

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091400 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.14

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
C07D 207/36 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.12.07

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ АСС

(31) 17380025.1

(32) 2017.12.11

(33) EP

(86) PCT/EP2018/084039

(87) WO 2019/115405 2019.06.20

(71) Заявитель:
АЛЬМИРАЛЬ, С.А. (ES)

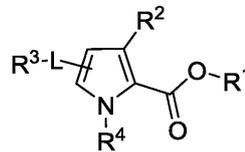
(72) Изобретатель:

Бач Танья Хорди, Эстеве Триас
Кристина, Мир Сепеда Марта (ES)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) В заявке описаны новые производные пиррола формулы (I); а также способ их получения, содержащие их фармацевтические композиции и их применение для лечения в качестве ингибиторов ацетил-СоА-карбоксилазы (АСС).



(I).

A1

202091400

202091400

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ АСС

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, обладающим ингибирующей активностью по отношению к АСС. Настоящее изобретение также относится к содержащим их фармацевтическим композициям, к способам их получения и к их применению для лечения некоторых нарушений.

10 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Ацетил-СоА-карбоксилаза (АСС) представляет собой фермент, ограничивающий скорость нового синтеза жирных кислот (Strable MS and Ntambi JM. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2010;45:199-214) и перемещения жирных кислот к митохондриями для β -окисления (Schreurs M *et al. Obes Rev.* 2010;11:380-8). АСС также является ключевым ферментом для удлинения цепи жирных кислот, включая незаменимые жирные кислоты (Kim CW *et al. Cell Metab.* 2017;26:394-406). АСС катализирует зависимое от АТФ (аденозинтрифосфат) карбоксилирование ацетил-СоА с получением малонил-СоА (Barber MC *et al. Biochim Biophys Acta.* 2005 Mar;1733:1-28). У млекопитающих активность АСС обусловлена 2 изоферментами, а именно, АСС1 (также известен, как АСС α) и АСС2 (также известен, как АСС β), кодируемыми 2 разными генами (Acc1 и Acc2 соответственно) (Barber MC *et al. Biochim Biophys Acta.* 2005 Mar;1733:1-28). АСС1 расположен в цитозоле и участвует в синтезе и удлинении цепи жирных кислот. АСС2 расположен в цитозольной поверхности внешней митохондриальной мембраны и участвует в ингибировании карнитин-пальмитоилтрансферазы I (СРТ-I), которая является критически важным ферментом для переноса обладающих длинной цепью жирных кислот к митохондриями для β -окисления (Tong L. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70:863-91). Активность и АСС1, и АСС2 у млекопитающих стимулируется цитратом, ингибируется обладающим длинной цепью насыщенным ацил-СоА и инактивируется путем фосфорилирования, в особенности с помощью АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК, АМФ - аденозинмонофосфат) и цАМФ-зависимой (цАМФ - циклический аденозинмонофосфат) протеинкиназы А (РКА)

(Brownsey RW *et al. Biochem Soc Trans.* 2006;34:223-7). Активность АСС также является ключевым фактором для выживания нескольких микроорганизмов, некоторые из которых связаны с патологиями человека, таких как бактерии, вирусы и паразиты (Tong L. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70:863-91). В иммунных

5 клетках некоторых типов, включая Т-клетки и макрофаги, активность АСС необходима для дифференциации, выживания и продуцирования цитокинов, таких как IL-17 (Buck M. *et al. Cell.* 2017;169:570-86). Вследствие критически важной роли ферментов АСС в некоторых (пато)физиологических процессах они являются привлекательными фармацевтическими мишенями для лечения, в

10 частности, заболеваний, связанных с изменением метаболизма жирных кислот, кожных заболеваний, таких как акне или псориаз, диабета, ожирения, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), рака, атеросклероза, воспаления, аутоиммунной реакции, инфекции и заражения паразитами (Luo D. *et al. Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2012;7:168-84). В действительности, некоторые

15 кожные заболевания связаны с активностью АСС, например, акне характеризуется увеличением продуцирования кожного сала (Pappas A. *et al. Dermatoendocrinol.* 2009;1:157-61; Williams H *et al. Lancet.* 2012;379 :361-72) и количество и Т-клеток, и IL-17 увеличено при акне и псориатических патологических изменениях (Agak G. *et al. J. Invest. Dermatol.* 2014;134:366-73;

20 Greb J. *et al. Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:1-17). Наблюдающаяся при акне чрезмерная активация сальных желез, приводящая к увеличению продуцирования кожного сала, является хорошо известной особенностью заболевания. Кожное сало образовано главным образом из липидов, таких как триглицериды (ТАГ (триацилглицерид)), свободных жирных кислот, восковых

25 эфиров, сквалена, холестерина и сложных эфиров холестерина. Кожное сало человека образовано главным образом из липидов, образованных из жирных кислот, таких как ТАГ, и восковых эфиров (Pappas A. *Dermatoendocrinol.* 2009;1:72-6) и было показано, что у человека большая часть кожного сала продуцируется вследствие нового синтеза жирных кислот, процесса, который

30 зависит от активности АСС (Esler W. P *et al. WO* 2015/036892). Количество и Т-клеток, и IL-17 увеличено при патологических изменениях - акне и некоторые функции клеток Th17 зависят от опосредованного с помощью АСС синтеза жирных кислот, такие как активность ROR γ t, являющегося основным геном

Th17, и продуцирование провоспалительных цитокинов, таких как IL-17 (Stokinger B. and Omenetti S. *Nat. Rev. Immunol.* 2017;17:535-44). Имеющиеся в настоящее время средства лечения акне можно классифицировать на местные и системные. Местные терапевтические средства включают ретиноиды, такие как адапален, третиноин и тазаротен, бензоилпероксид (БПО) и антибиотики. БПО и ретиноиды вызывают раздражение кожи и это может нарушить и соблюдение режима лечения, и эффективность лечения. Местные антибиотики обладают ограниченной эффективностью и они связаны с устойчивостью к антибиотику. Наиболее эффективными системными средствами лечения являются пероральный изотретиноин и пероральные антибиотики (Savage L. and Layton A. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2010;13:563-80). Лечение с помощью перорального изотретиноина связано с тяжелыми побочными эффектами, включая, в частности, тератогенез и изменение липидов крови (Layton A. *Dermatoendocrinol.* 2009;1:162-9), и пероральные антибиотики могут вызвать устойчивость к антибиотику. С помощью генетических и фармакологических исследований получены доказательства того, что ингибиторы АСС применимы для уменьшения выработки кожного сала и блокирования экспрессирования IL-17. Несмотря на это, еще ни один ингибитор АСС не утвержден для использования при дерматологических показаниях и единственным ингибитором АСС, в настоящее время разрабатываемым для использования при дерматологическом показании (олюмакостат глазаретил для лечения акне), обладает низкой активностью для ингибирования продуцирования себоцитов и низкой активностью в модели активности сальных желез *in vivo* (Hunt D. *et al. J Invest Dermatol.* 2017;137:1415-23).

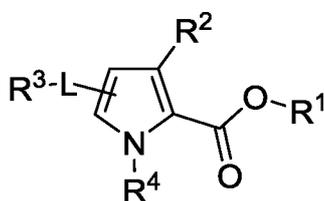
25 Вследствие большого количества патологических состояний, для которых предположительно будет благоприятным лечение, включающее модулирование пути АСС или АС-карбоксилазы, ясно, что новые соединения, которые модулируют пути АСС, и применение этих соединений должно привести к значительным терапевтическим преимуществам для широкого круга пациентов.

30 Настоящее изобретение относится к новым производным пиррола, предназначенным для лечения патологических состояний, при которых может быть терапевтически полезным направленное воздействие на путь АСС или ингибирование АС-карбоксилазы.

Согласно изобретению было установлено, что некоторые производные пиррола являются новыми и активными ингибиторами АСС и поэтому их можно применять для лечения или предупреждения этих заболеваний.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Таким образом, настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые обладают ингибирующей активностью по отношению к АСС. Соответственно, настоящее изобретение относится к производному пиррола, это производное пиррола представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или N-оксид, или таутомер, 10 или стереоизомер, или изотопно-меченое производное:



Формула (I)

в которой:

R¹ выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, линейная или 15 разветвленная C₁-C₄-алкильная группа, линейная или разветвленная C₁-C₄-галогеналкильная группа, линейная или разветвленная C₁-C₁₀-гидроксиалкильная группа, -(CH₂)₀₋₃-(моноциклическая C₃-C₇-циклоалкильная группа), -(CH₂)₀₋₃-(моноциклическая или бициклическая C₆-C₁₄-арильная группа), -(CH₂)₀₋₃-(4-7-членная гетероциклическая группа, содержащая по 20 меньшей мере один гетероатом, выбранный из числа следующих: N, O и S), -(CH₂)₀₋₃-(моноциклическая или бициклическая 5-14-членная гетероарильная группа, содержащая по меньшей мере один гетероатом, выбранный из числа следующих: N, O и S), группа -(CH₂)₀₋₄-[(CH₂)₁₋₃-O]₁₋₅-R^a, группа -(CR^aR^b)₁₋₃-OC(O)-R⁵ и группа -(CH₂)₁₋₃-C(O)NR⁵R^a,

25 где циклоалкильные, арильные, гетероциклические и гетероарильные группы являются незамещенными или содержат один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, линейная или разветвленная C₁-C₄-алкильная группа и оксогруппа;

R² выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, атом галогена, 30 группа -CN и линейная или разветвленная C₁-C₄-алкильная группа;

R^3 обозначает линейную или разветвленную C_9 - C_{20} -алкильную группу, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, гидроксигруппа, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа, линейная или разветвленная C_1 - C_6 -алкоксигруппа и линейная или разветвленная C_1 - C_4 -гидроксиалкильная группа;

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа;

R^5 выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, линейная или разветвленная C_1 - C_{10} -алкильная группа, $-O$ -(линейная или разветвленная C_1 - C_{10} -алкильная группа), $-O-(CH_2)_{0-3}$ -(моноциклическая C_3 - C_7 -циклоалкильная группа), $-O-(CH_2)_{0-3}$ -(моноциклическая или бициклическая C_6 - C_{14} -арильная группа), группа $-(CH_2)_{0-3}-C(O)OR^a$ и группа $-O-[(CH_2)_{1-3}-O]_{1-5}-R^a$;

где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, гидроксигруппа и аминогруппа;

R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа; где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена и гидроксигруппа;

и

L обозначает непосредственную связь, группу $-(CH_2)_{0-4}-O-$, группу $-(CH_2)_{0-4}-S-$, группу $-(CH_2)_{0-4}-NR^a-$, группу $-C(O)NR^a-$, группу $-NR^aC(O)-$ или карбонильную группу; соединение отличается тем, что, если R^2 обозначает атом водорода, то L обозначает группу $-(CH_2)_{0-4}-O-$ или группу $-C(O)NR^a-$.

Настоящее изобретение также относится к способам синтеза и промежуточным продуктам, описанным в настоящем изобретении, которые применимы для получения указанных производных пиррола.

Настоящее изобретение также относится к производному пиррола, предлагаемому в настоящем изобретении, описанному в настоящем изобретении, предназначенному для применения для лечения организма человека или животного с помощью терапии.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, и фармацевтически-приемлемый разбавитель или носитель.

Настоящее изобретение также относится к производным пиррола, предлагаемым в настоящем изобретении, описанным в настоящем изобретении, предназначенным для применения для лечения патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при ингибировании ацетил-СоА-карбоксилазы (АСС), предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из числа следующих: кожное заболевание, воспалительное или аутоиммунно обусловленное заболевание и нарушение метаболизма/функции эндокринной системы. Более предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из числа следующих: обыкновенные угри, шаровидные угри, воспалительные угри, хлорные угри, розовые угри, розовые угри типа ринофимы, себорея, себорейный дерматит, гиперплазия сальных желез, дисфункция мейбомовой железы при розовых угрях на лице, митогенная алопеция, жирная кожа, бляшковидный псориаз, каплевидный псориаз, обратный псориаз, псориаз эритродермии, псориаз волосистой части головы, псориаз ногтей, пустулезный псориаз и пустулезное высыпание; предпочтительно, если проводят лечение обыкновенных угрей, шаровидных угрей, воспалительных угрей, хлорных угрей, бляшковидного псориаза, каплевидного псориаза, обратного псориаза, псориаза эритродермии, псориаза волосистой части головы, псориаза ногтей и пустулезного псориаза.

Настоящее изобретение также относится к применению производных пиррола, предлагаемых в настоящем изобретении, описанных в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при ингибировании ацетил-СоА-карбоксилазы (АСС), предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из числа следующих: кожное заболевание, воспалительное или аутоиммунно обусловленное заболевание и нарушение метаболизма/функции эндокринной системы. Более предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из числа следующих: обыкновенные угри, шаровидные

угри, воспалительные угри, хлорные угри, розовые угри, розовые угри типа ринофимы, себорея, себорейный дерматит, гиперплазия сальных желез, дисфункция мейбомовой железы при розовых угрях на лице, митогенная алопеция, жирная кожа, бляшковидный псориаз, каплевидный псориаз, обратный

5 псориаз, псориатическая эритродермия, псориаз волосистой части головы, псориаз ногтей, пустулезный псориаз и пустулезное высыпание; предпочтительно, если проводят лечение обыкновенных угрей, шаровидных угрей, воспалительных угрей, хлорных угрей, бляшковидного псориаза, каплевидного псориаза, обратного псориаза, псориатической эритродермии,

10 псориаза волосистой части головы, псориаза ногтей и пустулезного псориаза.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при ингибировании ацетил-СоА-карбоксилазы (АСС), предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из числа следующих:

15 кожное заболевание, воспалительное или аутоиммунно обусловленное заболевание и нарушение метаболизма/функции эндокринной системы. Более предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из числа следующих: обыкновенные угри, шаровидные угри, воспалительные угри, хлорные угри, розовые угри, розовые угри типа ринофимы, себорея, себорейный

20 дерматит, гиперплазия сальных желез, дисфункция мейбомовой железы при розовых угрях на лице, митогенная алопеция, жирная кожа, бляшковидный псориаз, каплевидный псориаз, обратный псориаз, псориатическая эритродермия, псориаз волосистой части головы, псориаз ногтей, пустулезный псориаз и пустулезное высыпание; предпочтительно, если проводят лечение

25 обыкновенных угрей, шаровидных угрей, воспалительных угрей, хлорных угрей, бляшковидного псориаза, каплевидного псориаза, обратного псориаза, псориатической эритродермии, псориаза волосистой части головы, псориаза ногтей и пустулезного псориаза.

Настоящее изобретение также относится к комбинированному продукту, содержащему (i) производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, описанные в настоящем изобретении; и (ii) один или большее количество

30 дополнительных активных веществ.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

При описании производных пиррола, композиций, комбинаций и способов, предлагаемых в настоящем изобретении, приведенные ниже термины обладают указанными ниже значениями, если не указано иное.

5 При использовании в настоящем изобретении термин "C₁-C₁₀-алкил" включает линейные или разветвленные радикалы, содержащие от 1 до 10 атомов углерода. Примеры включают метильный, этильный, н-пропильный, изопропильный, н-бутильный, изобутильный, сим-бутильный, трет-бутильный, н-пентильный, 1-метилбутильный, 2-метилбутильный, изопентильный, 1-
10 этилпропильный, 1,1-диметилпропильный, 1,2-диметилпропильный, н-гексильный, 1-этилбутильный, 2-этилбутильный, 1,1-диметилбутильный, 1,2-диметилбутильный, 1,3-диметилбутильный, 2,2-диметилбутильный, 2,3-диметилбутильный, 2-метилпентильный, 3-метилпентильный, изогексильный, гептильный, октильный, нонильный и децильный радикалы. Такой алкильный
15 радикал обычно является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными.

При использовании в настоящем изобретении термин "C₁-C₄-алкил" включает незамещенные или замещенные, линейные или разветвленные радикалы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода. Аналогичным образом, термин
20 "C₁-C₃-алкил" включает линейные или разветвленные радикалы, содержащие от 1 до 3 атомов углерода, и термин "C₁-C₂-алкил" включает линейные или разветвленные радикалы, содержащие от 1 до 2 атомов углерода. Аналогичным образом, термин "C₂-C₄-алкил" включает линейные или разветвленные радикалы, содержащие от 2 до 4 атомов углерода. Примеры C₁-C₄-алкила включают метил,
25 этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. Такой алкильный радикал обычно является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными. Если не указано иное, то C₁-C₄-алкил обычно является незамещенным.

При использовании в настоящем изобретении термин "C₉-C₂₀-алкил"
30 включает линейные или разветвленные радикалы, содержащие от 9 до 20 атомов углерода. Аналогичным образом, термин "C₁₀-C₁₇-алкил" включает линейные или разветвленные радикалы, содержащие от 10 до 17 атомов углерода. Примеры C₉-C₂₀-алкила включают нонильный, децильный, ундецильный,

додецильный, тридецильный, тетрадецильный, пентадецильный, гексадецильный, гептадецильный, октадецильный, нонадецильный, эйкозильный, 3,3-диметилундецильный, 2,2-диметилдодецильный и 2,2-диметилтридецильный радикалы. Такой алкильный радикал обычно является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными.

При использовании в настоящем изобретении термин "C₁-C₄-галогеналкил" означает линейную или разветвленную алкильную группу, которая замещена одним или большим количеством, предпочтительно 1, 2 или 3 атомами галогенов. Аналогичным образом, термин "C₁-C₃-галогеналкил" означает линейную или разветвленную алкильную группу, которая замещена одним или большим количеством, предпочтительно 1, 2 или 3 атомами галогенов. Примеры галогеналкильных групп включают CCl₃, CF₃, CHF₂, CH₂CF₃ и CH₂CHF₂.

При использовании в настоящем изобретении термин "C₁-C₁₀-гидроксиалкил" включает линейные или разветвленные алкильные радикалы, содержащие от 1 до 10 атомов углерода, каждый из которых может быть замещен одним или большим количеством гидроксильных радикалов. Аналогичным образом, термин "C₂-C₁₀-гидроксиалкил" включает линейные или разветвленные алкильные радикалы, содержащие от 2 до 10 атомов углерода, каждый из которых может быть замещен одним или большим количеством гидроксильных радикалов, и термин "C₃-C₉-гидроксиалкил" включает линейные или разветвленные алкильные радикалы, содержащие от 3 до 9 атомов углерода, каждый из которых может быть замещен одним или большим количеством гидроксильных радикалов. Примеры таких радикалов включают гидроксиметил, гидроксипропил, гидроксипентил, гидроксигексил, гидроксигептил, гидроксидецил, 2,3-дигидроксипропил и 1,3-дигидроксипропан-2-ил.

При использовании в настоящем изобретении термин "C₁-C₄-гидроксиалкил" включает линейные или разветвленные алкильные радикалы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода, каждый из которых может быть замещен одним или большим количеством гидроксильных радикалов. Примеры таких радикалов включают гидроксиметил, гидроксипропил или гидроксипентил.

При использовании в настоящем изобретении термин "C₁-C₆-алкоксигруппа" (или алкилоксигруппа) включает линейные или разветвленные содержащие оксигруппу радикалы, каждый из которых включает алкильные фрагменты, содержащие от 1 до 6 атомов углерода. Примеры C₁-C₆-алкоксильных радикалов включают метоксигруппу, этоксигруппу, н-пропоксигруппу, изопропоксигруппу, н-бутоксигруппу, изобутоксигруппу, втор-бутоксигруппу, трет-бутоксигруппу, н-пентоксигруппу и н-гексоксигруппу.

При использовании в настоящем изобретении термин "C₁-C₃-алкоксигруппа" (или алкилоксигруппа) включает линейные или разветвленные содержащие оксигруппу радикалы, каждый из которых включает алкильные фрагменты, содержащие от 1 до 3 атомов углерода. Примеры C₁-C₃-алкоксильных радикалов включают метоксигруппу, этоксигруппу, н-пропоксигруппу и изопропоксигруппу.

При использовании в настоящем изобретении термин "моноциклический C₃-C₇-циклоалкил" включает насыщенные моноциклические карбоциклические радикалы, содержащие от 3 до 7 атомов углерода. Примеры моноциклических C₃-C₇-циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Такой C₃-C₇-циклоалкильный радикал обычно является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными.

При использовании в настоящем изобретении термин "моноциклический или бициклический C₆-C₁₄-арильный радикал" обычно включает моноциклический или бициклический C₆-C₁₄-, более предпочтительно C₆-C₁₀-арильный радикал, такой как фенил, нафтил, антранил и фенантрин. Предпочтительным является фенил. Такой C₆-C₁₄-арильный радикал обычно является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными.

При использовании в настоящем изобретении термин "4-7-членный гетероциклический радикал" обычно включает неароматическую насыщенную или ненасыщенную C₄-C₇-карбоциклическую кольцевую систему, в которой один или большее количество, например, 1, 2, 3 или 4 атомов углерода, предпочтительно 1 или 2 атома углерода, заменены гетероатомом, выбранным из числа следующих: N, O и S. Примеры 4-7-членных гетероциклических радикалов

- включают оксетанил, азетидинил, пиперидил, пирролидил, пирролинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролил, пиразолинил, пиразолидинил, триазолил, пиразолил, тетразолил, имидазолидинил, 4,5-дигидрооксазолил, 1,3-диоксол-2-он, тетрагидрофуранил, 3-азатетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1,4-азатианил, 2,5-диоксопирролидинил, 2-оксопирролидинил, 1,3-диоксол-4-ил или 1,3-диоксолил. Такой гетероциклический радикал обычно является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными.
- Аналогичным образом, термин "5-6-членный гетероциклический радикал" обычно включает неароматическую насыщенную или ненасыщенную C₅-C₆-карбоциклическую кольцевую систему, в которой один или большее количество, например, 1, 2, 3 или 4 атомов углерода, предпочтительно 1 или 2 атома углерода, заменены гетероатомом, выбранным из числа следующих: N, O и S.
- Примеры 5-6-членных гетероциклических радикалов включают пиперидил, пирролидил, пирролинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролил, пиразолинил, пиразолидинил, триазолил, пиразолил, тетразолил, имидазолидинил, 4,5-дигидрооксазолил, 1,3-диоксол-2-он, тетрагидрофуранил, 3-азатетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1,4-азатианил, 2,5-диоксопирролидинил, 2-оксопирролидинил, 1,3-диоксол-4-ил или 1,3-диоксолил.

При использовании в настоящем изобретении термин "моноциклический или бициклический 5-14-членный гетероарильный радикал" обычно включает 5-14-членную кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно гетероароматическое кольцо и содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из числа следующих: O, S и N, предпочтительно из числа следующих: S и N. 5-14-Членный гетероарильный радикал может представлять собой одно кольцо или два или большее количество конденсированных колец, где по меньшей мере одно кольцо содержит гетероатом. Примеры включают пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, фурил, бензофуранил, оксадиазолил, оксазолил, изоксазолил, бензоксазолил, имидазолил, бензимидазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиенил, пирролил, бензо[b]тиенил, бензотиазолил, индолил, индазолил, пуринил, хинолинил, изохинолил,

фталазинил, нафтиридирил, хиноксалирил, хиназолирил, хинолизинил, циннолирил, триазирил, индолизинил, индолирил, изоиндолирил, изоиндолил, имидазолидинил, птеридинил, тиантренил, пиазолил, 2Н-пиазоло[3,4-d]пиаимидинил, 1Н-пиазоло[3,4-d]пиаимидинил, бензо[b]тиенил, тиено[2,3-d]пиаимидинил, тиено[3,2-d]пиаимидинил и различные пирролопиаидильные, пиаидопиаимидинильные, пиаимидопиаидазинильные, пиазинопиаимидинильные, имидазотриазиинильные, пиаidotриазиинильные и триазолопиаимидинильные радикалы.

10 При использовании в настоящем изобретении термин "атом галогена" включает атомы хлора, фтора, брома и йода. Атомом галогена обычно является атом фтора, хлора или брома. Термин "галоген" при использовании в качестве префикса обладает таким же значением.

15 При использовании в настоящем изобретении термин "карбонильная группа" означает фрагмент -C(O)- [т. е. двухвалентный фрагмент, содержащий атом углерода, присоединенный к атому кислорода с помощью двойной связи].

При использовании в настоящем изобретении термин "оксогруппа" означает фрагмент =O [т. е. замещающий атом кислорода связан с другим атомом с помощью двойной связи].

20 При использовании в настоящем изобретении некоторые из атомов, радикалов, фрагментов, цепей и циклов, содержащихся в общих структурах, предлагаемых в настоящем изобретении, являются "необязательно замещенными". Это означает, что эти атомы, радикалы, фрагменты, цепи и циклы могут являться незамещенными или могут содержать в любом положении один или большее количество, например, 1, 2, 3 или 4 заместителя, так что

25 атомы водорода, связанные с незамещенными атомами, радикалами, фрагментами, цепями или циклами, заменены химически приемлемыми атомами, радикалами, фрагментами, цепями и циклами.

30 Соединения, содержащие один или большее количество хиральных центров, можно использовать в энантиомерно или диастереоизомерно чистой форме, в форме рацемических смесей и в форме смесей, обогащенных одним или большим количеством стереоизомеров. В объем настоящего изобретения, такой как описанный и заявленный, входят рацемические формы соединений, а также

отдельные энантиомеры, диастереоизомеры и обогащенные стереоизомерами смеси.

Обычные методики получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящих оптически чистых предшественников или разделение рацемата с помощью, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) можно ввести в реакцию с подходящим оптически активным соединением, например, со спиртом, или, в случае, если соединение содержит кислотный или основной фрагмент, с кислотой или основанием, такими как винная кислота или 1-фенилэтиламин. Полученную смесь диастереоизомеров можно разделить с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации и один или оба диастереоизомера превратить в соответствующий чистый энантиомер (энантиомеры) по методикам, хорошо известным специалисту в данной области техники. Хиральные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении (и их хиральные предшественники) можно получить в энантиомерно обогащенной форме с помощью хроматографии, обычно ВЭЖХ, на асимметричной смоле с использованием подвижной фазы, содержащей углеводород, обычно гептан или гексан, с добавлением от 0 до 50% изопропанола, обычно от 2 до 20%, и от 0 до 5% алкиламина, обычно 0,1% диэтиламина. Концентрирование элюата дает обогащенную смесь. Смеси стереоизомеров можно разделить по обычным методикам, известным специалистам в данной области техники. См., например, публикацию "Stereochemistry of Organic Compounds" by Ernest L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, достаточное для проведения лечения при введении пациенту, нуждающемуся в лечении.

Термин "лечение" при использовании в настоящем изобретении означает лечение заболевания или патологического состояния у являющегося человеком пациента, которое включает:

(а) предупреждение возникновения заболевания или патологического состояния, т. е. профилактическое лечение пациента;

(b) облегчение протекания заболевания или патологического состояния, т. е. стимулирование регрессии заболевания или патологического состояния у пациента;

5 (c) подавление заболевания или патологического состояния, т. е. замедление развития заболевания или патологического состояния у пациента; или

(d) ослабление симптомов заболевания или патологического состояния у пациента.

10 Выражение "заболевание или патологическое состояние, протекание которого улучшается при ингибировании АСС" включает все заболевания и/или патологические состояния, для которых известно в настоящее время или для которых в будущем будет установлено, что они связаны с повышенной активностью АСС. Такие патологические состояния включают, но не ограничиваются только ими, кожные заболевания, воспалительные или аутоиммунно обусловленные заболевания и нарушения метаболизма/функции
15 эндокринной системы.

20 При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, полученную из основания или кислоты, которая применима для введения пациенту, такому как млекопитающее. Такие соли можно получить из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и из фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот.

25 При использовании в настоящем изобретении N-оксид образуется из основных третичных аминных или иминных групп, содержащихся в молекуле, с помощью обычного окислительного реагента.

30 Производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, могут существовать в несольватированной и сольватированной формах. Термин "сольват" используется в настоящем изобретении для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и одну или большее количество молекул фармацевтически приемлемого растворителя. Термин "гидрат" используется, когда указанным растворителем является вода. Примеры сольватированных форм включают, но не ограничиваются только ими, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, связанные с водой, ацетоном, дихлорметаном, 2-пропанолом,

этанолом, метанолом, диметилсульфоксидом (ДМСО), этилацетатом, уксусной кислотой, этаноламином или их смесями.

В объем настоящего изобретения входят изотопно-меченые производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, в которых один или большее количество атомов заменены на атомы, обладающие таким же атомным номером, но атомной массой или массовым числом, отличающимся от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживающихся в природе. Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H , углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такой как ^{36}Cl , фтора, такой как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такой как ^{32}P , и серы, такой как ^{35}S . Предпочтительные изотопно-меченых соединения включают дейтерированные производные соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. При использовании в настоящем изобретении термин "дейтерированное производное" включает соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, в которых в определенном положении по меньшей мере один атом водорода заменен на дейтерий. Дейтерий (D или ^2H) является стабильным изотопом водорода, содержание которого в природе составляет 0,015 мол.%.
5
10
15

Изотопно-меченые производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно можно получить по стандартным методикам, известным специалистам в данной области техники, или по методикам, аналогичным описанным в настоящем изобретении, с использованием подходящего изотопно-меченого реагента вместо использовавшегося ранее не содержащего изотопа реагента.
20
25

При использовании в настоящем изобретении термин "таутомер" означает две или большее количество форм или изомеров органического соединения, которые можно легко превратить друг в друга по обычной химической реакции, называемой таутомеризацией. Эта реакция обычно приводит к формальному перемещению атома водорода или протона, сопровождающемуся перестановкой ординарной связи и соседней двойной связи. Явление таутомеризации называется таутомерией. Вследствие быстрого превращения таутомеров друг в друга они обычно считаются одним и тем же химическим соединением. В
30

растворах, в которых возможно протекание реакции таутомеризации, устанавливается химическое равновесие таутомеров. Точное отношение количеств таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и значение pH.

5 Пролекарства производных пиррола, описанных в настоящем изобретении, также входят в объем настоящего изобретения. Так, некоторые производные пиррола, предлагаемых в настоящем изобретении, которые сами могут обладать низкой фармакологической активностью или не обладать фармакологической активностью, при введении в организм или нанесении на тело могут
10 превращаться в соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладающие необходимой активностью, например, путем гидролитического расщепления. Такие производные называются "пролекарствами".
Дополнительная информация об использовании пролекарств приведена в публикациях Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) и Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press,
15 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Пролекарства, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить, например, путем замены подходящих функциональных групп, содержащихся в соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении, некоторыми
20 фрагментами, известными специалистам в данной области техники, как "профрагменты", описанные, например, в публикации Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Специалисты в данной области техники должны понимать, что в случае производных пиррола, которые являются твердыми веществами, соединения,
25 предлагаемые в настоящем изобретении, и соли могут существовать в разных кристаллических или полиморфных формах, или в аморфной форме, которые все входят в объем настоящего изобретения.

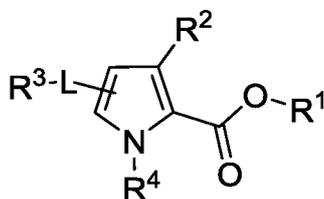
Соединения формулы (I) могут содержать более, чем один фрагмент R^a. Если соединение содержит более, чем один фрагмент R^a, все фрагменты R^a могут
30 быть одинаковыми или разными.

Соединение формулы (I) содержит двухвалентный фрагмент -L-, где L является таким, как определено в настоящем изобретении. Если L обозначает группу -(CH₂)₀₋₄-O-, группу -(CH₂)₀₋₄-S-, группу -(CH₂)₀₋₄-NR^a-, группу -C(O)NR^a-

, группу $-NR^aC(O)-$, то фрагмент L может быть расположен таким образом, что (а) связь, находящаяся с левой стороны фрагмента L, является связью с фрагментом R^3 и связь, находящаяся с правой стороны фрагмента L, является связью с центральным пиррольным кольцом, или (b) связь, находящаяся с правой стороны фрагмента L, является связью с фрагментом R^3 и связь, находящаяся с левой стороны фрагмента L, является связью с центральным пиррольным кольцом, причем ориентация (а) обычно является предпочтительной. Так, например, в случае, если L обозначает группу $-(CH_2)_{0-4}-O-$, то группа $-(CH_2)_{0-4}-O-$ может быть расположена таким образом, что (а) фрагмент $-(CH_2)_{0-4}$ присоединен к R^3 и фрагмент O- присоединен к центральному пиррольному кольцу, или (b) фрагмент $-(CH_2)_{0-4}$ присоединен к центральному пиррольному кольцу и -O- фрагмент O- присоединен к R^3 .

В случае, если R^3 обозначает линейную или разветвленную C_9-C_{20} -алкильную группу, которая содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: линейная или разветвленная C_1-C_4 -алкильная группа, линейная или разветвленная C_1-C_6 -алкоксигруппа и линейная или разветвленная C_1-C_4 -гидроксиалкильная группа, предпочтительно, если полное количество атомов углерода, содержащихся во фрагменте R^3 , равно 9-20.

Настоящее изобретение предпочтительно относится к производному пиррола, это производное пиррола представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или N-оксид, или таутомер, или стереоизомер, или изотопно-меченое производное:



Формула (I)

в которой:

R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, линейная или разветвленная C_1-C_4 -алкильная группа, линейная или разветвленная C_1-C_4 -галогеналкильная группа, линейная или разветвленная C_1-C_{10} -гидроксиалкильная группа, $-(CH_2)_{0-3}$ -(моноциклическая C_3-C_7 -циклоалкильная

- группа), $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ - (моноциклическая или бициклическая C_6 - C_{14} -арильная группа), $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ - (4-7-членная гетероциклическая группа, содержащая по меньшей мере один гетероатом, выбранный из числа следующих: N, O и S), -
- 5 группа, содержащая по меньшей мере один гетероатом, выбранный из числа следующих: N, O и S), группа $-(\text{CH}_2)_{0-4}-[(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{O}]_{1-5}-\text{R}^a$, группа $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_{1-3}-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^5$ и группа $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^a$,
- где циклоалкильные, арильные, гетероциклические и гетероарильные группы являются незамещенными или содержат один или большее количество
- 10 заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа и оксогруппа;
- R^2 выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, атом галогена и линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа;
- R^3 обозначает линейную или разветвленную C_9 - C_{20} -алкильную группу,
- 15 где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, гидроксигруппа, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа, линейная или разветвленная C_1 - C_6 -алкоксигруппа и линейная или разветвленная C_1 - C_4 -гидроксиалкильная группа;
- 20 R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа;
- R^5 выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, линейная или разветвленная C_1 - C_{10} -алкильная группа, $-\text{O}$ - (линейная или разветвленная C_1 - C_{10} -алкильная группа), $-\text{O}$ - $(\text{CH}_2)_{0-3}$ - (моноциклическая C_3 - C_7 -циклоалкильная группа),
- 25 $-\text{O}$ - $(\text{CH}_2)_{0-3}$ - (моноциклическая или бициклическая C_6 - C_{14} -арильная группа), группа $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ и группа $-\text{O}-[(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{O}]_{1-5}-\text{R}^a$;
- где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, гидроксигруппа и аминогруппа;
- 30 R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа; где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество

заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена и гидроксигруппа;
и

L обозначает непосредственную связь, группу $-(CH_2)_{0-4}-O-$, группу $-(CH_2)_{0-4}-S-$,
группу $-(CH_2)_{0-4}-N-$, группу $-C(O)NR^a-$, группу $-NR^aC(O)-$ или карбонильную
5 группу;

соединение отличается тем, что, если R^2 обозначает атом водорода, то L
обозначает группу $-(CH_2)_{0-4}-O-$ или группу $-C(O)NR^a-$,

и предпочтительно, если (а) L обозначает непосредственную связь, группу -
 $(CH_2)_{0-4}-O-$, группу $-(CH_2)_{0-4}-S-$, группу $-C(O)NR^a-$, группу $-NR^aC(O)-$ или
10 карбонильную группу;

соединение отличается тем, что, если R^2 обозначает атом водорода, то L
обозначает группу $-(CH_2)_{0-4}-O-$ или группу $-C(O)NR^a-$,

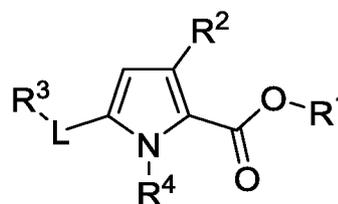
или (b) L обозначает непосредственную связь, группу $-(CH_2)_{0-4}-O-$, группу
 $-(CH_2)_{0-4}-S-$, группу $-(CH_2)_{0-4}-NR^a-$, группу $-C(O)NR^a-$, группу $-NR^aC(O)-$ или
15 карбонильную группу;

соединение отличается тем, что, если R^2 обозначает атом водорода, то L
обозначает группу $-(CH_2)_{0-4}-O-$ или группу $-C(O)NR^a-$.

Обычно соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы
(Ia) или соединение формулы (Ib),



Формула (Ia)



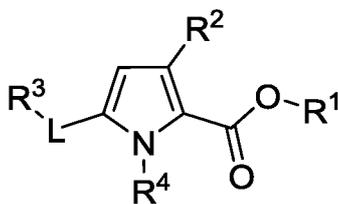
Формула (Ib)

Предпочтительно, если соединение формулы (I) представляет собой
соединение формулы (Ia).



Формула (Ia)

Также предпочтительно, если соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib).



Формула (Ib)

5 Обычно R¹ выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, линейная или разветвленная C₁-C₄-алкильная группа, линейная или разветвленная C₁-C₄-галогеналкильная группа, линейная или разветвленная C₂-C₁₀-гидроксиалкильная группа, циклогексильная группа, -CH₂-фенильная группа, -(CH₂)₁₋₂-(5- 6-членная гетероциклильная группа, содержащая по
10 меньшей мере один гетероатом, выбранный из числа следующих: N, O и S), группа -(CH₂CH₂O)₁₋₄-R^a, группа -(CR^aR^b)₁₋₃-OC(O)-R⁵ и группа -(CH₂)₁₋₃-C(O)NR⁵R^a, где циклогексильные, фенильные и гетероциклильные группы являются незамещенными или содержат один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, линейная или
15 разветвленная C₁-C₄-алкильная группа, оксогруппа.

Предпочтительно, если R¹ выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, линейная или разветвленная C₁-C₃-галогеналкильная группа, линейная или разветвленная C₃-C₉-гидроксиалкильная группа, -(CH₂)₁₋₂-(5-членная гетероциклильная группа, содержащая по меньшей мере один
20 гетероатом, выбранный из числа следующих: N и O), группа -(CH₂CH₂O)₂-R^a, группа -(CR^aR^b)-OC(O)-R⁵ и группа -(CH₂)-C(O)NR⁵R^a, где гетероциклильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: линейная или разветвленная C₁-C₄-алкильная группа и оксогруппа.

25 Более предпочтительно, если R¹ выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, группа -CH₂CF₃, группа -(CH₂)₉-OH, группа -CH₂CH(OH)CH₂OH, группа -CH(CH₂OH)₂, -(CH₂)₂-(2,5-диоксопирролидин-1-ильная) группа, -(CH₂)-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ильная) группа, группа -(CH₂CH₂O)₂-R^a, группа -(CR^aH)₁₋₃-OC(O)-R⁵ и группа -CH₂-C(O)NR⁵R^a.

Обычно R^2 обозначает атом галогена, метильную группу или атом водорода.

Предпочтительно, если R^2 обозначает атом галогена.

Более предпочтительно, если R^2 обозначает атом фтора или хлора.

5 Также предпочтительно, если R^2 обозначает атом водорода, метильную группу, атом фтора, атом хлора или атом брома.

Обычно R^3 обозначает линейную или разветвленную C_9 - C_{20} -алкильную группу, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, гидроксигруппа, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа и линейная или разветвленная C_1 - C_3 -алкоксигруппа.

10 Предпочтительно, если R^3 обозначает линейную или разветвленную C_{10} - C_{17} -алкильную группу, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, гидроксигруппа, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа и линейная или разветвленная C_1 - C_3 -алкоксигруппа.

15 Более предпочтительно, если R^3 обозначает линейную или разветвленную C_{10} - C_{17} -алкильную группу, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом фтора, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа и линейная или разветвленная C_1 - C_3 -алкоксигруппа.

25 Еще более предпочтительно, если R^3 обозначает линейную или разветвленную C_{10} - C_{17} -алкильную группу, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом фтора, метильная группа и этоксигруппа.

30 Также предпочтительно, если R^3 обозначает линейную или разветвленную C_9 - C_{17} -алкильную группу, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом фтора, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа и линейная или разветвленная C_1 - C_3 -алкоксигруппа.

Обычно R^4 обозначает атом водорода и линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкильную группу.

Предпочтительно, если R^4 обозначает атом водорода.

Обычно R^5 выбран из группы, состоящей из следующих: -O-(линейная или разветвленная C_1 - C_{10} -алкильная группа), -O-циклогексильная группа, -O- CH_2 -фенильная группа, группа $-(CH_2)_{1-2}C(O)OR^a$, группа -O- $(CH_2CH_2O)_{1-3}-R^a$ и группа -O- $CH_2CH_2CH_2O-R^a$.

5 Предпочтительно, если R^5 выбран из группы, состоящей из следующих: -O-(линейная или разветвленная C_2 - C_4 -алкильная группа), -O-циклогексильная группа, -O- CH_2 -фенильная группа, группа $-(CH_2)-C(O)OR^a$, группа -O- $(CH_2CH_2O)_{1-2}-R^a$ и группа -O- $CH_2CH_2CH_2O-R^a$. Более предпочтительно, если R^5 выбран из группы, состоящей из следующих: группа -O- $CH(CH_3)_2$, группа -O-
10 $C(CH_3)_3$, -O-циклогексильная группа, -O- CH_2 -фенильная группа, группа - $CH_2-C(O)OR^a$, группа -O- $(CH_2CH_2O)_{1-2}-R^a$ и группа -O- $CH_2CH_2CH_2O-R^a$.

Обычно R^a выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа; где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество
15 заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена и гидроксигруппа.

Предпочтительно, если R^a выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа; где алкильная группа является незамещенной или замещена одной или большим количеством гидроксигрупп.

20 Более предпочтительно, если R^a выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа.

Еще более предпочтительно, если R^a выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C_1 - C_2 -алкильная
25 группа.

Также предпочтительно, если R^a обозначает атом водорода или линейную или разветвленную C_1 - C_3 -алкильную группу; где алкильная группа является незамещенной или замещена одной или большим количеством гидроксигрупп.

Обычно R^b выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и
30 линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа.

Предпочтительно, если R^b обозначает атом водорода.

Обычно L обозначает непосредственную связь, группу $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-$ или группу $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-$, соединение отличается тем, что, если R^2 обозначает атом водорода, то L обозначает $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-$.

Предпочтительно, если L обозначает непосредственную связь, $-\text{O}-$ или $-\text{S}-$,
5 соединение отличается тем, что если R^2 обозначает атом водорода, то L обозначает $-\text{O}-$.

Более предпочтительно, если L обозначает непосредственную связь или группу $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-$.

Еще более предпочтительно, если L обозначает непосредственную связь
10 или группу $-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{O}-$.

Еще более предпочтительно, если L обозначает непосредственную связь или $-\text{O}-$.

Особенно предпочтительно, если L обозначает непосредственную связь.

Также особенно предпочтительно, если L обозначает $-\text{O}-$.

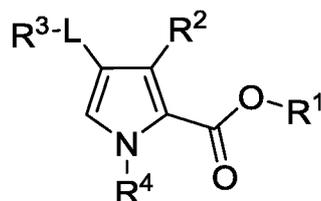
15 В особенно предпочтительном варианте осуществления в соединении формулы (I)

R^2 обозначает атом галогена, предпочтительно, если R^2 обозначает атом фтора или хлора;

R^3 обозначает линейную или разветвленную C_9-C_{20} -алкильную группу,
20 где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, гидроксигруппа, линейная или разветвленная C_1-C_4 -алкильная группа и линейная или разветвленная C_1-C_3 -алкоксигруппа; и

L обозначает непосредственную связь или $-\text{O}-$.

25 В одном варианте осуществления соединение формулы (I) описывается формулой (Ia),



Формула (Ia)

в которой:

R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -галогеналкильная группа, линейная или разветвленная C_2 - C_{10} -гидроксиалкильная группа, циклогексильная группа, $-CH_2$ -фенильная группа, $-(CH_2)_{1-2}$ -(5-6-членная гетероциклическая группа, содержащая по меньшей мере один гетероатом, выбранный из числа следующих: N, O и S), группа $-(CH_2CH_2O)_{1-4}-R^a$, группа $-(CR^aR^b)_{1-3}-OC(O)-R^5$ и группа $-(CH_2)_{1-3}-C(O)NR^5R^a$, где циклогексильные, фенильные и гетероциклические группы являются незамещенными или содержат один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа, оксогруппа;

R^2 обозначает атом галогена;

R^3 обозначает линейную или разветвленную C_{10} - C_{17} -алкильную группу, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, гидроксигруппа, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа и линейная или разветвленная C_1 - C_3 -алкоксигруппа;

R^4 обозначает атом водорода;

R^5 выбран из группы, состоящей из следующих: $-O$ -(линейная или разветвленная C_1 - C_{10} -алкильная группа), $-O$ -циклогексильная группа, $-O-CH_2$ -фенильная группа, группа $-(CH_2)_{1-2}C(O)OR^a$, группа $-O-(CH_2CH_2O)_{1-3}-R^a$ и группа $-O-CH_2CH_2CH_2O-R^a$;

R^a выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена и гидроксигруппа;

R^b обозначает атом водорода; и

L обозначает непосредственную связь или $-O-$.

В предпочтительном варианте осуществления в соединении формулы (Ia), R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, линейная или разветвленная C_1 - C_3 -галогеналкильная группа, линейная или разветвленная C_3 - C_9 -гидроксиалкильная группа, $-(CH_2)_{1-2}$ -(5-членная гетероциклическая группа, содержащая по меньшей мере один гетероатом, выбранный из числа следующих:

N и O), группа $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{-R}^a$, группа $-(\text{CR}^a\text{R}^b)\text{-OC(O)-R}^5$ и группа $-(\text{CH}_2)\text{-C(O)NR}^5\text{R}^a$,

где гетероциклическая группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: линейная

5 или разветвленная $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкильная группа и оксогруппа;

R^2 обозначает атом фтора или атом хлора;

R^3 обозначает линейную или разветвленную $\text{C}_{10}\text{-C}_{17}$ -алкильную группу, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом фтора, линейная

10 или разветвленная $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкильная группа и линейная или разветвленная $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкоксигруппа;

R^5 выбран из группы, состоящей из следующих: -O-(линейная или разветвленная $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкильная группа), -O-циклогексильная группа, -O- CH_2 -фенильная группа, группа $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C(O)OR}^a$, группа -O- $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-3}\text{-R}^a$ и группа -O- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-R}^a$;

15 R^a выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкильная группа; где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена и гидроксигруппа.

20 В еще более предпочтительном варианте осуществления в соединении формулы (Ia),

R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, группа $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, группа $-(\text{CH}_2)_9\text{-OH}$, группа $-\text{CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH}$, группа $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_2$ -
(2,5-диоксопирролидин-1-ильная) группа, $-(\text{CH}_2)$ -(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-
25 ильная) группа, группа $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{-R}^a$, группа $-(\text{CR}^a\text{H})_{1-3}\text{-OC(O)-R}^5$ и группа $-\text{CH}_2\text{-C(O)NR}^5\text{R}^a$,

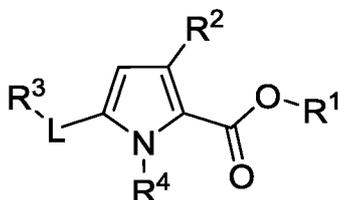
R^3 обозначает линейную или разветвленную $\text{C}_{10}\text{-C}_{17}$ -алкильную группу, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом фтора,

30 метильная группа и этоксигруппа;

R^5 выбран из группы, состоящей из следующих: группа -O- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, группа -O- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, -O-циклогексильная группа, -O- CH_2 -фенильная группа, группа $-\text{CH}_2\text{-C(O)OR}^a$, группа -O- $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-2}\text{-R}^a$ и группа -O- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-R}^a$;

R^a выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C_1 - C_2 -алкильная группа.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) описывается формулой (Ib),



5

Формула (Ib)

в которой:

- R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -галогеналкильная группа, линейная или разветвленная C_2 - C_{10} -гидроксиалкильная группа, циклогексильная группа, $-CH_2$ -фенильная группа, $-(CH_2)_{1-2}$ -(5- 6-членная гетероциклическая группа, содержащая по меньшей мере один гетероатом, выбранный из числа следующих: N, O и S), группа $-(CH_2CH_2O)_{1-4}-R^a$, группа $-(CR^aR^b)_{1-3}-OC(O)-R^5$ и группа $-(CH_2)_{1-3}-C(O)NR^5R^a$, где циклогексильные, фенильные и гетероциклические группы являются незамещенными или содержат один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа, оксогруппа;
- R^2 обозначает атом галогена;
- 20 R^3 обозначает линейную или разветвленную C_{10} - C_{17} -алкильную группу, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, гидроксигруппа, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа и линейная или разветвленная C_1 - C_3 -алкоксигруппа;
- 25 R^4 обозначает атом водорода;
- R^5 выбран из группы, состоящей из следующих: $-O$ -(линейная или разветвленная C_1 - C_{10} -алкильная группа), $-O$ -циклогексильная группа, $-O-CH_2$ -фенильная группа, группа $-(CH_2)_{1-2}C(O)OR^a$, группа $-O-(CH_2CH_2O)_{1-3}-R^a$ и группа $-O-CH_2CH_2CH_2O-R^a$;

R^a выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена и гидроксигруппа;

5 R^b обозначает атом водорода; и

L обозначает непосредственную связь или -O-.

В предпочтительном варианте осуществления в соединении формулы (Ib), R_1 выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, линейная или разветвленная C_1 - C_3 -галогеналкильная группа, линейная или разветвленная C_3 -
10 C_9 -гидроксиалкильная группа, $-(CH_2)_{1-2}$ -(5-членная гетероциклическая группа, содержащая по меньшей мере один гетероатом, выбранный из числа следующих: N и O), группа $-(CH_2CH_2O)_2-R^a$, группа $-(CR^aR^b)-OC(O)-R^5$ и группа $-(CH_2)-C(O)NR^5R^a$,

где гетероциклическая группа является незамещенной или содержит один или
15 большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа и оксогруппа;

R^2 обозначает атом фтора или атом хлора;

R^3 обозначает линейную или разветвленную C_{10} - C_{17} -алкильную группу, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее
20 количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом фтора, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа и линейная или разветвленная C_1 - C_3 -алкоксигруппа;

R^5 выбран из группы, состоящей из следующих: -O-(линейная или разветвленная C_2 - C_4 -алкильная группа), -O-циклогексильная группа, -O- CH_2 -фенильная группа,
25 группа $-(CH_2)-C(O)OR^a$, группа $-O-(CH_2CH_2O)_{1-2}-R^a$ и группа $-O-CH_2CH_2CH_2O-R^a$;

R^a выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа; где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей,
30 выбранных из числа следующих: атом галогена и гидроксигруппа.

В более предпочтительном варианте осуществления в соединении формулы (Ib),

R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, группа $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, группа $-(\text{CH}_2)_9\text{-OH}$, группа $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, группа $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_2$ - (2,5-диоксопирролидин-1-ильная) группа, $-(\text{CH}_2)$ - (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ильная) группа, группа $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{-R}^a$, группа $-(\text{CR}^a\text{H})_{1-3}\text{-OC(O)-R}^5$ и группа $-\text{CH}_2\text{-C(O)NR}^5\text{R}^a$,

R^3 обозначает линейную или разветвленную $\text{C}_{10}\text{-C}_{17}$ -алкильную группу, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом фтора, метильная группа и этоксигруппа;

R^5 выбран из группы, состоящей из следующих: группа $-\text{O-CH}(\text{CH}_3)_2$, группа $-\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}$ -циклогексильная группа, $-\text{O-CH}_2$ -фенильная группа, группа $-\text{CH}_2\text{-C(O)OR}^a$, группа $-\text{O-}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-2}\text{-R}^a$ и группа $-\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-R}^a$;

R^a выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная $\text{C}_1\text{-C}_2$ -алкильная группа.

15 В одном варианте осуществления в соединении формулы (I),

R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, линейная или разветвленная $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкильная группа, группа $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, группа $-(\text{CH}_2)_{2-9}\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-OH}$, группа $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, циклогексильная группа, $-(\text{CH}_2)_2$ - (2,5-диоксопирролидин-1-ильная) группа, $-(\text{CH}_2)_2$ - (2-оксопирролидин-1-ильная) группа, $-(\text{CH}_2)$ - (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ильная) группа, $-\text{CH}_2$ -фенильная группа, группа $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{2-4}\text{-R}^a$, группа $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-OC(O)OCH}(\text{CH}_3)_2$, группа $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-OC(O)OC}(\text{CH}_3)_3$, группа $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-OC(O)O}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-OC(O)O-циклогексильная}$ группа, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-OC(O)O-CH}_2$ -фенильная группа, группа $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-OC(O)O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-2}\text{-R}^a$, группа $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-OC(O)O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, группа $-(\text{CH}_2)_2\text{-OC(O)C}(\text{NH}_2)\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ и группа $-\text{CH}_2\text{-C(O)N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$;

R^2 обозначает атом водорода, метильную группу, атом фтора, атом хлора, атом брома или группу $-\text{CN}$;

R^3 обозначает линейную $\text{C}_9\text{-C}_{18}$ -алкильную группу, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом фтора, линейная или разветвленная $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкильная группа и линейная или разветвленная $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкоксигруппа;

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа;

R^a выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа;

- 5 L обозначает непосредственную связь, -O-, -S- или карбонильную группу; соединение отличается тем, что, если R^2 обозначает атом водорода, то L обозначает -O-.

В одном варианте осуществления в соединении формулы (I),

- 10 R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа, группа $-CH_2CF_3$, группа $-(CH_2)_{2-9}-OH$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2-OH$, группа $-CH(CH_2OH)_2$, циклогексильная группа, $-(CH_2)_2-$ (2,5-диоксопирролидин-1-ильная) группа, $-(CH_2)_2-$ (2-оксопирролидин-1-ильная) группа, $-(CH_2)-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ильная)$ группа, $-CH_2$ -фенильная группа, группа $-(CH_2CH_2O)_{2-3}-R^a$, группа $-CH(CH_3)-OC(O)OCH(CH_3)_2$, группа $-CH(CH_3)-OC(O)OC(CH_3)_3$, группа $-CH(CH_3)-OC(O)O(CH_2)_8CH_3$, $-CH(CH_3)-OC(O)O$ -циклогексильная группа, $-CH(CH_3)-OC(O)O-CH_2$ -фенильная группа, группа $-CH(CH_3)-OC(O)O(CH_2CH_2O)_{1-2}-R^a$, группа $-CH(CH_3)-OC(O)O(CH_2)_3OH$, группа $-(CH_2)_2-OC(O)C(NH_2)-CH(CH_3)_2$ и группа $-CH_2-C(O)N(CH_3)CH_2CO_2R^a$;
- 15 R^2 обозначает атом водорода, метильную группу, атом фтора, атом хлора или атом брома;
- 20 R^3 обозначает линейную C_9 - C_{17} -алкильную группу,

где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом фтора, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа и линейная или разветвленная C_1 - C_3 -алкоксигруппа;

25 R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа;

R^a выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа;

- 30 L обозначает непосредственную связь, -O- или -S-; соединение отличается тем, что, если R^2 обозначает атом водорода, то L обозначает -O-.

В предпочтительном варианте осуществления предпочтительно, если,

R^3 обозначает линейную C_9 - C_{17} -алкильную группу,
где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее
количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом фтора,
метильная группа и этокси́группа;

5 R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или
разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа; предпочтительно R^4 выбран из группы,
состоящей из следующих: атом водорода, изопропильная группа и н-бутильная
группа.

10 В предпочтительном варианте осуществления предпочтительно, если
соединение формулы (I) описывается формулой (Ia).

В предпочтительном варианте осуществления предпочтительно, если
соединение формулы (I) описывается формулой (Ib).

Предпочтительные отдельные соединения, предлагаемые в настоящем
изобретении, включают следующие:

- 15 4-(Додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
Этил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)этил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2-Оксопирролидин-1-ил)этил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2,2,2-Трифторэтил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
20 2-Гидроксиэтил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2-(2-(2-Гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-((2-Этокси-2-оксоэтил)(метил)амино)-2-оксоэтил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-
25 2-карбоксилат
2-((L-Валил)окси)этил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
(5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
4-Децил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
30 3-Фтор-4-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-Додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
2,2,2-Трифторэтил-4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2-Этоксиэтокси)этил-4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

- 1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-4-додecil-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 1-(((2-Метоксиэтокси)карбонил)окси)этил-4-додecil-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 5 4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-4-додecil-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- Этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 3-Фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- Метил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 10 Изопропил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- трет-Бутил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- Циклогексил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- Бензил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 2,2,2-Трифторэтил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 15 2-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 2-(2-Оксопирролидин-1-ил)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- (5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 20 2-((2-Этокси-2-оксоэтил)(метил)амино)-2-оксоэтил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 2-Гидроксиэтил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 3-Гидроксипропил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 4-Гидроксибутил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 25 5-Гидроксипентил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 6-Гидроксигексил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 7-Гидроксигептил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 8-Гидроксиоктил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 9-Гидроксинонил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 30 2,3-Дигидроксипропил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 1,3-Дигидроксипропан-2-ил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 2-(2-(2-(2-Гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

- 2-(2-Этоксизтокси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
1-((трет-Бутоксикарбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
5 карбоксилат
1-(((Нонилокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
1-(((Циклогексилокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
10 1-(((Бензилокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
1-(((2-Метоксизтокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
1-(((3-Гидроксипропокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
15 карбоксилат
4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
3-Фтор-4-тетрадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-4-пентадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
20 3-Фтор-4-гептадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
5-Додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-децил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-додецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
25 9-Гидроксинонил-3-хлор-4-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)этил-3-хлор-4-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
3-Хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-пентадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-гексадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
30 3-Хлор-5-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-5-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-5-тетрадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

- 3-Бром-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
1-Бутил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-1-изопропил-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-(Децилокси)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
5 3-Фтор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-(Додецилокси)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-4-(тридецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-4-(тетрадецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-(Додецилтио)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
10 3-Хлор-4-(нонилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-(децилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
2,2,2-Трифторэтил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
15 9-Гидроксинонил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2-Этоксизетокси)этил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2,3-Дигидроксипропил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
20 4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
1-(((3-Гидроксипропокси)карбонил)окси)этил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
(5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
25 3-Хлор-4-(тридецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-(тетрадецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-4-пентадеканоил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-(12-Этоксидодецил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
30 3-Фтор-4-(2-фтортридецил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-(2,2-Дифтортридецил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-(3,3-Диметилдодецил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-((2,2-Диметилтридецил)окси)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

- 4-((2,2-Дифтортетрадецил)окси)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-((2,2-Дифторундецил)окси)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-((2-фтортетрадецил)окси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-((9-этоксинонил)окси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 5 3-Метил-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-(2,2-Диметилдодецил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
2,2,2-Трифторэтил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2-Этоксизтокси)этил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-
- 10 карбоксилат
1-(((2-Метоксизтокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
- 15 2,2,2-Трифторэтил-3-хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2-Этоксизтокси)этил-3-хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-3-хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
1-(((2-Метоксизтокси)карбонил)окси)этил-3-хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
- 20 карбоксилат
4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-3-хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
2,2,2-Трифторэтил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2-Этоксизтокси)этил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 25 1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
1-(((2-Метоксизтокси)карбонил)окси)этил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
- 30 2,3-Дигидроксипропил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
3-Фтор-5-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-5-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-5-тетрадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

- 3-Фтор-5-пентадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-5-гексадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-5-гептадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-5-октадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
5 3-Фтор-5-октадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-5-(2,2-диметилдодецил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-5-(3,3-дифтордодецил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Циано-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-5-додецил-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
10 3-Фтор-5-(14-фтортетрадецил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-4-гексадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
или их фармацевтически приемлемая соль или сольват, или N-оксид, или таутомер, или стереоизомер, или изотопно-меченое производное.
Особый интерес представляют следующие соединения:
15 4-Децил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-4-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-Додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
2,2,2-Трифторэтил-4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2-Этоксизтокси)этил-4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат
20 1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат
4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат
3-Фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
25 2,2,2-Трифторэтил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
(5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
30 2-((2-Этокси-2-оксоэтил)(метил)амино)-2-оксоэтил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
9-Гидроксинонил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2,3-Дигидроксипропил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

- 1,3-Дигидроксипропан-2-ил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2-Этоксизтокси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
- 5 1-((трет-Бутоксикарбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
1-(((Циклогексилокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
1-(((Бензилокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
10 карбоксилат
1-(((2-Метоксиэтокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
1-(((3-Гидроксипропокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
- 15 4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
3-Фтор-4-тетрадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-4-пентадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-4-гептадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 20 5-Додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-додецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-5-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 25 3-Хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-5-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-(Децилокси)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-(Додецилокси)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 30 3-Фтор-4-(тридецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-4-(тетрадецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-(децилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

- 3-Хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-
5 карбоксилат
3-Хлор-4-(тридецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-(тетрадецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-(12-Этоксидодецил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-4-(2-фтортридецил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
10 4-(3,3-Диметилдодецил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-((2,2-Диметилтридецил)окси)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-((2,2-Дифтортетрадецил)окси)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-(2,2-Диметилдодецил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
2,2,2-Трифторэтил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
15 1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
1-(((2-Метоксиэтокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-
20 карбоксилат
1-(((2-Метоксиэтокси)карбонил)окси)этил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
25 3-Фтор-5-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-5-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-5-тетрадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-5-пентадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-5-гексадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
30 3-Фтор-5-гептадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-5-октадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-5-октадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-4-гексадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

или их фармацевтически приемлемая соль или сольват, или N-оксид, или таутомер, или стереоизомер, или изотопно-меченое производное.

ОБЩИЕ МЕТОДИКИ СИНТЕЗА

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить с использованием методик и процедур, описанных в настоящем изобретении, или с использованием аналогичных методик и процедур. Следует понимать, что, если указаны типичные или предпочтительные условия осуществления способа (т. е. температура, продолжительность реакции, молярные соотношения реагентов, растворители, давление и т. п.), то, если не указано иное, можно использовать другие условия осуществления способа. Оптимальные условия проведения реакции могут меняться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия специалист в данной области техники может установить с помощью стандартных методик оптимизации.

Исходные вещества имеются в продаже или их можно получить по обычным методикам синтеза, уже известным в данной области техники.

Кроме того, как должно быть понятно специалистам в данной области техники, для защиты некоторых функциональных групп от вступления в нежелательные реакции может потребоваться использование обычных защитных групп. Выбор защитной группы, подходящей для конкретной функциональной группы, а также подходящих условий введения и удаления защитной группы хорошо известен в данной области техники. Так, например, многочисленные защитные группы и их введение и удаление описаны в публикации Т. W. Greene и G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition*, Wiley, New York, 1999, и в цитированной в ней литературе.

Способы получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, являются другими вариантами осуществления настоящего изобретения и проиллюстрированы с помощью приведенных ниже методик.

Конкретные способы синтеза, не представленные на схемах 1-8, подробно описаны в экспериментальном разделе.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединения общей формулы (I') и (I''), подклассы общей формулы (I), в которой R¹-R⁴ и L

являются такими, как определено в формуле изобретения, можно получить с помощью следующего пути синтеза, представленного на схеме 1:

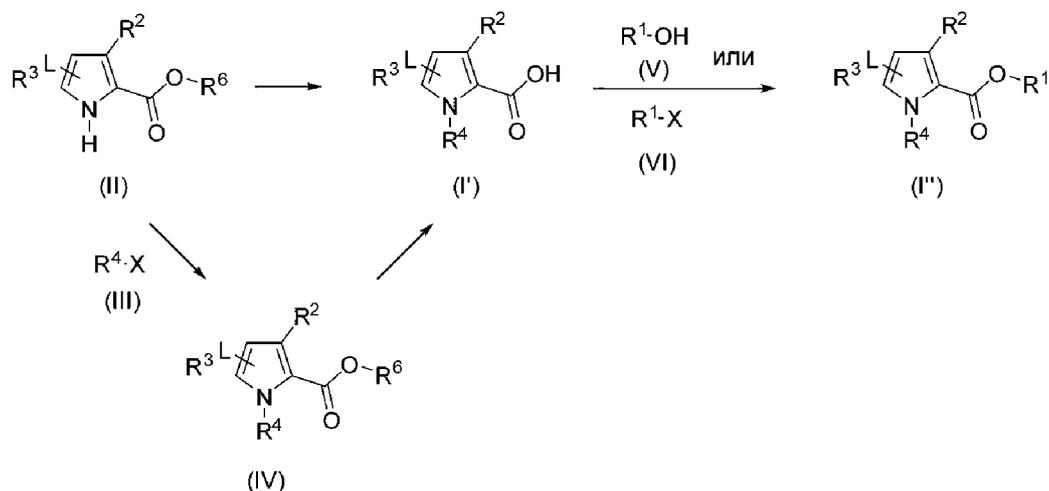


Схема 1

5 Соединения общей формулы (I''), подкласс общей формулы (I), в которой R¹ отличается от атома водорода, можно получить из соединений общей формулы (I'), подкласс общей формулы (I), в которой R¹ обозначает атом водорода, по реакции со спиртами формулы (V) в присутствии основания, такого как 4-диметиламинопиридин или триэтиламин, и реагента сочетания, такого как 3-((этилимино)метиленамино)-N,N-диметилпропан-1-аминийхлорид (EDCI-HCl) или дициклогексилкарбодиимид (ДЦК), в растворителе, таком как метиленхлорид, при комнатной температуре. Соединения формулы (I'') также можно получить из соединений формулы (I') с помощью другого синтетического подхода. Реакция соединений формулы (I') с подходящим хлорирующим 10 реагентом, таким как оксалилхлорид, в присутствии каталитического количества N,N-диметилформаида в растворителе, таком как метиленхлорид, при комнатной температуре дает промежуточные хлорангидриды кислот, которые можно обработать спиртами общей формулы (V) при отсутствии основания или в присутствии основания, такого как триэтиламин, без использования 15 растворителя или в растворителе, таком как метиленхлорид, при температурах, находящихся в диапазоне от 0°C до комнатной температуры, и получить соединения формулы (I''). Альтернативно, соединения формулы (I'') также можно получить по реакции соединений формулы (I') с галогенпроизводными формулы (VI), в которой X обозначает атом галогена, в присутствии основания, 20

такого как карбонат калия или триэтиламин, в растворителе, таком как ацетонитрил или N,N-диметилформамид при температурах, находящихся в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения.

5 В частном случае у соединений формулы (I'), в которой остаток, содержащийся в R¹, содержит гидроксильный или диольный фрагмент, функционализированный соответствующей защитной группой, такой как бензил (Bn) или бензилиденацеталь, можно удалить защитную группу гидроксильного или диольного фрагмента при стандартных условиях (*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, ISBN: 0471697540*).

10 В другом частном случае у соединений формулы (I'), в которой остаток, содержащийся в R¹, содержит аминный фрагмент, функционализированный соответствующей защитной группой, такой как трет-бутоксикарбонил (BOC), можно удалить защитную группу аминного фрагмента при стандартных условиях (*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, ISBN: 0471697540*).

15 Соединения формулы (I'), подкласс формулы (I), в которой R¹ обозначает атом водорода, можно получить из соединений формул (II) и (IV). Соединения формул (II) и (IV), в которых R⁶ обозначает алкильную группу, такую как метильная или этильная группа, можно обработать подходящим основанием, таким как гидроксид лития, гидроксид натрия или гидроксид калия, в
20 растворителе, таком как метанол, этанол или тетрагидрофуран, в присутствии или при отсутствии воды, используемой в качестве соразтворителя, при температурах, находящихся в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения, и получить соединения формулы (I'). Сложные эфиры формулы (IV), в которой R⁴ обозначает C₁-C₄-алкильную группу, можно
25 получить из соединений формулы (II) путем обработки подходящим основанием, таким как гидрид натрия, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, с последующим добавлением галогенпроизводного формулы (III), в которой X обозначает атом галогена, такого как 1-йодбутан или 2-йодпропан, при температурах, находящихся в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

30 В частном случае соединения общих формул (IIa) и (IIb), подкласс общей формулы (II), в которой L обозначает непосредственную связь, R⁷ обозначает линейную или разветвленную C₈-C₁₉-алкильную группу, которая может быть замещена одним или большим количеством атомов галогенов, и R² является

таким, как определено в формуле изобретения, можно получить с помощью следующего пути синтеза, представленного на схеме 2:

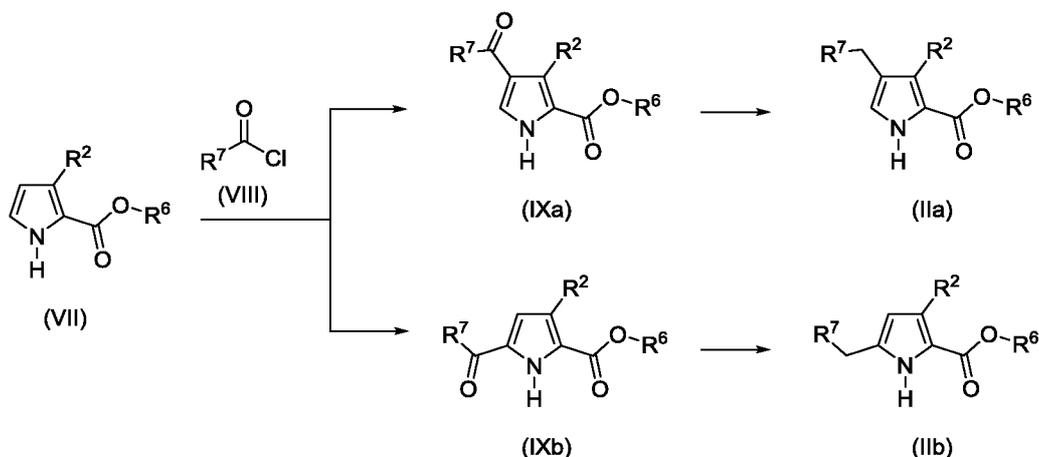


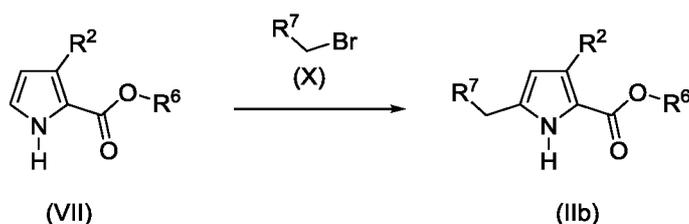
Схема 2

5 Пирролы формулы (VII) можно ввести в реакцию с хлорангидридами кислот формулы (VIII) в присутствии кислоты Льюиса, такой как хлорид цинка(II), хлорид алюминия(III), хлорид олова(IV) или диэтилэфират трифторида бора, в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан или бензол, при температурах, находящихся в диапазоне от 0°С до комнатной

10 температуры, и получить кетоны формул (IXa) и (IXb). Отношение количеств региоизомеров (IXa) и (IXb) может меняться в зависимости от использующихся кислоты Льюиса и условий проведения реакции. Восстановление кетонов формул (IXa) и (IXb), проводимое путем обработки триэтилсиланом и трифторуксусной кислотой с использованием или без использования кислоты

15 Льюиса, такой как диэтилэфират трифторида бора, при комнатной температуре, дает соединения формул (IIa) и (IIb) соответственно.

В другом частном случае соединения формулы (IIb), в которой R² обозначает атом фтора или хлора, или цианогруппу, также можно получить так, как представлено на схеме 3:



20

Схема 3

Реакция пирролов формулы (VII) с бромпроизводными формулы (X) в присутствии норборнена, палладиевого катализатора, такого как дихлорбис(ацетонитрил)палладий(II), и основания, такого как гидрофосфат калия, в растворителе, таком как N,N-диметилацетамид, при температурах, находящихся в диапазоне от 60°C до температуры кипения, дает соединения формулы (IIb).

Альтернативно, соединения формулы (IIb), в которой R² обозначает атом хлора, также можно получить с помощью альтернативного пути синтеза, представленного на схеме 4:

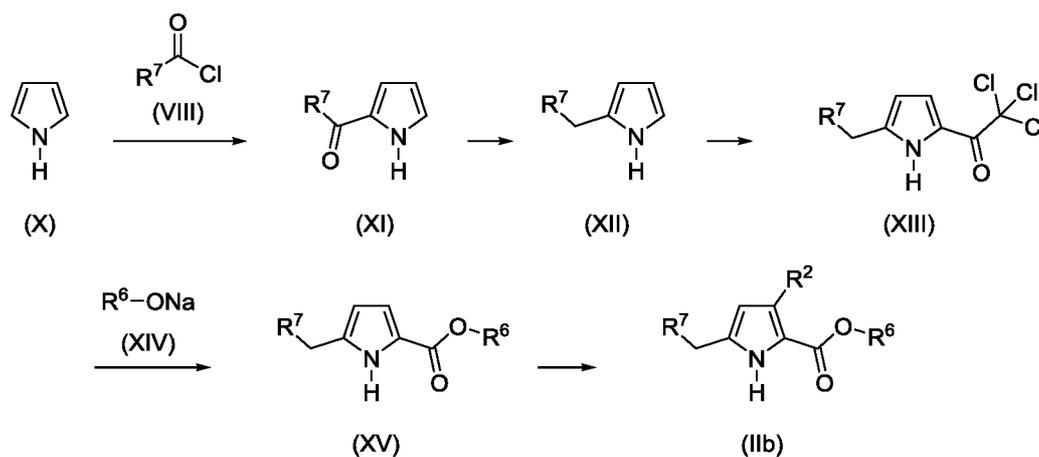
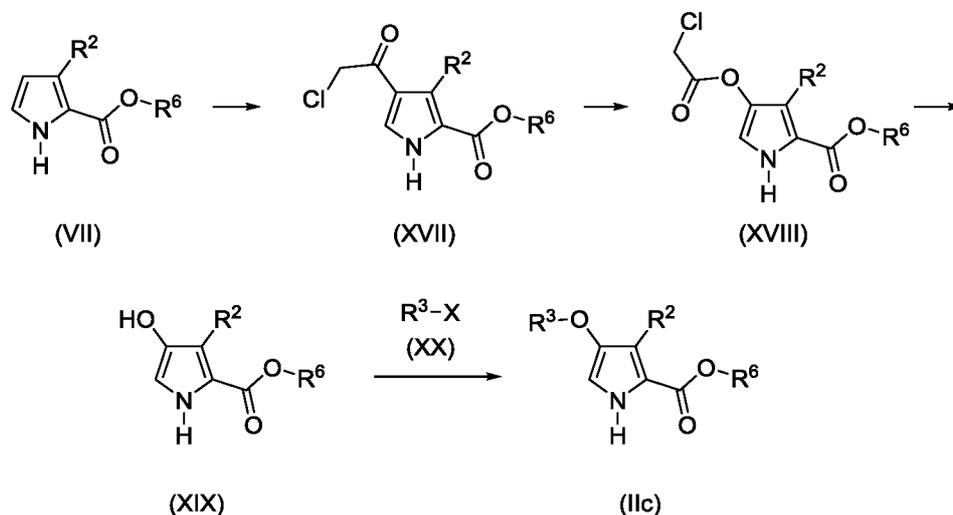


Схема 4

Реакция пиррола (XI) с хлорангидридами кислот формулы (VIII) в присутствии цинка в растворителе, таком как толуол, при комнатной температуре дает кетоны формулы (XII). Обработка молекул формулы (XII) гидразингидратом в присутствии основания, такого как гидроксид калия, в растворителе, таком как диэтиленгликоль, при 200°C дает соединения формулы (XIII), которые можно превратить в трихлоркетоны формулы (XIV) по реакции с 2,2,2-трихлорацетилхлоридом в присутствии основания, такого как 2,6-лутидин, в растворителе, таком как 1,4-диоксан, при 85°C. Реакция трихлоркетонов формулы (XIV) с алкоксидами натрия формулы (XV), такими как метоксид натрия или этоксид натрия, в растворителе, таком как метанол или этанол, при комнатной температуре дает сложные эфиры формулы (XVI), которые можно превратить в соединения формулы (IIb), в которой R² обозначает атом хлора, по реакции с хлорирующим реагентом, таким как N-хлорсукцинимид, в растворителе, таком как хлороформ, при 40°C.

В частном случае соединения общей формулы (IIc), в которой L обозначает атом кислорода и R² и R³ являются такими, как определено в формуле изобретения, можно получить с помощью следующего пути синтеза, представленного на схеме 5:



5

Схема 5

Реакция пирролов формулы (VII) с 2-хлорацетилхлоридом в присутствии кислоты Льюиса, такой как хлорид алюминия(III), в растворителе, таком как метиленхлорид, при комнатной температуре, дает хлоркетоны формулы (XVII),
10 которые можно превратить в содержащие 2-хлорацетильный фрагмент сложные эфиры формулы (XVIII) путем обработки 3-хлорпербензойной кислотой в присутствии гидрокарбоната натрия, в растворителе, таком как метиленхлорид, при комнатной температуре. Обработка сложных эфиров формулы (XVIII) подходящим основанием, таким как карбонат калия, в смеси метанола и воды, использующихся в качестве растворителей, при комнатной температуре, дает
15 соединения формулы (XIX). Селективное O-алкилирование соединений формулы (XIX) можно провести по реакции с галогенпроизводными формулы (XX), в которой X обозначает атом галогена, в присутствии основания, такого как карбонат калия, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, при 100°C и
20 получить соединения общей формулы (IIc).

В другом частном случае соединения формулы (IId), в которой L обозначает атом серы и R² и R³ являются такими, как определено в формуле изобретения, можно получить с помощью следующего пути синтеза, представленного на схеме 6:

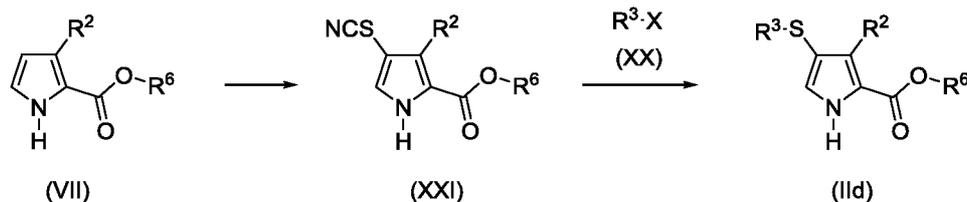


Схема 6

Пирролы формулы (VII) можно ввести в реакцию со смесью тиоцианата калия и брома в растворителе, таком как метанол, при температурах, находящихся в диапазоне от -78°C до комнатной температуры, и получить тиоцианаты формулы (XXI). Простые тиоэфиры формулы (IIc) можно получить из тиоцианатов формулы (XXI) по реакции с галогенпроизводными формулы (XX), в которой X обозначает атом галогена, в присутствии основания, такого как гидроксид натрия, в смеси трет-бутанола и воды, использующихся в качестве растворителей, при 60°C .

В еще одном частном случае соединения формул (IIe) и (IIf), в которых L обозначает непосредственную связь и R^8 обозначает линейную или разветвленную $\text{C}_7\text{-C}_{18}$ -алкильную группу, и R^2 является таким, как определено в формуле изобретения, можно получить с помощью следующего пути синтеза, представленного на схеме 7:

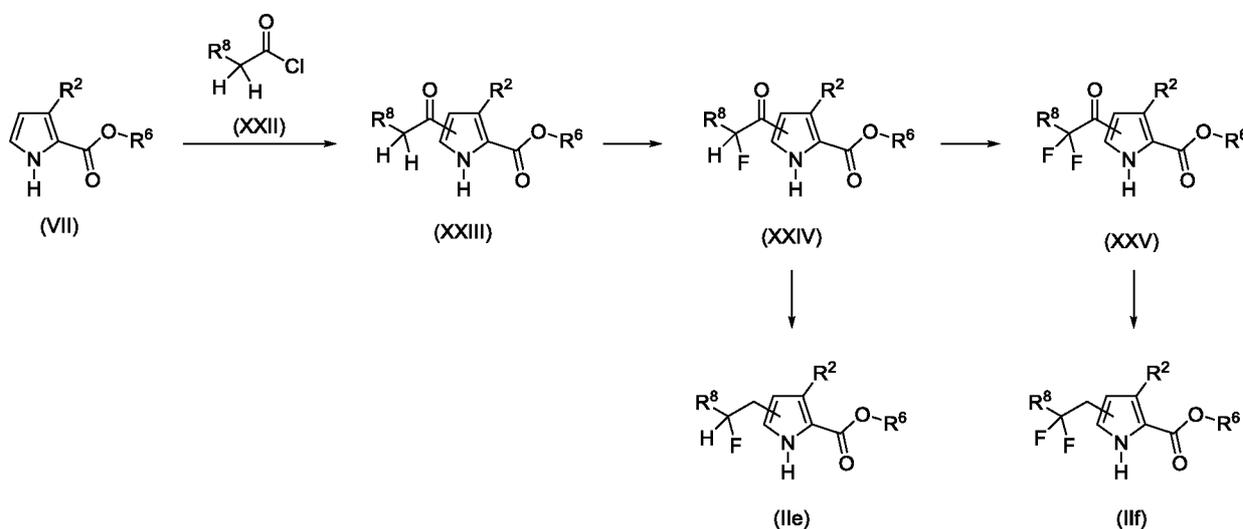


Схема 7

Пирролы формулы (VII) можно ввести в реакцию с хлорангидридами кислот формулы (XXII) в присутствии кислоты Льюиса, такой как хлорид алюминия(III), в растворителе, таком как метилхлорид, при температурах, находящихся в диапазоне от 0°C до комнатной температуры, и получить кетоны

формулы (XXIII). Обработка кетонов формулы (XXIII) подходящим основанием, таким как диизопропиламид лития (ДАЛ), в растворителе, таком как тетрагидрофуран, с последующим добавлением N-фторбензолсульфонимида при температурах, находящихся в диапазоне в диапазоне от -78°C до комнатной температуры, дает фторсодержащие соединения формулы (XXIV). Реагенты и условия проведения реакции, используемые на предыдущей стадии синтеза, также можно использовать для превращения фторсодержащих соединений формулы (XXIV) в дифторпроизводные формулы (XXV). Реакция кетонов формул (XXIV) и (XXV) с триэтилсиланом и трифторуксусной кислотой при комнатной температуре дает соединения формул (IIe) и (IIf).

В еще одном частном случае соединения формулы (IIg), в которой R^9 и R^{10} обозначают линейную или разветвленную C_1 - C_6 -алкильную группу и R^2 является таким, как определено в формуле изобретения, можно получить с помощью следующего пути синтеза, представленного на схеме 8:

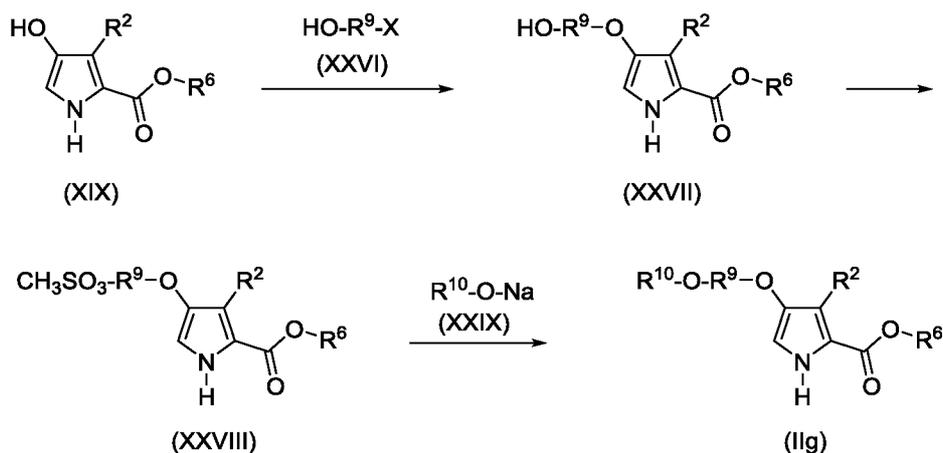


Схема 8

Селективное O-алкилирование соединений формулы (XIX) можно провести по реакции с галогензамещенными спиртами формулы (XXVI), в которой X обозначает атом галогена, в присутствии основания, такого как карбонат калия, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, при 100°C и получить соединения общей формулы (XXVII). Спирты формулы (XXVII) можно превратить в метансульфонаты формулы (XXVIII) по реакции с метансульфонилхлоридом в растворителе, таком как пиридин, при 0°C . Метансульфонаты формулы (XXVIII) можно ввести в реакцию с алкоксидами натрия формулы (XXIX) в растворителе, таком как метанол или этанол, при

температурах, находящихся в диапазоне от 0°C до температуры кипения, и получить соединения формулы (Pg).

ПРИМЕРЫ

Пути синтеза соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, проиллюстрированы с помощью приведенных ниже примеров (1 - 132), включая промежуточные продукты (1 - 64), которые никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

Общие положения

Реагенты, исходные вещества и растворители приобретали у поставщиков и использовали в том виде, в котором они были получены. В экспериментальном разделе названия имеющихся в продаже промежуточных продуктов являются их названиями по номенклатуре IUPAC (Международный союз теоретической и прикладной химии). Если не указано иное, эфир означает диэтиловый эфир. Концентрирование или выпаривание означает выпаривание в вакууме с использованием роторного испарителя Büchi.

При необходимости продукты реакций очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (40-63 мкм) с использованием указанной системы растворителей. Очистку с использованием обращенной фазы проводили с помощью системы автоматической очистки Biotage Isolera®, снабженной колонкой C18, и, если не указано иное, с использованием следующего градиентного режима: вода-ацетонитрил/MeOH (1:1) (в обеих фазах с добавлением 0,1% об./об. формиата аммония), от 0 до 100% ацетонитрила/MeOH (1:1) в количестве, составляющем 40 объемов колонки. Условия использования "буфера-муравьиной кислоты" означает добавление к обеим фазам 0,1% об./об. муравьиной кислоты. Соответствующие фракции собирали и растворители выпаривали при пониженном давлении и/или лиофилизировали.

Очистку с использованием обращенной фазы также проводили с помощью системы автоматической очистки Biotage SP1®, снабженной колонкой C18, и, если не указано иное, с использованием следующего градиентного режима: вода-ацетонитрил/MeOH (1:1) (в обеих фазах с добавлением 0,1% об./об. формиата), от 0 до 100% ацетонитрила/MeOH (1:1), в количестве, составляющем 80 объемов колонки. Условия использования "буфера-муравьиной кислоты" означает

добавление к обеим фазам 0,1% об./об. муравьиной кислоты. Соответствующие фракции собирали и сушили вымораживанием.

Газовую хроматографию проводили с использованием газового хроматографа Thermo Trace Ultra, соединенного с детектором по массе DSQ.

5 Инжектирование проводили с использованием инжектора с делением/без деления пробы и капиллярной колонкой являлась HP-1MS. Масс-спектры получали с помощью ионизации электронным ударом при 70 эВ.

10 Препаративную ВЭЖХ-МС (высокоэффективная хроматография-масс-спектрометрия) проводили с использованием прибора Waters, снабженного инжектором/устройством сбора фракций 2767, насосом для подачи двух компонентов в градиентном режиме 2525, детектором ФДМ (фотодиодная матрица) 2996, насосом 515, использующимся в качестве подкачивающего насоса, и масс-спектрометрическим детектором ZQ4000, или прибора Agilent 1200 Series, соединенного с масс-спектрометрическим детектором Agilent 6120.
15 Обе системы были снабжены колонкой Symmetry Prep C18 (19×300 мм, 7 мкм) или колонкой XBridge Prep C18 (19×100 мм, 5 мкм). Подвижной фазой являлась муравьиная кислота (0,4 мл), аммиак (0,1 мл), метанол (500 мл) и ацетонитрил (500 мл) (B), и муравьиная кислота (0,5 мл), аммиак (0,125 мл) и вода (1000 мл) (A), конкретные использующиеся градиентные режимы указаны в каждом
20 частном случае. Скорость потока составляла 20 мл/мин.

Хроматографические разделения с помощью СЭЖХ (сверхэффективная жидкостная хроматография) проводили с использованием системы для СЭЖХ Waters Acquity, соединенной с масс-спектрометрическим детектором SQD. Система была снабжена колонкой ACQUITY UPLC BEH C-18 (2,1×50 мм, 1,7
25 мкм. Подвижной фазой являлась муравьиная кислота (0,4 мл), аммиак (0,1 мл), метанол (500 мл) и ацетонитрил (500 мл) (B), и муравьиная кислота (0,5 мл), аммиак (0,125 мл) и вода (1000 мл) (A). Использовали градиентный режим от 0 до 95% B. Длительность процедуры составляла 3 или 6 мин. Инжектируемый объем составлял 0,5 мкл. Хроматограммы регистрировали при 210 нм или 254
30 нм. Масс-спектры продуктов хроматографирования снимали с использованием ионизации электрораспылением в режиме положительных и отрицательных ионов.

Спектры ядерного магнитного резонанса ^1H снимали на спектрометре Varian Mercury plus, работающем при частоте 400 МГц, или на Varian VNMRs, работающем при частоте 600 МГц и снабженном холодным зондом для получения спектров ^1H . Образцы растворяли в указанном дейтерированном растворителе. В качестве стандарта использовали тетраметилсилан.

Стандартные методики синтеза описаны при первом использовании. Для соединений, синтезированных по аналогичным методикам, приведены только исходные вещества без подробного описания эксперимента. В этих случаях возможно внесение незначительных изменений в использующиеся экспериментальные методики. Конкретные синтетические превращения, уже описанные в литературе, указаны только с помощью ссылки на публикацию. Другие конкретные методики также описаны полностью.

Аббревиатуры:

	АЦН	ацетонитрил
15	br	широкий
	CDCl_3	дейтерированный хлороформ
	CD_3OD	дейтерированный метанол
	целит [®]	диатомовая земля
	d	дублет
20	ДЦК	дициклогексилкарбодимид
	ДХЭ	1,2-дихлорэтан
	ДХМ	дихлорметан, метиленхлорид
	dd	дублет дублетов
	ДИЭА	диизопропилэтиламин
25	ДМАП	диметиламинопиридин
	ДМФ	N,N-диметилформаид
	ДМСО	диметилсульфоксид
	DMSO-d_6	дейтерированный диметилсульфоксид
	$\text{EDC}\cdot\text{HCl}$	3-((этилимино)метиленамино)-N,N-диметилпропан-1-аминийхлорид
30		
	EtOAc	этилацетат
	ч	час(ы)
	гепт.	гептиплет

	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
	m	мультиплет
	мХПБК	3-хлорпербензойная кислота
	мин	минута (минуты)
5	МС	масс-спектрометрия
	NCS	N-хлорсукцинимид
	ЯМР	ядерный магнитный резонанс
	q	вквартет
	s	синглет
10	t	триплет
	td	тройной дублет
	ТЭА	триэтиламин
	ТФК	трифторуксусная кислота
	ТГФ	тетрагидрофуран
15	ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 1	
	Метил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат	
	а) Метил-4-(2-хлорацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат	
	К охлажденному (0°C) раствору хлорида алюминия(III) (2398 мг, 17,98	
20	ммоля) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли 2-хлорацетилхлорид (1,49 мл, 18,78	
	ммоля) и раствор метил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (500 мг, 4,0 ммоля) в ДХМ (5	
	мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1	
	ч. После охлаждения до 0°C добавляли рассол, органический слой отделяли и	
	водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (×3). Объединенные органические	
25	фазы промывали водой и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия,	
	сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха	
	и получали искомое соединение (681 мг, 85%).	
	МС (m/z): 202, 204 [M+1, M+3] ⁺ .	
	¹ Н ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d ₆): 3,85 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 7,17-7,32 (m, 1H), 7,80-	
	7,95 (m, 1H).	
30	б) Метил-4-(2-хлорацетокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат	
	К суспензии метил-4-(2-хлорацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата	
	(промежуточный продукт 1а, 681 мг, 3,38 ммоля) в ДХМ (10 мл) добавляли	
	гидрофосфат натрия (1966 мг, 13,85 ммоля) и мХПБК (1915 мг, 7,77 ммоля) и	

полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду и органическую фазу отделяли, промывали водой и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали досуха и полученный остаток очищали с помощью
5 флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc) и получали искомое соединение (441 мг, 59%).

МС (m/z): 218,220 [M+1, M+3]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 3,86 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,77 (dd, J=2 и 1 Гц, 1H),
7,10 (dd, J=3 и 1 Гц, 1H).

10 c) Метил-4-гидрокси-1H-пиррол-2-карбоксилат

К раствору метил-4-(2-хлорацетокси)-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 1b, 441 мг, 2,02 ммоль) в метаноле (7 мл) добавляли воду (1 мл) и карбонат калия (420 мг, 3,04 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Органический
15 растворитель выпаривали, добавляли дополнительное количество воды и значение pH устанавливали равным 5-6 путем добавления 1M раствора хлористоводородной кислоты. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (×3) и объединенные органические слои промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха.

20 Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc) и получали искомое соединение (233 мг, 81%).

МС (m/z): 142 [M+1]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 3,83 (s, 4H), 6,50 (dd, J=2 и 1 Гц, 1H), 6,59 (dd, J=3 и
1 Гц, 1H).

25 d) Метил-4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

К раствору метил-4-гидрокси-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 1c, 1950 мг, 13,82 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли карбонат калия (3820 мг, 27,6 ммоль) и 1-бромдодекан (3,38 мл, 13,82 ммоль) и полученную смесь нагревали при 100°C в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной
30 температуры смесь нейтрализовывали путем добавления 1M раствора хлористоводородной кислоты, затем подвергали распределению между водой и EtOAc. Органический слой отделяли и водный слой промывали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические фазы промывали водой, сушили над

сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc) и хроматографии с обращенной фазой (вода/АЦН, оба с добавлением 0,5% муравьиной кислоты) и получали искомое соединение (1450 мг, 34%).

МС (m/z): 310 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,74-1,01 (m, 3H), 1,15-1,51 (m, 18H), 1,66-1,80 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,86 (t, J=6 Гц, 2H), 6,43-6,61 (m, 2H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 2

10 Этил-N-(2-хлорацетил)-N-метилглицинат

К охлажденному (0°C) раствору этилметилглицината (2,0 г, 17,07 ммоль) и ТЭА (9,52 мл, 68,2 ммоль) в ДХМ (40 мл) осторожно добавляли хлорацетилхлорид (1,63 мл, 20,49 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и 30 мин. Затем реакционную смесь подвергали распределению между 1М раствором хлористоводородной кислоты и ДХМ. Водный слой отделяли и промывали с помощью ДХМ (×4). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха и получали искомое соединение (2490 мг, 60%), которое использовали на следующей стадии синтеза без какой-либо дополнительной очистки.

МС (m/z): 194,196 [M+1/M+3]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 1,28 (t, J=7 Гц, 2H), 3,16 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,20 (q, J=7 Гц, 2H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 3

25 Этил-4-децил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

а) Деканоилхлорид

К охлажденному (0°C) раствору декановой кислоты (275 мг, 1,59 ммоль) в ДХМ (8 мл) по каплям добавляли оксалилхлорид (0,56 мл, 6,39 ммоль) и ДМФ (3 капли) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч.

30 Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде желтого масла (315 мг, 100%), которое использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

б) Этил-4-деcanoил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К раствору деканоилхлорида (промежуточный продукт 3a, 291 мг, 1,53 ммоль) в ДХМ (4 мл) в атмосфере аргона при 0°C порциями добавляли хлорид алюминия(III) (373 мг, 2,8 ммоль), затем раствор этил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата (200 мг, 1,27 ммоль) в ДХМ (4 мл) и смесь перемешивали при 5 комнатной температуре в течение 3 дней. После охлаждения до 0°C по каплям добавляли 1 н. раствор хлористоводородной кислоты (1 мл) и реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, 10 фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир) и получали искомое соединение (89 мг, 22%) в виде белого твердого вещества.

МС (m/z): 312 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,87 (t, J=8 Гц, 3H), 1,48-1,13 (m, 15H), 1,68 (m, 2H), 2,77 (t, J=7 Гц, 2H), 4,47-4,31 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 9,10 (s, 1H). 15

с) Этил-4-децил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К раствору этил-4-деканоил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 3b, 84 мг, 0,27 ммоль) в ТФК (2 мл) по каплям добавляли триэтилсилан (0,09 мл, 0,59 ммоль) и смесь перемешивали при 20 комнатной температуре в течение 3 ч. ТФК выпаривали и остаток подвергали распределению между ДХМ и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (×2) и рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали с 25 помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир) и получали искомое соединение (45 мг, 56%) в виде белого твердого вещества.

МС (m/z): 298 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,92-0,84 (m, 3H), 1,44-1,20 (m, 17H), 1,53 (d, J=7 Гц, 2H), 2,41 (t, J=8 Гц, 2H), 4,33 (q, J=7 Гц, 2H), 6,59-6,53 (m, 1H), 8,37 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 4

Этил-3-фтор-4-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

а) Ундеcanoилхлорид

Получали в виде масла (100%) из ундекановой кислоты по
5 экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного
продукта 3а.

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,81-0,94 (m, 3H), 1,28 (d, $J=15,0$ Гц, 15H), 1,71 (dt,
 $J=15$ и 7 Гц, 3H), 2,88 (t, $J=7,3$ Гц, 2H).

б) Этил-3-фтор-4-ундеcanoил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

10 Получали (59%) из ундеcanoилхлорида (промежуточный продукт 4а) и
этил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата по экспериментальной методике,
описанной для получения промежуточного продукта 3b, с последующей
очисткой неочищенного продукта с помощью хроматографии с обращенной
фазой (вода/АЦН, оба с добавлением 0,5% муравьиной кислоты).

15 МС (m/z): 326 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,83-0,93 (m, 3H), 1,22-1,45 (m, 17H), 1,68 (p, $J=7$
Гц, 2H), 2,71-2,82 (m, 2H), 4,38 (q, $J=7$ Гц, 2H), 7,34 (t, $J=4$ Гц, 1H), 9,02 (s, 1H).

в) Этил-3-фтор-4-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

20 Получали (71%) из этил-3-фтор-4-ундеcanoил-1Н-пиррол-2-карбоксилата
(промежуточный продукт 4b) по экспериментальной методике, описанной для
получения промежуточного продукта 3c, с последующей очисткой
неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ EtOAc).

МС (m/z): 312 $[\text{M}+1]^+$.

25 ^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 0,81-0,93 (m, 3H), 1,27 (d, $J=14$ Гц, 16H), 1,36 (t, $J=7$
Гц, 3H), 1,49-1,56 (m, 2H), 2,36-2,45 (m, 2H), 4,33 (q, $J=7$ Гц, 2H), 6,54 (dd, $J=4,6$
и 3,6 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 5

Этил-4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

а) Этил-4-додеканоил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

30 Получали (40%) из додеканоилхлорида и этил-3-фтор-1Н-пиррол-2-
карбоксилата по экспериментальной методике, описанной для получения
промежуточного продукта 3b, с последующей очисткой неочищенного продукта
с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ).

МС (m/z): 340 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,83-0,93 (m, 3H), 1,17-1,45 (m, 19H), 1,68 (p, J=7,3 Гц, 2H), 2,69-2,82 (m, 2H), 4,38 (q, J=7 Гц, 2H), 7,35 (t, J=4 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H).

b) Этил-4-додecil-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилат

5 Получали (62%) из этил-4-додеканоил-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 5a) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 3c, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ).

МС (m/z) 326 [M+1]⁺.

10 ¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 0,84-0,95 (m, 3H), 1,22-1,33 (m, 18H), 1,36 (t, J=7 Гц, 3H), 1,49-1,55 (m, 2H), 2,36-2,46 (m, 2H), 4,33 (q, J=7 Гц, 2H), 6,53-6,56 (m, 1H), 8,37 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 6

1-Хлорэтил-(2-метоксиэтил)карбонат

15 К охлажденному (0°C) раствору 1-хлорэтилхлорформиата (250 мг, 1,75 ммоль) и 2-метоксиэтан-1-ола (121 мг, 1,59 ммоль) в ДХМ (2 мл) по каплям добавляли пиридин (141 мкл, 1,75 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ и промывали 1 н. раствором хлористоводородной кислоты, водой
20 и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха и получали искомое соединение (250 мг, 86%) в виде прозрачного масла, которое использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

25 ¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 1,83 (d, J=6 Гц, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,65-3,61 (m, 2H), 4,34 (ddd, J=7,5 и 4 Гц, 2H), 6,42 (q, J=6 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 7

1-Хлорэтил-(2-(2-этоксиэтокси)этил)карбонат

30 К охлажденному (-78°C) раствору 2-(2-этоксиэтокси)этанола (0,49 мл, 3,5 ммоль) и пиридина (0,32 мл, 4,02 ммоль) в ДХМ (5 мл) медленно добавляли 1-хлорэтилхлорформиат (0,38 мл, 3,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч. После нагревания до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали с помощью ДХМ. Объединенные органические фракции промывали водой, сушили над

сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали и получали искомое соединение (750 мг, 89%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 1,21 (t, J=7 Гц, 3H), 1,83 (d, J=6 Гц, 3H), 3,53 (q, J=7 Гц, 2H), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,77-3,73 (m, 2H), 4,39-4,31 (m, 2H), 6,42 (q, J=6 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 8

Этил-3-фтор-4-тридеcanoил-1H-пиррол-2-карбоксилат

а) Тридеcanoилхлорид

10 Получали в виде масла (100%) из тридеcanoвой кислоты по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 3а.

б) Этил-3-фтор-4-тридеcanoил-1H-пиррол-2-карбоксилат

15 Получали в виде белого твердого вещества (68%) из тридеcanoилхлорида (промежуточный продукт 8а) и этил-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 3б, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 354 [M+1]⁺.

20 ¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,96-0,72 (m, 3H), 1,26 (s, 18H), 1,39 (t, J=7 Гц, 3H), 1,68 (p, J=8 Гц, 2H), 2,77 (t, J=8 Гц, 2H), 4,38 (q, J=7 Гц, 2H), 7,35 (s, 1H), 9,03 (br s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 9

трет-Бутил-(1-хлорэтил)карбонат

25 К охлажденному (-78°C) раствору трет-бутанола (0,18 мл, 1,84 ммоль) и пиридина (0,16 мл, 2,01 ммоль) в ДХМ (3 мл) медленно добавляли 1-хлорэтилхлорформиат (0,19 мл, 1,75 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ, промывали 0,5 н. раствором хлористоводородной кислоты и
30 водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали и получали искомое соединение (163 мг, 52%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 1,52 (s, 9H), 1,81 (d, $J=6$ Гц, 3H), 6,39 (q, $J=6$ Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 10

1-Хлорэтилнонилкарбонат

5 Получали в виде коричневого масла (46%) из нонан-1-ола и 1-хлорэтилхлорформиата по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 7.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,80-0,96 (m, 3H), 1,18-1,43 (m, 12H), 1,69 (p, $J=7$ Гц, 2H), 1,83 (d, $J=6$ Гц, 3H), 4,20 (t, $J=8$ Гц, 2H), 6,43 (q, $J=6$ Гц, 1H).

10 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 11

Бензил-(1-хлорэтил)карбонат

15 К охлажденному (0°C) раствору 1-хлорэтилхлорформиата (250 мг, 1,75 ммоль) и фенилметанола (172 мг, 1,59 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли пиридин (141 мкл, 1,75 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем добавляли 1 н. раствор хлористоводородной кислоты и фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали и получали искомое соединение (317 мг, 93%) в виде прозрачного масла, которое использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

20 ^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 1,82 (d, $J=6$ Гц, 3H), 5,20 (d, $J=12$ Гц, 1H), 5,24 (d, $J=12$ Гц, 1H), 6,44 (q, $J=6$ Гц, 1H), 7,33-7,41 (m, 5H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 12

3-(Бензилокси)пропил-(1-хлорэтил)карбонат

25 Получали (98%) из 1-хлорэтилхлорформиата и 3-(бензилокси)пропан-1-ола по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 7, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ).

МС (m/z): 273 $[\text{M}+1]^+$.

30 ^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 1,75 (d, $J=5,8$ Гц, 3H), 1,84-2,00 (m, 2H), 3,50 (t, $J=6$ Гц, 2H), 4,27 (t, $J=6$ Гц, 2H), 4,44 (s, 3H), 6,25-6,51 (m, 1H), 7,13-7,40 (m, 5H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 13

Этил-3-фтор-4-тетрадецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

а) Тетрадеканоилхлорид

Получали в виде масла (100%) из тетрадекановой кислоты по
5 экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного
продукта 3а.

б) Этил-3-фтор-4-тетрадеканоил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали (53%) из тетрадеканоилхлорида (промежуточный продукт 13а) и
10 этил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата по экспериментальной методике,
описанной для получения промежуточного продукта 3б, с последующей
очисткой неочищенного продукта с помощью хроматографии с обращенной
фазой (вода/АЦН, оба с добавлением 0,5% муравьиной кислоты).

МС (m/z): 368 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,95-0,80 (m, 3H), 1,17-1,50 (m, 23H), 1,68 (p, J=7,4
15 Гц, 2H), 2,77 (t, J=8,1 Гц, 2H), 4,38 (q, J=7,1 Гц, 2H), 7,35 (t, J=4,1 Гц, 1H), 9,03
(s, 1H).

с) Этил-3-фтор-4-тетрадецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали (68%) из этил-3-фтор-4-тетрадеканоил-1Н-пиррол-2-карбоксилата
20 (промежуточный продукт 13б) по экспериментальной методике, описанной для
получения промежуточного продукта 3с, с последующей очисткой
неочищенного продукта с помощью хроматографии с обращенной фазой
(вода/АЦН, оба с добавлением 0,5% муравьиной кислоты).

МС (m/z): 354 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=6,8 Гц, 3H), 1,23-1,34 (m, 22H), 1,36 (t,
25 J=7,1 Гц, 2H), 1,47-1,59 (m, 2H), 2,41 (t, J=7,6 Гц, 2H), 4,33 (q, J=7,1 Гц, 2H),
6,43-6,65 (m, 1H), 8,34 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 14

Этил-3-фтор-4-пентадецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

а) Этил-3-фтор-4-пентадеканоил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (100%) из этил-3-фтор-1Н-
30 пиррол-2-карбоксилата и пентадеканоилхлорида по экспериментальной
методике, описанной для получения промежуточного продукта 3б.

МС (m/z): 382 [M+1]⁺.

$^1\text{H-NMR}$ δ (600 МГц, CDCl_3): 0,87 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,21-1,32 (m, 20H), 1,38 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,58-1,72 (m, 3H), 2,35 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 2,74-2,81 (m, 2H), 4,37 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 7,36 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 9,28 (bs, 1H).

b) Этил-3-фтор-4-пентадецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

5 Получали в виде белого твердого вещества (99%) из этил-3-фтор-4-пентадеканоил-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 14a) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 3c, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (от гексанов до диэтилового эфира).

10 МС (m/z): 368 $[\text{M}+1]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (600 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,24-1,30 (m, 24H), 1,36 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,50-1,59 (m, 2H), 2,36-2,45 (m, 2H), 4,33 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 6,53-6,56 (m, 1H), 8,35 (bs, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 15

15 Этил-3-фтор-4-гептадецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

a) Этил-3-фтор-4-гептадеканоил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде почти белого твердого вещества (44%) из этил-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата и гептадеканоилхлорида по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 3b, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (от гексанов до диэтилового эфира).

20 МС (m/z): 410 $[\text{M}+1]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (400 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,22-1,32 (m, 26H), 1,39 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,63-1,72 (m, 3H), 2,35 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 2,71-2,84 (m, 2H), 4,38 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 7,34 (t, $J=4,1$ Гц, 1H), 9,03 (bs, 1H).

b) Этил-3-фтор-4-гептадецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (58%) из этил-3-фтор-4-гептадеканоил-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 15a) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 3c, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (от гексанов до диэтилового эфира).

30 МС (m/z): 397 $[\text{M}+1]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (400 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,21-1,31 (m, 30H), 1,36 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 2,33-2,48 (m, 2H), 4,33 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 6,35-6,66 (m, 1H), 8,32 (bs, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 16

5 Этил-5-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

а) Этил-5-додеканоил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К охлажденному (0°C) раствору додеканоилхлорида (1,47 мл, 6,35 ммоль) в ДХМ (10 мл) в атмосфере аргона порциями добавляли хлорид цинка(II) (867 мг, 6,36 ммоль) и раствор этил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата (500 мг, 3,18 ммоль) в ДХМ (5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в смесь лед/вода и экстрагировали с помощью ДХМ ($\times 2$). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором гидрокарбонат натрия и рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали.

15 Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир) и получали искомое соединение (353 мг, 33%) в виде желтого твердого вещества. МС (m/z): 340 $[\text{M}+1]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (400 МГц, CDCl_3): 0,78-1,01 (m, 3H), 1,23-1,41 (m, 21H), 1,61-1,78 (m, 2H), 2,42-2,81 (m, 2H), 4,19-4,52 (m, 2H), 6,22-6,64 (m, 1H), 9,40 (s, 1H).

20 Этил-4-додеканоил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат (промежуточный продукт 5а, 249 мг, 23%) также выделяли из реакционной смеси.

б) Этил-5-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К охлажденному (0°C) раствору этил-5-додеканоил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 16а, 343 мг, 1,04 ммоль) в ТФК (10 мл) добавляли триэтилсилан (500 мкл, 3,13 ммоль) и эфират трифторида бора (5,0 мл, 40,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли воду (3 мл) и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc ($\times 3$). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали.

30 Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир) и получали искомое соединение (177 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества. МС (m/z): 326 $[\text{M}+1]^+$.

$^1\text{H-NMR } \delta$ (400 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, $J=7$ Гц, 3H), 1,11-1,43 (m, 19H), 1,62 (dt, $J=19$ и 7 Гц, 2H), 2,36 (t, $J=6$ Гц, 2H), 2,53 (t, $J=8$ Гц, 2H), 4,32 (q, $J=7$ Гц, 1H), 5,62-5,79 (m, 1H), 8,58 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 17

5 Метил-3-хлор-4-децил-1H-пиррол-2-карбоксилат

а) Метил-3-хлор-4-деcanoил-1H-пиррол-2-карбоксилат

К охлажденному (0°C) раствору decanoилхлорида (промежуточный продукт 3а, 308 мг, 1,62 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли хлорид алюминия(III) (395 мг, 2,96 ммоль), затем добавляли раствор метил-3-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилата (215 мг, 1,35 ммоль) в ДХМ (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 10 комнатной температуре в течение 3 дней. Затем добавляли 1 н. раствор хлористоводородной кислоты (1 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc ($\times 3$). Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток 15 очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир) и получали искомое соединение (300 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. MS (m/z): 314/316 [$\text{M}+1/\text{M}+3$] $^+$.

$^1\text{H-NMR } \delta$ (400 МГц, CDCl_3): 0,98-0,69 (m, 3H), 1,44-1,18 (m, 12H), 1,69 (p, $J=7$ Гц, 2H), 2,97-2,76 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,52 (d, $J=4$ Гц, 1H), 9,36 (s, 1H).

20 б) Метил-3-хлор-4-децил-1H-пиррол-2-карбоксилат

К раствору метил-3-хлор-4-decanoил-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 17а, 295 мг, 0,94 ммоль) в ТФК (8 мл) добавляли триэтилсилан (0,33 мл, 2,07 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной 25 температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенное вещество подвергали распределению между ДХМ и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии 30 (гексаны/диэтиловый эфир) и получали искомое соединение (178 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. MS (m/z): 300/302 [$\text{M}+1/\text{M}+3$] $^+$.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,96-0,79 (m, 3H), 1,28 (d, $J=17$ Гц, 14H), 1,56-1,48 (m, 2H), 2,52-2,39 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,70 (d, $J=3$ Гц, 1H), 8,86 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 18

Метил-3-хлор-4-ундецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

5 а) Метил-3-хлор-4-ундеканойл-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали (59%) из ундеканойлхлорида (промежуточный продукт 4a) и метил-3-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилата по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 17a, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ).

МС (m/z): 328, 330 $[\text{M}+1/\text{M}+3]^+$.

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,81-0,95 (m, 3H), 1,17-1,47 (m, 14H), 1,69 (p, $J=7$ Гц, 2H), 2,81-2,91 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,52 (d, $J=4$ Гц, 1H), 9,37 (s, 1H).

б) Метил-3-хлор-4-ундецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

15 Получали (53%) из метил-3-хлор-4-ундеканойл-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 18a) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 17b, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир), затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (вода/АЦН, оба с добавлением 0,5% муравьиной кислоты).

МС (m/z): 314, 316 $[\text{M}+1/\text{M}+3]^+$.

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,83-0,97 (m, 3H), 1,21-1,41 (m, 16H), 1,50-1,59 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,70 (d, $J=3$ Гц, 1H), 8,86 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 19

25 Метил-3-хлор-4-додецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

а) Метил-3-хлор-4-додеканойл-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (57%) из метил-3-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилата и додеканойлхлорида по методике, описанной для получения промежуточного продукта 17a. Полученное твердое вещество растирали с гексаном, отфильтровывали и сушили и получали искомое соединение.

30 МС (m/z): 342 $[\text{M}+1]^+$.

b) Метил-3-хлор-4-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (88%) из метил-3-хлор-4-додеканоил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 19а) по методике, описанной для получения промежуточного продукта 17b. Твердое
5 вещество растирали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали и сушили и получали искомое соединение.

МС (m/z): 328 [M+1]⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 20

Метил-3-хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

10 а) Метил-3-хлор-4-тридеканоил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (15%) из метил-3-хлор-1Н-пиррол-2-карбоксилата и тридеканоилхлорида (промежуточный продукт 8а) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного
15 продукта 17а, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (от гексанов до EtOAc).

МС (m/z): 356 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (600 МГц, CDCl₃): 0,87 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,25-1,37 (m, 18H), 1,61-1,71 (m, 2H), 2,84-2,87 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,53 (d, J=3,8 Гц, 1H), 9,40 (br s, 1H).

b) Метил-3-хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

20 Получали в виде белого твердого вещества (54%) из метил-3-хлор-4-тридеканоил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 20а) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 17b, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (от гексанов до EtOAc).

25 МС (m/z): 342 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (600 МГц, CDCl₃): 0,87 (t, J=7,02 Гц, 3H), 1,25-1,33 (m, 20H), 1,51-1,55 (m, 2H), 2,42-2,45 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,70 (d, J=3,2 Гц, 2H), 8,86 (br s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 21

Метил-3-хлор-4-пентадецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

30 а) Метил-3-хлор-4-пентадеканоил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (53%) из метил-3-хлор-1Н-пиррол-2-карбоксилата и пентадеканоилхлорида по методике, описанной для получения промежуточного продукта 17а. Неочищенный продукт очищали с

использованием системы для очистки SP1[®] (от гексанов до диэтилового эфира) и получали искомое соединение.

МС (m/z): 384 [M+1]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,99-0,79 (m, 3H), 1,25 (m, 22H), 1,69 (p, J=7 Гц, 2H), 2,94-2,77 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,52 (d, J=4 Гц, 1H), 9,36 (br s, 1H).

b) Метил-3-хлор-4-пентадецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (73%) из метил-3-хлор-4-пентадеканоил-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 21a) по методике, описанной для получения промежуточного продукта 17b.

10 МС (m/z): 370 [M+1]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,99-0,79 (m, 3H), 1,25 (m, 22H), 1,69 (p, J=7 Гц, 2H), 2,94-2,77 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,52 (d, J=4 Гц, 1H), 9,36 (br s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 22

Метил-3-хлор-4-гексадецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

15 a) Метил-3-хлор-4-пальмитоил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (61%) из метил-3-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилата и пальмитоилхлорида по методике, описанной для получения промежуточного продукта 17a. Неочищенный продукт очищали с использованием системы для очистки SP1[®] (от гексанов до EtOAc) и получали искомое соединение.

20 МС (m/z): 398 [M+1]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,87 (t, J=7 Гц, 3H), 1,38-1,22 (m, 24H), 1,69 (p, J=7 Гц, 2H), 2,86 (t, J=7 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,52 (d, J=4 Гц, 1H), 9,38 (br s, 1H).

b) Метил-3-хлор-4-гексадецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

25 Получали в виде твердого вещества (71%) из метил-3-хлор-4-пальмитоил-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 22a) по методике, описанной для получения промежуточного продукта 17b.

МС (m/z): 384 [M+1]⁺.

30 ¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,35-1,23 (m, 26H), 1,58-1,50 (m, 2H), 2,44 (t, J=8 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,70 (d, J=3 Гц, 1H), 8,86 (br s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 23

Метил-3-хлор-5-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

а) Метил-3-хлор-5-ундеcanoил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К раствору ундеcanoилхлорида (промежуточный продукт 4а, 512 мг, 2,5 ммоль) в ДХЭ (4 мл) добавляли хлорид цинка(II) (342 мг, 2,5 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли раствор метил-3-хлор-1Н-пиррол-2-карбоксилата (200 мг, 1,25 ммоль) в ДХЭ (4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли лед и ДХМ и фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали. Очистка остатка с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc) давала искомое соединение (100 мг, 24%) в виде желтого твердого вещества.

МС (m/z): 328/330 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,18-1,38 (14H), 1,70 (p, J=7 Гц, 2H), 2,75 (t, J=7 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,80 (d, J=3 Гц, 1H), 9,80 (br s, 1H).

б) Метил-3-хлор-5-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К раствору метил-3-хлор-5-ундеcanoил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 23а, 100 мг, 0,3 ммоль) в ТФК (4 мл) добавляли триэтилсилан (190 мкл, 1,19 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc) и получали искомое соединение (30 мг, 32%) в виде почти белого твердого вещества.

МС (m/z): 314/316 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,22-1,38 (16H), 1,60 (p, J=7 Гц, 2H), 2,54 (t, J=7 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,97 (d, J=3 Гц, 1H), 8,76 (br s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 24

Этил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

а) 1-(1Н-Пиррол-2-ил)додекан-1-он

К раствору 1Н-пиррола (1,0 г, 14,9 ммоль) и додеcanoилхлорида (4,14 мл, 17,9 ммоль) в толуоле (24 мл) добавляли цинк (1,95 г, 29,8 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь подвергали распределению между насыщенным водным раствором

гидрокарбоната натрия и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали. Очистка остатка с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc) давала

5 MS (m/z): 250 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,18-1,39 (m, 16H), 1,71 (p, J=8 Гц, 2H), 2,75 (t, J=8 Гц, 2H), 6,27 (dt, J=4 и 3 Гц, 1H), 6,92 (ddd, J=4, 3 и 1 Гц, 1H), 7,03 (td, J=3 и 1 Гц, 1H), 9,63 (br s, 1H).

b) 2-Додецил-1H-пиррол

10 К суспензии 1-(1H-пиррол-2-ил)додекан-1-она (промежуточный продукт 24a, 1,6 г, 6,34 ммоль) в диэтиленгликоле (24 мл) добавляли гидроксид калия (4,8 г, 86 ммоль) и гидразингидрат (7,3 г, 146 ммоль) и смесь нагревали при 200°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду.

15 Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакуумном сушильном шкафу и получали искомое соединение (1,15 г, 77%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

MS (m/z): 236 [M+1]⁺.

20 ¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,22-1,39 (m, 18H), 1,62 (p, J=8 Гц, 2H), 2,59 (t, J=8 Гц, 2H), 5,90-5,91 (m, 1H), 6,11-6,14 (m, 1H), 6,65-6,67 (m, 1H), 7,88 (br s, 1H).

c) 2,2,2-Трихлор-1-(5-додецил-1H-пиррол-2-ил)этан-1-он

25 Смесь 2-додецил-1H-пиррола (промежуточный продукт 24b, 1,15 г, 4,9 ммоль), 2,6-лутидина (683 мкл, 5,86 ммоль) и 2,2,2-трихлорацетилхлорида (654 мкл, 5,86 ммоль) в диоксане (6 мл) нагревали при 85°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc и 1 н. раствором хлористоводородной кислоты. Органическую фазу отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали. Очистка остатка с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир) давала искомое соединение

30 (948 мг, 51%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

MS (m/z): 380/382/384 [M+1/M+3/M+5]⁺.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, $J=7$ Гц, 3H), 1,22-1,39 (m, 18H), 1,67 (p, $J=7$ Гц, 2H), 2,67 (t, $J=8$ Гц, 2H), 6,10-6,12 (m, 1H), 7,32 (dd, $J=4$ и 2 Гц, 1H), 9,19 (br s, 1H).

d) Этил-5-додecil-1H-пиррол-2-карбоксилат

5 К раствору натрия (68,2 мг, 2,97 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляли 2,2,2-трихлор-1-(5-додecil-1H-пиррол-2-ил)этан-1-он (промежуточный продукт 24c, 942 мг, 2,47 ммоль) и темно-коричневый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Этанол удаляли и смесь подвергали распределению между 1 н. раствором хлористоводородной кислоты и EtOAc.

10 Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали и получали искомое соединение (680 мг, 89%) в виде коричневого твердого вещества.

МС (m/z): 308 $[\text{M}+1]^+$.

15 ^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, $J=7$ Гц, 3H), 1,22-1,37 (m, 21H), 1,62 (p, $J=8$ Гц, 2H), 2,60 (t, $J=8$ Гц, 2H), 4,29 (q, $J=7$ Гц, 2H), 5,96 (dd, $J=4$ и 3 Гц, 1H), 6,82 (dd, $J=4$ и 3 Гц, 1H), 8,84 (br s, 1H).

e) Этил-3-хлор-5-додecil-1H-пиррол-2-карбоксилат

20 К раствору этил-5-додecil-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 24d, 380 мг, 1,24 ммоль) в хлороформе (6 мл) добавляли NCS (165 мг, 1,24 ммоль) и смесь нагревали при 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали и выливали в охлажденный (0°C) 5% водный раствор гидроксида натрия. Добавляли дополнительное количество хлороформа и фазы разделяли. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали. Очистка остатка с помощью

25 хроматографии с обращенной фазой (вода/АЦН, оба содержащие 0,01% муравьиной кислоты) давала

этил-3-хлор-5-додecil-1H-пиррол-2-карбоксилат (40 мг, 9%) в виде белого твердого вещества,

МС (m/z): 342/344 $[\text{M}+1/\text{M}+3]^+$,

30 ^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, $J=7$ Гц, 3H), 1,22-1,34 (m, 18H), 1,37 (t, $J=7$ Гц, 3H), 1,55-1,63 (m, 2H), 2,55 (t, $J=8$ Гц, 2H), 4,34 (q, $J=7$ Гц, 2H), 5,96 (d, $J=3$ Гц, 1H), 8,89 (br s, 1H),

и этил-4-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (200 мг, 59%) в виде белого твердого вещества.

МС (m/z): 342/344 [M+1/M+3]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3Н), 1,21-1,35 (m, 18Н), 1,34 (t, J=7 Гц, 3Н), 1,61 (p, J=7 Гц, 2Н), 2,61 (t, J=8 Гц, 2Н), 4,30 (q, J=7 Гц, 2Н), 6,76 (d, J=3 Гц, 1Н), 8,85 (br s, 1Н).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 25

Метил-3-хлор-5-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

а) Метил-3-хлор-5-тридеканоил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

10 Получали в виде желтого твердого вещества (20%) из тридеканоилхлорида (промежуточный продукт 8а) и метил-3-хлор-1Н-пиррол-2-карбоксилата по методике, описанной для получения промежуточного продукта 23а, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

15 МС (m/z): 356/358 [M+1, Cl]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,85-0,91 (m, 3Н), 1,18-1,34 (m, 18Н), 1,66-1,74 (m, 2Н), 2,71-2,78 (m, 2Н), 3,93 (s, 3Н), 6,79 (s, 1Н), 9,76 (s, 1Н).

При проведении этой реакции также выделяли его региоизомер, 3-хлор-4-тридеканоил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (промежуточный продукт 20а, 34%).

20 б) Метил-3-хлор-5-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (52%) из метил-3-хлор-5-тридеканоил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 25а) по методике, описанной для получения промежуточного продукта 23b, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир и затем гексаны/EtOAc).

25 МС (m/z): 342/344 [M+1, Cl]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,87-0,92 (m, 3Н), 1,15-1,26 (m, 20Н), 1,52-1,67 (m, 2Н), 2,55 (t, J=8 Гц, 2Н), 3,87 (s, 3Н), 5,97 (d, J=3 Гц, 1Н), 8,76 (s, 1Н).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 26

30 Метил-3-хлор-5-тетрадецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

а) Метил-3-хлор-5-тетрадеканоил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде розового твердого вещества (21%) из тетрадеканоилхлорида (промежуточный продукт 13а) и метил-3-хлор-1Н-

пиррол-2-карбоксилата по методике, описанной для получения промежуточного продукта 23а, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

МС (m/z): 370/372 [M+1]⁺.

5 ¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,20-1,40 (m, 20H), 1,70 (p, J=7 Гц, 2H), 2,75 (t, J=7 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,79 (d, J=3 Гц, 1H), 9,74 (br s, 1H).

b) Метил-3-хлор-5-тетрадецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

10 Получали в виде почти белого твердого вещества (33%) из метил-3-хлор-5-тетрадеканоил-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 26а) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 23b, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

МС (m/z): 356/358 [M+1]⁺.

15 ¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,87 (t, J=7 Гц, 3H), 1,20-1,36 (m, 22H), 1,60 (p, J=7 Гц, 2H), 2,54 (t, J=7 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,97 (d, J=3 Гц, 1H), 8,71 (br s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 27

Метил-3-бром-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

a) Метил-3-бром-4-тридеканоил-1H-пиррол-2-карбоксилат

20 Получали в виде белого твердого вещества (54%) из метил-3-бром-1H-пиррол-2-карбоксилата и тридеканоилхлорида (промежуточный продукт 8а) по методике, описанной для получения промежуточного продукта 3b.

МС (m/z): 400, 402 [M+1]⁺.

b) Метил-3-бром-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

25 Получали в виде твердого вещества (85%) из метил-3-бром-4-тридеканоил-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 27а) по методике, описанной для получения промежуточного продукта 3с.

МС (m/z): 384, 386 [M-1]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,92-0,82 (m, 3H), 1,26 (m, 20H), 1,55 (p, J=7,4 Гц, 2H), 2,55-2,29 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,73 (d, J=3,2 Гц, 1H), 9,16 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 28

Этил-4-(децилокси)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

а) Этил-4-(2-хлорацетил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

5 Получали в виде серого твердого вещества (95%) из этил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата и 2-хлорацетилхлорида по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 1а.

МС (m/z): 234, 236 [M+1, M+3]⁺.

¹Н-ЯМР δ (600 МГц, CDCl₃): 1,39 (t, J=7,1 Гц, 3H), 4,39 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,53 (s, 2H), 7,47 (t, J=4,0 Гц, 1H), 9,35 (bs, 1H).

10 б) Этил-4-(2-хлорацетокси)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (34%) из этил-4-(2-хлорацетил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 28а) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 1b.

15 МС (m/z): 250, 252 [M+1, M+3]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 1,37 (t, J=7,1 Гц, 3H), 4,31 (s, 2H), 4,36 (q, J=7,1 Гц, 2H), 6,96 (t, J=3,8 Гц, 1H), 8,64 (bs, 1H).

в) Этил-3-фтор-4-гидрокси-1Н-пиррол-2-карбоксилат

20 Получали в виде светло-пурпурного твердого вещества (77%) из этил-4-(2-хлорацетокси)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 28b) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 1с.

МС (m/z): 174 [M+1]⁺.

25 ¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 1,36 (t, J=7,1 Гц, 3H), 4,34 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,64 (bs, 1H), 6,41-6,56 (m, 1H), 8,29 (bs, 1H).

д) Этил-4-(децилокси)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

30 Получали в виде бесцветного масла (31%) из этил-3-фтор-4-гидрокси-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 28с) и 1-бромдекана по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 1d, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (от гексанов до диэтилового эфира).

МС (m/z): 314 [M+1]⁺.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,23-1,33 (m, 12H), 1,36 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,73 (dt, $J=14,7, 6,6$ Гц, 3H), 3,64 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,91 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,34 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 6,41-6,47 (m, 1H), 8,09 (bs, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 29

5 Этил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде бесцветного масла (29%) из этил-3-фтор-4-гидрокси-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 28с) и 1-бромундекана по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 1d, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью

10 флэш-хроматографии (от гексанов до диэтилового эфира).

МС (m/z): 328 $[\text{M}+1]^+$.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,84-0,92 (m, 3H), 1,23-1,33 (m, 16H), 1,36 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,67-1,78 (m, 2H), 3,91 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,34 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 6,40-6,49 (m, 1H), 8,13 (bs, 1H).

15 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 30

Этил-4-(додэцилокси)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде бесцветного масла (26%) из этил-3-фтор-4-гидрокси-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 28с) и 1-бромдодекана по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного

20 продукта 1d, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (от гексанов до диэтилового эфира).

МС (m/z): 342 $[\text{M}+1]^+$.

^1H -ЯМР δ (600 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,24-1,31 (m, 16H), 1,36 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,41 (m, 2H), 1,70-1,76 (m, 2H), 3,91 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,34 (q, $J=7,1$

25 Гц, 2H), 6,43-6,46 (m, 1H), 8,05 (bs, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 31

Этил-3-фтор-4-(тридецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде бесцветного масла (41%) из этил-3-фтор-4-гидрокси-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 28с) и 1-бромтридекана по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного

30 продукта 1d, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ).

МС (m/z): 356 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,85-0,90 (m, 3H), 1,22-1,39 (m, 16H), 1,39-1,46 (m, 2H), 1,67-1,78 (m, 2H), 3,91 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,34 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 6,39-6,48 (m, 1H), 8,09 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 32

5 Этил-3-фтор-4-(тетрадецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде бесцветного масла (29%) из этил-3-фтор-4-гидрокси-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 28с) и 1-бромтетрадекана по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 1d, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью

10 флэш-хроматографии (от гексанов до диэтилового эфира).

МС (m/z): 368 $[\text{M}-1]^+$.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,23-1,34 (m, 20H), 1,36 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,39-1,45 (m, 2H), 1,73 (dt, $J=14,6, 6,6$ Гц, 2H), 3,91 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,34 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 6,41-6,47 (m, 1H), 8,07 (bs, 1H).

15 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 33

Этил-4-(додецилтио)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилат

а) Этил-3-фтор-4-тиоцианато-1H-пиррол-2-карбоксилат

К охлажденной (-78°C) суспензии тиоцианата калия (865 мг, 8,9 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли раствор брома (229 мкл, 4,45 ммоль) в метаноле (3

20 мл). Температуру давали повыситься до -30°C и по каплям добавляли раствор этил-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (700 мг, 4,45 ммоль) в метаноле (3 мл). Температуру давали повыситься до 20°C и реакционную смесь выливали в холодную воду (60 мл). Полученный мутный раствор выдерживали при -5°C в течение 1 ч и полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили.

25 Очистка твердого вещества с помощью флэш-хроматографии

(гексаны/диэтиловый эфир) и хроматографии с обращенной фазой

(вода/метанол) давала искомое соединение (280 мг, 29%) в виде белого твердого вещества.

МС (m/z): 213 $[\text{M}-1]^+$.

30 ^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 1,39 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 4,39 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 7,09 (t, $J=3,8$ Гц, 1H), 9,14 (bs, 1H).

b) Этил-4-(додецилтио)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

При перемешивании к смеси этил-3-фтор-4-тиоцианато-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 33а, 99 мг, 0,461 ммоль) и 1-бромдодекана (115 мг, 0,461 ммоль) в трет-бутаноле (1 мл) добавляли 4 н. водный раствор гидроксида натрия (0,268 мл, 1,072 ммоль) и полученную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель выпаривали и остаток подвергали распределению между водой и ДХМ. Органическую фазу отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Очистка остатка с помощью флэш-хроматографии (гексан/ЕtОAc) давала искомое соединение (60 мг, 36%) в виде бесцветного масла.

МС (m/z): 356 [M-1]⁻.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1,21-1,30 (m, 18H), 1,37 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,48-1,55 (m, 2H), 2,59-2,69 (m, 2H), 4,35 (q, J=7,1 Гц, 2H), 6,83 (t, J=3,9 Гц, 1H), 8,68 (bs, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 34

Метил-3-хлор-4-(нонилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

a) Метил-3-хлор-4-(2-хлорацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали (84%) из 2-хлорацетилхлорида и метил-3-хлор-1Н-пиррол-2-карбоксилата по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 1а.

МС (m/z): 236, 238 [M+1, M+3]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d₆): 3,83 (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 7,97 (d, J=3,9 Гц, 1H), 12,89 (s, 1H)

b) Метил-3-хлор-4-(2-хлорацетокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали (49%) из метил-3-хлор-4-(2-хлорацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 34а) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 1b, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ЕtОAc).

МС (m/z): 252, 354 [M+1, M+3]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 3,92 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 7,12 (d, J=3,6 Гц, 1H), 9,03 (s, 1H).

с) Метил-3-хлор-4-гидрокси-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали (82%) из метил-3-хлор-4-(2-хлорацетокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 34b) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 1с, с последующей
5 очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

МС (m/z): 176,178 [M+1, M+3]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 3,89 (s, 3H), 6,61 (d, J=3,4 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H).

d) Метил-3-хлор-4-(нонилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

10 Получали (9%) из 1-бромнонана и метил-3-хлор-4-гидрокси-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 34с) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 1d, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

15 ¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 0,81 (t, J=6,8 Гц, 3H), 1,16-1,42 (m, 12H), 1,70 (p, J=6,8 Гц, 2H), 3,77-3,86 (m, 5H), 6,45 (d, J=3,4 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 35

Метил-3-хлор-4-(децилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

20 Получали в виде коричневого твердого вещества (18%) из метил-3-хлор-4-гидрокси-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 34с) и 1-бромдекана по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 1d, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 316 [M+1]⁺.

25 ¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=6,8 Гц, 3H), 1,21-1,36 (m, 16H), 1,39-1,49 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,52 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8,59 (bs, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 36

Метил-3-хлор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

30 Получали в виде бесцветного масла (23%) из метил-3-хлор-4-гидрокси-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 34с) и 1-бромундекана по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 1d, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 328 [M-1]⁻.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,84-0,91 (m, 3H), 1,22-1,37 (m, 16H), 1,39-1,49 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,52 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8,59 (bs, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 37

5 Метил-3-хлор-4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде оранжевого твердого вещества (46%) из метил-3-хлор-4-гидрокси-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 34с) и 1-бромдодекана по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 1d, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 342 [M-1]⁻.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,21-1,36 (m, 18H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,52 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8,60 (bs, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 38

15 Метил-3-хлор-4-(тридецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (37%) из метил-3-хлор-4-гидрокси-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 34с) и 1-бромтридекана по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 1d.

20 МС (m/z): 358/360 [M+1/M+3]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,21-1,38 (m, 18H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,73-1,80 (m, 2H), 3,87-3,91 (m, 5H), 6,52 (d, J=4 Гц, 1H), 8,60 (br s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 39

Метил-3-хлор-4-(тетрадецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

25 Получали в виде белого твердого вещества (35%) из метил-3-хлор-4-гидрокси-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 34с) и 1-бромтетрадекана по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 1d, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

30 ¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,87 (t, J=7 Гц, 3H), 1,26 (s, 20H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,77 (p, J=7 Гц, 2H), 3,79-3,97 (m, 5H), 6,45-6,59 (m, 1H), 8,59 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 40

Этил-4-(12-бромдодецил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

а) 12-Бромдодеканоилхлорид

К раствору 12-бромдодекановой кислоты (100 мг, 0,36 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ДМФ (1 каплю), затем оксалилхлорид (0,03 мл, 0,36 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (120 мг, 100%) в виде желто-оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

б) Этил-4-(12-бромдодеканоил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (17%) из 12-бромдодеканоилхлорида (промежуточный продукт 40а) и этил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 3b, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 418/420 [M+1/M+3]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 1,48-1,17 (m, 17H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,85 (dt, J=15 и 7 Гц, 2H), 2,77 (t, J=8 Гц, 2H), 3,41 (t, J=7 Гц, 2H), 4,38 (q, J=7 Гц, 2H), 7,35 (t, J=4 Гц, 1H).

с) Этил-4-(12-бромдодецил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (50%) из этил-4-(12-бромдодеканоил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 40b) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 3с, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 405/407 [M+1/M+3]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 1,40-1,15 (m, 17H), 1,47-1,37 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,85 (dt, J=15 и 7 Гц, 2H), 2,41 (t, J=8 Гц, 2H), 3,41 (t, J=7 Гц, 2H), 4,33 (q, J=7 Гц, 2H), 6,61-6,50 (m, 1H), 8,39 (br s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 41

Этил-3-фтор-4-(2-фтортридецил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

а) Этил-3-фтор-4-(2-фтортридеcanoил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К охлажденному (-78°C) раствору диизопропиламина (0,77 мл, 5,38 ммоль) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли н-бутиллитий (1,6М раствор в гексанах, 3,36 мл, 5,38 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. По каплям добавляли раствор этил-3-фтор-4-тридеcanoил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 8b, 500 мг, 1,41 ммоль) в ТГФ (8 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч при -40°C. После повторного охлаждения до -78°C по каплям добавляли раствор N-фторбензолсульфонимида (1338 мг, 4,24 ммоль) в ТГФ (2 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч и затем ей давали нагреться до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч медленно добавляли воду и реакционную смесь подкисляли до pH=2-3 путем добавления 1 н. раствора хлористоводородной кислоты. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×3) и объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир) и получали искомый продукт (340 мг, 65%) в виде белого твердого вещества.

МС (m/z): 372 [M+1]⁺.
¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,87 (t, J=7 Гц, 3H), 1,27 (s, 18H), 1,40 (t, J=7 Гц, 3H), 1,59-1,48 (m, 2H), 2,09-1,78 (m, 2H), 4,39 (q, J=7 Гц, 2H), 5,24 (ddd, J=50, 8 и 4 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

б) Этил-3-фтор-4-(2-фтор-1-гидрокситридецил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К охлажденному (0°C) раствору этил-3-фтор-4-(2-фтортридеcanoил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 41a, 310 мг, 0,83 ммоль) в этаноле (5 мл) порциями добавляли борогидрид натрия (31,6 мг, 0,83 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир) и получали искомое соединение (205 мг, 66%, смесь

2 диастереоизомеров) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при выдерживании при комнатной температуре.

МС (m/z): 374 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃, описан только один стереоизомер): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,12-1,43 (m, 21H), 1,42-1,68 (m, 2H), 2,18 (d, J=5 Гц, 1H), 4,35 (q, J=7 Гц, 2H), 4,58-4,94 (m, 2H), 6,84 (t, J=4 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H).

с) Этил-3-фтор-4-(2-фтортридецил)-1H-пиррол-2-карбоксилат

К раствору этил-3-фтор-4-(2-фтор-1-гидрокситридецил)-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 41b, 205 мг, 0,55 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (0,21 мл, 2,75 ммоль) и триэтилсилан (0,26 мл, 1,65 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (×2) и рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир) и получали искомое соединение (44 мг, 22%) в виде белого твердого вещества.

МС (m/z): 358 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,87 (m, 3H), 1,42-1,20 (m, 21H), 1,72-1,51 (m, 2H), 2,73 (dd, J=23 и 7 Гц, 2H), 4,34 (q, J=7 Гц, 2H), 4,61 (dd, J=53 и 10 Гц, 1H), 6,77-6,61 (m, 1H), 8,62 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 42

Этил-4-(2,2-дифтортридеканоил)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилат

К охлажденному (-78°C) раствору диизопропиламина (0,29 мл, 2,06 ммоль) в ТГФ (3 мл) по каплям добавляли н-бутиллитий (1,6 М раствор в гексанах, 1,29 мл, 2,06 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. По каплям добавляли раствор этил-3-фтор-4-(2-фтортридеканоил)-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 42a, 255 мг, 0,69 ммоль) в ТГФ (3 мл) и смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч. После повторного охлаждения до -78°C по каплям добавляли раствор N-фторбензолсульфонимида (520 мг, 1,65 ммоль) в ТГФ (2 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч и затем ей давали нагреться до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч медленно добавляли воду и реакционную смесь подкисляли до pH=2-3 путем добавления 1 н. раствора

хлористоводородной кислоты. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×3) и объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир) и

5 получали искомое соединение (177 мг, 66%) в виде желтоватого твердого вещества.

МС (m/z): 390 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,96-0,79 (m, 3H), 1,44-1,18 (m, 19H), 1,56-1,47 (m, 2H), 2,10 (q, J=16 и 14 Гц, 2H), 4,39 (q, J=7 Гц, 2H), 7,53 (d, J=2 Гц, 1H), 9,19 (br s, 1H).

10

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 43

Этил-4-(3,3-диметилдодецил)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилат

а) 3,3-Диметилдодекановая кислота

К раствору йодида меди(I) (167 мг, 0,87 ммоль), триметилсилилхлорида (1,3

15 мл, 10,24 ммоль) и метил-3-метилбут-2-еноата (1,0 мл, 8,23 ммоль) в ТГФ (60 мл) при -15°C по каплям добавляли раствор нонилмагнийбромида (1М раствор в диэтиловом эфире, 10,5 мл, 10,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, летучие вещества удаляли при

20 пониженном давлении и неочищенное вещество подвергали распределению между гексанами и водой. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали и получали метил-3,3-диметилдодеканонат (2,0 г, 100%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,85-0,92 (m, 3H), 0,97 (s, 6H), 1,22-1,32 (m, 16H), 2,19 (s, 2H), 3,64 (s, 3H).

25

К раствору метил-3,3-диметилдодеканата (2,0 г, 8,23 ммоль) в этаноле (20

мл) добавляли гидроксид калия (2,45 г, 41,15 ммоль), затем воду (2 мл) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. После

30 охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенное вещество подвергали распределению между водой и гексанами. Фазы разделяли, водную фазу подкисляли до pH=2-3 путем добавления 1 н. раствора хлористоводородной кислоты и экстрагировали

диэтиловым эфиром (×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали и получали искомый продукт (1,34 г, 71%) в виде оранжевого масла.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,81-0,93 (m, 3H), 1,01 (s, 6H), 1,26 (m, 16H), 2,22 (s, 2H).

5 b) 3,3-Диметилдодеканоилхлорид

К раствору 3,3-диметилдодекановой кислоты (промежуточный продукт 43а, 600 мг, 2,62 ммоль) в ДХМ (11 мл) добавляли оксалилхлорид (520 мкл, 6,05 ммоль) и ДМФ (1 каплю) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем растворитель выпаривали и получали

10 искомое соединение (680 мг, 100%) в виде масла, которое использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,83-0,95 (m, 3H), 1,03 (s, 6H), 1,14-1,40 (m, 16H), 2,83 (s, 2H).

15 c) Этил-4-(3,3-диметилдодеканоил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К раствору этил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата (150 мг, 0,95 ммоль) в бензоле (1,5 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор 3,3-диметилдодеканоилхлорида (промежуточный продукт 43b, 470 мг, 1,9 ммоль) в бензол (1 мл) тетрагидрофуран (168 мкл, 0,37 ммоль) и полученный

20 раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и 30 мин. Затем добавляли 1 н. раствор хлористоводородной кислоты (1 мл) и реакцию смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии

25 (гексаны/диэтиловый эфир) и получали искомое соединение (265 мг, 75%) в виде бесцветного масла.

МС (m/z): 368 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,81-0,93 (m, 3H), 1,01 (s, 6H), 1,19-1,30 (m, 16H), 1,38 (t, J=7 Гц, 3H), 2,66 (s, 2H), 4,37 (q, J=7 Гц, 2H), 7,32 (t, J=4 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H).

30 d) Этил-4-(3,3-диметилдодецил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К раствору этил-4-(3,3-диметилдодеканоил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 43с, 120 мг, 0,33 ммоль) в ТФК (2,5 мл)

по каплям добавляли триэтилсилан (157 мкл, 0,98 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество триэтилсилана (50 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 24 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в ДХМ и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и рассолом. Органический раствор сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc) и получали искомый продукт (68 мг, 59%) в виде желтоватого масла.

МС (m/z): 354 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,85-0,92 (m, 9H), 1,19-1,30 (m, 16H), 1,36 (t, J=7 Гц, 3H), 1,40-1,48 (m, 2H), 2,30-2,38 (m, 2H), 4,33 (q, J=7 Гц, 2H), 6,48-6,58 (m, 1H), 8,46 (s, 1H).

15 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 44

Этил-4-((2,2-диметилтридецил)окси)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилат
а) Этил-2,2-диметилтридеканоат

К раствору диизопропиламина (2,6 мл, 18,6 ммоль) в ТГФ (14 мл) при -78°C добавляли н-бутиллитий (2,5 М раствор в гексанах, 7,2 мл, 18,00 ммоль).

20 Температуре давали повыситься до 0°C и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Раствор охлаждали до -78°C и по каплям добавляли этилизобутират (2,00 г, 17,13 ммоль). Перемешивание продолжали при -78°C в течение 1 ч и затем добавляли 1-бромундекан (4,17 г, 17,72 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь выливали в смесь лед/вода, содержащую 20 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Затем смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении и получали искомое соединение (4,65 г, 100%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

b) 2,2-Диметилтридекановая кислота

К раствору этил-2,2-диметилтридеcanoата (промежуточный продукт 44а, 2,00 г, 7,39 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли раствор гидроксида калия (2,06 г, 36,71 ммоль) в воде (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, добавляли воду и водный раствор промывали диэтиловым эфиром (×2). Органический слой отбрасывали и водную фазу подкисляли до pH=5 путем добавления 5 н. водного раствора хлористоводородной кислоты. Водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,09 г, 61%) в виде желтого полужидкого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ δ (400 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1,19 (s, 6H), 1,26-1,29 (m, 20H).

15 c) 2,2-Диметилтридекан-1-ол

К суспензии алюмогидрида лития (313 мг, 8,24 ммоль) в ТГФ (5 мл) и в атмосфере аргона по каплям добавляли раствор 2,2-диметилтридекановой кислоты (промежуточный продукт 44b, 500 мг, 2,06 ммоль) в ТГФ (5 мл) и смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и последовательно медленно добавляли воду (0,33 мл), 4 н. водный раствор гидроксида натрия (0,33 мл) и воду (1 мл). Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и твердые вещества отфильтровывали. Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (385 мг, 82%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

$^1\text{H-NMR}$ δ (400 МГц, CDCl_3): 0,86 (s, 6H), 0,88 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1,24-1,29 (m, 20H), 3,31 (s, 2H).

30 d) 2,2-Диметилтридецилтрифторметансульфонат

К раствору 2,2-диметилтридекан-1-ола (промежуточный продукт 44с, 200 мг, 0,88 ммоль) и пиридина (73 мкл, 0,96 ммоль) в ДХМ (5 мл) в атмосфере аргона при 0°C добавляли трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (162

мкл, 0,96 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. После охлаждения до 0°C, добавляли воду и реакционную смесь подвергали распределению между водой и ДХМ. Водный слой отделяли и промывали с помощью ДХМ (×3). Объединенные органические

5 слои фильтровали через устройство для разделения фаз и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (307 мг, 97%) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=6,8 Гц, 3H), 0,98 (s, 6H), 1,25-1,30 (m, 20H), 4,20 (s, 2H).

е) Этил-4-((2,2-диметилтридецил)окси)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде бесцветного масла (14%) из этил-3-фтор-4-гидрокси-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 28с) и 2,2-

15 диметилтридецилтрифторметансульфоната (промежуточный продукт 44d) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 1d.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,78-0,86 (m, 3H), 1,07 (s, 6H), 1,17-1,25 (m, 20H), 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3H), 3,51 (s, 2H), 4,27 (q, J=7,1 Гц, 2H), 6,32-6,41 (m, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 45

Этил-4-((2,2-дифтортетрадецил)окси)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилат

а) 2,2-Дифтортетрадекан-1-ол

К раствору тетрадеканаля (500 мг, 2,35 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли пирролидин-2-карбоновую кислоту (542 мг, 4,71 ммоль) и N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид (1,85 г, 5,86 ммоль) и смесь

25 перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната калия (20 мл) и полученную смесь энергично перемешивали в течение 10 мин. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным

30 раствором карбоната калия, сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное масло растворяли в смеси ДХМ/метанол (14 мл/9 мл) и добавляли борогидрид натрия (267 мг, 7,06 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После

охлаждения до 0°C, добавляли насыщенный водный раствор тартрата натрия-калия (10 мл) и смесь энергично перемешивали в течение 20 мин, затем экстрагировали с помощью ДХМ (×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (от гексанов до диэтилового эфира) и получали искомое соединение (310 мг, 53%) в виде бесцветного масла.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1,23-1,35 (m, 18H), 1,42-1,54 (m, 1H), 1,76-1,99 (m, 3H), 3,67-3,79 (m, 2H).

10 b) 2,2-Дифтортетрадецилтрифторметансульфонат

Получали в виде желтого масла (100%) из 2,2-дифтортетрадекан-1-ола (промежуточный продукт 45a) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 44d.

15 ¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,87 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1,22-1,40 (m, 18H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,80-2,08 (m, 2H), 4,51 (t, J=11,2 Гц, 2H).

 c) Этил-4-((2,2-дифтортетрадецил)окси)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилат

20 Получали в виде бесцветного масла (31%) из этил-3-фтор-4-гидрокси-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 28c) и 2,2-дифтортетрадецилтрифторметансульфоната (промежуточный продукт 45b) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 1d.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,22-1,33 (m, 18H), 1,36 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,91-2,08 (m, 2H), 4,08 (t, J=11,9 Гц, 2H), 4,35 (q, J=7,1 Гц, 2H), 6,53 (t, J=4,0 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H).

25 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 46

Этил-4-((2,2-дифторундецил)окси)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилат

 a) 2,2-Дифторундекан-1-ол

30 Получали в виде белого твердого вещества (53%) из ундеканаля по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 45a.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,84-0,92 (m, 3H), 1,25-1,36 (m, 12H), 1,44-1,53 (m, 2H), 1,81-1,95 (m, 2H), 3,73 (td, J=12,8, 6,9 Гц, 2H).

b) 2,2-Дифторундецилтрифторметансульфонат

Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (99%) из 2,2-дифторундекан-1-ола (промежуточный продукт 46a) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 44d.

5 ^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,23-1,39 (m, 12H), 1,46-1,54 (m, 2H), 1,86-2,04 (m, 2H), 4,51 (t, $J=11,2$ Гц, 2H).

с) Этил-4-((2,2-дифторундецил)окси)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилат

10 Получали в виде бежевого твердого вещества (30%) из этил-3-фтор-4-гидрокси-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 28c) и 2,2-дифторундецилтрифторметансульфоната (промежуточный продукт 46b) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 1d.

15 ^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,25-1,33 (m, 12H), 1,36 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,92-2,09 (m, 2H), 4,08 (t, $J=11,9$ Гц, 2H), 4,35 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 6,53 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,23 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 47

Метил-3-хлор-4-((2-фтортетрадецил)окси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

а) 1-Бром-2-фтортетрадекан

20 К раствору тетрадец-1-ена (5,00 г, 25,45 ммоль) в ДХМ (55 мл) добавляли раствор триэтиламингидрофторида (12,31 г, 76,36 ммоль) в ДХМ (5 мл) и полученный раствор охлаждали до 0°C и защищали от света. Затем порциями добавляли N-бромсукцинимид (4,98 г, 27,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, выливали в смесь лед/вода и экстрагировали с помощью ДХМ ($\times 3$). Объединенные органические

25 слои промывали 0,5 н. раствором хлористоводородной кислоты, 4% водным раствором гидрокарбоната натрия и рассолом, сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении и получали искомое соединение (7,50 г, 100%) в виде бесцветного масла.

30 ^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,84-0,92 (m, 3H), 1,23-1,29 (m, 18H), 1,36-1,52 (m, 2H), 1,69-1,81 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 4,50-4,78 (m, 1H).

b) Метил-3-хлор-4-((2-фтортетрадецил)окси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали (11%) из метил-3-хлор-4-гидрокси-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 34c) и 1-бром-2-фтортетрадекана (промежуточный

продукт 47a) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 1d, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ).

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 0,83-0,92 (m, 3H), 1,26 (s, 20H), 1,58-1,84 (m, 2H),
5 3,89 (s, 3H), 3,97-4,03 (m, 1H), 4,03-4,08 (m, 1H), 4,64-4,98 (m, 1H), 6,59 (d, J=3,5
Гц, 1H), 8,62 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 48

Этил-3-хлор-4-((9-этоксинил)окси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

a) Метил-3-хлор-4-((9-гидроксинил)окси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

10 Смесь метил-3-хлор-4-гидрокси-1H-пиррол-2-карбоксилата
(промежуточный продукт 34c, 250 мг, 1,42 ммоль), 9-бромнонан-1-ола (318 мг,
1,42 ммоль) и карбоната калия (394 мг, 2,85 ммоль) в ДМФ (4 мл) нагревали при
100°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли
1M раствор хлористоводородной кислоты до обеспечения кислой реакции и
15 реакцию смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные
органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом магния,
фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Полученное неочищенное
вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир)
и получали искомое соединение (180 мг, 37%) в виде бесцветного масла.

20 MS (m/z): 318 [M+1]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 0,25-1,51 (m, 12H), 1,51-1,66 (m, 2H), 1,69-1,88 (m,
2H), 3,57-3,73 (m, 2H), 3,82-4,01 (m, 5H), 6,52 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H).

b) Метил-3-хлор-4-((9-((метилсульфонил)окси)нонил)окси)-1H-пиррол-2-
карбоксилат

25 К охлажденному (0°C) раствору метил-3-хлор-4-((9-гидроксинил)окси)-
1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 48a, 180 мг, 0,56 ммоль) в
пиридине (3 мл) добавляли метансульфонилхлорид (48 мкл, 0,62 ммоль) и
полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и 30 мин. Добавляли лед
и воду и реакцию смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (×3).

30 Объединенные органические фазы промывали с помощью 6M раствор
хлористоводородной кислоты, сушили над сульфатом магния, фильтровали и
растворитель выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-
хроматографии (гексаны/ДХМ) и получали искомое соединение (75 мг, 33%).

МС (m/z): 396 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 1,29-1,49 (m, 10H), 1,69-1,82 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 3,84-3,97 (m, 5H), 4,22 (t, J=6,6 Гц, 2H), 6,52 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H).

с) Этил-3-хлор-4-((9-этоксинил)окси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

5 К раствору натрия (23 мг, 5,06 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли метил-3-хлор-4-((9-((метилсульфонил)окси)нонил)окси)-1H-пиррол-2-карбоксилат (промежуточный продукт 48b, 75 мг, 0,19 ммоль) и полученную смесь нагревали при 70°C в течение 4 ч. Растворитель выпаривали и остаток подвергали распределению между водой и ДХМ. Органический слой отделяли и водный

10 слой экстрагировали с помощью ДХМ (×3). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (ДХМ/метанол) и получали искомое соединение (33 мг, 48%) в виде масла.

15 МС (m/z): 360 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 1,19 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,27-1,49 (m, 13H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 2H), 3,40 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,46 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,89 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,35 (q, J=7,1 Гц, 2H), 6,51 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8,73 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 49

20 Этил-3-метил-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

а) Этил-3-метил-4-тридеканоил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали (67%) из этил-3-метил-1H-пиррол-2-карбоксилата и тридеканоилхлорида (промежуточный продукт 8a) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 3b, с

25 последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

МС (m/z): 350 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,81-0,94 (m, 3H), 1,16-1,43 (m, 21H), 1,62-1,76 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,71 (m, 3H), 4,35 (q, J=7 Гц, 2H), 7,44 (d, J=3 Гц, 1H).

30 б) Этил-3-метил-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали (50%) из этил-3-метил-4-тридеканоил-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 49a) по экспериментальной методике, описанной для

получения промежуточного продукта 3с, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ЕtОAc).

МС (m/z): 336 [M+1]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,84-0,91 (m, 3H), 1,19-1,39 (m, 23H), 1,45-1,54 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,34-2,42 (m, 2H), 4,30 (q, J=7 Гц, 2H), 6,65 (d, J=3 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H, bb).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 50

Этил-4-(2,2-диметилдодецил)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилат

а) 2,2-Диметилдодеканоилхлорид

10 Получали (93%) из 2,2-диметилдодекановой кислоты и оксалилхлорида по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 3а.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,24-1,32 (m, 22H), 1,59-1,66 (m, 2H).

15 б) Этил-4-(2,2-диметилдодеканоил)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилат

К охлажденному (0°C) раствору этил-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (20 мг, 0,012 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (1 мл) добавляли диэтилэфират трифторида бора (31 мкл, 0,25 ммоль) и 2,2-диметилдодеканоилхлорид (промежуточный продукт 50а, 63 мг, 0,25 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 20 температуре окружающей среды в течение 6 дней. Реакционную смесь подвергали распределению между водой и ДХМ, органический слой отделяли и водный слой промывали с помощью ДХМ (×2). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ) и получали искомое соединение (18 мг, 38%) в 25 виде твердого вещества.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,87 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1,19-1,32 (m, 22H), 1,39 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,64-1,72 (m, 2H), 4,38 (q, J=7,1 Гц, 2H), 7,37 (t, J=4,0 Гц, 1H).

с) Этил-4-(2,2-диметилдодецил)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилат

30 Получали (69%) из этил-4-(2,2-диметилдодеканоил)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 50b) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 3с, с последующей

очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

МС (m/z): 354 [M+1]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,84 (s, 6H), 0,85-0,92 (m, 3H), 1,22-1,32 (m, 18H),
5 1,36 (t, J=7,1 Гц, 3H), 2,29 (s, 2H), 4,34 (q, J=7,1 Гц, 2H), 6,48-6,56 (m, 1H), 8,63 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 51

Этил-3-фтор-5-ундецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

К раствору этил-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (75 мг, 0,47 ммоль) в
10 ДМА (диметилацетамид, 0,5 мл) добавляли гидрофосфат калия (266 мг, 1,52 ммоль), норборнен (90 мг, 0,95 ммоль), дихлорбис(ацетонитрил)палладий(II) (12 мг, 0,046 ммоль) и 1-бромундекан (0,22 мл, 1,00 ммоль). Полученную смесь нагревали в реакторе Kimax на воздухе при 90°C в течение 21 ч. После
охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли
15 диэтиловым эфиром и фильтровали через слой целита[®]. Фильтрат промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ) и получали искомое соединение (112 мг, 75%) в виде белого твердого вещества.
МС (m/z): 312 [M+1]⁺.

20 ¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,85-0,92 (m, 3H), 1,20-1,33 (m, 16H), 1,35 (t, J=7,1 Гц, 2H), 1,55-1,70 (m, 2H), 2,47-2,57 (m, 2H), 4,32 (q, J=7,1 Гц, 2H), 5,73 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 52

Этил-3-фтор-5-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

25 а) Этил-3-фтор-5-тридеканойл-1H-пиррол-2-карбоксилат

К охлажденному (0°C) раствору тридеканойлхлорида (промежуточный продукт 8а, 741 мг, 3,18 ммоль) в дихлорэтаноле (3 мл) добавляли хлорид цинка(II) (433 мг, 3,17 ммоль) и раствор этил-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (250 мг, 1,59 ммоль) в дихлорэтаноле (2 мл) и полученную смесь перемешивали при 50°C в
30 течение 1 ч и 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали смесь воды со льдом и экстрагировали с помощью EtOAc (×2).
Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и рассолом, сушили над сульфатом магния,

фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ) и получали искомое соединение (99 мг, 18%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,81-0,96 (m, 3H), 1,19-1,43 (m, 12H), 1,58-1,77 (m, 2H), 2,32-2,40 (m, 2H), 4,38 (q, J=7,1 Гц, 2H), 6,53 (dd, J=3,1, 0,9 Гц, 1H).

b) Этил-3-фтор-5-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали (29%) из этил-3-фтор-5-тридеcanoил-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 52a) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 3c, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ).

МС (m/z): 340 [M+1]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,77-0,99 (m, 3H), 1,15-1,43 (m, 23H), 1,52-1,78 (m, 2H), 2,53 (t, J=7,7 Гц, 2H), 4,33 (q, J=7,1 Гц, 2H), 5,72 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H).

15 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 53

Этил-3-фтор-5-тетрадецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (60%) из этил-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата и 1-бромтетрадекана по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 51, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

МС (m/z): 354 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,21-1,33 (m, 22H), 1,35 (t, J=7 Гц, 3H), 1,53-1,63 (m, 2H), 2,52 (t, J=8 Гц, 2H), 4,32 (q, J=7 Гц, 2H), 5,73 (d, J=3 Гц, 1H), 8,30 (br s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 54

Этил-3-фтор-5-пентадецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (80%) из этил-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата и 1-бромпентадекана по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 51, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

МС (m/z): 368 [M+1]⁺.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, $J=7$ Гц, 3H), 1,20-1,33 (m, 24H), 1,35 (t, $J=7$ Гц, 3H), 1,59-1,63 (m, 2H), 2,52 (t, $J=8$ Гц, 2H), 4,32 (q, $J=7$ Гц, 2H), 5,73 (d, $J=3$ Гц, 1H), 8,33 (br s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 55

5 Этил-3-фтор-5-гексадецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали (33%) из этил-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата и 1-бромгексадекана по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 51, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ EtOAc).

10 МС (m/z): 382 $[\text{M}+1]^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 56

Этил-3-фтор-5-гептадецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

15 Получали (33%) из этил-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата и 1-бромгептадекана по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 51, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 396 $[\text{M}+1]^+$.

20 ^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,22-1,33 (m, 28H), 1,36 (t, $J=7$ Гц, 3H), 1,56-1,65 (m, 2H), 2,56 (t, $J=8,2$ Гц, 2H), 4,32 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 5,73 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 8,29 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 57

Этил-3-фтор-5-октадецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

25 Получали (63%) из этил-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата и 1-бромоктадекана по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 51, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 410 $[\text{M}+1]^+$.

30 ^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,22-1,33 (m, 30H), 1,36 (t, $J=7$ Гц, 3H), 1,56-1,65 (m, 2H), 2,56 (t, $J=8,2$ Гц, 2H), 4,32 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 5,73 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 8,29 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 58

Этил-3-фтор-5-нонадecil-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали (52%) из этил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата и 1-бромнонадекана по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 51, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 424 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆): 0,81-0,89 (m, 3H), 1,20-1,27 (m, 32H), 1,36 (t, J=7 Гц, 3H), 1,45-1,59 (m, 2H), 2,48 (t, J=8,2 Гц, 2H), 4,21 (q, J=7,1 Гц, 2H), 5,80 (d, J=3,2 Гц, 1H), 11,37 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 59

Метил-3-хлор-5-(2,2-диметилдодецил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

а) Метил-3-хлор-5-(2,2-диметилдодеканоил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали (46%) из метил-3-хлор-1Н-пиррол-2-карбоксилата и 2,2-диметилдодеканоилхлорида (промежуточный продукт 50а) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 23а, нагревая реакционную смесь при 50°С в течение 17 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,83-0,91 (m, 3H), 1,16-1,34 (m, 22H), 1,68-1,76 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,83 (d, J=3,0 Гц, 1H), 9,81 (s, 1H).

б) Метил-3-хлор-5-(2,2-диметилдодецил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали (51%) из метил-3-хлор-5-(2,2-диметилдодеканоил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 59а) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 3с, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ).

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,83-0,93 (m, 246H), 1,23-1,31 (m, 18H), 2,40 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,96 (d, J=3,1 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 60

Метил-3-хлор-5-(3,3-дифтордодецил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

а) 3,3-Дифтордодекан-1-ол

К раствору 3,3-дифтордодекановой кислоты (получали так, как описано в
5 WO 9965889, 236 мг, 1 ммоль) в ТГФ (7 мл) по каплям добавляли раствор
алюмогидрида лития в ТГФ (1М, 4 мл, 4 ммоль) и полученную смесь нагревали
при 70°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры
добавляли 1 н. водный раствор гидроксида натрия, реакцию смесь
перемешивали в течение 15 мин и образовавшееся твердое вещество
10 отфильтровывали. К фильтрату добавляли диэтиловый эфир и фазы разделяли.
Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель
удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-
хроматографии (гексаны/EtOAc) и получали искомое соединение (30 мг, 13%) в
виде серого масла.

15 ¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,20-1,37 (m, 12H), 1,47 (p, J=8
Гц, 2H), 1,79-1,92 (m, 2H), 2,06-2,18 (m, 2H), 3,87 (t, J=6 Гц, 2H).

b) 1-Бром-3,3-дифтордодекан

К охлажденному (0°C) раствору 3,3-дифтордодекан-1-ола (промежуточный
продукт 60а, 30 мг, 0,135 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли трифенилфосфин (46
20 мг, 0,175 ммоль) и NBS (31 мг, 0,174 ммоль) и полученную смесь перемешивали
при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем добавляли воду и фазы
разделяли. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и
растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью
флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc) и получали искомое соединение (27 мг,
25 70%) в виде серого масла.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,20-1,37 (m, 12H), 1,41-1,51
(m, 2H), 1,75-1,89 (m, 2H), 2,34-2,49 (m, 2H), 3,44-3,48 (m, 2H).

с) Метил-3-хлор-5-(3,3-дифтордодецил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (66%) из 1-бром-3,3-
30 дифтордодекана (промежуточный продукт 60b) и метил-3-хлор-1Н-пиррол-2-
карбоксилата по экспериментальной методике, описанной для получения
промежуточного продукта 51, с последующей очисткой неочищенного продукта
с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

МС (m/z): 364/366 [M+1/M+3]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,21-1,35 (m, 12H), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,76-1,89 (m, 2H), 2,00-2,18 (m, 2H), 2,76-2,81 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,00 (d, J=3 Гц, 1H), 8,92 (br s, 1H).

5 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 61

Этил-3-циано-5-додецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (19%) из этил-3-циано-1H-пиррол-2-карбоксилата и 1-бромдодекана по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 51, с последующей
10 очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 333 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,22-1,33 (m, 18H), 1,42 (t, J=7 Гц, 3H), 1,59-1,68 (m, 2H), 2,61 (t, J=8 Гц, 2H), 4,40 (q, J=7 Гц, 2H), 6,28 (d, J=3
15 Гц, 1H), 9,62 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 62

Метил-3-хлор-5-додецил-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксилат

а) Метил-3-хлор-5-додецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (67%) из метил-3-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилата и 1-бромдодекана по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 51, с последующей
20 очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,82-0,93 (m, 3H), 1,19-1,35 (m, 18H), 1,59 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,55 (t, J=7,7 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,97 (d, J=3,1 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H).

б) Метил-3-хлор-5-додецил-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксилат

К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в парафиновом масле, 15 мг, 0,35 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) при 0°С добавляли метил-3-хлор-5-додецил-1H-пиррол-2-карбоксилат (промежуточный продукт 62а, 100 мг, 0,30 ммоль) и
30 полученный раствор перемешивали при 0°С в течение 30 мин. Добавляли йодметан (38 мкл, 0,60 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические экстракты

промывали водой (×3) и рассолом, сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии и получали искомое соединение (53 мг, 52%) в виде бесцветного масла.

5 МС (m/z): 342 [M+1]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,25-1,28 (m, 18H), 1,57-1,62 (m, 2H), 2,48-2,55 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,94 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 63

Этил-3-фтор-5-(14-фтортетрадецил)-1H-пиррол-2-карбоксилат

10 а) 1-Бром-14-фтортетрадекан

Смесь 14-бромтетрадекан-1-ола (700 мг, 2,38 ммоль) и ДАТС

(диэтиламинотрифторид серы, 0,63 мл, 4,76 ммоль) нагревали при 35°C в

течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью

ДХМ (×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили

15 над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном

давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии

(гексаны/диэтиловый эфир) и получали искомое соединение (422 мг, 60%) в виде бесцветного масла.

20 ¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 1,21-1,34 (m, 16H), 1,35-1,47 (m, 4H), 1,60-1,78 (m, 2H), 1,80-1,92 (m, 2H), 3,41 (t, J=6,9 Гц, 2H), 4,38 (t, J=6,2 Гц, 1H), 4,50 (t, J=6,2 Гц, 1H).

б) Этил-3-фтор-5-(14-фтортетрадецил)-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде бежевого твердого вещества (18%) из 1-бром-14-

фтортетрадекана (промежуточный продукт 63а) и этил-3-фтор-1H-пиррол-2-

25 карбоксилата по экспериментальной методике, описанной для получения

промежуточного продукта 51, с последующей очисткой неочищенного продукта

с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 372 [M+1]⁺.

30 ¹H ЯМР δ (600 МГц, CDCl₃): 1,22-1,32 (m, 20H), 1,34 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1,36-1,42 (m, 2H), 1,55-1,61 (m, 2H), 1,62-1,73 (m, 2H), 2,51 (t, J=7,1 Гц, 2H), 4,31 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,39 (t, J=6,5 Гц, 1H), 4,46 (t, J=6,5 Гц, 1H), 5,72 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 64

Этил-3-фтор-4-гексадецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

а) Этил-3-фтор-4-пальмитоил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

5 Получали в виде белого твердого вещества (58%) из этил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата и гексадеканоилхлорида по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 3b, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (от гексанов до диэтилового эфира).

МС (m/z): 396 [M+1]⁺.

10 ¹Н-ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆): 0,88-0,83 (m, 3H), 1,31-1,22 (m, 29H), 1,59-1,49 (m, 2H), 2,70 (t, J=7,3 Гц, 2H), 4,27 (q, J=7,1 Гц, 2H), 7,56 (d, J=4,3 Гц, 1H), 12,42 (s, 1H).

б) Этил-3-фтор-4-гексадецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

15 Получали в виде белого твердого вещества (60%) из этил-3-фтор-4-пальмитоил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 64а) по экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 3с, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (от гексанов до диэтилового эфира).

МС (m/z): 380 [M-1]⁺.

20 ¹Н-ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆): 0,89-0,81 (m, 3H), 1,29-1,21 (m, 29H), 1,51-1,43 (m, 2H), 2,32 (t, J=7,5 Гц, 2H), 4,21 (q, J=7,1 Гц, 2H), 6,71 (d, J=4,7 Гц, 1H), 11,41 (s, 1H).

ПРИМЕР 1

4-(Додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

25 К раствору метил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 1d, 76 мг, 0,24 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли 1М водный раствор гидроксида натрия (0,98 мл, 0,98 ммоль) и полученную смесь нагревали при 85°C в течение 21 ч. После охлаждения до комнатной температуры органический растворитель выпаривали. Полученный водный
30 остаток подкисляли до обеспечения кислой реакции путем добавления 1М раствора хлористоводородной кислоты и экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над

сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха и получали
искомое соединение (59 мг, 98%) в виде твердого вещества.

МС (m/z): 296 [M+1]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,86 (t, J=6 Гц, 3H), 1,08-1,48 (m, 18H), 1,58-1,80 (m,
5 2H), 3,84 (t, J=6 Гц, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,53 (s, 1H).

ПРИМЕР 2

Этил-4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

Смесь 4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение
примера 1, 75 мг, 0,25 ммоль), этанола (2 мл), EDC·HCl (58 мг, 0,30 ммоль) и 4-
10 ДМАП (78 мг, 0,63 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемешивали при комнатной
температуре в течение 1 ч. Затем смесь подвергали распределению между водой
и ДХМ и водный слой отделяли и промывали с помощью ДХМ (×3).

Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и
растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-
15 хроматографии (гексаны/EtOAc) и получали искомое соединение (39 мг, 47%).

МС (m/z): 324 [M+1]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=6 Гц, 3H), 1,13-1,54 (m, 21H), 1,62-1,85 (m,
2H), 3,86 (t, J=6 Гц, 2H), 4,30 (q, J=7 Гц, 2H), 6,54 (d, J=3 Гц, 2H), 8,68 (s, 1H).

ПРИМЕР 3

20 2-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)этил-4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-
карбоксилат

Смесь 4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение
примера 1, 80 мг, 0,27 ммоль), 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2,5-диона (46 мг,
0,32 ммоль), EDC·HCl (62 мг, 0,32 ммоль) и 4-ДМАП (40 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ
25 (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. Затем смесь
подвергали распределению между водой и ДХМ и водный слой отделяли и
промывали с помощью ДХМ (×3). Объединенные органические фазы сушили над
сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток
очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc) и получали искомое
30 соединение (61 мг, 53%).

МС (m/z): 421 [M+1]⁺.

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, $J=6$ Гц, 3H), 1,13-1,47 (m, 18H), 1,62-1,85 (m, 2H), 2,73 (s, 4H), 3,85 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,26-4,48 (m, 2H), 6,42-6,64 (m, 2H), 8,71 (s, 1H).

ПРИМЕР 4

5 2-(2-Оксопирролидин-1-ил)этил-4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали (44%) из 4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 1) и 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-она по экспериментальной методике, описанной в примере 3, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ).

10 МС (m/z): 407 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,69-0,99 (m, 3H), 1,17-1,52 (m, 18H), 1,63-1,82 (m, 2H), 1,95-2,12 (m, 2H), 1,95-2,12 (m, 2H), 2,38 (t, $J=8,1$ Гц, 2H), 3,42-3,58 (m, 2H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,86 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,29-4,39 (m, 2H), 6,41-6,62 (m, 2H).

ПРИМЕР 5

15 2,2,2-Трифторэтил-4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали (44%) из 4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 1) и 2,2,2-трифторэтан-1-ола по экспериментальной методике, описанной в примере 3, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ).

20 МС (m/z): 378 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,80-0,97 (m, 3H), 1,12-1,47 (m, 18H), 1,63-1,83 (m, 2H), 3,88 (t, $J=6$ Гц, 2H), 4,61 (q, $J=8$ Гц, 2H), 6,55-6,71 (m, 2H).

ПРИМЕР 6

2-Гидроксиэтил-4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

25 Получали (64%) из 4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 1) и этан-1,2-диола (10 экв.) по экспериментальной методике, описанной в примере 3, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (ДХМ/метанол).

МС (m/z): 340 $[\text{M}+1]^+$.

30 ^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,84-0,92 (m, 3H), 1,18-1,47 (m, 18H), 1,68-1,79 (m, 2H), 2,05 (t, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,87 (t, $J=6$ Гц, 2H), 3,90-3,97 (m, 2H), 4,34-4,46 (m, 2H), 6,58 (d, $J=2$ Гц, 2H), 8,68 (s, 1H).

ПРИМЕР 7

2-(2-(2-(2-Гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали (43%) из 4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 1) и 2,2'-((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-1-ола) (10 экв.) по экспериментальной методике, описанной в примере 3, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ).

МС (m/z): 472 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,76-0,98 (m, 3H), 1,18-1,52 (m, 18H), 1,67-1,85 (m, 2H), 3,24 (s, 1H, OH), 3,62-3,68 (m, 4H), 3,68-3,73 (m, 6H), 3,74-3,80 (m, 4H), 3,86 (t, J=6 Гц, 2H), 4,32-4,55 (m, 2H), 6,46-6,55 (m, 1H), 6,55-6,68 (m, 1H), 9,88 (s, 1H, NH).

ПРИМЕР 8

1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Смесь 4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 1, 80 мг, 0,27 ммоль), 1-хлорэтилизопропилкарбоната (45 мг, 0,27 ммоль) и триэтиламина (94 мкл, 0,67 ммоль) в АЦН (2 мл) нагревали при 100°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подвергали распределению между водой и ДХМ. Органическую фазу отделяли и водную фазу промывали с помощью ДХМ (×3). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворители выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (ДХМ/метанол) и получали искомое соединение (25 мг, 21%).

МС (m/z): 426 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,81-0,97 (m, 3H), 1,13-1,50 (m, 24H), 1,60 (d, J=5 Гц, 3H), 1,67-1,85 (m, 2H), 3,86 (t, J=6 Гц, 2H), 4,78-4,99 (m, 1H), 6,48-6,71 (m, 2H), 6,91-7,06 (m, 1H), 8,64 (s, 1H).

ПРИМЕР 9

2-((2-Этокси-2-оксоэтил)(метил)амино)-2-оксоэтил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

5 Раствор 4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 1, 80 мг, 0,27 ммоль), этил-N-(2-хлорацетил)-N-метилглицината (промежуточный продукт 2, 63 мг, 0,32 ммоль) и триэтиламина (38 мкл, 0,27 ммоль) в АЦН (2 мл) нагревали при 100°C в течение 72 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подвергали распределению между водой и ДХМ. Органический слой отделяли и водный слой промывали с

10 помощью ДХМ (×3). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворители выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (ДХМ/метанол) и хроматографии с обращенной фазой (вода/АЦН, оба с добавлением 0,5% муравьиной кислоты) и получали искомое соединение (21 мг, 16%).

15 МС (m/z): 454 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,78-0,94 (m, 3H), 1,16-1,49 (m, 21H), 1,66-1,79 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,86 (t, J=6 Гц, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,19 (t, J=7 Гц, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,57 (dd, J=3 и 2 Гц, 1H), 6,61-6,71 (m, 1H), 8,92 (s, 1H).

ПРИМЕР 10

20 2-((L-Валил)окси)этил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Раствор 2-гидроксиэтил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (соединение примера 6, 109 мг, 0,32 ммоль), N-(трет-бутоксикарбонил)-L-валина (84 мг, 0,38 ммоль), EDC·HCl (74 мг, 0,38 ммоль) и 4-ДМАП (98 мг, 0,80 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем

25 реакционную смесь подвергали распределению между водой и ДХМ.

Органический слой отделяли и водный слой промывали с помощью ДХМ (×3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (ДХМ/метанол) и получали 2-(((трет-бутоксикарбонил)-L-валил)окси)этил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (111 мг, 63%).

30

МС (m/z): 539 [M+1]⁺.

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,80-1,09 (m, 9H), 1,09-1,65 (m, 27H), 1,65-1,90 (m, 2H), 2,03-2,22 (m, 1H), 3,86 (t, $J=6$ Гц, 2H), 4,12-4,30 (m, 1H), 4,45 (s, 4H), 4,99 (d, $J=7$ Гц, 1H), 6,48-6,65 (m, 2H), 8,92 (s, 1H).

5 Смесь 2-(((трет-бутоксикарбонил)-L-валил)окси)этил-4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилата (111 мг, 0,20 ммоль) и 4M раствора хлорида водорода в диоксане (6,2 мл, 24,8 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и остаток подвергали распределению между насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и ДХМ.

10 Органический слой отделяли и водный слой промывали с помощью ДХМ ($\times 2$). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (ДХМ/метанол) и получали искомое соединение (37 мг, 41%).

МС (m/z): 439 $[\text{M}+1]^+$.

15 ^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,89 (t, 3H), 0,91 (d, 3H), 0,97 (d, $J=7$ Гц, 3H), 1,26 (s, 18H), 1,62-1,78 (m, 2H), 1,89-2,10 (m, 1H), 3,32 (d, $J=5$ Гц, 1H), 3,85 (t, $J=6$ Гц, 2H), 4,24-4,55 (m, 4H), 6,36-6,69 (m, 2H), 8,85 (s, 1H).

ПРИМЕР 11

20 (5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

Смесь 4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 1, 80 мг, 0,27 ммоль), 4-(бромметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-она (63 мг, 0,32 ммоль) и карбоната калия (94 мг, 0,67 ммоль) в ДМФ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь подвергали 25 распределению между водой и ДХМ. Органический слой отделяли и водный слой промывали с помощью ДХМ ($\times 4$). Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (с использованием в качестве элюентов сначала смеси ДХМ/метанол и затем смеси 30 гексаны/EtOAc) и получали искомое соединение (20 мг, 18%).

МС (m/z): 408 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,70-0,99 (m, 3H), 1,17-1,54 (m, 18H), 1,66-1,92 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 3,86 (t, $J=6$ Гц, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,37-6,71 (m, 2H), 8,70 (s, 1H).

ПРИМЕР 12

4-Децил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

К раствору этил-4-децил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата

(промежуточный продукт 3с, 40 мг, 0,13 ммоль) в этаноле (1,5 мл) добавляли гидроксид натрия (18,8 мг, 0,47 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение 5 ночи. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли в вакууме. Добавляли воду и значение pH устанавливали равным 2 путем добавления 1 н. раствора хлористоводородной кислоты. Затем реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические 10 экстракты промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (28 мг, 77%).

МС (m/z): 270 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆): 0,85 (t, J=6 Гц, 3H), 1,23 (s, 14H), 1,55-1,39 (m, 2H), 2,32 (t, J=7 Гц, 2H), 6,75-6,51 (m, 1H), 11,37-11,11 (m, 1H). 15

ПРИМЕР 13

3-Фтор-4-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде твердого вещества (79%) из этил-3-фтор-4-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 4с) по экспериментальной 20 методике, описанной в примере 1, с использованием метанола в качестве растворителя.

МС (m/z) 284 [M+1]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆) 0,76-0,90 (m, 3H), 1,24 (d, J=9 Гц, 16H), 1,41-1,53 (m, 2H), 2,32 (t, J=7 Гц, 2H), 6,54-6,73 (m, 1H), 11,26 (s, 1H). 25

ПРИМЕР 14

4-Додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (50%) из этил-4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 5b) по экспериментальной методике, описанной в примере 12. 30

МС (m/z) 298 [M+1]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆) 0,76-0,90 (m, 3H), 1,24 (d, J=8 Гц, 17H), 1,39-1,57 (m, 2H), 2,32 (t, J=7 Гц, 2H), 6,56-6,72 (m, 1H), 11,26 (s, 1H).

ПРИМЕР 15

2,2,2-Трифторэтил-4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (58%) из 4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 14) и 2,2,2-трифторэтанола по экспериментальной методике, описанной в примере 3, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,69-0,98 (m, 3H), 1,15-1,37 (m, 18H), 1,47-1,60 (m, 2H), 2,33-2,51 (m, 2H), 4,65 (q, $J=8$ Гц, 2H), 6,55-6,70 (m, 1H), 8,41 (s, 1H).

10 ПРИМЕР 16

2-(2-Этоксизетокси)этил-4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (18%) из 4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 14) и 2-(2-этоксизетокси)этанола по экспериментальной методике, описанной в примере 3, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 414 $[\text{M}+1]^+$.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d_6): 0,73-0,88 (m, 3H), 1,06 (t, $J=7$ Гц, 3H), 1,14-1,30 (m, 18H), 1,47 (t, $J=7$ Гц, 2H), 2,33 (t, $J=7$ Гц, 2H), 3,46 (s, 4H), 3,52-3,58 (m, 2H), 3,63-3,69 (m, 2H), 4,25-4,31 (m, 2H), 6,68-6,77 (m, 1H), 11,43 (s, 1H).

ПРИМЕР 17

1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде серого твердого вещества (46%) из 4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 14) и 1-хлорэтилизопропилкарбоната по экспериментальной методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ).

МС (m/z): 428 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,82-0,92 (m, 3H), 1,24-1,38 (m, 22H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,61 (d, 3H), 2,34-2,44 (m, 2H), 4,84-4,95 (m, 1H), 6,55-6,64 (m, 1H), 6,97 (q, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H).

ПРИМЕР 18

1-(((2-Метоксиэтокси)карбонил)окси)этил-4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде желтого масла (84%) из 4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 14) и 1-хлорэтил-2-метоксиэтилкарбоната (промежуточный продукт 6) по экспериментальной методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир) и хроматографии с обращенной фазой (вода/АЦН, оба с добавлением 0,5% муравьиной кислоты).

МС (m/z): 461 [M+18]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,83-0,91 (m, 3H), 1,19-1,38 (m, 18H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,62 (d, J=5,4 Гц, 3H), 2,34-2,44 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,62 (t, J=4,7 Гц, 2H), 4,21-4,38 (m, 2H), 6,56-6,62 (m, 1H), 6,98 (q, J=5,4 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H).

ПРИМЕР 19

4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде желтого масла (16%) из 4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 14) и 1-хлорэтил-(2-(2-этоксиэтокси)этил)карбоната (промежуточный продукт 7) по экспериментальной методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир) и хроматографии с обращенной фазой (вода/АЦН, оба с добавлением 0,5% муравьиной кислоты).

МС (m/z): 519 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,21 (t, J=7 Гц, 3H), 1,27 (m, 18H), 1,53 (d, J=7 Гц, 2H), 1,62 (d, J=5 Гц, 3H), 2,40 (t, J=8 Гц, 2H), 3,52 (q, J=7 Гц, 2H), 3,56-3,60 (m, 2H), 3,62-3,67 (m, 2H), 3,70-3,76 (m, 2H), 4,32 (ddd, J=6, 4 и 1 Гц, 2H), 6,55-6,61 (m, 1H), 6,97 (q, J=5 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H).

ПРИМЕР 20

Этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (70%) из этил-3-фтор-4-тридеканоил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 8b) по

экспериментальной методике, описанной для получения промежуточного продукта 3с, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 340 [M+1]⁺.

5 ¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,93-0,82 (m, 3H), 1,26 (s, 20H), 1,36 (t, J=7 Гц, 3H), 1,55 (dd, J=13 и 6 Гц, 2H), 2,46-2,34 (m, 2H), 4,33 (q, J=7 Гц, 2H), 6,66-6,41 (m, 1H), 8,41 (br s, 1H).

ПРИМЕР 21

3-Фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

10 К раствору этил-3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилата (соединение примера 20, 2379 мг, 7,01 ммоль) в этаноле (60 мл) добавляли гидроксид натрия (981 мг, 24,53 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, добавляли воду и значение рН уменьшали до равного 2 путем добавления 1 н. раствора

15 хлористоводородной кислоты. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (×3) и сушили и получали искомое соединение (2097 мг, 95%) в виде белого твердого вещества.

МС (m/z): 312 [M+1]⁺.

20 ¹H-ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆): 0,92-0,75 (m, 3H), 1,23 (m, 20H), 1,52-1,41 (m, 2H), 2,32 (t, J=7 Гц, 2H), 6,75-6,52 (m, 1H), 11,34-11,16 (m, 1H).

ПРИМЕР 22

Метил-3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

25 К раствору 3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21, 100 мг, 0,32 ммоль) в смеси метанол/ДХМ состава 2,5:1 (2,1 мл) добавляли ДЦК (74,2 мг, 0,36 ммоль) и 4-ДМАП (1,96 мг, 0,02 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали с помощью ДХМ (×3). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc) и получали

30 искомое соединение (71 мг, 68%) в виде белого твердого вещества.

МС (m/z): 326 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,87 (d, J=7 Гц, 3H), 1,25 (s, 20H), 1,53 (d, J=7 Гц, 2H), 2,41 (t, J=7 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,62-6,49 (m, 1H), 8,39 (br s, 1H).

ПРИМЕР 23

Изопропил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К раствору 3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

(соединение примера 21, 125 мг, 0,4 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) добавляли EDC·HCl
5 (92 мг, 0,48 ммоль), 4-ДМАП (59 мг, 0,48 ммоль) и изопропанол (0,05 мл, 0,6
ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Реакционную смесь подвергали распределению между ДХМ и водой.

Органический слой отделяли и промывали рассолом, сушили над сульфатом
10 магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали с
помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc) и получали искомое
соединение (22 мг, 16%) в виде белого твердого вещества.

МС (m/z): 354 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,93-0,82 (m, 3H), 1,41-1,19 (m, 23H), 1,60-1,48 (m,
2H), 2,46-2,34 (m, 2H), 5,20 (p, J=6 Гц, 1H), 6,59-6,45 (m, 1H), 8,32 (br s, 1H).

15 ПРИМЕР 24

трет-Бутил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К раствору 3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

(соединение примера 21, 100 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0°C добавляли
оксалилхлорид (0,11 мл, 1,28 ммоль) и ДМФ (4 капли) и смесь перемешивали
20 при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали досуха и
полученный 3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбонилхлорид (106 мг, 0,32
ммоль) и трет-бутанол (1,83 мл, 19,28 ммоль) перемешивали при комнатной
температуре в течение 22 ч. Реакционную смесь подвергали распределению

25 между водой и ДХМ. Органический слой отделяли и водный слой промывали с
помощью ДХМ (×3). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом
магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали с
помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc) и получали искомое
соединение (22 мг, 19%).

МС (m/z): 368 [M+1]⁺.

30 ¹H ЯМР δ (400 МГц, MeOD) 0,86-0,96 (m, 3H), 1,31 (m, 20H), 1,55 (s, 1H), 2,39
(t, J=7 Гц, 2H), 6,55 (d, J=5 Гц, 1H).

ПРИМЕР 25

Циклогексил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К раствору 3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

(соединение примера 21, 110 мг, 0,35 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли EDC·HCl
5 (81 мг, 0,42 ммоль) и 4-ДМАП (52 мг, 0,42 ммоль), затем циклогексанол (37 мг,
0,37 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч.
Реакционную смесь подвергали распределению между ДХМ и водой.

Органический слой отделяли и водный слой промывали с помощью ДХМ.

Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над
10 сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток
очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир) и
получали искомое соединение (14 мг, 10%) в виде белого твердого вещества.
МС (m/z): 394 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆): 0,92-0,74 (m, 3H), 1,24 (d, J=9 Гц, 24H), 1,42-
15 1,30 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 4H), 1,85-1,63 (m, 4H), 2,32 (t, J=7 Гц, 2H), 4,95-4,78
(m, 1H), 6,77-6,60 (m, 1H), 11,36 (br s, 1H).

ПРИМЕР 26

Бензил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали (48%) из 3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты
20 (соединение примера 21) и фенилметанола по экспериментальной методике,
описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с
помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ).

МС (m/z): 402 [M+1]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,81-0,93 (m, 3H), 1,25 (s, 20H), 1,43-1,56 (m, 2H),
25 2,34-2,48 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,47-6,62 (m, 1H), 7,27-7,52 (m, 5H), 8,36 (s, 1H).

ПРИМЕР 27

2,2,2-Трифторэтил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (51%) из 3-фтор-4-тридецил-1Н-
пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и 2,2,2-трифторэтанола
30 по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей
очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии
(гексаны/EtOAc).

^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,87 (t, $J=7$ Гц, 3H), 1,26 (s, 20H), 1,55 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 4,65 (q, $J=8$ Гц, 2H), 6,69-6,59 (m, 1H), 8,41 (br s, 1H).

ПРИМЕР 28

2-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)этил-3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (40%) из 3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2,5-диона по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

МС (m/z): 437 $[\text{M}+1]^+$.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,94-0,79 (m, 3H), 1,26 (s, 20H), 1,55-1,48 (m, 2H), 2,45-2,31 (m, 2H), 2,74 (s, 4H), 3,95-3,83 (m, 2H), 4,45-4,33 (m, 2H), 6,63-6,48 (m, 1H), 8,46 (br s, 1H).

15 ПРИМЕР 29

2-(2-Оксопирролидин-1-ил)этил-3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (44%) из 3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-она по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

МС (m/z): 423 $[\text{M}+1]^+$.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,93-0,81 (m, 3H), 1,26 (s, 20H), 1,58-1,49 (m, 2H), 2,04 (p, $J=8$ Гц, 2H), 2,39 (q, $J=8$ и 8 Гц, 4H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,71-3,59 (m, 2H), 4,45-4,30 (m, 2H), 6,64-6,50 (m, 1H), 8,61 (br s, 1H).

ПРИМЕР 30

(5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

К раствору 3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21, 150 мг, 0,48 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли карбонат калия (166 мг, 1,2 ммоль), затем 4-(бромметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он (112 мг, 0,58 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После

охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь подвергали
распределению между водой и толуолом. Органический слой отделяли и водную
фазу промывали толуолом. Объединенные органические экстракты промывали
5 рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель
выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии
(гексаны/EtOAc) и получали искомое соединение (72 мг, 35%) в виде белого
твердого вещества.

МС (m/z): 424 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,98-0,75 (m, 3H), 1,25 (s, 20H), 1,53 (d, J=8 Гц, 2H),
10 2,22 (s, 3H), 2,50-2,36 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,64-6,56 (m, 1H), 8,37 (br s, 1H).

ПРИМЕР 31

2-((2-Этоксид-2-оксоэтил)(метил)амино)-2-оксоэтил-3-фтор-4-тридецил-1H-
пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (41%) из 3-фтор-4-тридецил-1H-
15 пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и этил-N-(2-
хлорацетил)-N-метилглицината (промежуточный продукт 2) по
экспериментальной методике, описанной в примере 9, с последующей очисткой
неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

МС (m/z): 469 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,97-0,78 (m, 3H), 1,38-1,20 (m, 23H), 1,61-1,49 (m,
20 2H), 2,40 (t, J=8 Гц, 2H), 3,06 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 4,20 (q, J=7 Гц, 2H), 4,91 (s,
2H), 6,57 (t, J=4 Гц, 1H), 8,66 (br s, 1H).

ПРИМЕР 32

2-Гидроксиэтил-3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (37%) из 3-фтор-4-тридецил-1H-
25 пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и этан-1,2-диола (10
экв.) по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей
очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии
(гексаны/EtOAc).

30 МС (m/z): 356 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d₆): 0,84 (m, 3H), 1,23 (s, 20H), 1,53-1,42 (m, 2H),
2,33 (t, J=7 Гц, 2H), 3,72-3,57 (m, 2H), 4,22-4,12 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 6,79-6,65
(m, 1H), 11,40 (br s, 1H).

ПРИМЕР 33

3-Гидроксипропил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали (54%) из 3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и пропан-1,3-диола (10 экв.) по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (ДХМ/метанол, затем гексаны/EtOAc).

МС (m/z): 370 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,84-0,93 (m, 3H), 1,26 (s, 20H), 1,49-1,54 (m, 2H), 1,97 (p, J=6 Гц, 2H), 2,07 (t, J=6 Гц, 1H), 2,36-2,44 (m, 2H), 3,77 (q, J=6 Гц, 2H), 4,38-4,50 (m, 2H), 6,57 (dd, J=4,6 и 3,6 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H).

ПРИМЕР 34

4-Гидроксибутил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (27%) из 3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и бутан-1,4-диола (10 экв.) по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 384 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,22-1,35 (m, 20H), 1,49-1,58 (m, 2H), 1,68-1,75 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 2H), 2,40 (t, J=8 Гц, 2H), 3,72 (t, J=6 Гц, 2H), 4,31 (t, J=6 Гц, 2H), 6,55 (t, J=4 Гц, 1H), 8,44 (br s, 1H).

ПРИМЕР 35

5-Гидроксипентил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (58%) из 3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и пентан-1,5-диола (10 экв.) по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 398 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,22-1,35 (m, 20H), 1,46-1,56 (m, 2H), 1,60-1,68 (m, 2H), 1,77 (p, J=7 Гц, 2H), 2,40 (t, J=8 Гц, 2H), 3,68 (t, J=6 Гц, 2H), 4,28 (t, J=7 Гц, 2H), 6,54 (t, J=4 Гц, 1H), 8,41 (br s, 1H).

ПРИМЕР 36

6-Гидроксигексил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (59%) из 3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и гексан-1,6-диола (10 экв.) по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 412 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,22-1,35 (m, 20H), 1,64-1,40 (m, 8H), 1,74 (p, J=7 Гц, 2H), 2,41 (t, J=8 Гц, 2H), 3,66 (t, J=7 Гц, 2H), 4,27 (t, J=7 Гц, 2H), 6,54 (t, J=4 Гц, 1H), 8,42 (br s, 1H).

ПРИМЕР 37

7-Гидроксигептил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (61%) из 3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и гептан-1,7-диола (10 экв.) по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 426 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,22-1,34 (m, 20H), 1,35-1,47 (m, 6H), 1,49-1,62 (m, 4H), 1,73 (p, J=7 Гц, 2H), 2,40 (t, J=8 Гц, 2H), 3,64 (t, J=7 Гц, 2H), 4,26 (t, J=7 Гц, 2H), 6,54 (t, J=4 Гц, 1H), 8,39 (br s, 1H).

ПРИМЕР 38

8-Гидроксиоктил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (63%) из 3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и октан-1,8-диола (10 экв.) по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 440 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,21-1,46 (m, 30H), 1,49-1,59 (m, 2H), 1,71 (p, J=7 Гц, 2H), 2,40 (t, J=8 Гц, 2H), 3,64 (t, J=7 Гц, 2H), 4,26 (t, J=7 Гц, 2H), 6,54 (t, J=4 Гц, 1H), 8,44 (br s, 1H).

ПРИМЕР 39

9-Гидроксинонил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (26%) из 3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и 1,9-нонандиола (10 экв.) по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

МС (m/z): 454 [M+1]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,80-0,95 (m, 3H), 1,29 (d, J=27,7 Гц, 30H), 1,55 (q, J=8,4, 7,6 Гц, 4H), 1,72 (p, J=6,7 Гц, 2H), 2,35-2,45 (m, 2H), 3,64 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,26 (t, J=6,7 Гц, 2H), 6,51-6,58 (m, 1H), 8,40 (s, 1H).

ПРИМЕР 40

2,3-Дигидроксипропил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (26%) из 3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и пропан-1,2,3-триола (10 экв.) по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

МС (m/z): 386 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d₆): 0,90-0,78 (m, 3H), 1,24 (m, 20H), 1,47 (t, J=7 Гц, 2H), 2,33 (t, J=7 Гц, 2H), 3,71 (q, J=6 Гц, 1H), 4,07 (dd, J=11 и 6 Гц, 1H), 4,19 (d, J=4 Гц, 1H), 4,66 (t, J=6 Гц, 1H), 4,88 (d, J=5 Гц, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 11,37 (m, 1H)

ПРИМЕР 41

1,3-Дигидроксипропан-2-ил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

К раствору 3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21, 200 мг, 0,64 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли EDC·HCl (148 мг, 0,77 ммоль) и 4-ДМАП (94 мг, 0,77 ммоль), затем 2-фенил-1,3-диоксан-5-ол (122 мг, 0,67 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подвергали распределению между ДХМ и водой. Органическую фазу отделяли и водную фазу промывали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток

очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc) и получали 2-фенил-1,3-диоксан-5-ил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (79 мг, 26%) в виде белого твердого вещества.

МС (m/z): 474 [M+1]⁺.

5 ¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,97-0,78 (m, 3H), 1,26 (s, 20H), 1,54 (q, J=9 и 7 Гц, 2H), 2,42 (t, J=8 Гц, 2H), 4,24 (dd, J=13 и 2 Гц, 2H), 4,46-4,33 (m, 2H), 4,98-4,85 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,63-6,47 (m, 1H), 7,46-7,33 (m, 3H), 7,59-7,50 (m, 2H), 8,62 (br s, 1H).

10 К раствору 2-фенил-1,3-диоксан-5-ил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (76 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 10% Pd/C (8 мг, 0,07 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита[®], промывая несколько раз метанолом. Фильтрат и промывочные растворы объединяли и растворители выпаривали и получали искомое соединение (58 мг, 94%) в виде
15 белого твердого вещества.

МС (m/z): 386 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d₆): 0,84 (t, J=7 Гц, 3H), 1,32-1,15 (m, 20H), 1,54-1,41 (m, 2H), 2,33 (t, J=7 Гц, 2H), 3,46-3,39 (m, 2H), 3,72 (q, J=6 Гц, 1H), 4,26-4,01 (m, 2H), 6,77-6,70 (m, 1H).

20 ПРИМЕР 42

2-(2-(2-(2-Гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого воскообразного вещества (40%) из 3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и 2,2'-
25 ((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-1-ола) (10 экв.) по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

МС (m/z): 488 [M+1]⁺.

30 ¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,98-0,76 (m, 3H), 1,25 (s, 20H), 1,59-1,48 (m, 2H), 2,49-2,30 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,85-3,56 (m, 14H), 4,41 (dd, J=5 и 4 Гц, 2H), 6,57-6,40 (m, 1H), 9,71 (br s, 1H).

ПРИМЕР 43

2-(2-Этоксиэтокси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (37%) из 3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и 2-(2-

5 этоксиэтокси)этанола по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 428 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 0,96-0,75 (m, 3H), 1,35-1,13 (m, 23H), 1,58-1,49 (m, 2H), 2,40 (t, J=7 Гц, 2H), 3,54 (q, J=7 Гц, 2H), 3,65-3,59 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,84-3,77 (m, 2H), 4,46-4,39 (m, 2H), 6,57-6,52 (m, 1H), 8,54 (br s, 1H).

ПРИМЕР 44

1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

15 Получали в виде белого твердого вещества (47%) из 3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и 1-хлорэтилизопропилкарбоната по экспериментальной методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

20 МС (m/z): 442 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,96-0,81 (m, 3H), 1,36-1,20 (m, 26H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,61 (d, J=5 Гц, 3H), 2,40 (t, J=8 Гц, 2H), 4,90 (p, J=6 Гц, 1H), 6,64-6,56 (m, 1H), 6,97 (q, J=5 Гц, 1H), 8,39 (br s, 1H).

ПРИМЕР 45

25 1-((трет-Бутоксикарбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде серого твердого вещества (60%) из 3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и 1-хлорэтил-трет-бутилкарбоната (промежуточный продукт 9) по экспериментальной методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

30 МС (m/z): 456 [M+1]⁺.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, $J=7$ Гц, 3H), 1,20-1,36 (m, 20H), 1,49 (s, 9H), 1,50-1,54 (m, 2H), 1,59 (d, $J=5$ Гц, 3H), 2,40 (t, $J=8$ Гц, 2H), 6,58 (t, $J=4$ Гц, 1H), 6,93 (q, $J=5$ Гц, 1H), 8,39 (s, 1H).

ПРИМЕР 46

5 1-(((Нонилокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (45%) из 3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и 1-хлорэтилнонилкарбоната (промежуточный продукт 10) по экспериментальной методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного

10 продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 0,83-0,91 (m, 6H), 1,16-1,37 (m, 32H), 1,49-1,56 (m, 2H), 1,62 (d, $J=5$ Гц, 3H), 1,64-1,70 (m, 2H), 2,40 (t, $J=8$ Гц, 2H), 4,10-4,21 (m, 2H), 6,54-6,64 (m, 1H), 6,98 (q, $J=5$ Гц, 1H), 8,43 (s, 1H).

15 ПРИМЕР 47

1-(((Циклогексилокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (63%) из 3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и 1-хлорэтилциклогексилкарбоната по экспериментальной методике, описанной в

20 примере 8, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 482 $[\text{M}+1]^+$.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,87 (t, $J=7$ Гц, 3H), 1,19-1,39 (m, 20H), 1,42-1,57 (m, 5H), 1,61 (d, $J=5$ Гц, 3H), 1,69-1,78 (m, 2H), 1,87-1,96 (m, 2H), 2,39 (t, $J=7$ Гц, 2H), 4,63 (tt, $J=9$ и 4 Гц, 1H), 6,60 (dd, $J=5$ и 4 Гц, 1H), 6,98 (q, $J=7$ Гц, 1H), 8,73 (br s, 1H).

25

ПРИМЕР 48

30 1-(((Бензилокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (15%) из 3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и бензил-(1-хлорэтил)карбоната (промежуточный продукт 11) по экспериментальной

методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,21-1,34 (m, 20H), 1,53 (p, J=7 Гц, 2H), 1,62 (d, J=5 Гц, 3H), 2,39 (t, J=7 Гц, 2H), 5,15 (d, J=12 Гц, 1H), 5,21 (d, J=12 Гц, 1H), 6,59 (t, J=4 Гц, 1H), 7,00 (q, J=5 Гц, 1H), 7,31-7,40 (m, 5H), 8,48 (s, 1H).

ПРИМЕР 49

1-(((2-Метоксиэтокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

10 Получали в виде прозрачного масла (22%) из 3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и 1-хлорэтил-(2-метоксиэтил)карбоната (промежуточный продукт 6) по экспериментальной методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного

15 ¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,21-1,34 (m, 20H), 1,53 (p, J=7 Гц, 2H), 1,61 (d, J=5 Гц, 3H), 2,39 (t, J=7 Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 4,25-4,34 (m, 1H), 6,59 (t, J=4 Гц, 1H), 6,98 (q, J=5 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H).

ПРИМЕР 50

20 1-(((3-Гидроксипропокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Смесь 3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21, 200 мг, 0,64 ммоль), 3-(бензилокси)пропил-(1-хлорэтил)карбоната (промежуточный продукт 12, 210 мг, 0,77 ммоль) и триэтиламина (0,22 мл, 1,60 ммоль) в АЦН (5 мл) нагревали при 100°C в течение 20 ч. После охлаждения до 25 комнатной температуры смесь подвергали распределению между водой и ДХМ. Органический слой отделяли и водный слой промывали с помощью ДХМ (×2). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир) и получали 1-(((3- 30 (бензилокси)пропокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат (46 мг, 13%)
МС (m/z): 565 [M+18]⁺.

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, $J=7$ Гц, 3H), 1,27 (d, $J=12$ Гц, 20H), 1,46-1,57 (m, 2H), 1,61 (d, $J=5$ Гц, 3H), 1,90-2,07 (m, 2H), 2,39 (t, $J=7$ Гц, 2H), 3,56 (t, $J=6$ Гц, 2H), 4,30 (t, $J=6$ Гц, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,46-6,74 (m, 1H), 6,97 (q, $J=5$ Гц, 1H), 7,28-7,37 (m, 5H), 8,36 (s, 1H).

5 К раствору (1-(((3-(бензилокси)пропокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилата (46 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли 10% Pd/C (9 мг) и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь фильтровали через слой целита[®] и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной

10 фазой (вода/АЦН, оба с добавлением 0,5% муравьиной кислоты) и получали искомое соединение (29 мг, 75%).

МС (m/z): 475 [M+18]⁺.

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,27 (d, $J=12,6$ Гц, 20H), 1,45-1,58 (m, 2H), 1,62 (d, $J=5$ Гц, 3H), 1,92 (p, $J=6$ Гц, 2H), 2,40 (t, $J=7$ Гц, 2H), 3,74 (t, $J=6$ Гц, 2H), 4,33 (гепт., $J=5,9$ и $5,4$ Гц, 2H), 6,55-6,64 (m, 1H), 6,97 (q, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,45 (s, 1H).

15

ПРИМЕР 51

4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

20 Получали в виде бесцветного масла (27%) из 3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 21) и 1-хлорэтил-(2-(2-этоксиэтокси)этил)карбоната (промежуточный продукт 7) по экспериментальной методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

25 МС (m/z): 516 [M+1]⁺.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,91-0,84 (m, 3H), 1,33-1,16 (m, 23H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,62 (d, $J=5$ Гц, 3H), 2,44-2,37 (m, 2H), 3,52 (q, $J=7$ Гц, 2H), 3,61-3,56 (m, 2H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,77-3,70 (m, 2H), 4,37-4,27 (m, 2H), 6,61-6,56 (m, 1H), 6,98 (q, $J=5$ Гц, 1H), 8,43 (br s, 1H).

ПРИМЕР 52

3-Фтор-4-тетрадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (89%) из этил-3-фтор-4-тетрадецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 13с) по экспериментальной методике, описанной в примере 12.

МС (m/z): 326 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆): 0,82-0,89 (m, 3H), 1,23 (s, 22H), 1,42-1,52 (m, 2H), 2,32 (t, J=7,5 Гц, 2H), 6,63-6,67 (m, 1H), 11,25 (s, 1H).

ПРИМЕР 53

3-Фтор-4-пентадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (51%) из этил-3-фтор-4-пентадецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 14b) по экспериментальной методике, описанной в примере 21.

МС (m/z): 338 [M-1]⁻.

¹Н-ЯМР δ (600 МГц, ДМСО-d₆): 0,83 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,17-1,28 (m, 24H), 1,41-1,50 (m, 2H), 2,30 (t, J=7,5 Гц, 2H), 6,63 (t, J=4,1 Гц, 1H), 11,25 (bs, 1H), 12,31 (s, 1H).

ПРИМЕР 54

3-Фтор-4-гептадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (77%) из этил-3-фтор-4-гептадецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 15b) по экспериментальной методике, описанной в примере 21.

МС (m/z): 366 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆): 0,85 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,17-1,32 (m, 28H), 1,40-1,52 (m, 2H), 2,31 (t, J=7,4 Гц, 2H), 6,61 (s, 1H), 11,18 (s, 1H).

ПРИМЕР 55

5-Додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде темного масла (29%) из этил-5-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 16b) по экспериментальной методике, описанной в примере 12, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью хроматографии с обращенной фазой (вода/АЦН, оба с добавлением 0,5% муравьиной кислоты).

МС (m/z): 298 [M+1]⁺.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, $J=7$ Гц, 3H), 1,28 (m, 18H), 1,52-1,70 (m, 2H), 2,55 (t, $J=7$ Гц, 2H), 5,77 (s, 1H), 8,54 (s, 1H).

ПРИМЕР 56

3-Хлор-4-децил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

5 К раствору метил-3-хлор-4-децил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 17b, 174 мг, 0,58 ммоль) в этаноле (3 мл) и воде (0,6 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (97 мг, 2,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 78°C в течение 2 ч. Летучие вещества частично удаляли при пониженном давлении, добавляли воду и значение рН

10 устанавливали равным 1-2 путем добавления 1 н. раствора хлористоводородной кислоты. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили и получали искомое соединение (130 мг, 78%) в виде белого твердого вещества.

МС (m/z): 286/288 [$M+1/M+3$] $^+$.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d_6): 0,84 (t, $J = 6$ Гц, 3H), 1,23 (s, 14H), 1,53 - 1,41

15 (m, 2H), 2,34 (t, $J = 7$ Гц, 2H), 6,79 (s, 1H), 11,64 (s, 1H).

ПРИМЕР 57

3-Хлор-4-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали (80%) из метил-3-хлор-4-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 18b) по экспериментальной методике, описанной в

20 примере 56.

МС (m/z): 300, 302 [$M+1/M+3$] $^+$.

^1H ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d_6): 0,85 (t, $J=7$ Гц, 3H), 1,18-1,35 (m, 16H), 1,48 (p, $J=8$ и 7 Гц, 2H), 2,34 (t, $J=8$ Гц, 2H), 6,80 (d, $J=3$ Гц, 1H), 11,68 (s, 1H).

ПРИМЕР 58

25 3-Хлор-4-додецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (20%) из метил-3-хлор-4-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 19b) по методике, описанной в примере 56. Полученное коричневое твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали и сушили и получали искомое

30 соединение.

МС (m/z): 314 [$M+1$] $^+$.

^1H ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d_6): 0,86 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,26 (m, $J=8,0$ Гц, 18H), 1,53-1,40 (m, 2H), 2,38-2,27 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).

ПРИМЕР 59

9-Гидроксинонил-3-хлор-4-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (42%) из 3-хлор-4-додецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 58) и нонан-1,9-диола (10 экв.) по экспериментальной методике, описанной в примере 25.

МС (m/z): 457 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,22-1,27 (m, 12H), 1,30-1,36 (m, 10H), 1,40-1,49 (m, 2H), 1,53-1,58 (m, 8H), 1,67-1,79 (m, 2H), 2,38-2,48 (m, 2H), 3,64 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,28 (t, J=6,6 Гц, 2H), 6,69 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8,87 (bs, 1H).

10 ПРИМЕР 60

2-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)этил-3-хлор-4-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде бесцветного масла (36%) из 3-хлор-4-додецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 58) и 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2,5-диона по методике, описанной в примере 25.

МС (m/z): 439 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=6,8 Гц, 3H), 1,28 (d, J=15,8 Гц, 18H), 1,57-1,44 (m, 2H), 1,60 (d, J=9,9 Гц, 4H), 2,51-2,28 (m, 2H), 3,99-3,79 (m, 2H), 4,46-4,34 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 9,06 (br s, 1H).

20 ПРИМЕР 61

3-Хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

К раствору метил-3-хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 20b, 35 мг, 0,10 ммоль) в метаноле (1,5 мл) добавляли 2 н. водный раствор гидроксида натрия (0,41 мл, 0,82 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при 45°C. Метанол удаляли при пониженном давлении, добавляли воду и значение рН устанавливали равным 2 путем добавления 2 н. раствора хлористоводородной кислоты. Образовавшееся белое твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и сушили и получали искомое соединение (25 мг, 75%).

30 МС (m/z): 328 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (600 МГц, DMSO-d₆): 0,83 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,22-1,26 (m, 20H), 1,41-1,44 (m, 2H), 2,21-2,29 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 10,5 (br s, 1H).

ПРИМЕР 62

3-Хлор-4-пентадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (29%) из метил-3-хлор-4-пентадецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 21b) по методике, описанной в примере 56.

МС (m/z): 356 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆): 0,91-0,79 (m, 3H), 1,23 (m, 24H), 1,52-1,43 (m, 2H), 2,40-2,29 (m, 2H), 6,77 (s, 1H).

ПРИМЕР 63

10 3-Хлор-4-гексадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (66%) из метил-3-хлор-4-гексадецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 22b) по методике, описанной в примере 56.

МС (m/z): 370 [M+1]⁺.

15 ¹Н ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆): 0,84 (t, J=7 Гц, 3H), 1,29-1,18 (m, 26H), 1,47 (p, J=2 Гц 2H), 2,34 (t, J=8 Гц, 2H), 6,78 (s, 1H), 11,66 (br s, 1H).

ПРИМЕР 64

3-Хлор-5-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

К раствору метил-3-хлор-5-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 23b, 30 мг, 0,095 ммоль) в этаноле (1,5 мл) и воде (0,25 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (21 мг, 0,5 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение 20 ч. Растворитель удаляли, добавляли EtOAc и воду и обеспечивали кислую реакцию путем добавления 1 н. раствора хлористоводородной кислоты. Фазы разделяли и органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали. Очистка остатка с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (вода/АЦН, оба содержащие 0,01% муравьиной кислоты) давала искомое соединение (14 мг, 39 %) в виде белого твердого вещества.

МС (m/z): 300/302 [M+1]⁺.

30 ¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,83-0,94 (m, 3H), 1,19-1,40 (m, 16H), 1,54-1,67 (m, 2H), 2,51-2,61 (m, 2H), 6,02 (br s, 1H), 8,92 (br s, 1H).

ПРИМЕР 65

3-Хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (33%) из этил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 24e) по методике, описанной в примере 64, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью хроматографии с обращенной фазой (вода/АЦН, оба содержащие 0,01% муравьиной кислоты).

МС (m/z): 314/316 [M+1/M+3]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,22-1,36 (m, 18H), 1,61 (p, J=8 Гц, 2H), 2,57 (t, J=8 Гц, 2H), 6,03 (d, J=3 Гц, 1H), 8,87 (br s, 1H).

ПРИМЕР 66

3-Хлор-5-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (26%) из метил-3-хлор-5-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 25b) по методике, описанной в примере 12, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (ДХМ/метанол).

МС (m/z): 328/330 [M+1, Cl]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,86-0,90 (m, 3H), 1,15-1,26 (m, 20H), 1,49-1,67 (m, 2H), 2,57 (t, J=8 Гц, 2H), 6,02 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).

ПРИМЕР 67

3-Хлор-5-тетрадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (69%) из метил-3-хлор-5-тетрадецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 26b) по методике, описанной в примере 64, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью хроматографии с обращенной фазой (вода/АЦН, оба содержащие 0,01% муравьиной кислоты).

МС (m/z): 342/344 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,20-1,36 (m, 22H), 1,61 (p, J=8 Гц, 2H), 2,57 (t, J=8 Гц, 2H), 6,02 (d, J=3 Гц, 1 H), 8,86 (br s, 1H).

ПРИМЕР 68

3-Бром-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (13%) из метил-3-бром-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 27b) по методике,

описанной в примере 12. Полученный неочищенный продукт промывали диэтиловым эфиром и отфильтровывали и получали искомое соединение.

МС (m/z): 370, 372 [M-1]⁺.

¹H ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆ + CDCl₃): 0,88 (t, J=6,7 Гц, 3H), 1,26 (m, 20H),
5 1,47 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 10,93 (s, 1H).

ПРИМЕР 69

1-Бутил-3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в парафиновом масле, 30 мг, 0,75 ммоль) в ДМФ (2 мл) при 0°С добавляли этил-3-фтор-4-тридецил-1H-
10 пиррол-2-карбоксилат (соединение примера 20, 200 мг, 0,58 ммоль) и
полученный раствор перемешивали при 0°С в течение 20 мин. Добавляли 1-
йодбутан (135 мг, 0,73 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной
температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и
экстрагировали с помощью ДХМ (×3). Объединенные органические экстракты
15 промывали водой (×3) и рассолом, сушили над сульфатом магния и растворитель
удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с использованием системы
для очистки SP1[®] (ДХМ/метанол) и получали этил-1-бутил-3-фтор-4-тридецил-
1H-пиррол-2-карбоксилат (75 мг, 33%) в виде бесцветного масла.

МС (m/z): 396 [M+1]⁺.

20 1-Бутил-3-фтор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоновую кислоту получали в
виде белого твердого вещества (22%) из этил-1-бутил-3-фтор-4-тридецил-1H-
пиррол-2-карбоксилата по методике, описанной в примере 21. Неочищенный
продукт растирали с гексаном и получали искомое соединение.

МС (m/z): 368 [M+1]⁺.

25 ¹H ЯМР δ (600 МГц, CDCl₃): 0,87 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,91 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,27 (d,
J=23,3 Гц, 20H), 1,52 (dt, J=14,8, 7,5 Гц, 4H), 1,72-1,64 (m, 2H), 2,38 (t, J=7,6 Гц,
2H), 4,15 (t, J=7,1 Гц, 2H), 6,51 (d, J=5,5 Гц, 1H).

ПРИМЕР 70

3-Фтор-1-изопропил-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

30 Получали в виде белого твердого вещества (4%) из этил-3-фтор-4-
тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилата (соединение примера 20) и 2-йодпропана
по методике, описанной в примере 69.

МС (m/z): 354 [M+1]⁺.

^1H ЯМР δ (600 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,25 (s, 20H), 1,38 (d, $J=6,7$ Гц, 6H), 1,53 (dq, $J=17,5, 10,1, 8,8$ Гц, 2H), 2,39 (t, 2H), 5,29 (m, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J=5,5$ Гц, 1H).

ПРИМЕР 71

5 4-(Децилокси)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде почти белого твердого вещества (19%) из этил-4-(децилокси)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 28d) по экспериментальной методике, описанной в примере 21. Твердое вещество растирали с метанолом, отфильтровывали и сушили и получали искомое

10 соединение.

МС (m/z): 284 [M-1] $^-$.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d_6): 0,82-0,91 (m, 3H), 1,22-1,31 (m, 12H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 2H), 3,83 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 6,57 (s, 1H), 10,98 (bs, 1H).

ПРИМЕР 72

15 3-Фтор-4-(ундецилокси)-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (20%) из этил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 29) по экспериментальной методике, описанной в примере 21. Неочищенное твердое

20 вещество растирали с метанолом, отфильтровывали и сушили и получали искомое соединение.

МС (m/z): 298 [M-1] $^-$.

^1H -ЯМР δ (300 МГц, DMSO-d_6): 0,85 (t, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,17-1,43 (m, 16H), 1,55-1,71 (m, 2H), 3,84 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 6,62 (s, 3H), 11,09 (bs, 1H).

ПРИМЕР 73

25 4-(Додэцилокси)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (81%) из этил-4-(додэцилокси)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 30) по экспериментальной методике, описанной в примере 21. Неочищенное твердое

30 вещество растирали с гексанами и диэтиловым эфиром, отфильтровывали и сушили и получали искомое соединение.

МС (m/z): 312 [M-1] $^-$.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,83 (t, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,18-1,29 (m, 16H), 1,31-1,35 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 2H), 3,81 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 6,59 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 12,51 (s, 1H).

ПРИМЕР 74

5 3-Фтор-4-(тридецилокси)-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали (30%) из этил-3-фтор-4-(тетрадецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 31) по экспериментальной методике, описанной в примере 21, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью хроматографии с обращенной фазой (вода/АЦН, оба содержащие 0,01% муравьиной кислоты).

10 МС (m/z): 328 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,85 (t, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,16-1,43 (m, 20H), 1,71 (dt, $J=14,6, 6,7$ Гц, 2H), 3,89 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 6,45 (d, $J=4,4$ Гц, 1H).

ПРИМЕР 75

15 3-Фтор-4-(тетрадецилокси)-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде почти белого твердого вещества (72%) из этил-3-фтор-4-(тетрадецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 32) по экспериментальной методике, описанной в примере 21.

МС (m/z): 340 $[\text{M}-1]^-$.

20 ^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,82-0,88 (m, 3H), 1,20-1,30 (m, 20H), 1,31-1,41 (m, 2H), 1,63 (p, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,84 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 6,61 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 11,08 (bs, 1H), 12,48 (bs, 1H).

ПРИМЕР 76

4-(Додецилтио)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

25 Получали в виде почти белого твердого вещества (58%) из этил-4-(додецилтио)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 33b) по экспериментальной методике, описанной в примере 21.

МС (m/z): 328 $[\text{M}-1]^-$.

30 ^1H -ЯМР δ (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 0,82-0,88 (m, 3H), 1,18-1,26 (m, 18H), 1,28-1,36 (m, 2H), 1,39-1,50 (m, 2H), 2,58 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 6,93 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 11,79 (bs, 1H), 12,68 (bs, 1H).

ПРИМЕР 77

3-Хлор-4-(нонилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали (75%) из метил-3-хлор-4-(нонилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 34d) по экспериментальной методике, описанной в примере 12.

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,77-1,05 (m, 3H), 1,22-1,54 (m, 12H), 1,73 (p, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,89 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 6,62 (s, 1H).

ПРИМЕР 78

3-Хлор-4-(децилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде почти белого твердого вещества (70%) из метил-3-хлор-4-(децилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 35) по экспериментальной методике, описанной в примере 21.

МС (m/z): 300 $[\text{M}-1]^+$.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, DMCO-d_6): 0,83-0,88 (m, 3H), 1,20-1,34 (m, 12H), 1,33-1,40 (m, 2H), 1,65 (p, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,84 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 6,71 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 11,52 (bs, 1H), 12,60 (bs, 1H).

ПРИМЕР 79

3-Хлор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде почти белого твердого вещества (43%) из метил-3-хлор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 36) по экспериментальной методике, описанной в примере 21.

МС (m/z): 314 $[\text{M}-1]^+$.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, DMCO-d_6): 0,83-0,88 (m, 3H), 1,21-1,32 (m, 16H), 1,32-1,45 (m, 2H), 1,64 (p, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,84 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 6,71 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 11,51 (bs, 1H), 12,61 (bs, 1H).

ПРИМЕР 80

3-Хлор-4-(додeciлокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде почти белого твердого вещества (67%) из метил-3-хлор-4-(додeciлокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 37) по экспериментальной методике, описанной в примере 21.

МС (m/z): 328 $[\text{M}-1]^+$.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, DMCO-d_6): 0,83-0,89 (m, 3H), 1,20-1,33 (m, 16H), 1,31-1,41 (m, 2H), 1,63 (p, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,78 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 6,39 (s, 1H), 10,79 (bs, 1H).

ПРИМЕР 81

2,2,2-Трифторэтил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде желтого твердого вещества (34%) из 3-хлор-4-

(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 80) и

5 2,2,2-трифторэтан-1-ола по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,84-0,97 (m, 3H), 1,16-1,50 (m, 18H), 1,71-1,86 (m, 2H), 3,91 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,66 (q, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,60 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 8,61 (s, 1H).

ПРИМЕР 82

9-Гидроксинонил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде серого твердого вещества (30%) из 3-хлор-4-

(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 80) и

15 нонан-1,9-диола (10 экв.) по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (ДХМ/метанол).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,84-0,93 (m, 3H), 1,17-1,49 (m, 28H), 1,49-1,63 (m, 2H), 1,66-1,84 (m, 4H), 3,59-3,70 (m, 2H), 3,89 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,29 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 6,51 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 8,63 (s, 1H).

ПРИМЕР 83

2-(2-Этоксизэтокси)этил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде серого твердого вещества (10%) из 3-хлор-4-

(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 80) и 2-

25 (2-этоксизэтокси)этан-1-ола по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ).

МС (m/z): 446 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3) 0,84-0,94 (m, 3H), 1,15-1,51 (m, 21H), 1,76 (dt, $J=14,5, 6,6$ Гц, 2H), 3,54 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,58-3,65 (m, 2H), 3,68-3,73 (m, 2H), 3,78-3,85 (m, 2H), 3,89 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,42-4,46 (m, 2H), 6,50 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 9,04 (s, 1H).

ПРИМЕР 84

2,3-Дигидроксипропил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали (17%) из 3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 80) и пропан-1,2,3-триола (10 экв.) по

5 экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (диэтиловый эфир/метанол).

МС (m/z): 404/406 [M+1/M+3]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,20-1,37 (m, 16H), 1,38-1,48 (m, 2H), 1,76 (p, J=7 Гц, 2H), 2,12 (br s, 1H), 3,72 (dd, J=11 и 6 Гц, 1H), 3,78 (dd, J=11 и 4 Гц, 1H), 3,89 (t, J=7 Гц, 2H), 4,05 (p, J=6 Гц, 1H), 4,36 (dd, J=11 и 6 Гц, 1H), 4,44 (dd, J=11 и 5 Гц, 1H), 6,56 (d, J=3 Гц, 1H), 8,75 (br s, 1H).

ПРИМЕР 85

1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

15 Получали в виде светлого масла (53%) из 3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 80) и 1-хлорэтилизопропилкарбоната по экспериментальной методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ).

МС (m/z): 477 [M+17]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 0,83-0,93 (m, 59H), 1,20-1,52 (m, 24H), 1,63 (d, J=5,4 Гц, 3H), 1,70-1,83 (m, 2H), 3,89 (t, J=6,7 Гц, 2H), 4,90 (p, J=6,3 Гц, 1H), 6,55 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,97 (q, J=5,4 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H).

25 ПРИМЕР 86

4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

30 Получали в виде желтого масла (12%) из 3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 80) и 1-хлорэтил-(2-(2-этоксиэтокси)этил)карбоната (промежуточный продукт 7) по экспериментальной методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью хроматографии с обращенной фазой (вода/АЦН, оба содержащие 0,01% муравьиной кислоты).

МС (m/z): 551 [M+17]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,83-0,91 (m, 3H), 1,21 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,28 (s, 18H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,63 (d, J=5 Гц, 3H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,53 (q, J=7 Гц, 2H), 3,57-3,60 (m, 2H), 3,62-3,66 (m, 2H), 3,71-3,75 (m, 2H), 3,89 (t, J=7 Гц, 2H),
5 4,30-4,35 (m, 2H), 6,54 (d, J=3 Гц, 1H), 6,97 (q, J=5 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H).

ПРИМЕР 87

1-(((3-Гидроксипропоксикарбонил)окси)этил-3-хлор-4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

К суспензии 3-хлор-4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты
10 (соединение примера 80, 127 мг, 0,385 ммоль) и триэтиламина (161 мкл, 1,16 ммоль) в АЦН (2,5 мл) добавляли 3-(бензилокси)пропил-(1-хлорэтил)карбонат (промежуточный продукт 12, 158 мг, 0,58 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 20 ч. Затем растворитель удаляли и очистка полученного остатка с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир) давала 1-(((3-
15 (бензилокси)пропоксикарбонил)окси)этил-3-хлор-4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат (100 мг, 46%) в виде прозрачного масла.

МС (m/z): 583/585 [M+17/M+19]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,23-1,36 (m, 20H), 1,38-1,47 (m, 2H), 1,63 (d, J=5 Гц, 3H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,98 (p, J=6 Гц, 2H), 3,56 (t, J=6
20 Гц, 2H), 3,88 (t, J=6 Гц, 2H), 4,30 (t, J=6 Гц, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,53 (d, J=4 Гц, 1H), 6,59 (q, J=5 Гц, 1H), 7,23-7,36 (m, 5H), 8,60 (br s, 1H).

К раствору 1-(((3-(бензилокси)пропоксикарбонил)окси)этил-3-хлор-4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилата (95 мг, 0,168 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 10% Pd-C (18 мг, 0,017 ммоль) и полученную суспензию
25 перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Затем реакцию смесь фильтровали через слой целита[®] и растворитель выпаривали. Очистка остатка с помощью хроматографии с обращенной фазой (вода/АЦН, оба содержащие 0,01% муравьиной кислоты) давала искомое соединение (60 мг, 75%) в виде прозрачного масла.

30 МС (m/z): 493/495 [M+17/M+19]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,20-1,38 (m, 18H), 1,39-1,46 (m, 2H), 1,63 (d, J=5 Гц, 3H), 1,76 (p, J=7 Гц, 2H), 1,92 (p, J=6 Гц, 2H), 3,74 (t, J=6

Гц, 2H), 3,89 (t, J=7 Гц, 2H), 4,28-4,40 (m, 2H), 6,56 (d, J=3 Гц, 1H), 6,96 (q, J=5 Гц, 1H), 8,70 (br s, 1H).

ПРИМЕР 88

5 (5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-3-хлор-4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

Смесь 3-хлор-4-(додецилокси)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 80, 100 мг, 0,30 ммоль), 4-(бромметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-она (70 мг, 0,36 ммоль) и карбоната калия (63 мг, 0,45 ммоль) в ДМФ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли 10 воду и ДХМ, органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (×1). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc) и получали искомое 15 соединение (69 мг, 51%).

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 0,75-1,02 (m, 3H), 0,98-1,52 (m, 18H), 1,64-1,88 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,90 (t, J=6,6 Гц, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,56 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H).

ПРИМЕР 89

3-Хлор-4-(тридецилокси)-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

20 Получали в виде светло-серого твердого вещества (37%) из метил-3-хлор-4-(тридецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 38) по экспериментальной методике, описанной в примере 21.

МС (m/z): 344/346 [M+1/M+3]⁺.

25 ¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,89 (t, J=7 Гц, 3H), 1,22-1,53 (m, 20H), 1,68-1,77 (m, 2H), 3,89 (t, J=6 Гц, 2H), 6,60 (br s, 1H).

ПРИМЕР 90

3-Хлор-4-(тетрадецилокси)-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

30 Получали в виде белого твердого вещества (85%) из метил-3-хлор-4-(тетрадецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 39) по экспериментальной методике, описанной в примере 12.

МС (m/z): 358/360 [M+1/M+3]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d₆): 0,81-0,89 (m, 3H), 1,18-1,30 (m, 20H), 1,32-1,42 (m, 2H), 1,64 (p, J=6 Гц, 2H), 3,84 (t, J=6 Гц, 2H), 6,70 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

ПРИМЕР 91

3-Фтор-4-пентадеcanoил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде почти белого твердого вещества (63%) из этил-3-фтор-4-пентадеcanoил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 14а) по экспериментальной методике, описанной в примере 21.

МС (m/z): 352 [M-1]⁻.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆): 0,81-0,88 (m, 3H), 1,17-1,31 (m, 18H), 1,45-1,58 (m, 4H), 2,18 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,69 (t, J=7,3 Гц, 2H), 7,46 (d, J=3,9 Гц, 1H).

ПРИМЕР 92

4-(12-Этоксидодецил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (25%) из этил-4-(12-бромдодецил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 40с) по экспериментальной методике, описанной в примере 12, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью хроматографии с обращенной фазой (вода/АЦН, оба содержащие 0,01% муравьиной кислоты).

МС (m/z): 342 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, MeOD): 1,18 (t, J=7 Гц, 3H), 1,31 (s, 16H), 1,63-1,49 (m, 4H), 2,40 (t, J=7 Гц, 2H), 3,56-3,38 (m, 4H), 6,58 (d, J=5 Гц, 1H).

ПРИМЕР 93

3-Фтор-4-(2-фтортридецил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (49%) из этил-3-фтор-4-(2-фтортридецил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 41с) по экспериментальной методике, описанной в примере 12, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (диэтиловый эфир/метанол).

МС (m/z): 330 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CD₃OD): 0,90 (t, J=7 Гц, 3H), 1,29 (s, 18H), 1,51-1,66 (m, 2H), 2,71 (dd, J=22 и 6 Гц, 2H), 4,47-4,72 (m, 1H), 6,68 (d, J=5 Гц, 1H).

ПРИМЕР 94

4-(2,2-Дифтортридецил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

К охлажденному (0°C) раствору этил-4-(2,2-дифтортридеcanoил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 42, 88 мг, 0,23 ммоль) в ТФК (1,5 мл) по каплям добавляли триэтилсилан (0,11 мл, 0,68 ммоль) и смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Трифторуксусную кислоту удаляли при пониженном давлении и неочищенное вещество подвергали распределению между ДХМ и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Полученное коричневое полужидкое вещество растворяли в этаноле (1 мл), добавляли 4М водный раствор гидроксида натрия (0,14 мл, 0,56 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме, добавляли воду и значение рН устанавливали равным 2-3 путем добавления 1 н. раствора хлористоводородной кислоты. Затем реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc ($\times 3$). Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (вода/АЦН, оба содержащие 0,01% муравьиной кислоты) и получали искомый продукт (6 мг, 9%) в виде белого твердого вещества.

МС (m/z): 348 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CD₃OD): 1,01-0,82 (m, 3H), 1,29 (s, 16H), 1,56-1,43 (m, 2H), 1,80 (dq, J=17 и 8 Гц, 2H), 2,97 (t, J=16 Гц, 2H), 6,70 (d, J=5 Гц, 1H).

20 ПРИМЕР 95

4-(3,3-Диметилдодецил)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде коричневого твердого вещества (88%) из этил-4-(3,3-диметилдодецил)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 43d) по экспериментальной методике, описанной в примере 12.

25 МС (m/z): 326 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆): 0,79-0,88 (m, 9H), 1,21 (m, 16H), 1,32-1,41 (m, 2H), 2,20-2,28 (m, 2H), 6,51-6,74 (m, 1H), 11,20 (s, 1H).

ПРИМЕР 96

4-((2,2-Диметилтридецил)окси)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

30 Получали в виде почти белого твердого вещества (14%) из этил-4-((2,2-диметилтридецил)окси)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 44e) по экспериментальной методике, описанной в примере 12, с

последующей очисткой неочищенного продукта с помощью препаративной ВЭЖХ-МС (градиентный режим: от воды до смеси АЦН/метанол состава 1:1).
 ^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,84-0,91 (m, 3H), 0,96 (s, 6H), 1,22-1,33 (m, 20H), 3,56 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 8,40 (s, 1H).

5 ПРИМЕР 97

4-((2,2-Дифтортетрадецил)окси)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде почти белого твердого вещества (82%) из этил-4-((2,2-дифтортетрадецил)окси)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 45с) по экспериментальной методике, описанной в примере 21.

10 ^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,81-0,89 (m, 3H), 1,22-1,32 (m, 18H), 1,37-1,49 (m, 2H), 1,85-2,04 (m, 2H), 4,12 (t, $J=13,0$ Гц, 2H), 6,62 (s, 1H), 10,97 (s, 1H).

ПРИМЕР 98

4-((2,2-Дифторундецил)окси)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

15 Получали в виде белого твердого вещества (52%) из этил-4-((2,2-дифторундецил)окси)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 46с) по экспериментальной методике, описанной в примере 12.

Неочищенный продукт растирали с гексаном, отфильтровывали и сушили и получали искомое соединение.

20 ^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,79-0,89 (m, 3H), 1,20-1,35 (m, 12H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,86-2,04 (m, 2H), 4,15 (t, $J=12,9$ Гц, 2H), 6,76 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 11,26 (s, 1H), 12,59 (s, 1H).

ПРИМЕР 99

3-Хлор-4-((2-фтортетрадецил)окси)-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

25 Получали в виде желтого твердого вещества (49%) из метил-3-хлор-4-((2-фтортетрадецил)окси)-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 47b) по экспериментальной методике, описанной в примере 12.

МС (m/z): 374 [M-1] $^-$.

^1H ЯМР δ (400 МГц, MeOD): 0,85-0,93 (m, 3H), 1,21-1,55 (m, 20H), 1,61-1,80 (m, 2H), 3,93-3,98 (m, 1H), 3,98-4,07 (m, 1H), 4,62-4,82 (m, 1H), 6,63 (s, 1H).

30 ПРИМЕР 100

3-Хлор-4-((9-этоксинонил)окси)-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (20%) из этил-3-хлор-4-((9-этоксинонил)окси)-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 48с) по

экспериментальной методике, описанной в примере 12, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью хроматографии с обращенной фазой (вода/АЦН, оба содержащие 0,01% муравьиной кислоты) и флэш-хроматографии (ДХМ/метанол).

5 МС (m/z): 332 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 1,20 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,25-1,39 (m, 8H), 1,39-1,50 (m, 2H), 1,57 (p, J=6,8 Гц, 2H), 1,70-1,82 (m, 2H), 3,41 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,44-3,53 (m, 2H), 3,91 (t, J=6,6 Гц, 2H), 6,60 (d, J=3,4 Гц, 1H), 8,83 (s, 1H).

ПРИМЕР 101

10 3-Метил-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде твердого вещества (87%) из этил-3-метил-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 49b) по экспериментальной методике, описанной в примере 12.

МС (m/z): 308 [M+1]⁺.

15 ¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,86 (t, J=7 Гц, 3H), 1,24 (s, 20H), 1,50 (p, J=7 Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,32-2,46 (m, 2H), 6,66 (d, J=3 Гц, 1H).

ПРИМЕР 102

4-(2,2-Диметилдодецил)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

20 Получали в виде белого твердого вещества (98%) из этил-4-(2,2-диметилдодецил)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 50c) по экспериментальной методике, описанной в примере 1, с использованием метанола в качестве растворителя для проведения реакции и ДХМ в качестве растворителя для заключительной экстракции.

МС (m/z): 326 [M+1]⁺.

25 ¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,85 (s, 6H), 0,86-0,94 (m, 3H), 1,22-1,33 (m, 18H), 2,31 (s, 2H), 6,58-6,64 (m, 1H), 8,55 (s, 1H).

ПРИМЕР 103

2,2,2-Трифторэтил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

30 Получали в виде белого твердого вещества (30%) из 3-фтор-4-(ундецилокси)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 72) и 2,2,2-трифторэтан-1-ола по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ).

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,83-0,91 (m, 3H), 1,22-1,48 (m, 16H), 1,66-1,82 (m, 2H), 3,93 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,65 (q, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,54 (t, $J=4,1$ Гц, 1H), 8,10 (s, 1H).

ПРИМЕР 104

5 2-(2-Этоксietоксi)этил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде твердого вещества (18%) из 3-фтор-4-(ундецилокси)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 72) и 2-(2-этоксietоксi)этанола по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

10 МС (m/z): 416 $[\text{M}+1]^+$.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, $J=7$ Гц, 3H), 1,21 (t, $J=7$ Гц, 3H), 1,23-1,36 (m, 14H), 1,37-1,45 (m, 2H), 1,69-1,76 (m, 2H), 3,53 (q, $J=7$ Гц, 2H), 3,59-3,62 (m, 2H), 3,69-3,71 (m, 2H), 3,79-3,82 (m, 2H), 3,91 (t, $J=7$ Гц, 2H); 4,42-4,45 (m, 2H), 15 6,43-6,46 (m, 1H), 8,29 (br s, 1H).

ПРИМЕР 105

1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

20 Получали в виде белого твердого вещества (50%) из 3-фтор-4-(ундецилокси)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 72) и 1-хлорэтилизопропилкарбоната по экспериментальной методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 430 $[\text{M}+1]^+$.

25 ^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,84-0,92 (m, 3H), 1,24-1,33 (m, 20H), 1,36-1,46 (m, 2H), 1,61 (d, $J=5$ Гц, 3H), 1,68-1,76 (m, 2H), 3,91 (t, $J=7$ Гц, 2H), 4,90 (гепт., $J=6$ Гц, 1H), 6,50 (t, $J=4$ Гц, 2H), 6,97 (q, $J=5$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H).

ПРИМЕР 106

30 1-(((2-Метоксиэтоксi)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (23%) из 3-фтор-4-(ундецилокси)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 72) и 1-хлорэтил-(2-метоксиэтил)карбоната (промежуточный продукт б) по

экспериментальной методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (с использованием в качестве элюентов смесей гексаны/ДХМ и гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 463 [M+18]⁺.

5 ¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,83-0,93 (m, 3H), 1,17-1,47 (m, 16H), 1,62 (d, J=5,4 Гц, 3H), 1,66-1,78 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,61 (t, J=4,7 Гц, 2H), 3,91 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,20-4,38 (m, 2H), 6,50 (t, J=4,1 Гц, 1H), 6,98 (q, J=5,4 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H).

ПРИМЕР 107

10 4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде бесцветного масла (14%) из 3-фтор-4-(ундецилокси)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 72) и 1-хлорэтил-(2-(2-этоксипропилокси)этил)карбоната (промежуточный продукт 7) по экспериментальной методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного

15 продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир) и хроматографии с обращенной фазой (вода/АЦН, оба с добавлением 0,5% муравьиной кислоты).

МС (m/z): 504 [M+1]⁺ и 521 [M+17]⁺.

20 ¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,85-0,92 (m, 3H), 1,21 (t, J=7 Гц, 3H), 1,24-1,35 (m, 14H), 1,37-1,46 (m, 2H), 1,62 (d, J=5 Гц, 3H), 1,68-1,77 (m, 2H), 3,53 (q, J=7 Гц, 2H), 3,57-3,60 (m, 2H), 3,62-3,66 (m, 2H), 3,71-3,75 (m, 2H), 3,91 (t, J=7 Гц, 2H), 4,32 (ddd, J=6, 4 и 1 Гц, 2H), 6,49 (t, J=4 Гц, 1H), 6,97 (q, J=5 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H).

ПРИМЕР 108

25 2,2,2-Трифторэтил-3-хлор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (29%) из 3-хлор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 61) и 2,2,2-трифторэтан-1-ола по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (с использованием в качестве элюентов смесей гексаны/ДХМ и гексаны/EtOAc).

30 ¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,83-0,92 (m, 3H), 1,22-1,39 (m, 20H), 1,53 (d, J=8,9 Гц, 2H), 2,41-2,49 (m, 2H), 4,66 (q, J=8,4 Гц, 2H), 6,77 (d, J=3,3 Гц, 1H), 8,86 (s, 1H).

ПРИМЕР 109

2-(2-Этоксизэтокси)этил-3-хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали (13%) из 3-хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 61) и 2-(2-этоксизэтокси)этанола по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

МС (m/z): 444/446 [M+1/M+3]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3Н), 1,21 (t, J=7 Гц, 3Н), 1,24-1,36 (m, 20Н), 1,54 (p, J=7 Гц, 2Н), 2,44 (t, J=8 Гц, 2Н), 3,54 (q, J=7 Гц, 2Н), 3,59-3,62 (m, 2Н), 3,69-3,71 (m, 2Н), 4,42-4,45 (m, 2Н), 6,68 (d, J=3 Гц, 1Н), 9,09 (br s, 1Н).

ПРИМЕР 110

1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-3-хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде бесцветного масла (55%) из 3-хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 61) и 1-хлорэтилизопропилкарбоната по экспериментальной методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 458/460 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,85-0,91 (m, 3Н), 1,22-1,35 (m, 26Н), 1,53 (m, 2Н), 1,63 (d, J=5 Гц, 3Н), 2,40-2,47 (m, 2Н), 4,90 (гепт., J=6 Гц, 1Н), 6,72 (d, J=3 Гц, 1Н), 6,98 (q, J=5 Гц, 1Н), 8,86 (s, 1Н).

ПРИМЕР 111

1-(((2-Метоксиэтокси)карбонил)окси)этил-3-хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде бесцветного масла (29%) из 3-хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 61) и 1-хлорэтил-(2-метоксиэтил)карбоната (промежуточный продукт б) по экспериментальной методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (с использованием в качестве элюентов смесей гексаны/EtOAc и гексаны/ДХМ).

МС (m/z): 491 [M+17]⁺.

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,20-1,43 (m, 20H), 1,54 (p, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,63 (d, $J=5,4$ Гц, 3H), 2,43 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,61 (t, $J=4,7$ Гц, 2H), 4,17-4,40 (m, 2H), 6,72 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,99 (q, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,89 (s, 1H).

5 ПРИМЕР 112

4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-3-хлор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

10 Получали в виде бесцветного масла (15%) из 3-хлор-4-тридецил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 61) и 1-хлорэтил-(2-(2-этоксиэтокси)этил)карбоната (промежуточный продукт 7) по экспериментальной методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью хроматографии с обращенной фазой.

МС (m/z): 532 $[\text{M}+1]^+$ и 549 $[\text{M}+17]^+$.

15 ^1H -ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,21 (t, $J=7$ Гц, 3H), 1,26-1,36 (m, 20H), 1,55 (d, $J=7$ Гц, 2H), 1,63 (d, $J=5$ Гц, 3H), 2,40-2,46 (m, 2H), 3,48-3,56 (m, 2H), 3,56-3,60 (m, 2H), 3,62-3,66 (m, 2H), 3,71-3,74 (m, 2H), 4,30-4,34 (m, 2H), 6,69-6,74 (m, 1H), 6,98 (q, $J=5$ Гц, 1H), 8,96 (s, 1H).

ПРИМЕР 113

2,2,2-Трифторэтил-3-хлор-5-додецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

20 Получали в виде белого твердого вещества (55%) из 3-хлор-5-додецил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 65) и 2,2,2-трифторэтан-1-ола по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/ДХМ).

25 ^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,85-0,91 (m, 3H), 1,23-1,39 (m, 18H), 1,61 (p, $J=7,7$ Гц, 2H), 2,52-2,63 (m, 2H), 4,65 (q, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,03 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 8,67 (s, 1H).

ПРИМЕР 114

2-(2-Этоксиэтокси)этил-3-хлор-5-додецил-1H-пиррол-2-карбоксилат

30 Получали (33%) из 3-хлор-5-додецил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 65) и 2-(2-этоксиэтокси)этанола по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

МС (m/z): 430/432 [M+1/M+3]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,21 (t, J=7 Гц, 3H), 1,22-1,36 (m, 18H), 1,60 (p, J=7 Гц, 2H), 2,54 (t, J=8 Гц, 2H), 3,53 (q, J=7 Гц, 2H), 3,58-3,63 (m, 2H), 3,68-3,72 (m, 2H), 3,79-3,84 (m, 2H), 4,40-4,45 (m, 2H), 5,97 (d, J=3 Гц, 1H), 8,89 (br s, 1H).

ПРИМЕР 115

1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали в виде коричневого масла (56%) из 3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 65) и 1-хлорэтилизопропилкарбоната по экспериментальной методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/диэтиловый эфир).

МС (m/z): 444 [M]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,86-0,93 (m, 3H), 1,23-1,28 (m, 18H), 1,30 (dd, J=6,2, 1,4 Гц, 6H), 1,56-1,61 (m, 2H), 1,63 (d, J=5,4 Гц, 3H), 2,54 (t, J=7,6 Гц, 2H), 4,82-5,00 (m, 1H), 5,98 (d, J=3,1 Гц, 1H), 6,97 (q, J=5,4 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H).

ПРИМЕР 116

1-(((2-Метоксиэтокси)карбонил)окси)этил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали (25%) из 3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 65) и 1-хлорэтил-(2-метоксиэтил)карбоната (промежуточный продукт б) по экспериментальной методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (с использованием в качестве элюентов смесей гексаны/диэтиловый эфир и гексаны/ДХМ).

МС (m/z): 477,479 [M+17,M+19]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,82-0,95 (m, 3H), 1,21-1,38 (m, 18H), 1,53-1,61 (m, 2H), 1,63 (d, J=5,4 Гц, 3H), 2,55 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,61 (t, J=4,7 Гц, 2H), 4,22-4,37 (m, 2H), 5,95-6,00 (m, 1H), 6,97 (q, J=5,4 Гц, 1H), 8,83 (s, 1H).

ПРИМЕР 117

4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

5 Получали в виде масла (27%) из 3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 65) и 1-хлорэтил-(2-(2-этоксиэтокси)этил)карбоната (промежуточный продукт 7) по экспериментальной методике, описанной в примере 8, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (с использованием в качестве элюентов смесей ДХМ/метанол и гексаны/диэтиловый эфир).

10 МС (m/z): 535,537 [M+17, M+19]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,84-0,92 (m, 3H), 1,21 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,24-1,41 (m, 18H), 1,56-1,61 (m, 2H), 1,63 (d, J=5,4 Гц, 3H), 2,55 (t, J=7,7 Гц, 2H), 3,52 (q, J=7,0 Гц, 3H), 3,56-3,66 (m, 4H), 3,71-3,77 (m, 2H), 4,28-4,39 (m, 2H), 5,99 (d, J=3,1 Гц, 1H), 6,97 (q, J=5,4 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H).

15 ПРИМЕР 118

2,3-Дигидроксипропил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

Получали (27%) из 3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (соединение примера 65) и пропан-1,2,3-триола (10 экв.) по экспериментальной методике, описанной в примере 25, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc).

20 МС (m/z): 388/390 [M+1/M+3]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,17-1,36 (m, 18H), 1,60 (p, J=7 Гц, 2H), 2,55 (t, J=8 Гц, 1H), 3,72 (dd, J=11 и 6 Гц, 1H), 3,78 (dd, J=11 и 4 Гц, 1H), 3,93 (d, J=4 Гц, 1H), 4,00-4,07 (m, 1H), 4,34 (dd, J=11 и 6 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=11 и 5 Гц, 1H), 5,99 (d, J=3 Гц, 1H), 8,88 (br s, 1H).

25 ПРИМЕР 119

3-Фтор-5-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде твердого вещества (75%) из этил-3-фтор-5-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 51) по экспериментальной методике, описанной в примере 21.

30 МС (m/z): 284 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,84-0,92 (m, 3H), 1,21-1,39 (m, 16H), 1,60 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,55 (t, J=7,7 Гц, 2H), 5,78 (d, J=3,1 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H).

ПРИМЕР 120

3-Фтор-5-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде твердого вещества (75%) из этил-3-фтор-5-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 52b) по экспериментальной методике, описанной в примере 21.

МС (m/z): 312 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,81-0,92 (m, 3H), 1,21-1,40 (m, 20H), 1,53-1,69 (m, 2H), 2,55 (t, J=7,7 Гц, 2H), 5,74 - 5,81 (m, 1H), 8,34 (s, 1H).

ПРИМЕР 121

10 3-Фтор-5-тетрадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде светло-коричневого твердого вещества (63%) из этил-3-фтор-5-тетрадецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 53) по экспериментальной методике, описанной в примере 64.

МС (m/z): 326 [M+1]⁺.

15 ¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,19-1,36 (m, 22H), 1,57-1,64 (m, 2H), 2,55 (t, J=8 Гц, 2H), 5,77 (d, J=3 Гц, 1H), 8,53 (br s, 1H).

ПРИМЕР 122

3-Фтор-5-пентадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

20 Получали в виде почти белого твердого вещества (66%) из этил-3-фтор-5-пентадецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 54) по экспериментальной методике, описанной в примере 56.

МС (m/z): 340 [M+1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,20-1,34 (m, 24H), 1,51-1,62 (m, 2H), 2,45-2,54 (m, 2H), 5,71 (br s, 1H), 8,55 (br s, 1H).

25 ПРИМЕР 123

3-Фтор-5-гексадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (79%) из этил-3-фтор-5-гексадецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 55) по экспериментальной методике, описанной в примере 21, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью хроматографии с обращенной фазой (вода/метанол).

30 МС (m/z): 354 [M+1]⁺.

^1H ЯМР δ (400 МГц, ДМСО- d_6): 0,83 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,14-1,30 (m, 26H), 1,40-1,48 (m, 2H), 2,30-2,39 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 9,90 (s, 1H).

ПРИМЕР 124

3-Фтор-5-гептадецил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

5 Получали в виде белого твердого вещества (81%) из этил-3-фтор-5-гептадецил-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 56) по экспериментальной методике, описанной в примере 21, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью хроматографии с обращенной фазой (вода/метанол).

10 МС (m/z): 368 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР δ (400 МГц, ДМСО- d_6): 0,85 (t, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,19-1,28 (m, 28H), 1,45-1,57 (m, 2H), 2,47 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 5,75 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 11,21 (s, 1H).

ПРИМЕР 125

3-Фтор-5-октадецил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

15 Получали в виде белого твердого вещества (14%) из этил-3-фтор-5-октадецил-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 57) по экспериментальной методике, описанной в примере 21, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью хроматографии с обращенной фазой (вода/метанол).

20 МС (m/z): 382 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,88 (t, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,19-1,35 (m, 30H), 1,53-1,66 (m, 2H), 2,55 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 5,78 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H).

ПРИМЕР 126

3-Фтор-5-нонадецил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота

25 Получали в виде белого твердого вещества (67%) из этил-3-фтор-5-нонадецил-1H-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 58) по экспериментальной методике, описанной в примере 56.

МС (m/z): 396 $[\text{M}+1]^+$.

30 ^1H ЯМР δ (400 МГц, CDCl_3): 0,85 (t, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,18-1,30 (m, 32H), 1,48-1,57 (m, 2H), 2,42-2,48 (m, 2H), 5,75 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 11,21 (s, 1H), 12,19 (s, 1H).

ПРИМЕР 127

3-Хлор-5-(2,2-диметилдодецил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

К раствору метил-3-хлор-5-(2,2-диметилдодецил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 59b, 115 мг, 0,32 ммоль) в этаноле (1 мл) и воде (0,5 мл) добавляли гидроксид натрия (39 мг, 0,97 ммоль) и полученную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Органический растворитель выпаривали, добавляли воду и значение pH устанавливали равным 2 путем добавления 1М раствора хлористоводородной кислоты. Образовавшееся белое твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили и получали

5
10

искомое соединение (82 мг, 74%).
МС (m/z) 342 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆): 0,78 (s, 6H), 0,83-1,02 (m, 3H), 1,07-1,16 (m, 2H), 1,16-1,35 (m, 16H), 2,36 (s, 2H), 5,69 (s, 1H).

ПРИМЕР 128

15 3-Хлор-5-(3,3-дифтордодецил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (59%) из метил-3-хлор-5-(3,3-дифтордодецил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 60с) по экспериментальной методике, описанной в примере 64.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,88 (t, J=7 Гц, 3H), 1,20-1,36 (m, 12H), 1,44-1,49 (m, 2H), 1,77-1,90 (m, 2H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,79-2,83 (m, 2H), 6,06 (d, J=3 Гц, 1H), 9,04 (br s, 1H).

20

ПРИМЕР 129

3-Циано-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (71%) из этил-3-циано-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 61) по экспериментальной методике, описанной в примере 12.

25

МС (m/z): 305 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆): 0,81-0,88 (m, 3H), 1,20-1,26 (m, 18H), 1,48-1,59 (m, 2H), 2,51-2,56 (m, 2H), 6,36 (s, 1H).

ПРИМЕР 130

3-Хлор-5-додецил-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (75%) из метил-3-хлор-5-додецил-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 62) по экспериментальной методике, описанной в примере 56.

МС (m/z): 328 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 0,86-0,90, (m, 3H), 1,21-1,43 (m, 18H), 1,52-1,66 (m, 2H), 2,44-2,57 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 5,96 (s, 1H).

ПРИМЕР 131

3-Фтор-5-(14-фтортетрадецил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (38%) из этил-3-фтор-5-(14-фтортетрадецил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 63b) по экспериментальной методике, описанной в примере 56, с последующей очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ-МС (градиентный режим: от воды до смеси АЦН/метанол состава 1:1).

МС (m/z): 344 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР δ (400 МГц, метанол-d₄): 1,25-1,44 (m, 20H), 1,53-1,74 (m, 4H), 2,49 (t, J=7,6 Гц, 2H), 4,34 (t, J=6,1 Гц, 1H), 4,46 (t, J=6,1 Гц, 1H), 5,58 (s, 1H).

ПРИМЕР 132

3-Фтор-4-гексадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

Получали в виде белого твердого вещества (76%) из этил-3-фтор-4-гексадецил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (промежуточный продукт 64b) по экспериментальной методике, описанной в примере 21.

МС (m/z): 352 [M-1]⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆): 0,85 (t, J=6,8 Гц, 3H), 1,17-1,30 (m, 24H), 1,41-1,48 (m, 2H), 2,32 (t, J=7 Гц, 2H), 6,32 (s, 1H), 10,38-10,71 (bs, 1H).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Исследование ингибирования синтеза липидов *in vitro*

Для исследования ингибирования синтеза липидов иммортализованную линию себоцитных клеток человека, SZ95 (описанную в публикации Zouboulis, C.C. et al *J Invest Dermatol* 1999;113:1011-20) обрабатывали арахидоновой кислотой (АК) в присутствии или при отсутствии соединения. Липиды

детектировали с использованием чувствительного по отношению к липидам флуорофора.

Соединения растворяли в 100% диметилсульфоксиде (ДМСО). Затем исходные растворы серийно разводили с помощью 100% ДМСО в соотношении 1/3 и эту группу растворов разводили культуральной средой в соотношении 1/10 для сведения к минимуму содержания ДМСО по сравнению с клетками.

10000 Клеток помещали в 384-луночные планшеты для микротитрования и инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в МДСИ/F12 с добавлением 10% ФБС, 1,25 нг/мл rhEGF и ГА-1000, затем добавляли соединения и стимулы. Через 24 ч соединения, разведенные культуральной средой, добавляли к клеткам, разводя приготовленные растворы в соотношении 1/40 в конечном объеме смеси для исследования. Затем клетки и соединения предварительно инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 30 мин. После этого предварительного инкубирования индуцировали синтез липидов путем добавления 75 мкМ конечного раствора АК, готовя раствор в виде 10×культуральная среда. В заключение обработанные SZ95 инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 48 ч.

Нейтральные липиды исследовали с помощью AdipoRed™, приобретенного у фирмы LONZA. Для этого клетки промывали с помощью ФБС и инкубировали с раствором AdipoRed™ (конечное разведение в соотношении 1/80 в ФБС) при комнатной температуре в течение 30 мин. После процедуры окрашивания определяли интенсивность флуоресценции (ИФ) с помощью устройства для считывания флуоресценции планшетов (длина волны возбуждения: 485 нм; длина волны испускания равна 535 нм).

Активность соединений рассчитывали, как выраженное в % ингибирование, учитывая максимальное значение интенсивности флуоресценции для стимулированных с помощью АК клеток и минимальное значение интенсивности флуоресценции для нестимулированных клеток, используемых в качестве контрольных.

Некоторые из аббревиатур, использованных выше, обладают следующими значениями:

АК: арахидоновая кислота

ДМСО: диметилсульфоксид

МДСИ/F12: модифицированная по методике Дульбекко среда Игла/среда F12

ФБС: фетальная бычья сыворотка

rhEGF: рекомбинантный эпидермальный фактор роста человека

ГА: гентамицин/амфотерицин

ЗФФ: забуференный фосфатом физиологический раствор

5 ИФ: интенсивность флуоресценции

В представленной ниже таблице 1 значения IC_{50} приведены в виде букв, соответствующих следующим значениям:

A: <250 нМ,

B: 250 - <1000 нМ,

10 C: 1000-5000 нМ,

D: >5000 нМ.

Таблица 1

Пример	Исследование ингибирования синтеза липидов, IC_{50} (нМ)
1	B
2	D
3	C
4	C
5	B
6	C
7	D
8	A
9	C
10	C
11	A
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A
17	A
18	A
19	A
20	C
21	A
22	C
23	D
24	B
25	C
26	A
27	A
28	A
29	A

Пример	Исследование ингибирования синтеза липидов, IC ₅₀ (нМ)
30	A
31	A
32	B
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	B
39	A
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	D
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58	A
59	B
60	C
61	A
62	B
63	B
64	A
65	A
66	A
67	B
68	B
69	C
70	C
71	A
72	A
73	A
74	A
75	A
76	C

Пример	Исследование ингибирования синтеза липидов, IC ₅₀ (нМ)
77	A
78	A
79	A
80	A
81	A
82	A
83	B
84	A
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	C
92	A
93	A
94	A
95	A
96	A
97	A
98	B
99	A
100	B
101	C
102	A
103	A
104	A
105	A
106	A
107	A
108	B
109	B
110	A
111	A
112	A
113	C
114	C
115	A
116	A
117	A
118	B
119	A
120	A
121	A
122	A
123	A

Пример	Исследование ингибирования синтеза липидов, IC ₅₀ (нМ)
124	A
125	A
126	A
127	B
128	B
129	C
130	D
131	A
132	A

Из данных приведенных в таблице 1, можно заключить, что производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, являются активными ингибиторами синтеза липидов. Предпочтительные производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, характеризуются значениями IC₅₀ для ингибирования синтеза липидов (определены, как указано выше), равными менее 1 мкМ (1000 нМ), предпочтительно менее 0,25 мкМ (250 нМ). Более предпочтительные производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, характеризуются значениями IC₅₀ для ингибирования синтеза липидов, равными менее 100 нМ, предпочтительно менее 50 нМ и более предпочтительно менее 10 нМ.

В представленной ниже таблице 2 значения IC₅₀ для производных пиррола, предлагаемых в настоящем изобретении, которые обладают значением IC₅₀, равным менее 250 нМ, приведены в виде букв, соответствующих следующим значениям:

A+++ : <50 нМ,

A++ : 50 - <100 нМ,

A+ : 100 - <250 нМ.

Таблица 2

Пример	Исследование ингибирования синтеза липидов, IC ₅₀ (нМ)
8	A+
11	A+
12	A+++
13	A+++
14	A+++
15	A+++
16	A++
17	A+++
18	A+

Пример	Исследование ингибирования синтеза липидов, IC ₅₀ (нМ)
19	A+++
21	A+++
26	A+
27	A+++
28	A++
29	A+
30	A+++
31	A+++
33	A++
34	A+
35	A+
36	A+
37	A+
39	A+++
40	A+++
41	A+++
42	A+
43	A+++
44	A+++
45	A++
47	A++
48	A+++
49	A+++
50	A+++
51	A+++
52	A+++
53	A+++
54	A+++
55	A++
56	A++
57	A+++
58	A+++
61	A+
64	A++
65	A++
66	A+
71	A+++
72	A+++
73	A+++
74	A+++
75	A+++
77	A++
78	A+++
79	A+++
80	A+++
81	A+
82	A+

Пример	Исследование ингибирования синтеза липидов, IC ₅₀ (нМ)
84	A+
85	A+++
86	A+++
87	A+++
88	A+++
89	A+++
90	A++
92	A+++
93	A+++
94	A+
95	A+++
96	A++
97	A+
99	A+
102	A+++
103	A+++
104	A+
105	A+++
106	A+++
107	A+++
110	A+
111	A+
112	A+
115	A+
116	A++
117	A+
119	A++
120	A+++
121	A+++
122	A++
123	A++
127	A+++
128	A+++
130	A+
131	A+
132	A+++

Настоящее изобретение также относится к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, описанному в настоящем изобретении, предназначенному для применения для лечения организма человека или животного с помощью терапии. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, предназначенные для применения в фармацевтике, можно вводить в виде кристаллических или аморфных продуктов или в виде их смесей. Их можно получить, например, в виде твердых форм, порошков или пленок по

таким методикам, как осаждение, кристаллизация, сушка вымораживанием, распылительная сушка или сушка выпариванием. Для этой цели можно использовать сушку микроволновым излучением или высокочастотную сушку.

КОМБИНАЦИИ

5 Производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно объединить с другими активными соединениями для лечения патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при ингибировании ацетил-СоА-карбоксилазы (АСС).

10 Комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, могут необязательно содержать одно или большее количество дополнительных активных веществ, для которых известно, что они применимы для лечения кожного заболевания, воспалительного или аутоиммунно обусловленного заболевания и нарушения метаболизма/функции эндокринной системы; более предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из числа следующих:

15 обыкновенные угри, шаровидные угри, воспалительные угри, хлорные угри, розовые угри, розовые угри типа ринофимы, себорея, себорейный дерматит, гиперплазия сальных желез, дисфункция мейбомовой железы при розовых угрях на лице, митогенная алопеция, жирная кожа, бляшковидный псориаз, каплевидный псориаз, обратный псориаз, псориагическая эритродермия, псориаз
20 волосистой части головы, псориаз ногтей, пустулезный псориаз и пустулезное высыпание, таких как

а) Кортикоиды и глюкокортикоиды, такие как беклометазон, бетаметазон, бетаметазон дипропионат, будесонид, дексаметазон, флутиказон фураат, флутиказон пропионат, гидрокортизон, метилпреднизолон, мометазон фураат,
25 предникарбат, преднизолон или преднизон;

б) Ингибиторы дигидрофолатредуктазы, такие как метотрексат или пралатрексат;

с) Ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH), такие как лефлуномид, терифлуномид или ASLAN-003 или LAS186323;

30 д) Антагонисты пурина, такие как азатиоприн, меркаптопурин или тиогуанин;

е) Противомаларийные средства, такие как гидроксихлорохин, хлорохин или хинакрин;

- f) Ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин А, такролимус, пимекролимус или воклоспорин;
- g) Ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы (IMPDH), такие как микофенолят мофетил, рибавирин или мизорибин;
- 5 h) Эфиры фумаровой кислоты, такие как диметилфумарат;
- i) Производные витамина D3, такие как кальципотриол, кальцитриол или такальцитол;
- j) Ретиноиды, такие как тазаротен, адапален, третиноин алитретиноин, ацитретин или изотретиноин;
- 10 k) Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли-альфа (антитела к TNF-альфа), такие как инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол или голимумаб;
- l) Растворимые рецепторы фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), такие как этанерцепт или CC-11050;
- 15 m) Антитела к рецептору интерлейкина 6 (IL-6R), такие как тоцилизумаб, сарилумаб, SA-237 или ALX-0061;
- n) Антитела к интерлейкину 12 (IL-12)/интерлейкину 23 (IL-23), такие как устекинумаб;
- o) Антитела к рецептору интерлейкина 17 (IL-17R), такие как бродалумаб;
- 20 p) Антитела к CD20 (B-лимфоцитарный белок), такие как ритуксимаб, офатумумаб, обинутузумаб, окрелизумаб, ублитуксимаб, велтузумаб или окаратузумаб;
- q) Антитела к интерлейкину 5 (IL-5), такие как меполизумаб;
- r) Антитела к рецептору интерлейкина 5 (IL-5R), такие как бенрализумаб;
- 25 s) Антитела к интерлейкину 13 (IL-13), такие как лебрикизумаб или тралокинумаб;
- t) Антитела к рецептору интерлейкина 4 (IL-4R)/рецептору интерлейкина 13 (IL-13R), такие как дупилумаб;
- u) Антитела к интерлейкину 17 (IL-17), такие как секукинумаб, иксекизумаб и бимекизумаб;
- 30 v) Антитела к IL-23, такие как тилдракизумаб, гуселькумаб или рисанкизумаб;
- w) Антитела к рецептору интерлейкина 1 (IL-1R);
- x) Антитела к иммуноглобулину E (IgE), такие как омализумаб или квилизумаб;

- у) Антитела к фактору активации В-клеток (BAFF), такие как белимумаб или атацицепт;
- z) Моноклональные антитела к CD19 (В-лимфоцитарный белок), такие как блинатумомаб, MEDI-551 или MOR-208;
- 5 aa) Агонисты каппа-опиоидных рецепторов, такие как налфурафин, налбуфин, азимадолин или CR-845;
- bb) Антагонисты рецептора нейрокина 1, такие как апрепитант, фосапрепитант, ролапитант, орвепитант, традипитант или серлопитант;
- cc) Ингибиторы дигидроптероатсинтазы, такие как дапсон или сульфадоксин;
- 10 dd) Антагонисты рецептора гистамина 1 (H1), такие как азеластин, эбастин, дезлоратадин, прометазин, мизоластин или цетиризин;
- ee) Антагонисты рецептора цистеиниллейкотриена (CysLT), такие как монтелукаст, зафирлукаст, типелукаст или мазилукаст;
- ff) Антагонисты хемотактического рецептора-гомологической молекулы, экспрессирующей в клетках TH2 (CRTh2), такие как OC-459, AZD-1981, ADC-3680, ARRY-502 или сетиприпант;
- 15 gg) Местные антисептики, такие как бензоилпероксид (БПО), триклозан, хлоргексидин, 0,3% кристаллический фиолетовый или водный раствор гипохлорита натрия;
- 20 hh) Антибиотики, такие как тетрациклины (доксциклин, миноциклин и тетрациклин), макролиды (азитромицин, кларитромицин, эритромицин) или клиндамицин;
- ii) Азелаиновая кислота;
- jj) α -Гидроксикислоты, такие как гликолевая кислота или молочная кислота;
- 25 kk) β -Гидроксикислоты, такие как салициловая кислота; и
- ll) Ингибитор PDE4, такой как апремиласт.

Производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, и комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять для лечения кожного заболевания, воспалительного или аутоиммунно обусловленного заболевания и нарушения метаболизма/функции эндокринной системы; более предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из числа следующих: обыкновенные угри, шаровидные угри, воспалительные угри, хлорные угри, розовые угри, розовые угри типа

ринофимы, себорея, себорейный дерматит, гиперплазия сальных желез, дисфункция мейбомовой железы при розовых угрях на лице, митогенная алопеция, жирная кожа, бляшковидный псориаз, каплевидный псориаз, обратный псориаз, псориагическая эритродермия, псориаз волосистой части головы, псориаз ногтей, пустулезный псориаз и пустулезное высыпание;

5 предпочтительно, если проводят лечение обыкновенных угрей, шаровидных угрей, воспалительных угрей, хлорных угрей, бляшковидного псориаза, каплевидного псориаза, обратного псориаза, псориагической эритродермии, псориаза волосистой части головы, псориаза ногтей и пустулезного псориаза.

10 В предпочтительном варианте осуществления производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, и комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять для лечения кожных заболеваний.

В более предпочтительном варианте осуществления производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, и комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять для лечения обыкновенных угрей, шаровидных угрей, воспалительных угрей, хлорных угрей, бляшковидного псориаза, каплевидного псориаза, обратного псориаза, псориагической эритродермии, псориаза волосистой части головы, псориаза ногтей и пустулезного псориаза.

15

20 Активные соединения, содержащиеся в комбинированном продукте, можно вводить вместе в одной фармацевтической композиции или в разных композициях, предназначенных для отдельного, одновременного, совместного или последовательного введения одним и тем же или разными путями.

Предполагается, что все активные средства вводятся одновременно или через очень небольшие промежутки времени. Альтернативно, одно или два активных средства можно принимать утром, а другое (другие) позднее в течение дня. Или в другом варианте одно или два активных средства можно принимать два раза в день, а другое (другие) один раз в день или в то же время, когда один раз вводят средство, принимаемое два раза в день, или по отдельности.

25

30 Предпочтительно по меньшей мере два и более предпочтительно все эти активные средства принимать совместно в одно и то же время. Предпочтительно по меньшей мере два и более предпочтительно все активные средства вводить в виде смеси.

Настоящее изобретение также относится к комбинированному продукту, содержащему производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, вместе с одним или большим количеством других терапевтических средств, предназначенному для применения для лечения патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при ингибировании ацетил-СоА-карбоксилазы (АСС), предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из числа следующих: кожное заболевание, воспалительное или аутоиммунно обусловленное заболевание и нарушение метаболизма/функции эндокринной системы. Более предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из числа следующих: обыкновенные угри, шаровидные угри, воспалительные угри, хлорные угри, розовые угри, розовые угри типа ринофимы, себорея, себорейный дерматит, гиперплазия сальных желез, дисфункция мейбомовой железы при розовых угрях на лице, митогенная алопеция, жирная кожа, бляшковидный псориаз, каплевидный псориаз, обратный псориаз, псориаз эритродермии, псориаз волосистой части головы, псориаз ногтей, пустулезный псориаз и пустулезное высыпание; предпочтительно, если проводят лечение обыкновенных угрей, шаровидных угрей, воспалительных угрей, хлорных угрей, бляшковидного псориаза, каплевидного псориаза, обратного псориаза, псориаза эритродермии, псориаза волосистой части головы, псориаза ногтей и пустулезного псориаза.

Настоящее изобретение также относится к применению комбинации производных пиррола, предлагаемых в настоящем изобретении, вместе с одним или большим количеством других терапевтических средств для приготовления препарата или лекарственного средства, предназначенного для лечения этих заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при ингибировании ацетил-СоА-карбоксилазы (АСС), предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из числа следующих: кожное заболевание, воспалительное или аутоиммунно обусловленное заболевание и нарушение метаболизма/функции эндокринной системы. Более предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из

числа следующих: обыкновенные угри, шаровидные угри, воспалительные угри, хлорные угри, розовые угри, розовые угри типа ринофимы, себорея, себорейный дерматит, гиперплазия сальных желез, дисфункция мейбомовой железы при розовых угрях на лице, митогенная алопеция, жирная кожа, бляшковидный псориаз, каплевидный псориаз, обратный псориаз, псориаатическая эритродермия, псориаз волосистой части головы, псориаз ногтей, пустулезный псориаз и пустулезное высыпание; предпочтительно, если проводят лечение обыкновенных угрей, шаровидных угрей, воспалительных угрей, хлорных угрей, бляшковидного псориаза, каплевидного псориаза, обратного псориаза, псориаатической эритродермии, псориаза волосистой части головы, псориаза ногтей и пустулезного псориаза, включающему введение комбинации производных пиррола, предлагаемых в настоящем изобретении, в терапевтически эффективном количестве вместе с одним или большим количеством других терапевтических средств.

Активные соединения, содержащиеся в комбинациях, предлагаемых в настоящем изобретении, можно вводить любым подходящим путем в зависимости от характера подвергающегося лечению нарушения, например, перорально (в виде сиропов, таблеток, капсул, лепешек, препаратов регулируемого высвобождения, быстрорастворяющихся препаратов и т. п.); местно (в виде кремов, мазей, лосьонов, назальных спреев или аэрозолей и т. п.) или путем инъекции (подкожно, внутрикожно, внутримышечно, внутривенно и т. п.).

Активные соединения, содержащиеся в комбинации, т. е. производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, и другие необязательные активные соединения можно вводить вместе в одной фармацевтической композиции или в разных композициях, предназначенных для отдельного, одновременного, совместного или последовательного введения одним и тем же или разными путями.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к набору компонентов, включающему производное пиррола, предлагаемое в настоящем изобретении, вместе с инструкциями для одновременного, совместного, отдельного или последовательного применения в комбинации с другим активным соединением, применимым для лечения обыкновенных угрей,

шаровидных угрей, воспалительных угрей, хлорных угрей, розовых угрей, розовых угрей типа ринофимы, себореи, себорейного дерматита, гиперплазии сальных желез, дисфункции мейбомовой железы при розовых угрях на лице, митогенной алопеции, жирной кожи, бляшковидного псориаза, каплевидного псориаза, обратного псориаза, псориатической эритродермии, псориаза волосистой части головы, псориаза ногтей, пустулезного псориаза и пустулезного высыпания; предпочтительно, если проводят лечение обыкновенных угрей, шаровидных угрей, воспалительных угрей, хлорных угрей, бляшковидного псориаза, каплевидного псориаза, обратного псориаза, псориатической эритродермии, псориаза волосистой части головы, псориаза ногтей и пустулезного псориаза.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к упаковке, включающей производное пиррола, предлагаемое в настоящем изобретении, и другое активное соединение, применимое для лечения обыкновенных угрей, шаровидных угрей, воспалительных угрей, хлорных угрей, розовых угрей, розовых угрей типа ринофимы, себореи, себорейного дерматита, гиперплазии сальных желез, дисфункции мейбомовой железы при розовых угрях на лице, митогенной алопеции, жирной кожи, бляшковидного псориаза, каплевидного псориаза, обратного псориаза, псориатической эритродермии, псориаза волосистой части головы, псориаза ногтей, пустулезного псориаза и пустулезного высыпания; предпочтительно, если проводят лечение обыкновенных угрей, шаровидных угрей, воспалительных угрей, хлорных угрей, бляшковидного псориаза, каплевидного псориаза, обратного псориаза, псориатической эритродермии, псориаза волосистой части головы, псориаза ногтей и пустулезного псориаза.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

При использовании в настоящем изобретении термин фармацевтическая композиция означает смесь одного или большего количества производных пиррола, описанных в настоящем изобретении, или их пролекарств с другими химическими компонентами, такими как физиологически/фармацевтически

приемлемые носители и инертные наполнители. Назначением фармацевтической композиции является облегчение введения соединения в организм.

При использовании в настоящем изобретении физиологически/фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель
5 означает носитель или разбавитель, который не вызывает существенного раздражающего воздействия на организм и не изменяет биологическую активность и характеристики вводимого соединения.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим производные пиррола, предлагаемые в настоящем
10 изобретении, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем вместе с одним или большим количеством других терапевтических средств, предназначенным для применения для лечения патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при
ингибировании ацетил-СоА-карбоксилазы (АСС), таких как описанные выше.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, предлагаемым в настоящем изобретении, предназначенным для
15 применения для лечения патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при ингибировании ацетил-СоА-карбоксилазы (АСС), предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание
20 выбрано из числа следующих: кожное заболевание, воспалительное или аутоиммунно обусловленное заболевание и нарушение метаболизма/функции эндокринной системы. Более предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из числа следующих: обыкновенные угри, шаровидные угри, воспалительные угри, хлорные угри, розовые угри, розовые угри типа
25 ринофимы, себорея, себорейный дерматит, гиперплазия сальных желез, дисфункция мейбомовой железы при розовых угрях на лице, митогенная алопеция, жирная кожа, бляшковидный псориаз, каплевидный псориаз, обратный псориаз, псориазная эритродермия, псориаз волосистой части головы, псориаз ногтей, пустулезный псориаз и пустулезное высыпание;
30 предпочтительно, если проводят лечение обыкновенных угрей, шаровидных угрей, воспалительных угрей, хлорных угрей, бляшковидного псориаза, каплевидного псориаза, обратного псориаза, псориазной эритродермии, псориаза волосистой части головы, псориаза ногтей и пустулезного псориаза.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения этих заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения

5 патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при ингибировании ацетил-СоА-карбоксилазы (АСС), предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из числа следующих: кожное заболевание, воспалительное или аутоиммунно обусловленное

10 заболевание и нарушение метаболизма/функции эндокринной системы. Более предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из числа следующих: обыкновенные угри, шаровидные угри, воспалительные угри, хлорные угри, розовые угри, розовые угри типа ринофимы, себорея, себорейный дерматит, гиперплазия сальных желез, дисфункция мейбомовой железы при

15 розовых угрях на лице, митогенная алопеция, жирная кожа, бляшковидный псориаз, каплевидный псориаз, обратный псориаз, псориазическая эритродермия, псориаз волосистой части головы, псориаз ногтей, пустулезный псориаз и пустулезное высыпание; предпочтительно, если проводят лечение обыкновенных угрей, шаровидных угрей, воспалительных угрей, хлорных угрей, бляшковидного псориаза, каплевидного псориаза, обратного псориаза,

20 псориазической эритродермии, псориаза волосистой части головы, псориаза ногтей и пустулезного псориаза, включающему введение фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, в терапевтически эффективном количестве.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим

25 композициям, которые в качестве активного ингредиента содержат по меньшей мере производное пиррола, предлагаемое в настоящем изобретении, вместе с фармацевтически приемлемым инертным наполнителем, таким как носитель или разбавитель. Предпочтительно, чтобы композиции готовились в форме, пригодной для перорального, местного, назального, ректального, подкожного

30 введения или введения путем инъекции. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают физико-химическими характеристиками (такими как растворимость в воде и в ряде липофильных и гидрофильных растворителей,

температура плавления и стабильность), которые делают их особенно подходящими для местного введения.

В предпочтительном варианте осуществления композиции приготовлены в форме, подходящей для местного введения.

5 Фармацевтические композиции, подходящие для доставки производных пиррола, предлагаемых в настоящем изобретении, и методики их приготовления должны быть очевидны для специалистов в данной области техники. Такие композиции и методики их приготовления описаны, например, в публикации Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams
10 & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2001.

i) Местное введение

Производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить местно в кожу или слизистую оболочку, т. е. кожно или чрескожно. Типичные препараты, которые используют для этой цели, включают гели,
15 гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, порошки для опудривания, повязки, пенки, пленки, чрескожные пластыри, облатки, имплантаты, губки, волокна, перевязочные материалы и микроэмульсии. Другие средства местного введения включают доставку с помощью электропорации, ионтофореза, фонофореза, сонофореза и введение путем инъекции с использованием микроиглы или без
20 использования иглы.

Препараты для местного введения можно приготовить в виде препаратов немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного высвобождения включают препараты задержанного, замедленного, импульсного, регулируемого, направленного и
25 программированного высвобождения.

ii) Пероральное введение

Производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально (пероральное введение; *per os* (лат.)). Пероральное введение включает проглатывание, вследствие чего соединение всасывается в кишечнике
30 и доставляется в печень по кровотоку в системе воротной вены (печеночный пресистемный метаболизм) и в заключение поступает в желудочно-кишечный (ЖК) тракт.

Композиции для перорального введения могут находиться в форме таблеток, таблеток пролонгированного действия, сублингвальных таблеток, капсул, аэрозолей для ингаляции, растворов для ингаляции, сухих порошков для ингаляции или жидких препаратов, таких как микстуры, эликсиры, сиропы или суспензии, все содержащее соединение, предлагаемое в настоящем изобретении; такие препараты можно изготовить по методикам, хорошо известным в данной области техники. Активный ингредиент также может представлять собой болюс, электуарий или пасту.

iii) Введение через слизистую оболочку полости рта

Производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить через слизистую оболочку полости рта. При введении через слизистую оболочку полости рта доставку лекарственных средств делят на 3 категории: (а) сублингвальная доставка, которая представляет собой системную доставку лекарственных средств через слизистую оболочку, выстилающую дно полости рта, (b) трансбуккальная доставка, которая представляет собой введение лекарственного средства через слизистую оболочку, выстилающую щеки (слизистая оболочка щеки), и (с) местная доставка, которая представляет собой доставку лекарственного средства в полость рта.

Фармацевтические продукты, вводимые через слизистую оболочку полости рта, могут быть приготовлены с использованием адгезивных к слизистой оболочке препаратов быстрорастворимых таблеток или твердых пастилок, которые могут быть приготовлены вместе с одним или большим количеством адгезивных к слизистой оболочке (биоадгезивных) полимеров и/или усилителей проницаемости слизистой оболочки полости.

iv) Ингаляционное введение

Производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить путем ингаляции, обычно в форме сухого порошка с помощью сухого порошкового ингалятора или в виде распыляемого аэрозоля с помощью находящегося под давлением контейнера, насоса, разбрызгивателя, атолизатора (предпочтительно атолизатора с использованием электрогидродинамического устройства для получения мелкодисперсного тумана) или распылителя с добавлением или без добавления подходящего пропеллента.

v) Введение через слизистую оболочку полости носа

Производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить через слизистую оболочку полости носа.

5 Типичные композиции, предназначенные для введения через слизистую оболочку полости носа, обычно вводят с помощью дозирующего распыляющего насоса и они находятся в форме раствора или суспензии в инертном разбавителе, таком как вода, необязательно в комбинации с обычными инертными наполнителями, такими как буферы, противомикробные средства, агенты для регулирования тоничности и агенты, меняющие вязкость.

10 vi) Парентеральное введение

Производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие пути парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, внутриоболочечное, 15 внутрижелудочковое, внутриуретральное, надчревное, внутричерепное, внутримышечное и подкожное. Подходящие устройства для парентерального введения включают устройства для введения с иглой (включая устройства для введения с микроиглой), шприцы без иглы и устройства для вливания.

Парентеральные препараты обычно представляют собой водные растворы, 20 которые могут содержать инертные наполнители, такие как соли, углеводы и буферные агенты (предпочтительно, обеспечивающие значение pH, равное от 3 до 9), но для некоторых случаев применения может быть более предпочтительно, если композиции приготовлены в виде стерильных неводных растворов или в виде высушенных форм для применения в сочетании с подходящим 25 разбавителем, таким как стерильная апиrogenная вода.

Приготовление парентеральных препаратов в стерильных условиях, например, путем лиофилизации, можно легко осуществить с помощью обычных фармацевтических методик, хорошо известных специалистам в данной области техники. Растворимость соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, 30 использующихся для приготовления парентеральных растворов, можно увеличить путем использования соответствующих методик приготовления препаратов, таких как введение улучшающих растворимость агентов.

vii) Ректальное/внутривагинальное введение

Производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить ректально или вагинально, например, в виде суппозитория, пессария или клизмы. Обычной основой для суппозитория является масло какао, но, если это является подходящим, можно использовать различные альтернативные материалы. Препараты для ректального/вагинального введения можно приготовить в виде препаратов немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного высвобождения включают препараты задержанного, замедленного, импульсного, регулируемого, направленного и программированного высвобождения.

viii) Введение в глаза

Производные пиррола, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить непосредственно в глаз или ухо, обычно в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом, обладающем необходимым значением pH стерильном физиологическом растворе. Другие препараты, подходящие для введения в глаза или в уши включают мази, биологически разлагающиеся (например, рассасывающиеся гелевые губки, коллаген) и биологически не разлагающиеся (например, силикон) имплантаты, пластинки, линзы и системы, содержащие частицы или везикулы, такие как ниосомы или липосомы. Такие препараты также можно вводить путем ионтофореза.

Препараты для введения в глаза/уши можно приготовить в виде препаратов немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного высвобождения включают препараты задержанного, замедленного, импульсного, регулируемого, направленного и программированного высвобождения.

Количество вводимого активного производного пиррола, предлагаемого в настоящем изобретении, зависит от подвергающегося лечению субъекта, тяжести нарушения или патологического состояния, скорости введения, характера соединения и решения лечащего врача. Однако эффективная доза обычно находится в диапазоне, составляющем 0,01-3000 мг, более предпочтительно 0,5-1000 мг активного ингредиента или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли в сутки. Суточную дозу

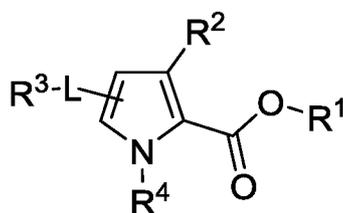
можно вводить в виде одной или нескольких доз, предпочтительно от 1 до 4 доз в сутки.

5 Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, предпочтительно готовят в форме, подходящей для перорального или местного введения, особенно предпочтительным является местное введение.

Разумеется, количество каждого активного соединения, которое необходимо для обеспечения терапевтического эффекта, меняется в зависимости от конкретного активного соединения, пути введения, подвергающегося лечению субъекта и конкретного подвергающегося лечению нарушения или заболевания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производное пиррола, где производным пиррола является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или N-оксид, или таутомер, или стереоизомер, или изотопно-меченое производное:



Формула (I)

в которой:

R¹ выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, линейная или разветвленная C₁-C₄-алкильная группа, линейная или разветвленная C₁-C₄-галогеналкильная группа, линейная или разветвленная C₁-C₁₀-гидроксиалкильная группа, -(CH₂)₀₋₃-(моноциклическая C₃-C₇-циклоалкильная группа), -(CH₂)₀₋₃-(моноциклическая или бициклическая C₆-C₁₄-арильная группа), -(CH₂)₀₋₃-(4-7-членная гетероциклическая группа, содержащая по меньшей мере один гетероатом, выбранный из числа следующих: N, O и S), -(CH₂)₀₋₃-(моноциклическая или бициклическая 5-14-членная гетероарильная группа, содержащая по меньшей мере один гетероатом, выбранный из числа следующих: N, O и S), группа -(CH₂)₀₋₄-[(CH₂)₁₋₃-O]₁₋₅-R^a, группа -(CR^aR^b)₁₋₃-OC(O)-R⁵ и группа -(CH₂)₁₋₃-C(O)NR⁵R^a,

где циклоалкильные, арильные, гетероциклические и гетероарильные группы являются незамещенными или содержат один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, линейная или разветвленная C₁-C₄-алкильная группа и оксогруппа;

R² выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, атом галогена, группа -CN и линейная или разветвленная C₁-C₄-алкильная группа;

R³ обозначает линейную или разветвленную C₉-C₂₀-алкильную группу, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, гидроксигруппа, линейная или разветвленная C₁-C₄-алкильная группа, линейная

или разветвленная C₁-C₆-алкоксигруппа и линейная или разветвленная C₁-C₄-гидроксиалкильная группа;

R⁴ выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C₁-C₄-алкильная группа;

5 R⁵ выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, линейная или разветвленная C₁-C₁₀-алкильная группа, -O-(линейная или разветвленная C₁-C₁₀-алкильная группа), -O-(CH₂)₀₋₃-(моноциклическая C₃-C₇-циклоалкильная группа), -O-(CH₂)₀₋₃-(моноциклическая или бициклическая C₆-C₁₄-арильная группа), группа -(CH₂)₀₋₃C(O)OR^a и группа -O-[(CH₂)₁₋₃-O]₁₋₅-R^a;

10 где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, гидроксигруппа и аминогруппа;

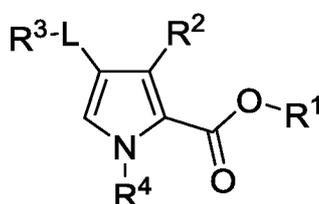
R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C₁-C₄-алкильная группа; где алкильная группа

15 является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена и гидроксигруппа; и

L обозначает непосредственную связь, группу -(CH₂)₀₋₄-O-, группу -(CH₂)₀₋₄-S-, группу -(CH₂)₀₋₄-NR^a-, группу -C(O)NR^a-, группу -NR^aC(O)- или карбонильную

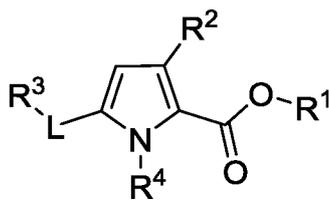
20 группу; соединение отличается тем, что, если R² обозначает атом водорода, то L обозначает группу -(CH₂)₀₋₄-O- или группу -C(O)NR^a-.

25 2. Производное пиррола по п. 1, где соединение формулы (I) описывается формулой (Ia):



Формула (Ia).

30 3. Производное пиррола по п. 1, где соединение формулы (I) описывается формулой (Ib):



Формула (Ib).

4. Производное пиррола по п.п. 1-3, в котором R² обозначает атом галогена.

5

5. Производное пиррола по п. 4, в котором R² обозначает атом фтора или хлора.

6. Производное пиррола по п.п. 1-5, в котором R³ обозначает линейную или разветвленную C₉-C₂₀-алкильную группу, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, гидроксигруппа, линейная или разветвленная C₁-C₄-алкильная группа и линейная или разветвленная C₁-C₃-алкоксигруппа.

15

7. Производное пиррола по п.п. 1-6, в котором L обозначает непосредственную связь или -O-.

8. Производное пиррола по п. 1, в котором:

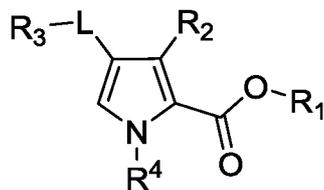
20 R² обозначает атом галогена, предпочтительно, если R² обозначает атом фтора или хлора;

R³ обозначает линейную или разветвленную C₉-C₂₀-алкильную группу, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена,

25 гидроксигруппа, линейная или разветвленная C₁-C₄-алкильная группа и линейная или разветвленная C₁-C₃-алкоксигруппа; и

L обозначает непосредственную связь или -O-.

9. Производное пиррола по п. 1, где соединение формулы (I) описывается формулой (Ia):



Формула (Ia)

- 5 в которой:
- R¹ выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, линейная или разветвленная C₁-C₄-алкильная группа, линейная или разветвленная C₁-C₄-галогеналкильная группа, линейная или разветвленная C₂-C₁₀-гидроксиалкильная группа, циклогексильная группа, -CH₂-фенильная группа, -
- 10 (CH₂)₁₋₂-(5-6-членная гетероциклильная группа, содержащая по меньшей мере один гетероатом, выбранный из числа следующих: N, O и S), группа - (CH₂CH₂O)₁₋₄-R^a, группа -(CR^aR^b)₁₋₃-OC(O)-R⁵ и группа -(CH₂)₁₋₃-C(O)NR⁵R^a, где циклогексильные, фенильные и гетероциклильные группы являются
- 15 незамещенными или содержат один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, линейная или разветвленная C₁-C₄-алкильная группа и оксогруппа;
- R² обозначает атом галогена;
- R³ обозначает линейную или разветвленную C₁₀-C₁₇-алкильную группу, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее
- 20 количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена, гидроксигруппа, линейная или разветвленная C₁-C₄-алкильная группа и линейная или разветвленная C₁-C₃-алкоксигруппа;
- R⁴ обозначает атом водорода;
- R⁵ выбран из группы, состоящей из следующих: -O-(линейная или разветвленная
- 25 C₁-C₁₀-алкильная группа), -O-циклогексильная группа, -O-CH₂-фенильная группа, группа -(CH₂)₁₋₂-C(O)OR^a, группа -O-(CH₂CH₂O)₁₋₃-R^a и группа -O-CH₂CH₂CH₂O-R^a;
- R^a выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C₁-C₄-алкильная группа, где алкильная группа является

незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена и гидроксигруппа;

R^b обозначает атом водорода; и

L обозначает непосредственную связь или -O-.

5

10. Производное пиррола по п. 9, в котором:

R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, линейная или разветвленная C_1 - C_3 -галогеналкильная группа, линейная или разветвленная C_3 - C_9 -гидроксиалкильная группа, $-(CH_2)_{1-2}$ -(5-членная гетероциклическая группа, содержащая по меньшей мере один гетероатом, выбранный из числа следующих: N и O), группа $-(CH_2CH_2O)_2-R^a$, группа $-(CR^aR^b)-OC(O)-R^5$ и группа $-(CH_2)-C(O)NR^5R^a$,

10

где гетероциклическая группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа и оксогруппа;

15

R^2 обозначает атом фтора или атом хлора;

R^3 обозначает линейную или разветвленную C_{10} - C_{17} -алкильную группу, где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом фтора, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа и линейная или разветвленная C_1 - C_3 -алкоксигруппа;

20

R^5 выбран из группы, состоящей из следующих: -O-(линейная или разветвленная C_2 - C_4 -алкильная группа), -O-циклогексильная группа, -O- CH_2 -фенильная группа, группа $-(CH_2)-C(O)OR^a$, группа -O- $(CH_2CH_2O)_{1-2}-R^a$ и группа -O- $CH_2CH_2CH_2O-R^a$;

25

R^a выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа; где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом галогена и гидроксигруппа.

30

11. Производное пиррола по п. 1, в котором:

R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода, линейная или разветвленная C_1 - C_4 -алкильная группа, группа $-CH_2CF_3$, группа $-(CH_2)_{2-9}-OH$,

- CH₂-CH(OH)-CH₂-OH, группа -CH(CH₂OH)₂, циклогексильная группа, -(CH₂)₂-
(2,5-диоксопирролидин-1-ильная) группа, -(CH₂)₂-(2-оксопирролидин-1-ильная)
группа, -(CH₂)₂-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ильная) группа, -CH₂-фенильная
группа, группа -(CH₂CH₂O)₂₋₄-R^a, группа -CH(CH₃)-OC(O)OCH(CH₃)₂, группа
5 -CH(CH₃)-OC(O)OC(CH₃)₃, группа -CH(CH₃)-OC(O)O(CH₂)₈CH₃, -CH(CH₃)-
OC(O)O-циклогексильная группа, -CH(CH₃)-OC(O)O-CH₂-фенильная группа,
группа -CH(CH₃)-OC(O)O(CH₂CH₂O)₁₋₂-R^a, группа -CH(CH₃)-OC(O)O(CH₂)₃OH,
группа -(CH₂)₂-OC(O)C(NH₂)-CH(CH₃)₂ и группа -CH₂-C(O)N(CH₃)CH₂CO₂R^a;
R² обозначает атом водорода, метильную группу, атом фтора, атом хлора, атом
10 брома или группу -CN;
R³ обозначает линейную C₉-C₁₈-алкильную группу,
где алкильная группа является незамещенной или содержит один или большее
количество заместителей, выбранных из числа следующих: атом фтора, линейная
или разветвленная C₁-C₄-алкильная группа и линейная или разветвленная C₁-C₃-
15 алкоксигруппа;
R⁴ выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или
разветвленная C₁-C₄-алкильная группа;
R^a выбран из группы, состоящей из следующих: атом водорода и линейная или
разветвленная C₁-C₄-алкильная группа;
20 L обозначает непосредственную связь, -O-, -S- или карбонильную группу;
соединение отличается тем, что, если R² обозначает атом водорода, то L
обозначает -O-.

12. Производное пиррола по п.п. 1-11, где соединением формулы (I)
25 является одно из следующих:
4-(Додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
Этил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)этил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2-Оксопирролидин-1-ил)этил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
30 2,2,2-Трифторэтил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-Гидроксиэтил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2-(2-(2-Гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-
карбоксилат

- 1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-((2-Этокси-2-оксоэтил)(метил)амино)-2-оксоэтил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-((L-Валил)окси)этил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
5 (5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
4-Децил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-4-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-Додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
10 2,2,2-Трифторэтил-4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2-Этоксизтокси)этил-4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат
1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат
1-(((2-Метоксиэтокси)карбонил)окси)этил-4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат
15 4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-4-додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоксилат
Этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
3-Фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
20 Метил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
Изопропил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
трет-Бутил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
Циклогексил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
Бензил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
25 2,2,2-Трифторэтил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2-Оксопирролидин-1-ил)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
(5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
30 2-((2-Этокси-2-оксоэтил)(метил)амино)-2-оксоэтил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-Гидроксиэтил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

- 3-Гидроксипропил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
4-Гидроксибутил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
5-Гидроксипентил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
6-Гидроксигексил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
5 7-Гидроксигептил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
8-Гидроксиоктил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
9-Гидроксинонил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2,3-Дигидроксипропил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
1,3-Дигидроксипропан-2-ил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
10 2-(2-(2-(2-Гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
2-(2-Этоксиэтокси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
15 1-((трет-Бутоксикарбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
1-(((Нонилокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
1-(((Циклогексилокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
20 карбоксилат
1-(((Бензилокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
1-(((2-Метоксиэтокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
25 1-(((3-Гидроксипропокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
карбоксилат
3-Фтор-4-тетрадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
30 3-Фтор-4-пентадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-4-гептадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
5-Додецил-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-децил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота

- 3-Хлор-4-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-додецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
9-Гидроксинонил-3-хлор-4-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)этил-3-хлор-4-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 5 3-Хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-пентадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-гексадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-5-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 10 3-Хлор-5-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-5-тетрадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Бром-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
1-Бутил-3-фтор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-1-изопропил-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 15 4-(Децилокси)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-(Додецилокси)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-4-(тридецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-4-(тетрадецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 20 4-(Додецилтио)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-(нонилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-(децилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 25 2,2,2-Трифторэтил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
9-Гидроксинонил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2-Этоксизтокси)этил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2,3-Дигидроксипропил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-
- 30 карбоксилат
4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат

- 1-(((3-Гидроксипропокси)карбонил)окси)этил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
(5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-3-хлор-4-(додецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 5 3-Хлор-4-(тридецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-(тетрадецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-4-пентадеканоил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-(12-Этоксидодецил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Фтор-4-(2-фтортридецил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 10 4-(2,2-Дифтортридецил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-(3,3-Диметилдодецил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-((2,2-Диметилтридецил)окси)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-((2,2-Дифтортетрадецил)окси)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-((2,2-Дифторундецил)окси)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 15 3-Хлор-4-((2-фтортетрадецил)окси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Хлор-4-((9-этоксинонил)окси)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
3-Метил-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
4-(2,2-Диметилдодецил)-3-фтор-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
2,2,2-Трифторэтил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 20 2-(2-Этоксизетокси)этил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
1-(((2-Метоксизетокси)карбонил)окси)этил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 25 4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-3-фтор-4-(ундецилокси)-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2,2,2-Трифторэтил-3-хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
2-(2-Этоксизетокси)этил-3-хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-3-хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-
- 30 карбоксилат
1-(((2-Метоксизетокси)карбонил)окси)этил-3-хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат

- 4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-3-хлор-4-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 2,2,2-Трифторэтил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 2-(2-Этоксизтокси)этил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 5 1-((Изопропоксикарбонил)окси)этил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 1-(((2-Метоксизтокси)карбонил)окси)этил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 4-Оксо-3,5,8,11-тетраоксатридекан-2-ил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 10 2,3-Дигидроксипропил-3-хлор-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоксилат
- 3-Фтор-5-ундецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 3-Фтор-5-тридецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 3-Фтор-5-тетрадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 3-Фтор-5-пентадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 15 3-Фтор-5-гексадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 3-Фтор-5-гептадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 3-Фтор-5-октадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 3-Фтор-5-октадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 3-Хлор-5-(2,2-диметилдодецил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 20 3-Хлор-5-(3,3-дифтордодецил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 3-Циано-5-додецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 3-Хлор-5-додецил-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 3-Фтор-5-(14-фтортетрадецил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 3-Фтор-4-гексадецил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота
- 25 или их фармацевтически приемлемая соль или сольват, или N-оксид, или стереоизомер, или таутомер, или изотопно-меченое производное.

13. Производное пиррола по любому из п.п. 1-12, для применения для лечения патологического состояния или заболевания, протекание которого
30 улучшается при ингибировании ацетил-СоА-карбоксилазы.

14. Производное пиррола по любому из п.п. 1-12, для применения по п. 13, где лечением является лечение патологического состояния или заболевания,

выбранного из числа следующих: обыкновенные угри, шаровидные угри, воспалительные угри, хлорные угри, розовые угри, розовые угри типа ринофимы, себорея, себорейный дерматит, гиперплазия сальных желез, дисфункция мейбомовой железы при розовых угрях на лице, митогенная алопеция, жирная кожа, бляшковидный псориаз, каплевидный псориаз, обратный псориаз, псориаз волосистой части головы, псориаз ногтей, пустулезный псориаз и пустулезное высыпание.

15. Производное пиррола по любому из п.п. 1-12, для применения по п.п. 13 и 14, где лечением является лечение патологического состояния или заболевания, выбранного из числа следующих: обыкновенные угри, шаровидные угри, воспалительные угри, хлорные угри, бляшковидный псориаз, каплевидный псориаз, обратный псориаз, псориаз волосистой части головы, псориаз ногтей и пустулезный псориаз.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая производное пиррола по любому из п.п. 1-12 вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

17. Применение производного пиррола по любому из п.п. 1-12 для приготовления лекарственного средства для лечения патологического состояния или заболевания по п.п. 13-15.

18. Способ лечения субъекта, страдающего от патологического состояния или заболевания по любому из п.п. 13-15, который включает введение указанному субъекту производного пиррола по любому из п.п. 1-12 или фармацевтической композиции по п. 16 в терапевтически эффективном количестве.

19. Комбинированный продукт, содержащий (i) по меньшей мере одно производное пиррола по любому из п.п. 1-12 и (ii) один или большее количество активных ингредиентов, выбранных из числа следующих:

- a) Кортикоиды и глюкокортикоиды, такие как беклометазон, бетаметазон, бетаметазон дипропионат, будесонид, дексаметазон, флутиказон фуруат, флутиказон пропионат, гидрокортизон, метилпреднизолон, мометазон фуруат, предникарбат, преднизолон или преднизон;
- 5 b) Ингибиторы дигидрофолатредуктазы, такие как метотрексат или пралатрексат;
- c) Ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH), такие как лефлуномид, терифлуномид или ASLAN-003 или LAS186323;
- d) Антагонисты пурина, такие как азатиоприн, меркаптопурин или тиогуанин;
- 10 e) Противомаларийные средства, такие как гидроксихлорохин, хлорохин или хинакрин;
- f) Ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин А, такролимус, пимекролимус или воклоспорин;
- g) Ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы (IMPDH), такие как
- 15 микофенолят мофетил, рибавирин или мизорибин;
- h) Эфиры фумаровой кислоты, такие как диметилфумарат;
- i) Производные витамина D₃, такие как кальцитриол, кальцитриол или такальцитол;
- j) Ретиноиды, такие как тазаротен, адапален, третиноин алитретиноин,
- 20 ацитретин или изотретиноин;
- k) Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли-альфа (антитела к TNF-альфа), такие как инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол или голимумаб;
- l) Растворимые рецепторы фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), такие
- 25 как этанерцепт или CC-11050;
- m) Антитела к рецептору интерлейкина 6 (IL-6R), такие как тоцилизумаб, сарилумаб, SA-237 или ALX-0061;
- n) Антитела к интерлейкину 12 (IL-12)/интерлейкину 23 (IL-23), такие как устекинумаб;
- 30 o) Антитела к рецептору интерлейкина 17 (IL-17R), такие как бродалумаб;
- p) Антитела к CD20 (B-лимфоцитарный белок), такие как ритуксимаб, офатумумаб, обинутузумаб, окрелизумаб, ублитуксимаб, велтузумаб или окаратузумаб;

- q) Антитела к интерлейкину 5 (IL-5), такие как меполизумаб;
- г) Антитела к рецептору интерлейкина 5 (IL-5R), такие как бенрализумаб;
- s) Антитела к интерлейкину 13 (IL-13), такие как лебрикизумаб или тралокинумаб;
- 5 t) Антитела к рецептору интерлейкина 4 (IL-4R)/рецептору интерлейкина 13 (IL-13R), такие как дупилумаб;
- u) Антитела к интерлейкину 17 (IL-17), такие как секукинумаб, иксекизумаб и бимекизумаб;
- v) Антитела к IL-23, такие как тилдракизумаб, гуселькумаб или рисанкизумаб;
- 10 w) Антитела к рецептору интерлейкина 1 (IL-1R);
- x) Антитела к иммуноглобулину E (IgE), такие как омализумаб или квилизумаб;
- y) Антитела к фактору активации В-клеток (BAFF), такие как белимумаб или атацицепт;
- z) Моноклональные антитела к CD19 (В-лимфоцитарный белок), такие как
15 блинатумомаб, MEDI-551 или MOR-208;
- aa) Агонисты каппа-опиоидных рецепторов, такие как налфурафин, налбуфин, азимадолин или CR-845;
- bb) Антагонисты рецептора нейрокина 1, такие как апрепитант, фосапрепитант, ролапитант, орвепитант, традипитант или серлопитант;
- 20 cc) Ингибиторы дигидроптероатсинтазы, такие как дапсон или сульфадоксин;
- dd) Антагонисты рецептора гистамина 1 (H1), такие как азеластин, эбастин, дезлоратадин, прометазин, мизоластин или цетиризин;
- ee) Антагонисты рецептора цистеиниллейкотриена (CysLT), такие как монтелукаст, зафирлукаст, типелукаст или мазилукаст;
- 25 ff) Антагонисты хемотактического рецептора-гомологической молекулы, экспрессирующей в клетках TH2 (CRTh2), такие как OC-459, AZD-1981, ADC-3680, ARRY-502 или сетиприпант;
- gg) Местные антисептики, такие как бензоилпероксид (БПО), триклозан, хлоргексидин, 0,3% кристаллический фиолетовый или водяные ванны с
30 гипохлоритом натрия;
- hh) Антибиотики, такие как тетрациклины (доксциклин, миноциклин и тетрациклин), макролиды (азитромицин, кларитромицин, эритромицин) или клиндамицин;

- ii) Азелаиновая кислота;
- jj) α -Гидроксикислоты, такие как гликолевая кислота или молочная кислота;
- kk) β -Гидроксикислоты, такие как салициловая кислота; и
- ll) Ингибитор PDE4, такой как апремиласт.