205Ser	P205S
c.617T>G	p.Leu20GTrp	L206W
C.6580T	p.Gln220X	Q220X
c.580T>G	p.Leu227Arg	L227R
c.720_741delAGGG AGAATGATGATGAA GTAC	p.Gly241GlufsX13	852del22
c.828C>A	p.Cys276X	C276X
c.948delT	p.Phe316LeufsX12	1078delT
c.988G>T	p.Gly330X	G330X
c.1000C>T	p.Arg334Trp	R334W
c.1007T>A	p.Ile336Lys	I336K
c.1013C>T	p.Thr338Ele	T338I
c.1021T>C	p.Ser341Pro	S341P
c.1022_1023insTC	p.Phe342HisfsX28	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	немає назви білка	1248+1G->A
c.1127_1128insA	p.Gln378AlafsX4	1259insA
c.1153_1154insAT	p.Asn386IlefsX3	1288insTA
c.1202G>A c.1203G>A	або p.Trp401X	W401X
c.1209+1G>A	немає назви білка	1341+1G->A
c.1210-12[5]	немає назви білка	5T

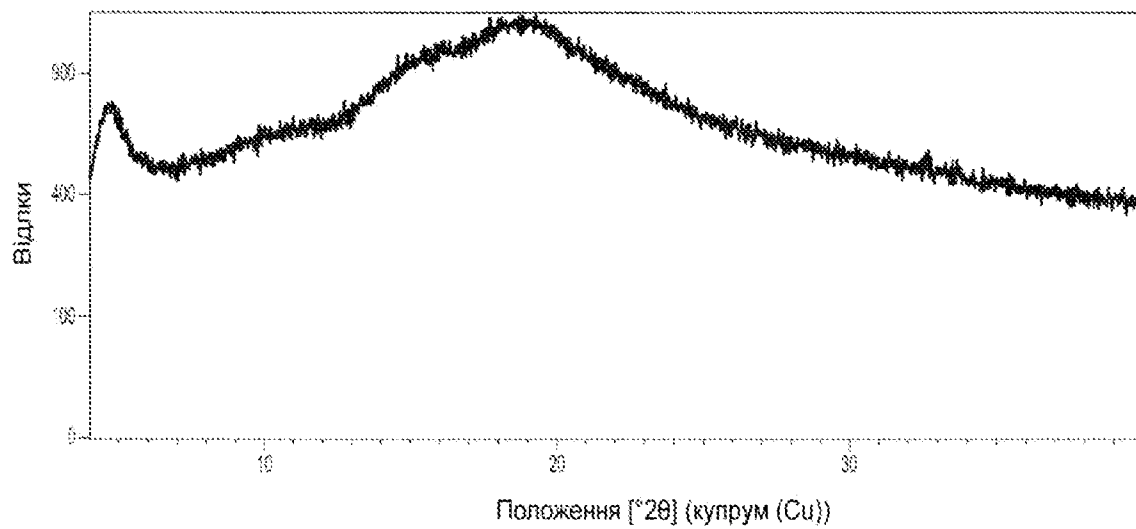
Назва мутації до ДНК	Назва мутації білка	Застаріла назва мутації
c.1210-12(7)	немає назви білка	7T
c.1240C>T	p.Gln414X	Q414X
c.1329_1330insAGA T	p.Ile444ArgfsX3	1461ins4
c.1340delA	p.Lys447ArgfsX2	1471delA
c.1364C>A	p.Ala455Glu	A455E
c.1393-1G>A	немає назви білка	1525-1G->A
c.1397C>A c.1397C>G	або p.Ser466X	S466X
c.1400T>C	p.Leu467Pro	L467P
c.1408A>G	p.Met470Val	M470V
c.1418delG	p.Gly473GlufsX54	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	немає назви білка	1717-8G->A
c.1585-1G>A	немає назви білка	1717-1G->A
c.1624G>T	p.Gly542X	G542X
c.1645A>C c.1G47T>G	або 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

Назва мутації до ДНК	Назва мутації білка	Застаріла назва мутації
c.1679G>A	p.Arg560Lys	R560K
c.1679G>C	p.Arg560Thr	R560T
c.1679+1G>C	немає назви білка	1811+1G->C
c.1679+1.6kbA>G	немає назви білка	1811+1.6kbA->G
c.1680-1G>A	немає назви білка	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	немає назви білка	1898+1G->A
c.1766+1G>C	немає назви білка	1898+1G->C
c.1766+3A>G	немає назви білка	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_1989delAAC T	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

Назва мутації до ДНК	Назва мутації білка	Застаріла назва мутації
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	нет устаревшего названия
c.2464G>T	p.Glu822X	E822X
c.2490+1G>A	немає назви білка	2622+1G->A
c.2491G>T	p.Glu831X	E831X
c.2537G>A c.2538G>A	або p.Trp846X	W846X
c.25470A	p.Tyr849X	Y849X
c.2551C>T	p.Arg851X	R851X
c.2583delT	p.Phe861LeufsX3	2711delT
c.2657+2_2657+3insA	немає назви білка	2789+2insA
c.2657+5G>A	немає назви білка	2789+5G->A
c.2658-1G>C	немає назви білка	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	немає назви білка	3120G->A
c.2988+1G>A	немає назви білка	3120+1G->A
c.2989-977_3367+248del	немає назви білка	3121-977_3499+248del2515
c.2989-1G>A	немає назви білка	3121-1G->A

Назва мутації до ДНК	Назва мутації білка	Застаріла назва мутації
c.2991G>C	p.Leu997Phe	L997F
c.3002_3003delTG	p.Val1001AspfsX45	3132delTG
c.3080T>C	p.Ile1027Thr	I1027T
c.3140-26A>G	немає назви білка	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	a60 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.Lys1177SerfsX15	3659delC
c.3535_3536insTCA A	p.Thr1179IlefsX17	3667ins4
c.3587C>G	p.Ser1196X	S1196X
c.3605delA	p.Asp1202AlafsX9	3737delA
c.3611G>A c.3612G>A	a60 p.Trp1204X	W1204X
c.3659delC	p.Thr1220LysfsX8	3791delC

Назва мутації до ДНК	Назва мутації білка	Застаріла назва мутації
c.3691delT	p.Ser1231ProfsX4	3821delT
c.3700A>G	p.Ile1234Val	11234V
c.3705T>G	p.Ser1235Arg	S1235R
c.3717+12191C>T	немає назви білка	3849+10kbC->T
c.3718-1G>A	немає назви білка	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	немає назви білка	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	немає назви білка	4209TGTT->AA
c.4111G>T	p.Glu1371X	E1371X
c.4196_4197delTC	p.Cys1400X	4326delTC
c.4234C>T	p.Gln1412X	Q1412X
c.4242+1G>T	немає назви білка	4374+1G->T
c.4251delA	p.Glu1418ArgfsX14	4382delA
c.4296_4297insGA	p.Ser1435GlyfsX14	4428insGA



Фіг. 5