

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039280

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.12.28

(21) Номер заявки
201991403

(22) Дата подачи заявки
2017.12.08

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 231/20 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОР РЕГУЛЯТОРА ТРАНСМЕМБРАННОЙ ПРОВОДИМОСТИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ УКАЗАННОГО МОДУЛЯТОРА

(31) 62/432,537

(32) 2016.12.09

(33) US

(43) 2019.12.30

(86) PCT/US2017/065425

(87) WO 2018/107100 2018.06.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

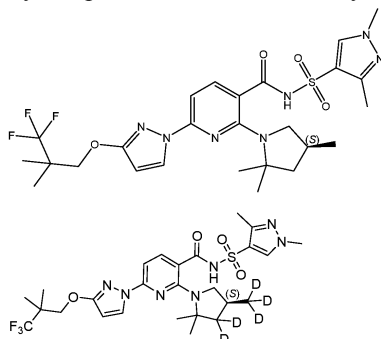
(72) Изобретатель:
Абела Александр Расселл, Алкасио
Тимоти, Андерсон Кори, Энджелл
Пол Тимоти, Бейк Минсон, Клеменс
Джереми Дж., Кливленд Томас,
Феррис Лори Энн, Гротенхейс Петер
Дидерик Ян, Гросс Реймонд Стэнли,

Гулевич Антон, Хадида Руах Сара
Сабина, Сиа Клара Куан-Цзюй, Хьюз
Роберт М., Джоши Прамод Вирупакс,
Кан Пин, Кесхаварз-Схокри Али,
Кхатуня Харипада, Креницкий
Пол Джон, Маккартни Джейсон,
Миллер Марк Томас, Параселли
Прасуна, Пьер Фабрис Жан Денис,
Ши И, Шрестха Муна, Сисел Дэвид
Эндрю, Ставропулос Кэти, Термин
Андреас П., Ю Джонни, Ван Гур
Фредрик Ф., Янг Тимоти Джон, Чжоу
Цзинлань (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-223016057572

(57) В изобретении описаны модулятор регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR) формулы 1, а также его дейтерированное производное, фармацевтические композиции, содержащие указанный модулятор, и способы лечения муковисцидоза.



(Соединение 1)

B1

039280

039280

B1

В данном документе описаны модулятор регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), фармацевтические композиции, содержащие указанный модулятор, и способы лечения муковисцидоза.

Муковисцидоз (МВ) представляет собой рецессивное генетическое заболевание, которым страдают около 70000 детей и взрослых во всем мире. Несмотря на прогресс в лечении МВ, заболевание является неизлечимым.

У пациентов с МВ мутации в CFTR, эндогенно экспрессируемые в респираторном эпителии, приводят к уменьшению апикальной анионной секреции, вызывая дисбаланс в транспорте ионов и жидкости. В результате снижение транспорта анионов способствует усилению накопления слизи в легких и развитию сопутствующих микробных инфекций, которые в конечном итоге вызывают смерть у пациентов с МВ. Кроме респираторных заболеваний, пациенты с МВ обычно страдают от нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и недостаточности поджелудочной железы, что в отсутствие лечения приводит к смерти. Кроме того, большинство мужчин с муковисцидозом являются бесплодными, а среди женщин, страдающих муковисцидозом, снижается фертильность.

Анализ последовательности гена CFTR выявил различные мутации, вызывающие заболевание (Cutting, G.R. et al. (1990), *Nature*, 346:366-369; Dean, M. et al. (1990), *Cell* 61:863-870 и Kerem, B.-S. et al. (1989), *Science*, 245:1073-1080; Kerem, B.-S. et al. (1990), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:8447-8451). На сегодняшний день выявлено более 2000 мутаций в гене МВ; в настоящее время база данных CFTR2 содержит информацию только о 322 из этих идентифицированных мутаций, при этом существует достаточно данных, чтобы определить 281 мутацию, которая вызывает заболевание. Наиболее распространенной мутацией, вызывающей заболевание, является делеция фенилаланина в положении 508 аминокислотной последовательности CFTR, и указанная мутация обычно обозначается как мутация F508del. Эта мутация встречается примерно в 70% случаев муковисцидоза и ассоциируется с тяжелым течением заболевания.

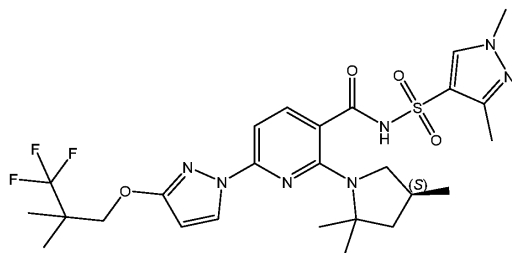
Делеция остатка 508 в CFTR препятствует правильному сворачиванию зарождающегося белка. Это приводит к неспособности мутантного белка выходить из эндоплазматического ретикулума (ЭР) и перемещаться к плазматической мембране. В результате количество каналов CFTR для транспорта анионов, присутствующих в мембране, является намного меньше, чем наблюдаемое в клетках, экспрессирующих CFTR дикого типа, т.е. CFTR, не имеющих мутаций. В дополнение к нарушенной миграции, указанная мутация приводит к дефектам гейтирования ионных каналов. В своей совокупности уменьшенное количество каналов в мембране и дефектное гейтирование приводят к уменьшению транспорта аниона и жидкости через эпителий. (Quinton, P.M. (1990), *FASEB J.* 4:2709-2727). Каналы, являющиеся дефектными из-за мутации F508del, по-прежнему функционируют, хотя и характеризуются меньшей функциональностью, чем каналы CFTR дикого типа. (Dalemans et al. (1991), *Nature Lond.* 354:526-528; Pasyk and Foskett (1995), *J. Cell. Biochem.* 270:12347-50). В дополнение к F508del, другие вызывающие заболевание мутации в CFTR, которые приводят к дефективной миграции, синтезу и/или гейтированию, могут быть активированы или ингибированы для изменения анионной секреции и модификации прогрессирования и/или тяжести заболевания.

CFTR представляет собой cAMP/АТФ-опосредованный анионный канал, который экспрессируется в различных типах клеток, в том числе в абсорбирующих и секретирующих эпителиальных клетках, в которых он регулирует поток анионов через мембрану, а также активность других ионных каналов и белков. В эпителиальных клетках нормальное функционирование CFTR имеет решающее значение для поддержания транспорта электролитов по всему организму, включая ткани респираторной и пищеварительной систем. CFTR состоит из около 1480 аминокислот, которые кодируют белок, состоящий из tandemных повторов трансмембранных доменов, каждый из которых содержит шесть трансмембранных спиралей и нуклеотидсвязывающий домен. Два трансмембранных домена связаны большим, полярным, регуляторным (R)-доменом с многочисленными сайтами фосфорилирования, которые регулируют активность каналов и клеточную миграцию.

Транспорт хлорида происходит благодаря координированной активности ENaC и CFTR, представленной на апикальной мембране, и Na^+ - K^+ -АТФазного насоса и Cl^- -каналов, экспрессированных на базолатеральной поверхности клетки. Вторичный активный транспорт хлорида с внутренней стороны ведет к накоплению внутриклеточного хлорида, который затем может пассивно покидать клетку посредством Cl^- каналов, что приводит к направленному транспорту. Расположение $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ ко-транспортёра, Na^+ - K^+ -АТФазного насоса и базолатеральных мембранных K^+ каналов на базолатеральной поверхности и CFTR на внутренней стороне координирует секрецию хлорида посредством CFTR на внутренней стороне. Поскольку вода, вероятно, никогда не переносится сама по себе, ее поток через эпителий зависит от незначительных трансэпителиальных осмотических градиентов, образуемых объемным потоком натрия и хлорида.

Соответственно, существует необходимость в новых способах лечения CFTR-опосредованных заболеваний.

В данном документе описаны новые соединения, включая соединение 1:



(Соединение 1)

его дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли.

В данном документе описаны также фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно из новых соединений, описанных в данном документе, и/или по меньшей мере одну их фармацевтически приемлемую соль, и указанные композиции могут дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент и/или по меньшей мере один носитель. Также описаны способы лечения муковисцидоза, включающие введение по меньшей мере одного из новых соединений, описанных в данном документе, и/или по меньшей мере одной их фармацевтически приемлемой соли, необязательно в составе фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один дополнительный компонент, субъекту, нуждающемуся в этом.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлены структуры неограничивающих примеров новых соединений, описанных в данном документе.

На фиг. 2 представлена диаграмма ПРД формы А соединения 1.

На фиг. 3 представлена экспериментальная диаграмма ПРД формы А соединения 1 (сверху) по сравнению с расчетной ПРД (снизу), которую рассчитали по данным монокристалла.

На фиг. 4 представлено наложение экспериментальной и расчетной диаграмм ПРД формы А соединения 1 с фиг. 3.

На фиг. 5 представлена диаграмма ПРД высушенной распылением дисперсии (SDD) 50 мас.% соединения 1 с HPMCAS-HG.

На фиг. 6 представлен спектр модулированной ДСК дисперсии SDD 50 мас.% соединения 1 с HPMCAS-HG.

На фиг. 7 представлен иллюстративный перечень мутаций CFTR.

На фиг. 8 представлен ЯМР спектр углерода-13 твердотельной формы А соединения 1, с вращением под магическим углом (MAS) при 12,5 кГц, отнесение к адамантану при 29,5 м.д., при 275 К. Спектр записывали на твердотельном ЯМР-спектрометре Bruker 400 МГц WB SSNMR; BH085908; система V019431 (консоль), V015741 (магнит).

На фиг. 9 представлен ЯМР спектр фтора-19 твердотельной формы А соединения 1, с вращением под магическим углом (MAS) при 12,5 кГц, отнесение к адамантану при 29,5 м.д., при 275 К. Спектр записывали на твердотельном ЯМР-спектрометре Bruker 400 МГц WB SSNMR; BH085908; система V019431 (консоль), V015741 (магнит).

На фиг. 10 представлена шаростержневая модель кристаллической формы А соединения 1.

На фиг. 11 представлена диаграмма ТГА кристаллической формы А соединения 1.

На фиг. 12 представлена диаграмма динамической сорбции паров (ДСП) кристаллической формы А соединения 1.

На фиг. 13 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы М соединения 1.

На фиг. 14 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы Е соединения 1.

На фиг. 15 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы Х калиевой соли соединения 1.

На фиг. 16 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы Y натриевой соли соединения 1.

На фиг. 17 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы Р2 соединения 1.

Определения

В данном контексте "дейтерированное производное(ые)" означает такую же химическую структуру, в которой один или более атомов водорода заменены на атом дейтерия.

В данном контексте "CFTR" означает регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе.

В данном контексте "мутации" могут относиться к мутациям в гене CFTR или в белке CFTR. "Мутация гена CFTR" относится к мутации в гене CFTR, а "мутация белка CFTR" относится к мутации в белке CFTR. Генетический дефект, или мутация, или изменение нуклеотидов в гене обычно приводит к мутации в белке CFTR, транслированном из указанного гена, или к сдвигу(ам) рамки.

Термин "F508del" относится к мутантному белку CFTR, не содержащему аминокислоту фенилаланин в положении 508.

В данном контексте пациент, который является "гомозиготным" для конкретной генетической мутации, имеет одинаковую мутацию в каждой аллели.

В данном контексте пациент, который является "гетерозиготным" для конкретной генетической мутации, имеет указанную мутацию в одной аллели и другую мутацию в другой аллели.

В данном контексте термин "модулятор" относится к соединению, которое увеличивает активность биологического соединения, такого как белок. Например, модулятор CFTR представляет собой соединение, которое увеличивает активность CFTR. Увеличение активности под действием модулятора CFTR включает, но не ограничивается этим, соединения, которые исправляют, усиливают, стабилизируют и/или амплифицируют CFTR.

В данном контексте термин "активный фармацевтический ингредиент" ("АФИ") относится к биологически активному соединению.

В данном контексте термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солевой форме соединения по данному описанию, причем указанная соль нетоксична. Фармацевтически приемлемые соли соединений по данному описанию включают соли, полученные из пригодных неорганических и органических кислот и оснований. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, авторами S.M. Berge, et al. подробно описаны фармацевтически приемлемые соли в публикации J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19.

В данном контексте термин "дисперсия" относится к дисперсной системе, в которой одно вещество, дисперсная фаза, распределено в виде дискретных частиц во втором веществе (непрерывной фазе или носителе). Размер дисперсной фазы может существенно варьироваться (например, от коллоидных частиц нанометрового размера до многих микрон). В целом, дисперсные фазы могут быть твердыми, жидкими или газообразными. В случае твердой дисперсии и дисперсная, и непрерывная фаза являются твердыми. В фармацевтических применениях твердая дисперсия может включать кристаллическое лекарственное вещество (дисперсную фазу) в аморфном полимере (непрерывная фаза) или, альтернативно, аморфное лекарственное вещество (дисперсную фазу) в аморфном полимере (непрерывная фаза). В некоторых вариантах реализации твердая дисперсия включает полимер, образующий дисперсную фазу, и лекарственное вещество, образующее непрерывную фазу, или твердая дисперсия включает лекарственное вещество, образующее дисперсную фазу, и полимер, образующий непрерывную фазу.

Термины "пациент" и "субъект" использованы взаимозаменяемо и относятся к животному, включая людей.

Термины "эффективная доза" и "эффективное количество" использованы в данном контексте взаимозаменяемо и относятся к такому количеству соединения, которое вызывает требуемый эффект, для которого его вводят (например, улучшение CF или симптома CF или ослабление тяжести CF или симптома CF). Точный размер эффективной дозы зависит от цели лечения и может быть определен специалистом в данной области техники с применением известных технологий (см., например, Lloyd (1999), The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding).

В данном контексте термины "лечить", "лечение" и т.п. обычно означают улучшение CF или его симптомов или ослабление тяжести CF или его симптомов у субъекта. "Лечение" в данном контексте включает, но не ограничиваясь этим, следующее: усиление роста субъекта, увеличение прироста массы, снижение содержания слизи в легких, улучшение функции поджелудочной железы и/или печени, уменьшение инфекций грудной клетки и/или уменьшение кашля или одышки. Облегчение или ослабление тяжести любых из указанных симптомов можно легко определить в соответствии со стандартными методами и технологиями, известными в данной области техники.

В данном контексте термин "в комбинации с", используемый в отношении двух или более соединений, агентов или дополнительных активных фармацевтических ингредиентов, означает введение пациенту двух или более соединений, агентов или активных фармацевтических ингредиентов до, одновременно или после друг друга.

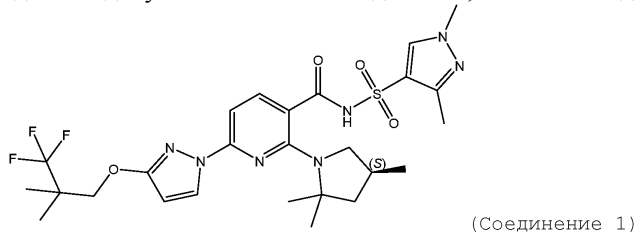
Термины "около" и "приблизительно", используемые в отношении доз, количеств или массовых процентов ингредиентов композиции или лекарственной формы, включают значение конкретной дозы, количества или массового процента, или диапазон дозы, количества или массового процента, который, с точки зрения специалиста в данной области техники, обеспечивает фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, получаемому при использовании данной конкретной дозы, количества или массового процента.

Каждое из соединений по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемых солей, а также их дейтерированных производных, описанных в данном документе, можно независимо вводить один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемых солей, а также их дейтерированных производных вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемых солей, а также их дейтерированных производных вводят два раза в сутки.

В некоторых вариантах реализации ежедневно вводят от 10 до 1500 мг соединения, описанного в данном документе, его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного указанного соединения или его соли.

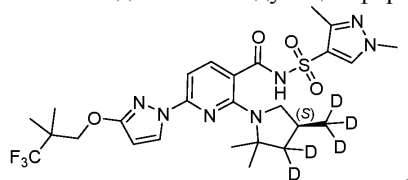
Специалистам в данной области техники понятно, что если описано количество "соединения или его фармацевтически приемлемой соли", то количество фармацевтически приемлемой солевой формы соединения представляет собой количество, эквивалентное концентрации свободного основания данного соединения. Следует отметить, что описанные количества соединений или их фармацевтически приемлемых солей в данном контексте выражены относительно их формы свободного основания. Например, "10 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы (1) и их фармацевтически приемлемых солей" включает 10 мг соединения формулы (1) и концентрацию фармацевтически приемлемой соли соединений формулы (1), эквивалентную 10 мг соединений формулы (1).

Как указано выше, в данном документе описаны соединения, включая соединение 1:



его дейтерированные производные и фармацевтически приемлемые соли.

В данном документе описано также соединение следующей формулы:



его фармацевтически приемлемая соль.

Пригодные фармацевтически приемлемые соли представляют собой, например, соли, описанные в публикации S.M. Berge, et al. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Например, в табл. 1 указанной статьи представлены следующие фармацевтически приемлемые соли.

Таблица 1

Ацетат	Йодид	Бензатин
Бензолсульфонат	Изетинонат	Хлорпрокаин
Бензоат	Лактат	Холин
Бикарбонат	Лактобионат	Диэтаноламин
Битартрат	Малат	Этилендиамин

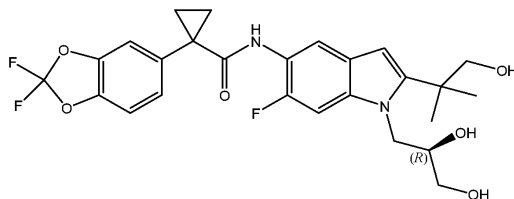
Бромид	Малеат	Меглумин
Эдетат кальция	Манделат	Прокаин
Камзилат	Мезилат	Алюминий
Карбонат	Метилбромид	Кальций
Хлорид	Метилнитрат	Литий
Цитрат	Метилсульфат	Магний
Дигидрохлорид	Мукал	Калий
Эдетат	Напзилат	Натрий
Эдизилат	Нитрат	Цинк
Эстолат	Памоат (эмбонат)	
Эзилат	Пантотенат	
Фумарат	Фосфат/дифосфат	
Глюцептат	Полигалактуронат	
Глюконат	Салицилат	
Глутамат	Стеарат	
Гликоллиларсанилат	Субацетат	
Гексилрезорцинат	Сукцинат	
Гидрабамин	Сульфат	
Гидробромид	Таннат	
Гидрохлорид	Тартрат	
Гидроксинафтоат	Теоклат	
	Триэтидид	

Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей, полученных из пригодных кислот, включают соли, полученные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота или перхлорная кислота; соли, полученные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота; и соли, полученные с применением других способов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидройодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеканоатные и валератные соли. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из пригодных оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. В данном описании предусмотрена также кватернизация любых основных азотсодержащих групп соединений, описанных в данном документе. Пригодные неограничивающие примеры солей с щелочными и щелочноземельными металлами включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния. Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли аммония, четвертичного аммония и аминных катионов, полученные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Другие пригодные, неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают безилатные и глюкозаминные соли.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, описанных в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей и их дейтерированных производных, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из соединения II. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, описанных в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей и их дейтерированных производных, вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением, выбранным из соединения III. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, описанных в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей и их дейтерированных производных, вводят в комбинации с соединением II и соединением III.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно новое соединение (и/или по меньшей мере одну его фармацевтически приемлемую соль, и/или по меньшей мере одно дейтерированное производное такого соединения или соли) можно вводить в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из:

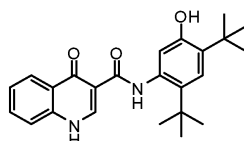
(a) соединения II:



и его фармацевтически приемлемых солей.

Химическое название соединения II: (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид;

(b) соединения III:



и его фармацевтически приемлемых солей.

Химическое название соединения III: N-(5-гидрокси-2,4-ди-трет-бутилфенил)-4-оксо-1H-хинолин-3-карбоксамид.

В некоторых вариантах реализации соединение 1 и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в комбинации с соединением II. В некоторых вариантах реализации соединение 1 и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в комбинации с соединением III. В некоторых вариантах реализации соединение 1 и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в комбинации с соединением II и с соединением III.

В одном аспекте данное описание относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение 1 и/или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном аспекте данное описание относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение 1 и/или его фармацевтически приемлемую соль, соединение II и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном аспекте данное описание относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение 1 и/или его фармацевтически приемлемую соль, соединение III и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном аспекте данное описание относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение 1 и/или его фармацевтически приемлемую соль, соединение II, соединение III и фармацевтически приемлемый носитель.

Любое из новых соединений, описанных в данном документе, таких как, например, соединения формулы (1) и их фармацевтически приемлемые соли и дейтерированные производные таких соединений и солей, может находиться в одной фармацевтической композиции или в разных фармацевтических композициях в комбинации с другим дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом(ами) (например, соединением II или III). Такие фармацевтические композиции можно вводить один раз в сутки или несколько раз в сутки, например два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации данное описание относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из любых соединений, описанных в данном документе, и их фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах реализации данное описание относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, описанных в данном документе, и их фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах реализации данное описание относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, описанных в данном документе, и их фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения III, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах реализации данное описание относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, описанных в данном документе, и их фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II, по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения III, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых сред и фармацевтически приемлемых адъювантов. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых наполнителей, разрыхлителей, поверхностно-активных веществ, связующих веществ, смазывающих веществ.

Также следует понимать, что фармацевтическую композицию по данному описанию, включая фармацевтическую композицию, содержащую комбинации, описанные выше, можно использовать в комбинированной терапии; т.е. предложенные композиции можно вводить одновременно, до или после по меньшей мере одного дополнительного активного фармацевтического ингредиента или медицинских процедур.

Фармацевтические композиции, содержащие указанные комбинации, пригодны для лечения муковисцидоза.

Как описано выше, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут необязательно дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из адъювантов и сред. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель в данном контексте включает любые и все растворители, разбавители и другие жидкие среды, дисперсионные добавки, суспензионные добавки, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, загустители, эмульгаторы, консерванты, твердые связующие вещества и смазывающие вещества, пригодные для конкретной требуемой лекарственной формы. В публикации Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21-е изд., 2005, ред. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, и в книге Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, ред. J. Swarbrick and J.C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Нью-Йорк, описаны различные носители, используемые при составлении фармацевтических композиций, а также известные технологии их получения. За исключением тех случаев, когда общепринятый носитель является несовместимым с соединениями по данному описанию, как в случае получения нежелательного биологического эффекта или иного неблагоприятного взаимодействия с любым другим компонентом(ами) фармацевтической композиции, его применение входит в объем данного описания. Неограничивающие примеры пригодных фармацевтически приемлемых носителей включают, но не ограничиваются этим, ионообменные смолы, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки (такие как альбумин сыворотки человека), буферные вещества (такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота и сорбат калия), неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты (такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия и соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена-полиоксипропилена, животный жир, сахара (такие как лактоза, глюкоза и сахароза), крахмалы (такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал), целлюлозу и ее производные (такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы), порошковый трагакант, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества (такие как масло какао и воски для суппозитория), масла (такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), гликоли (такие как пропиленгликоль и полиэтиленгликоль), сложные эфиры (такие как этилолеат и этиллаурат), агар, буферные агенты (такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия), альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт, фосфатные буферные растворы, нетоксичные совместимые смазывающие агенты (такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния), окрашивающие агенты, разделительные агенты, агенты покрытий, подсластители, вкусовые агенты, ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

В некоторых вариантах реализации в способах по данному описанию используют введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, выбранного из любых соединений, описанных в данном документе, и их фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединения II и соединения III.

Любые пригодные фармацевтические композиции, известные в данной области техники, можно использовать для новых соединений, описанных в данном документе, соединения II и соединения III. Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции соединения I и его фармацевтически приемлемых солей описаны в разделе "Примеры". Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции соединения II представлены в публикациях WO 2011/119984 и WO 2014/015841, включенных в данный документ посредством ссылки. Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции соединения III представлены в публикациях WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731 и WO 2013/130669, включенных в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, описанных в данном документе, и их фармацевтически приемлемых солей, вводят с фармацевтической композицией, содержащей соединение II и соединение III. Фармацевтические композиции, содержащие соединения II и соединения III, описаны в публикации PCT № WO 2015/160787, включенной в данный документ посредством ссылки. Иллюстративный

вариант реализации представлен в табл. 2.

Таблица 2

Иллюстративная таблетка, содержащая 100 мг соединения II и
150 мг соединения III

	Ингредиент	Количество на одну таблетку (мг)
Внутригранулярный	Соединение II SDD (дисперсия, высушенная распылением) (80% мас. Соединения II, 20; мас. HPMC)	125
	Соединение III SDD (80% мас. соединения III, 19,5% мас. HPMCAS- HG; 0,5% мас. Лаурилсульфата натрия)	187,5
	Микрокристаллическая целлюлоза	131,4
	Кроскармеллоза натрия	29,6
	Всего	473,5
Внегранулярный	Микрокристаллическая целлюлоза	112,5
	Стеарат магния	5,9
	Всего	118,4
Всего в таблетке без покрытия		591,9
Пленочное покрытие	Опадрай	17,7
Всего в таблетке с покрытием		609,6

В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, описанных в данном документе, и их фармацевтических солей, вводят с фармацевтической композицией, содержащей соединение III. Фармацевтические композиции, содержащие соединение III, описаны в публикации РСТ № WO 2010/0192 39, включенной в данный документ посредством ссылки. Иллюстративный вариант реализации представлен в табл. 3.

Таблица 3

Ингредиенты для иллюстративной таблетки соединения III

Состав таблетки	Процентное содержание % мас./мас.	Доза (мг)	Партия (г)
Соединение III SDD (80% мас. соединения III, 19,5% мас. HPMCAS-HG; 0,5% мас. Лаурилсульфата натрия)	34,09%	187,5	23,86
Микрокристаллическая целлюлоза	30,51%	167,8	21,36
Лактоза	30,40%	167,2	21,28
Кроскармеллоза натрия	3,000%	16,50	2,100
Лаурилсульфат натрия (SLS)	0,500%	2,750	0,3500
Коллоидный диоксид кремния	0,500%	2,750	0,3500
Стеарат магния	1,000%	5,500	0,7000
Всего	100%	550	70

Дополнительные фармацевтические композиции, содержащие соединение III, описаны в публикации РСТ № WO 2013/130669, включенной в данный документ посредством ссылки. Иллюстративные

мини-таблетки (диаметром ~2 мм, толщиной ~2 мм, масса каждой мини-таблетки около 6,9 мг) составляли так, чтобы содержание соединения III на 26 мини-таблеток составляло приблизительно 50 мг и содержание соединения III на 39 мини-таблеток составляло приблизительно 75 мг, и для этого использовали количества ингредиентов, указанных в табл. 4.

Таблица 4

Ингредиенты для мини-таблеток с активностью 50 и 75 мг

Состав таблетки	Процентное содержание % мас./мас.	Доза (мг) активность 50 мг	Доза (мг) активность 75 мг	Партия (г)
Соединение III SDD (80% мас. соединения III, 19,5% мас. HPMCAS-HG; 0,5% мас. Лаурилсульфата натрия)	35	62,5	93,8	1753,4
Маннит	13,5	24,1	36,2	675,2
Лактоза	41	73,2	109,8	2050,2
Сукралоза	2,0	3,6	5,4	100,06
Кроскармеллоза натрия	6,0	10,7	16,1	300,1
Коллоидный диоксид кремния	1,0	1,8	2,7	50,0
Стеарат магния	1,5	2,7	4,0	74,19
Всего	100	178,6	268	5003,15

В некоторых вариантах реализации фармацевтически композиции представляют собой таблетку. В некоторых вариантах реализации таблетки пригодны для перорального введения.

Соединения, их фармацевтически приемлемые соли и их дейтерированные аналоги, а также фармацевтические композиции по данному описанию пригодны в качестве монотерапии или комбинированной терапии для лечения муковисцидоза.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения описаны способы лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, включающие введение эффективно-го количества соединения, его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного аналога любого из вышеперечисленных веществ; или фармацевтической композиции, описанной в данном документе, пациенту, такому как человек, при этом указанный пациент имеет муковисцидоз. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент имеет генотипы F508del/минимальная функция (MF), генотипы F508del/F508del, генотипы F508del/рейтингирование или генотипы F508del/остаточная функция (RF).

Пациенты с генотипом F508del/минимальная функция определяются как пациенты, которые являются гетерозиготными по F508del-CFTR со вторым аллелем CFTR, содержащим мутацию, которая, как предполагается, приводит к образованию белка CFTR с минимальной функцией и который не должен отвечать на соединение II, соединение III или комбинацию соединения II и соединения III. Эти мутации CFTR были определены с помощью трех основных источников:

- биологическая достоверность мутации на предмет ответа (т.е. класс мутации);
- доказательство клинической тяжести на популяционной основе (по регистру пациентов CFTR2; доступ по состоянию на 15 февраля 2016 г.);
- средняя концентрация хлорида в потовой жидкости >86 ммоль/л;
- распространенность недостаточности поджелудочной железы (НПЖ) >50%;
- анализ in vitro;
- мутации, приводящие к исходному транспорту хлоридов <10% CFTR дикого типа, расценивались как мутации минимальной функции;
- мутации, приводящие к транспорту хлоридов <10% CFTR дикого типа после добавления соединения II и/или соединения III, расценивались как мутации, не дающие ответа.

Пациенты с генотипом F508del/остаточная функция определяются как пациенты, которые являются

гетерозиготными по F508del-CFTR со вторым аллелем CFTR, который содержит мутацию, которая приводит к снижению количества или функции белка на поверхности клетки, что может вызывать частичную активность CFTR. Известно, что мутации гена CFTR, приводящие к фенотипу остаточной функции, включают в некоторых вариантах мутацию остаточной функции CFTR, выбранную из 2789+5G→A, 3849+10kbC→T, 3272-26A→G, 711+3A→G, E56K, P67L, R74W, D110E, D110H, R117C, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, E831X, S945L, S977F, F1052V, R1070W, F1074L, D1152H, D1270N, E193K и K1060T. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения мутацию остаточной функции CFTR выбирают из R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, A1067T, E193K или K1060T. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения мутацию остаточной функции CFTR выбирают из R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K или A1067T.

Пациенты с генотипом мутации F508del/гейтирование определяются как пациенты, которые являются гетерозиготными F508del-CFTR со вторым аллелем CFTR, который содержит мутацию, ассоциированную с дефектом гейтирования, при этом клинически продемонстрировано, что он отвечает на соединение III. Примеры таких мутаций включают G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P и G1349D.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения способы лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, описанные в данном документе, каждый независимо друг от друга, приводят к увеличению транспорта хлорида выше исходного транспорта хлорида у пациента.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в способах лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, описанных в данном документе, указанный пациент является гетерозиготным по F508del, а другая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, вызывающую MB. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по F508del, а другая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, вызывающую MB, и ожидается, что она будет отвечать и/или отвечает на любое из описанных в данном документе новых соединений, таких как генотипы соединения I, соединения II и/или соединения III, на основании данных *in vitro* и/или клинических данных. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по F508del, а другая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, вызывающую MB, и ожидается, что он будет отвечать и/или отвечает на любые комбинации (i) новых соединений, описанных в данном документе, таких как генотипы соединения I и (ii) соединения II, и/или соединения III, на основании данных *in vitro* и/или клинических данных.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в способах лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, описанных в данном документе, указанный пациент обладает мутацией CFTR, выбранной из любых мутаций, перечисленных в табл. 5.

Таблица 5

Мутации CFTR

078delT
444delA
297-1G → A
1078delT
11234V
1154insTC
1119delA
1161delC
1138insG
1213delT
1248+1G→A
1249-1G→A
124del23bp
1259insA
1288insTA
1341+1G->A
1342-2A->C
1461ins4
1471delA
1497delGG
1507del
1525-1G→A
1525-2A→G
1548delG
1577delTA
1609del CA
1677delTA
1716G/A
1717-1G→A
1717-8G→A
1782delA
1811+1G->C

1811+1,6kbA→G
1811+1G→C
1812-1G->A
1898+1G->A
1812-1G→A
1824delA
182delT
185+1G→T
1898+1G->T
1898+1G→A
1898+1G→C
1898+3A->G
1898+5G->T
1924del7
1949del84
2043delG
2055del9→A
2105-
2117del13insAGAAA
2118del14
2143delT
2183AA→G ^a
2183delAA→G
2184delA
2184insA
2307insA
2347delG
2556insAT
2585delT
2594delGT
2622+1G->A
2659delC

2711delT
271delT
2721del11
2732insA
2789+2insA
2789+5G→A
2790-1G→C
2790-1G->C
2869insG
2896insAG
2942insT
2957delT
296+1G→A
2991del32
3007delG
3028delA
3040G→C
306insA
306insA
1138insG
3120G→A
3120 + 1G → A
3121-1G→A
3121-2A→G
3121-977_3499+248 del2515
3132delTG
3141del9
3171delC
3195del6
3199del6
3272-26A->G

3500-2A→G
3600+2insT
365-366insT
3659delC
3667ins4
3737delA
3791delC
3821delT
3849+10kbC→T
3849+10kbC->T
3850-1G→A
3850-3T->G
3850-1G->A
3876delA
3878delG
3905insT
394delTT
4005+1G->A
4005+2T->C
4005+1G→A
4005+1G->A
4010del4
4015delA
4016insT
4021dupT
4040delA
405+1G→A
405+3A→C
405+1G->A
406-1G→A
406-1G->A
4209TGTT->A
4209TGTT→AA

4279insA
4326delTC
4374+1G→T
4374+1G->T
4382delA
4428insGA
442delA
457TAT→G
541delC
574delA
5T
621+1G→T
621+3A->G
663delT
663delT
675del4
711+1G->T
711+1G→T
711+3A→G
711+5G→A
712-1G->T
7T
852del22
935delA
991del5
A1006E
A120T
A234D
A349V
A455E
A460
A613T
A46D

A46Db
A559T
A559Tb
A561E
C276X
C524R
C524X
CFTRdel2,3
CFTRdele22-23
D110E
D110H
D1152H
D1270N
D192G
D443Y
D513G
D579G
D614G
D836Y
D924N
D979V
E1104X
E116K
E1371X
E193K
E193X
E403D
E474K
E56K
E585X
E588V
E60K
E60X

039280

E822K
E822X
E831X
E92K
E92X
F1016S
F1052V
F1074L
F1099L
F191V
F311del
F311L
F508C
F508del
F575Y
G1061R
G1069R
G1244E
G1249R
G126D
G1349D
G149R
G178R
G194R
G194V
G27R
G27X
G314E
G330X
G458V
G463V
G480C
G542X

G550X
G551D
G551S
G576A
G622D
G628R
G628R(G->A)
G673X
G85E
G91R
G970D
G970R
G970R
H1054D
H1085P
H1085R
H1375P
H139R
H199R
H199Y
H609R
H939R
I336K
I1005R
I1027T
I1234V
I1269N
I1366N
I148T
I175V
I3336K
I502T
I506S

I506T
I507del
I507del
I601F
I618T
I807M
I980K
IVS14b+5G->A
K710X
K710X
K710X
L102R
L1065P
L1077P
L1077Pb
L1254X
L1324P
L1335P
L138ins
L1480P
L15P
L165S
L206W
L218X
L227R
L320V
L346P
L453S
L467P
L467Pb
L558S
L571S
L732X

039280

L927P
L967S
L997F
M1101K
M1101R
M152V
M1T
M1V
M265R
M470V
M952I
M952T
N1303K
P205S
P574H
P5L
P67L
P750L
P99L
Q1100P
Q1291H
Q1291R
Q1313X
Q1382X
Q1411X
Q1412X
Q220X
Q237E
Q237H
Q290X
Q359K/T360K
Q39X
Q414

Q414X
Q452P
Q493X
Q525X
Q552X
Q685X
Q890X
Q890X
Q98R
Q98X
R1066C
R1066H
R1066M
R1070Q
R1070W
R1102X
R1158X
R1162L
R1162X
R117C
R117G
R117H
R117L
R117P
R1283M
R1283S
R170H
R258G
R31C
R31L
R334L
R334Q
R334W

R347H
R347L
R347P
R352Q
R352W
R516G
R553Q
R553X
R560K
R560S
R560T
R668C
R709X
R74W
R751L
R75Q
R75X
R764X
R785X
R792G
R792X
R851X
R933G
S1118F
S1159F
S1159P
S1196X
S1235R
S1251N
S1255P
S1255X
S13F
S341P

S434X	W1098X
S466X	W1204X
S489X	W1282R
S492F	W1282X
S4X	W361R
S549N	W401X
S549R	W496X
S549R(A->C)	W57G
S549R(T->G)	W57R
S589N	W57X
S737F	W846X
S912L	Y1014C
S912X	Y1032C
S945L	Y1092X
S977F	Y109N
T1036N	Y122X
T1053I	Y161D
T1246I	Y161S
T338I	Y563D
T604I	Y563N
V1153E	Y569C
V1240G	Y569D
V1293G	Y569Db
V201M	Y849X
V232D	Y913C
V456A	Y913X
V456F	
V520F	
V562I	
V754M	
W1089X	
W1098C	
W1098R	

^a Также известна как 2183delAA→G.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в способах лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, описанных в данном документе, указанный пациент обладает мутацией CFTR, выбранной из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G→A, 621+1G→T, 3120+1G→A, 1898+1G→A, 711+1G→T, 2622+1G→A, 405+1G→A, 406-1G→A, 4005+1G→A, 1812-1G→A, 1525-1G→A, 712-1G→T, 1248+1G→A, 1341+1G→A, 3121-1G→A, 4374+1G→T, 3850-1G→A, 2789+5G→A, 3849+10kbC→T, 3272-26A→G, 711+5G→A, 3120G→A, 1811+1.6kbA→G, 711+3A→G, 1898+3A→G, 1717-8G→A, 1342-2A→C, 405+3A→C, 1716G/A, 1811+1G→C, 1898+5G→T, 3850-3T→G, IVS14b+5G→A, 1898+1G→T, 4005+2T→C, 621+3A→G, 1949del84, 3141del9, 3195del6, 3199del6, 3905InsT, 4209TGTT→A, A1006E, A120T, A234D, A349V, A613T, C524R, D192G, D443Y, D513G, D836Y, D924N, D979V, E116K, E403D, E474K, E588V, E60K, E822K, F1016S, F1099L, F191V, F311del, F311L, F508C, F575Y, G1061R, G1249R, G126D, G149R, G194R, G194V, G27R, G314E, G458V, G463V, G480C, G622D, G628R, G628R(G→A), G91R, G970D, H1054D, H1085P, H1085R, H1375P, H139R, H199R, H609R, H939R, I1005R, I1234V, I1269N, I1366N, I175V, I502T, I506S, I506T, I601F, I618T, I807M, I980K, L102R, L1324P, L1335P, L138ins, L1480P, L15P, L165S, L320V, L346P, L453S, L571S, L967S, M1101R, M152V, M1T, M1V, M265R, M952I, M952T, P574H, P5L, P750L, P99L, Q1100P, Q1291H, Q1291R, Q237E, Q237H, Q452P, Q98R, R1066C, R1066H, R117G, R117L, R117P, R1283M, R1283S, R170H, R258G, R31L, R334L,

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

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент имеет по меньшей мере одну комбинированную мутацию, выбранную из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G→A, 621+1G→T, 3120+1G→A, 1898+1G→A, 711+1G→T, 2622+1G→A, 405+1G→A, 406-1G→A, 4005+1G→A, 1812-1G→A, 1525-1G→A, 712-1G→T, 1248+1G→A, 1341+1G→A, 3121-1G→A, 4374+1G→T, 3850-1G→A, 2789+5G→A, 3849+10kbC→T, 3272-26A→G, 711+5G→A, 3120G→A, 1811+1.6kbA→G, 711+3A→G, 1898+3A→G, 1717-8G→A, 1342-2A→C, 405+3A→C, 1716G/A, 1811+1G→C, 1898+5G→T, 3850-3T→G, IVS14b+5G→A, 1898+1G→T, 4005+2T→C и 621+3A→G.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент имеет по меньшей мере одну комбинированную мутацию, выбранную из 1949del84, 3141del9, 3195del6, 3199del6, 3905InsT, 4209TGTT→A, A1006E, A120T, A234D, A349V, A613T, C524R, D192G, D443Y, D513G, D836Y, D924N, D979V, E116K, E403D, E474K, E588V, E60K, E822K, F1016S, F1099L, F191V, F311del, F311L, F508C, F575Y, G1061R, G1249R, G126D, G149R, G194R, G194V, G27R, G314E, G458V, G463V, G480C, G622D, G628R, G628R(G→A), G91R, G970D, H1054D, H1085P, H1085R, H1375P, H139R, H199R, H609R, H939R, I1005R, I1234V, I1269N, I1366N, I175V, I502T, I506S, I506T, I601F, I618T, I807M, I980K, L102R, L1324P, L1335P, L138ins, L1480P, L15P, L165S, L320V, L346P, L453S, L571S, L967S, M1101R, M152V, M1T, M1V, M265R, M952I, M952T, P574H, P5L, P750L, P99L, Q1100P, Q1291H, Q1291R, Q237E, Q237H, Q452P, Q98R, R1066C, R1066H, R117G, R117L, R117P, R1283M, R1283S, R170H, R258G, R31L, R334L, R334Q, R347L, R352W, R516G, R553Q, R751L, R792G, R933G, S1118F, S1159F, S1159P, S13F, S549R(A→C), S549R(T→G), S589N, S737F, S912L, T1036N, T1053I, T1246I, T604I, V1153E, V1240G, V1293G, V201M, V232D, V45A, V456F, V562I, W1098C, W1098R, W1282R, W361R, W57G, W57R, Y1014C, Y1032C, Y109N, Y161D, Y161S, Y563D, Y563N, Y569C и Y913C.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в способах лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, описанных в данном документе, указанный пациент обладает мутацией CFTRG551D. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гомозиготным по мутации G551D. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по мутации G551D. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по мутации G551D, имея мутацию G551D на одном аллеле и любую другую мутацию, вызывающую МВ, на другом аллеле. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по генетической мутации G551D на одном аллеле, а другая мутация на другом аллеле, вызывающая МВ, представляет собой любую из F508del, G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717-1G→A, 621+1G→T, 2789+5G→A, 3849+10kbC→T, R1162X, G85E, 3120+1G→A, ΔI507, 1898+1G→A, 3659delC, R347P, R560T, R334W, A455E, 2184delA или 711+1G→T. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по мутации G551D, а другая мутация CFTR представляет собой F508del. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по мутации G551D, а другая мутация CFTR представляет собой R117H.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, в способах лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, описанных в данном документе, указанный пациент обладает мутацией CFTRF508del. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гомозиготным по мутации F508del. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по мутации F508del, при этом пациент имеет мутацию F508del на одном аллеле и любую мутацию, вызывающую МВ, на другом аллеле. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по F508del, а другая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, вызывающую МВ, включая, но не ограничиваясь этим, G551D, G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717-1G→A, 621+1G→T, 2789+5G→A, 3849+10kbC→T, R1162X, G85E, 3120+1G→A, ΔI507, 1898+1G→A, 3659delC, R347P, R560T, R334W, A455E, 2184delA или 711+1G→T. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по F508del, а другая мутация CFTR представляет собой G551D. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по F508del, а другая мутация CFTR представляет собой R117H.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент имеет по меньшей мере одну комбинированную мутацию, выбранную из D443Y; G576A; R668C, F508C; S1251N, G576A; R668C, G970R; M470V, R74W; D1270N, R74W; V201M и R74W; V201M; D1270N.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в способах лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, описанных в данном документе, указанный пациент

обладает мутацией CFTR, выбранной из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V и G1069R. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент обладает мутацией CFTR, выбранной из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R и S1251N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент обладает мутацией CFTR, выбранной из E193K, F1052V и G1069R. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ обеспечивает увеличение транспорта хлорида по сравнению с исходным транспортом хлорида у указанного пациента.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в способах лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, описанных в данном документе, указанный пациент обладает мутацией CFTR, выбранной из R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N и D1152H.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент обладает мутацией CFTR, выбранной из 1717-1G→A, 621+1G→T, 3120+1G→A, 1898+1G→A, 711+1G→T, 2622+1G→A, 405+1G→A, 406-1G→A, 4005+1G→A, 1812-1G→A, 1525-1G→A, 712-1G→T, 1248+1G→A, 1341+1G→A, 3121-1G→A, 4374+1G→T, 3850-1G→A, 2789+5G→A, 3849+10kbc→T, 3272-26A→G, 711+5G→A, 3120G→A, 1811+1.6kba→G, 711+3A→G, 1898+3A→G, 1717-8G→A, 1342-2A→C, 405+3A→C, 1716G/A, 1811+1G→C, 1898+5G→T, 3850-3T→G, IVS14b+5G→A, 1898+1G→T, 4005+2T→C и 621+3A→G. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет мутацию CFTR, выбранную из 1717-1G→A, 1811+1.6kba→G, 2789+5G→A, 3272-26A→G и 3849+10kbc→T. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент обладает мутацией CFTR, выбранной из 2789+5G→A и 3272-26A→G.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в способах лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, описанных в данном документе, указанный пациент обладает мутацией CFTR, выбранной из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G→A, 621+1G→T, 3120+1G→A, 1898+1G→A, 711+1G→T, 2622+1G→A, 405+1G→A, 406-1G→A, 4005+1G→A, 1812-1G→A, 1525-1G→A, 712-1G→T, 1248+1G→A, 1341+1G→A, 3121-1G→A, 4374+1G→T, 3850-1G→A, 2789+5G→A, 3849+10kbc→T, 3272-26A→G, 711+5G→A, 3120G→A, 1811+1.6kba→G, 711+3A→G, 1898+3A→G, 1717-8G→A, 1342-2A→C, 405+3A→C, 1716G/A, 1811+1G→C, 1898+5G→T, 3850-3T→G, IVS14b+5G→A, 1898+1G→T, 4005+2T→C и 621+3A→G, а также мутациями CFTR, выбранными из F508del, R117H и G551D.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в способах лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза, описанных в данном документе, указанный пациент обладает мутацией CFTR, выбранной из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G→A, 621+1G→T, 3120+1G→A, 1898+1G→A, 711+1G→T, 2622+1G→A, 405+1G→A, 406-1G→A, 4005+1G→A, 1812-1G→A, 1525-1G→A, 712-1G→T, 1248+1G→A, 1341+1G→A, 3121-1G→A, 4374+1G→T, 3850-1G→A, 2789+5G→A, 3849+10kbc→T, 3272-26A→G, 711+5G→A, 3120G→A, 1811+1.6kba→G, 711+3A→G, 1898+3A→G, 1717-8G→A, 1342-2A→C, 405+3A→C, 1716G/A, 1811+1G→C, 1898+5G→T, 3850-3T→G, IVS14b+5G→A, 1898+1G→T, 4005+2T→C и 621+3A→G, и мутацией CFTR, выбранной из F508del, R117H и G551D; а также мутациями CFTR, выбранными из F508del, R117H и G551D.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент обладает мутацией CFTR, выбранной из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V и G1069R, а также мутацией CFTR, выбранной из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент обладает мутацией CFTR, выбранной из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R и S1251N, а также мутацией CFTR, выбранной из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент обладает мутацией CFTR, выбранной из E193K, F1052V и G1069R, а также мутацией CFTR, выбранной из F508del, R117H и G551D.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент обладает мутацией CFTR, выбранной из R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N и D1152H, а также мутацией CFTR, выбранной из F508del, R117H и G551D.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент обладает мутацией CFTR, выбранной из 1717-1G→A, 621+1G→T, 3120+1G→A, 1898+1G→A, 711+1G→T, 2622+1G→A, 405+1G→A, 406-1G→A, 4005+1G→A, 1812-1G→A, 1525-1G→A, 712-1G→T, 1248+1G→A, 1341+1G→A, 3121-1G→A, 4374+1G→T, 3850-1G→A, 2789+5G→A, 3849+10kbc→T, 3272-26A→G, 711+5G→A, 3120G→A, 1811+1.6kba→G, 711+3A→G, 1898+3A→G, 1717-8G→A, 1342-2A→C, 405+3A→C, 1716G/A,

1811+1G→C, 1898+5G→T, 3850-3T→G, IVS14b+5G→A, 1898+1G→T, 4005+2T→C и 621+3A→G, а также мутацией CFTR, выбранной из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент обладает мутацией CFTR, выбранной из 1717-1G→A, 1811+1.6kbA→G, 2789+5G→A, 3272-26A→G и 3849+10kbC→T, а также мутацией CFTR, выбранной из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент обладает мутацией CFTR, выбранной из 2789+5G→A и 3272-26A→G, а также мутацией CFTR, выбранной из F508del, R117H.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным, имеющим мутацию, вызывающую МВ, на одном аллеле и мутацию, вызывающую МВ, на другом аллеле. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по F508del, и другая мутация, вызывающая МВ, представляет собой любую мутацию, вызывающую МВ, включая, но не ограничиваясь этим, F508del на одном аллеле CFTR и мутацию CFTR на втором аллеле CFTR, которая ассоциируется с минимальной функцией CFTR, остаточной функцией CFTR или дефектом активности гейтирования канала CFTR. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения мутацию, вызывающую МВ, выбирают из табл. 5. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения мутацию, вызывающую МВ, выбирают из табл. 6. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения мутацию, вызывающую МВ, выбирают из табл. 7.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным, имеющим мутацию CFTR в одном аллеле CFTR, выбранную из мутаций, перечисленных в таблице на фиг. 7, и мутацию CFTR на другом аллеле CFTR, выбранную из мутаций CFTR, перечисленных в табл. 6.

Таблица 6

Мутации CFTR		
Q39X	R709X	1812-1G→A
W57X	K710X	1898+1G→A
E60X	L732X	2622+1G→A
R75X	R764X	3120+1G→A
E92X	R785X	3120G→A
Q98X	R792X	3850-1G→A
Y122X	E822X	4005+1G→A
L218X	W846X	4374+1G→T
Q220X	R851X	663delT
C276X	Q890X	2183AA→G
Q290X	S912X	CFTRdel12,3
G330X	W1089X	3659delC
W401X	Y1092X	394delTT
Q414X	E1104X	2184insA
S434X	R1158X	3905insT
S466X	R1162X	2184delA
S489X	S1196X	1078delT
Q493X	W1204X	1154insTC
W496X	S1255X	2183delAA→G
Q525X	W1282X	2143delT
G542X	Q1313X	1677delTA
Q552X	621+1G→T	3876delA
R553X	711+1G→T	2307insA
E585X	711+5G→A	4382delA
G673X	712-1G→T	4016insT
	405+1G→A	2347delG
	405+3A→C	3007delG
	406-1G→A	574delA
	621+1G→T	2711delT
	1248+1G→A	3791delC
	1341+1G→A	CFTRdele22-23
	1717-1G→A	457TAT→G
	1811+1.6kbA→G	2043delG
	1811+1G→C	2869insG

3600+2insT	L206W
3737delA	R347H
4040delA	R352Q
541delC	A455E
A46D	D579G
T338I	E831X
R347P	S945L
L927P	S977F
G85E	F1052V
S341P	R1070W
L467P	F1074L
I507del	D1152H
V520F	D1270N
A559T	G178R
R560T	S549N
R560S	S549R
A561E	G551D
Y569D	G551S
L1065P	G1244E
R1066C	S1251N
R1066M	S1255P
L1077P	G1349D
H1085R	
M1101K	
N1303K	
3849+10kbC→T	
3272-26A→G	
711+3A→G	
E56K	
P67L	
R74W	
D110E	
D110H	
R117C	

Таблица 7

Мутации CFTR

Критерии	Мутация				
	С	W	Y	R	E
Мутации	S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
усечением	G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X
%PI>50%	Q39X	G330X	Q552X	W846X	R1162X
и/или SwCl ⁻	W57X	W401X	R553X	Y849X	S1196X
>86 ммоль/л	E60X	Q414X	E585X	R851X	W1204X
нет	R75X	S434X	G673X	Q890X	L1254X
полноразмерн	E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X
ого белка	Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
	Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X
	E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X
	L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X

	Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X
Мутации сплайсингом %PI>50% и/или SwCl ⁻ >86 ммоль/л нет или мало зрелой мРНК	185+1G →T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121- 1G→A
	296+1G →A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500- 2A→G
	405+1G →A	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2i nsT
	405+3A →C	1249-1G→A	1811+1.6kbA (G970R) →G		3850- 1G→A
	406- 1G→A	1341+1G→A	1812-1G→A	3120G→A	4005+1G →A
	621+1G →T	1525-2A→G	1898+1G→A	3120+1G→A	4374+1G →T
	711+1G →T	1525-1G→A	1898+1G→C	3121-2A→G	
	182del T	1119delA	1782delA	2732insA	3876del A
	306ins A	1138insG	1824delA	2869insG	3878del G
	365- 366ins T	1154insTC	2043delG	2896insAG	3905ins T
	394del TT	1161delC	2143delT	2942insT	4016ins T
	442del A	1213delT	2183AA→G ^a	2957delT	4021dup T
Мелкие (≤ 3 нуклеотидов) мутации со сдвигом рамки со вставкой/делец ией (ins/del) %PI>50% и/или SwCl ⁻ >86 ммоль/л искаженный и/или усеченный белок	444del A	1259insA	2184delA	3007delG	4040del A
	457TAT →G	1288insTA	2184insA	3028delA	4279ins A
	541del C	1471delA	2307insA	3171delC	4326del TC
	574del A	1497delGG	2347delG	3659delC	
	663del T	1548delG	2585delT	3737delA	
	935del A	1609del CA	2594delGT	3791delC	

	1078delT	1677delTA	2711delT	3821delT
Немелкие нуклеотидов) мутации со сдвигом рамки со вставкой/делецией (ins/del)	(>3 CFTRdele2,3 CFTRdele22,23 124del23bp 852del22 991del5		1461ins4 1924del7 2055del9→A 2105- 2117del113insAGAA 2721del111	2991del132 3667ins4 4010del4 4209TGTT→AA
%PI>50% и/или SwCl ⁻ >86 ммоль/л искаженный и/или усеченный белок				
Мутации класса II, III, IV, не отвечающие на соединение III, применяемое отдельно или в комбинации с соединением II или соединением IV	A46D ^b G85E R347P L467P ^b I507del 1	V520F A559T ^b R560T R560S A561E	Y569D ^b L1065P R1066C L1077P ^b M1101K	N1303K
%PI> 50% и/или SwCl ⁻ >86 ммоль/л И Не отвечает <i>in vitro</i> на соединение III, применяемое отдельно или в комбинации с соединением II				

Примечание: % PI: процент F508del-CFTR гетерозиготных пациентов в регистре пациентов с CFTR2 с недостаточностью поджелудочной железы;

SwCl⁻: средняя концентрация хлорида в потовой жидкости у F508del-CFTR гетерозиготных пациентов в регистре пациентов CFTR2.

^a Также известна как 2183delAA→G.

^b Неопубликованные данные.

Приведенная табл. 7 включает некоторые типовые мутации CFTR минимальной функции, которые выявляются с помощью анализа генотипирования, одобренного FDA, но не включает исчерпывающий список.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент имеет генотипы F508del/MF (F/MF) (гетерозиготный по F508del и имеет мутацию MF, от которой не ожи-

дают ответа на модуляторы CFTR, такие как соединение III);

генотип F508del/F508del (F/F) (гомозиготный по F508del) и/или

генотипы F508del/гейтирование (F/G) (гетерозиготный по F508del и имеет мутацию гейтирования, о которой известно, что она отвечает на модулятор CFTR (например, отвечает на соединение III).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент с генотипами F508del/MF (F/MF) имеет мутацию MF, которая, как ожидается, не будет отвечать на соединение II, соединение III и на оба соединения: соединение II и соединение III. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент с генотипами F508del/MF (F/MF) имеет любую из мутаций MF, приведенных в табл. 7.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, вызывающую MB, включая мутации с усечением, мутации со сплайсингом, мелкие (≤ 3 нуклеотидов) мутации со сдвигом рамки со вставкой или делецией (ins/del); немелкие (> 3 нуклеотидов) мутации со сдвигом рамки со вставкой или делецией (ins/del) и мутации класса II, III, не отвечающие на соединение III отдельно или в комбинации с соединением II.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой мутацию с усечением. В некоторых конкретных вариантах осуществления данного изобретения указанная мутация с усечением представляет собой мутацию с усечением, приведенную в табл. 7.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой мутацию со сплайсингом. В некоторых конкретных вариантах осуществления данного изобретения указанная мутация со сплайсингом представляет собой мутацию со сплайсингом, приведенную в табл. 7.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой мелкую (≤ 3 нуклеотидов) мутацию со сдвигом рамки со вставкой или делецией (ins/del). В некоторых конкретных вариантах осуществления данного изобретения указанная мелкая (≤ 3 нуклеотидов) мутация со сдвигом рамки со вставкой или делецией (ins/del) представляет собой мелкую (≤ 3 нуклеотидов) мутацию со сдвигом рамки со вставкой или делецией (ins/del), приведенную в табл. 7.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, вызывающую MB, и ожидается, что она будет отвечать и/или отвечает, с учетом данных *in vitro* и/или клинических данных, на любую комбинацию (i) нового соединения, выбранного из тех, которые описаны в данном документе (например, соединения формулы (1) и их фармацевтически приемлемые соли и их дейтерированные производные), и (ii) соединения II, и/или соединения III, и/или соединения IV.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, вызывающую MB, и ожидается, что она будет отвечать и/или отвечает, с учетом данных *in vitro* и/или клинических данных, на тройную комбинацию нового соединения, выбранного из тех, которые описаны в данном документе (например, соединения формулы (1) и их фармацевтически приемлемые соли и их дейтерированные производные), и соединения II, а также соединения III.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой немелкую (> 3 нуклеотидов) мутацию со сдвигом рамки со вставкой или делецией (ins/del). В некоторых конкретных вариантах осуществления данного изобретения указанная немелкая (> 3 нуклеотидов) мутация со сдвигом рамки со вставкой или делецией (ins/del) представляет собой немелкую (> 3 нуклеотидов) мутацию со сдвигом рамки со вставкой или делецией (ins/del), приведенную в табл. 6.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой мутации класса II, III, не отвечающие на соединение III, применяемое отдельно или в комбинации с соединением II. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные мутации класса II, III, не отвечающие на соединение III, применяемое отдельно или в комбинации с соединением II, представляют собой мутации класса II, III, не отвечающие на соединение III, применяемое отдельно или в комбинации с соединением II, приведенные в табл. 7.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой мутацию, приведенную в табл. 7.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, кроме F508del, приведенную в табл. 5-7 и на фиг. 7.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерози-

готным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, приведенную в табл. 5. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, приведенную в табл. 6. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой мутацию, приведенную в табл. 7. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой мутацию, приведенную в табл. 7.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гомозиготным по F508del.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный пациент является гетерозиготным, имеющим мутацию, вызывающую MB, на одном аллеле CFTR, выбранную из мутаций, приведенных в таблице на фиг. 7, а другую мутацию, вызывающую MB, на другом аллеле CFTR выбирают из мутаций CFTR, приведенных в табл. 7.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения композиция, описанная в данном документе, является пригодной для лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациентов, у которых проявляется остаточная активность CFTR в апикальной мембране респираторного и нереспираторного эпителия. Присутствие остаточной активности CFTR на поверхности эпителия может быть легко обнаружено с помощью способов, известных в данной области техники, например стандартных электрофизиологических, биохимических или гистохимических методов. С помощью таких способов идентифицируют активность CFTR, применяя при этом электрофизиологические методы *in vivo* или *ex vivo*, измерение концентрации Cl⁻ в поте или слюне, или биохимические или гистохимические методы *ex vivo* для мониторинга плотности поверхности клеток. С помощью таких способов можно легко обнаружить остаточную активность CFTR у пациентов, которые являются гетерозиготными или гомозиготными по множеству различных мутаций, включая пациентов, гетерозиготных по наиболее распространенной мутации, F508del, а также других мутаций, таких как мутация G551D или мутация R117H. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения композиции, описанные в данном документе, являются пригодными для лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациентов, остаточная активность CFTR у которых может быть от незначительной до полностью отсутствующей. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения композиция, описанная в данном документе, является пригодной для лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациентов, остаточная активность CFTR в апикальной мембране респираторного эпителия у которых может быть от незначительной до полностью отсутствующей.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения композиции, описанные в данном документе, являются пригодными для лечения или снижения тяжести муковисцидоза у пациентов, у которых проявляется остаточная активность CFTR с применением фармакологических способов. Такие способы увеличивают количество CFTR, присутствующего на поверхности клетки, тем самым индуцируя отсутствующую до этого времени активность CFTR у пациента или повышая существующий уровень остаточной активности CFTR у пациента.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения композиции, описанные в данном документе, являются пригодными для лечения или снижения тяжести муковисцидоза у пациентов с определенными генотипами, проявляющими остаточную активность CFTR.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения композиции, описанные в данном документе, являются пригодными для лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациентов с определенными клиническими фенотипами, например с легким или умеренным клиническим фенотипом, который обычно коррелирует с количеством остаточной активности CFTR в апикальной мембране эпителия. Такие фенотипы включают пациентов с недостаточностью поджелудочной железы.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения композиции, описанные в данном документе, являются пригодными для лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения пациентов с диагностированной недостаточностью поджелудочной железы, идиопатическим панкреатитом и врожденным двусторонним отсутствием семявыводящих протоков или заболеванием легких с легкой степенью тяжести, при этом у указанного пациента проявляется остаточная активность CFTR.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения это описание относится к способу повышения или индукции активности анионных каналов *in vitro* или *in vivo*, включающему приведение в контакт канала с композицией, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения анионный канал представляет собой хлоридный канал или бикарбонатный канал. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения анионный канал представляет собой хлоридный канал.

Точное необходимое количество требуемой фармацевтической композиции варьируется от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести заболевания, конкретного используемого агента, способа его введения и т.п. Соединения по данному описанию можно

составлять в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и единообразия доз. Выражение "единичная лекарственная форма" в контексте настоящего документа относится к физически отдельной единице агента, пригодной для пациента, подлежащего лечению. Однако следует понимать, что общая суточная доза соединений и композиций по данному описанию должна быть определена лечащим врачом в рамках здравого медицинского суждения. Конкретный уровень эффективной дозы для любого конкретного пациента или организма зависит от различных факторов, включая расстройство, подлежащее лечению, и степень этого расстройства; активность определенного используемого соединения; конкретную используемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион питания пациента; время введения, способ введения и скорость экскреции определенного используемого соединения; продолжительность лечения; лекарства, используемые в комбинации или вместе с конкретным используемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Термин "пациент" в данном контексте означает животное, такое как млекопитающее и, дополнительно, такое как человек.

В некоторых вариантах реализации данное описание также относится к способам лечения с применением вышеупомянутых соединений с изотопной меткой, которые имеют такую же структуру, как описано в данном документе, за исключением того, что один или более атомов в них заменены на атом или атомы, имеющие атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа данного атома, обычно встречающегося в природе (с изотопной меткой). Примеры изотопов, которые доступны в продаже и пригодны для данного описания, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно.

Соединения с изотопной меткой и их соли можно выгодно использовать для многих целей. Они могут быть пригодны для лекарственных препаратов и/или различных типов анализов, таких как анализ распределения субстрата в ткани. Например, соединения с меткой трития (^3H) и/или углерода-14 (^{14}C) особенно пригодны для различных типов анализов, таких как анализ распределения субстрата в ткани, благодаря относительной простоте получения и превосходной пригодности к обнаружению. Например, соединения с дейтериевой (^2H) меткой терапевтически пригодны и имеют потенциальное терапевтическое преимущество по сравнению с соединениями без метки ^2H . В целом, соединения с дейтериевой (^2H) меткой и их соли могут иметь более высокую метаболическую стабильность, по сравнению с соединениями без изотопной метки, вследствие кинетического изотопного эффекта, описанного ниже. Более высокая метаболическая стабильность напрямую транслируется в увеличенный период полувыведения *in vivo* или сниженные дозы, что может быть желательным. Соединения с изотопной меткой и их соли обычно можно получать посредством осуществления приемов, описанных на схемах синтеза и в соответствующем описании, в разделе "Примеры" и в препаративном разделе данного описания, с заменой реагента без изотопной метки на общедоступный реагент с изотопной меткой.

В некоторых вариантах реализации соединения и соли с изотопной меткой представляют собой соединения и соли с дейтериевой (^2H) меткой. В некоторых конкретных вариантах реализации соединения и соли с изотопной меткой имеют дейтериевую (^2H) метку, и в них один или более атомов водорода заменены на дейтерий. В химических структурах дейтерий обозначен как " ^2H " или "D".

Соединения и соли с дейтериевой (^2H) меткой могут изменять окислительный метаболизм соединения вследствие первичного кинетического изотопного эффекта. Первичный кинетический изотопный эффект представляет собой изменение скорости химической реакции, обусловленное обменом изотопных ядер, что, в свою очередь, вызвано изменением энергии основного состояния, необходимой для образования ковалентной связи после указанного изотопного обмена. Обмен на более тяжелый изотоп обычно приводит к снижению энергии основного состояния для химической связи и, следовательно, обуславливает сокращение лимитирующего разрыва связи. Если разрыв связи происходит в седловой точке или вблизи седловой точки вдоль координаты реакции образования нескольких продуктов, то соотношение состава продуктов может быть существенно изменено. Пояснение: если дейтерий связан с атомом углерода в незаменимом положении, то типичная разность скоростей $k_M/k_D=2-7$. Дополнительное описание представлено в публикациях S.L. Harbeson and R.D. Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417; и T.G. Gant "Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug", J. Med. Chem. 2014, 57, 3595-3 611, соответствующие части которых независимо включены в данный документ посредством ссылки.

Концентрацию изотопа(ов) (например, дейтерия), внедренного в соединения и соли с изотопной меткой по данному описанию, можно определить с помощью коэффициента изотопного обогащения. Термин "коэффициент изотопного обогащения" в данном контексте означает отношение между распространенностью изотопа и природной распространенностью конкретного изотопа. В некоторых вариантах реализации, если заместитель в соединении по данному описанию имеет дейтериевую метку, то указанное соединение имеет коэффициент изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия по меньшей мере 3500 (52,5% внедрения дейтерия у каждого обозначенного атома дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% внедрения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% внедрения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% внедрения дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% внедрения дейтерия),

по меньшей мере 6000 (90% внедрения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% внедрения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% внедрения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% внедрения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% внедрения дейтерия).

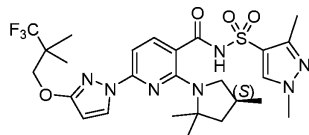
При обнаружении и разработке терапевтических агентов специалисты в данной области техники стремятся оптимизировать фармакокинетические параметры при сохранении требуемых свойств *in vitro*. Может быть целесообразно предположить, что многие соединения с неудовлетворительными фармакокинетическими профилями подвержены окислительному метаболизму.

Специалистам в данной области техники понятно, что дейтерирование одного или более метаболически лабильных положений соединения или активного метаболита может обеспечивать улучшение одного или более лучших фармакокинетических свойств лекарственного соединения (DMPK) при сохранении биологической активности по сравнению с соответствующими водородными аналогами. Лучшее свойство или свойства DMPK могут влиять на требования в отношении воздействия, периода полувыведения, клиренса, метаболизма и/или даже рациона для оптимального усвоения лекарственного продукта. Дейтерирование также может изменять метаболизм в других, недейтерированных положениях дейтерированного соединения.

В некоторых вариантах реализации данное описание включает дейтерированные производные новых соединений, описанных в данном документе, и их фармацевтически приемлемых солей. Неограничивающие примеры дейтерированных соединений представлены на фиг. 1.

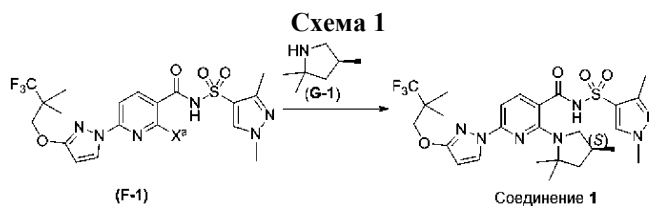
Иллюстративные варианты реализации данного описания включают новые соединения, описанные в данном документе, их фармацевтически приемлемые соли и дейтерированные производные любых из вышеупомянутых соединений, их можно получать пригодными способами, известными в данной области техники. Например, их можно получать в соответствии со способами, описанными в WO 2016/057572, и иллюстративными способами синтеза, описанными ниже в разделе "Примеры". Например, дейтерированные производные новых соединений можно получать с использованием промежуточных соединений и/или реагентов, в которых один или более атомов водорода заменены на дейтерий. См., например, публикацию T.G. Gant "Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug", J. Med. Chem. 2014, 57, 3595-3611, соответствующие части которой включены в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации в данном документе описан способ получения соединения, имеющего формулу (соединения 1):



его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного производного любого из вышеупомянутых соединений.

Предложенный способ включает приведение во взаимодействие соединения формулы (F-1) или его соли с соединением формулы (G-1) или его солью, где X^a представляет собой F или Cl, как показано на схеме 1.



Можно использовать любые пригодные условия, такие как условия для нуклеофильной реакции амина, известные в данной области техники. В некоторых вариантах реализации реакцию, представленную на схеме 1, проводят в присутствии основания, такого как карбонат металла (например, Na_2CO_3 или K_2CO_3).

В некоторых вариантах реализации используют соль соединения формулы (G-1). В некоторых вариантах реализации используют HCl соль соединения формулы (G-1).

Соединение формулы (F-1) или его соль и соединение формулы (G-1) или его соль можно получать любым пригодным способом, известным в данной области техники, например, описанным в WO 2016/057572, и способом, описанным в иллюстративных синтезах, приведенных ниже в разделе "Примеры".

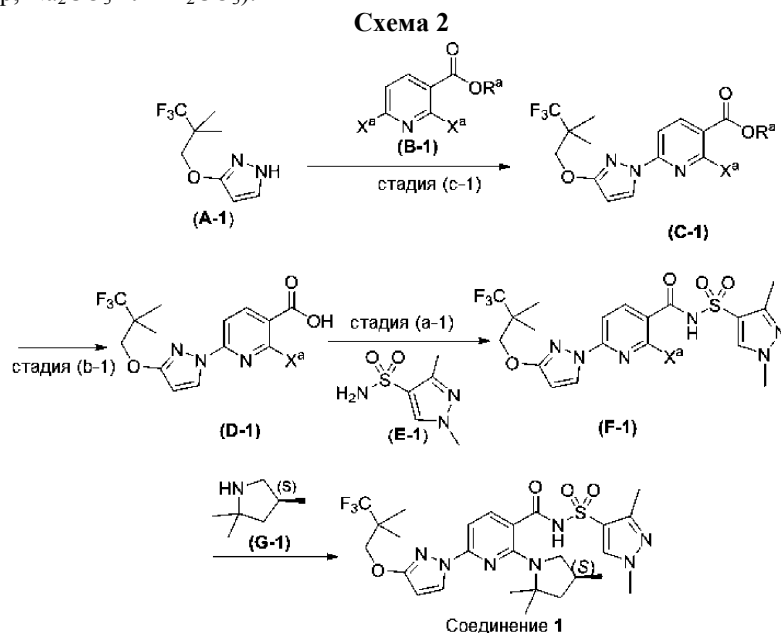
В некоторых вариантах реализации, как показано на схеме 2, соединение формулы (F-1), или его соль, или дейтерированное производное любого из вышеупомянутых соединений получают способом, включающим приведение во взаимодействие соединения формулы (D-1) или его соли с соединением формулы (E-1) или его солью. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (D-1), или их соли, или их дейтерированные производные получают способом, который включает приведение во взаимодействие соединения формулы (A-1) или его соли с соединением формулы (B-1) или его солью с по-

лучением соединения формулы (C-1) или его соли и гидролиз $-C(O)OR^a$ в соединении формулы (C-1) или его соли с получением соединения формулы (D-1) или его соли. На стадиях (a-1), (b-1) и (c-1) схемы 2, приведенной ниже, можно использовать любые пригодные условия, известные в данной области техники, такие как условия для реакции связывания между карбоновой кислотой и сульфонамидом или условия для ацилирования сульфонамида на стадии (a-1), условия для гидролиза сложного эфира на стадии (b-1) и условия нуклеофильной реакции амина на стадии (c-1).

В некоторых вариантах реализации стадию (a-1) приведенной ниже схемы 2 осуществляют в присутствии основания. В некоторых вариантах реализации стадию (a-1) приведенной ниже схемы 2 осуществляют в присутствии ненуклеофильного основания. В некоторых вариантах реализации на стадии (a-1) реакция соединения формулы (D-1) или его соли с соединением формулы (E-1) или его солью включает приведение во взаимодействие соединения формулы (D-1) или его соли со связывающим реагентом, таким как карбонилдиимидазол (CDI), а затем с соединением формулы (E-1) или его солью в присутствии основания, такого как ненуклеофильное основание. В некоторых вариантах реализации (i) соединение формулы (D-1) или его соль подвергают взаимодействию с CDI до реакции с соединением формулы (E-1) или его солью, а затем (ii) продукт реакции стадии (i) подвергают взаимодействию с соединением формулы (E-1) или его солью в присутствии основания, такого как DBU (1,8-дизабицикло(5.4.0)ундец-7-ен).

В некоторых вариантах реализации стадию (b-1) приведенной ниже схемы 2 осуществляют в присутствии основания. В некоторых вариантах реализации стадию (b-1) проводят в присутствии водного основания, такого как водный гидроксид. В некоторых вариантах реализации стадию (b-1) осуществляют в присутствии водного гидроксида металла, такого как водный NaOH. В некоторых вариантах реализации стадию (b-1) схемы 2, представленной ниже, осуществляют в присутствии кислоты. В некоторых вариантах реализации стадию (b-1) осуществляют в присутствии водной кислоты, такой как водная HCl.

В некоторых вариантах реализации стадию (c-1) приведенной ниже схемы 2 осуществляют в присутствии основания. В некоторых вариантах реализации стадию (c-1) проводят в присутствии карбоната металла (например, Na_2CO_3 или K_2CO_3).



На схеме 2 R^a выбран из C_1 - C_4 -алкильных групп и каждый X^a независимо представляет собой F или Cl.

В некоторых вариантах реализации способы получения соединения формул (I) и (II), где X представляет собой NH или $N(C_1-C_4\text{-алкил})$, или его фармацевтически приемлемой соли, или дейтерированного производного любого из вышеупомянутых соединений, включает приведение во взаимодействие соединения формулы (L) или его соли с NR^*_3 , где R^* представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил, как показано на схемах 3 и 4.

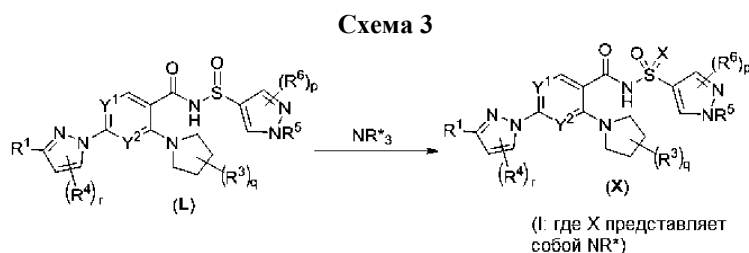
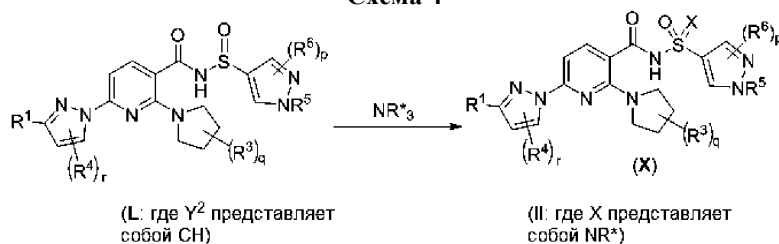


Схема 4



Для реакции сульфоксаминирования можно использовать любые пригодные условия, известные в данной области техники, например условия для электрофильного присоединения с применением аминов. В некоторых вариантах реализации реакцию сульфоксаминирования проводят в присутствии хлорирующего или окислительного агента, такого как N-хлорсукцинимид (NCS).

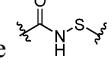
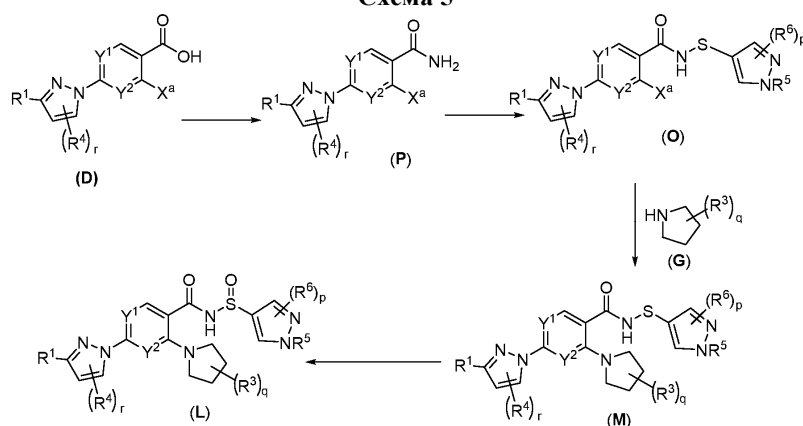
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (L) или его соль получают способом, включающим окисление серного звена в группе  соединения формулы (M) или его соли, как показано на схеме 5.

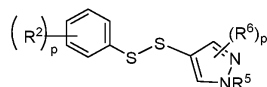
Схема 5



Для реакции окисления можно использовать любые пригодные условия, известные в данной области техники. В некоторых вариантах реализации окисление проводят в присутствии пероксикарбоновой кислоты, такой как мета-хлорпероксибензойная кислота (m-CPBA).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (M) или его соль получают способом, включающим приведение во взаимодействие соединения формулы (O) с соединением формулы (G) или его солью. Можно использовать любые пригодные условия, известные в данной области техники.

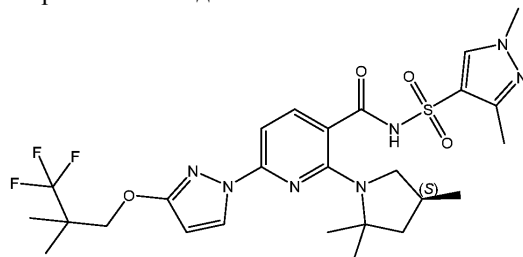
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (O) или его соль получают способом, включающим приведение во взаимодействие соединения формулы (P) или его соли с фенилдисульфидом формулы (Q)



В некоторых вариантах реализации соединения формулы (P) или его соль получают амидированием группы -C(O)OH в соединении формулы (D) или его соли. Можно использовать любые пригодные условия, известные в данной области техники.

Дополнительные варианты реализации изобретения включают:

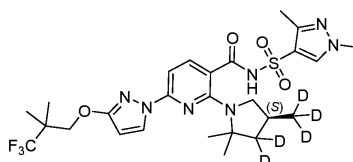
1. Соединение, выбранное из соединения 1:



(Соединение 1)

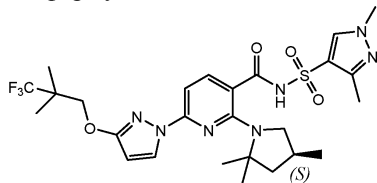
его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей.

2. Соединение следующей формулы:



его фармацевтически приемлемая соль.

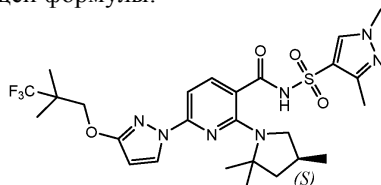
3. Соединение следующей формулы:



(Соединение 1) .

4. Фармацевтическая композиция, содержащая:

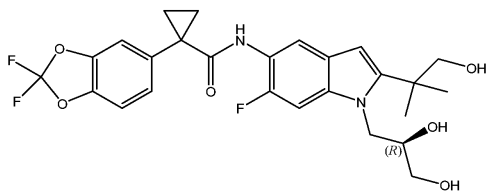
(a) соединение следующей формулы:



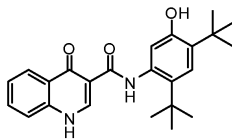
(Соединение 1) ;

(b) фармацевтически приемлемый носитель.

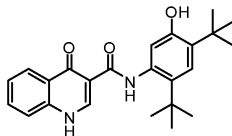
5. Фармацевтическая композиция по варианту реализации 4, дополнительно содержащая соединение II:



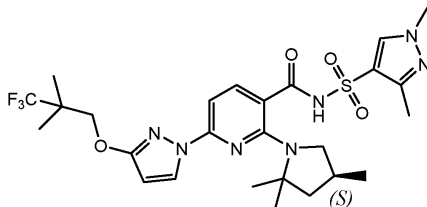
6. Фармацевтическая композиция по варианту реализации 4, дополнительно содержащая соединение III:



7. Фармацевтическая композиция по варианту реализации 5, дополнительно содержащая соединение III:



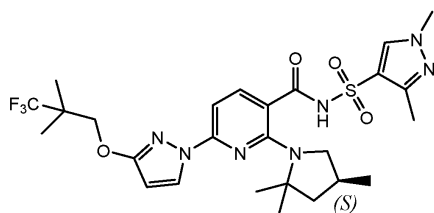
8. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения следующей формулы:



(Соединение 1) .

9. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей:

(a) соединение следующей формулы:



(Соединение 1);

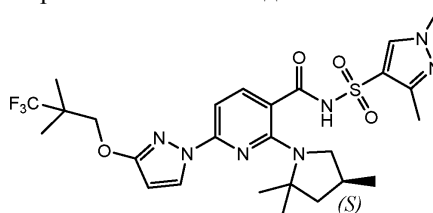
(b) фармацевтически приемлемый носитель.

10. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по варианту реализации 5.

11. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по варианту реализации 6.

12. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по варианту реализации 7.

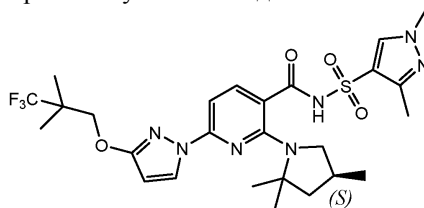
13. Фармацевтически приемлемая соль соединения 1:



(Соединение 1).

14. Фармацевтическая композиция, содержащая:

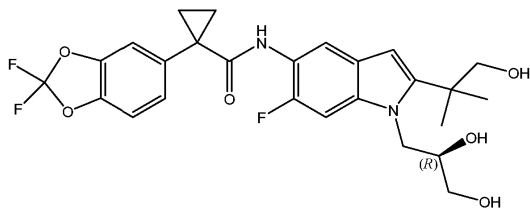
(a) фармацевтически приемлемую соль соединения 1:



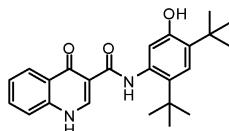
(Соединение 1);

(b) фармацевтически приемлемый носитель.

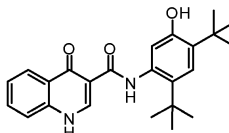
15. Фармацевтическая композиция по варианту реализации 14, дополнительно содержащая соединение II:



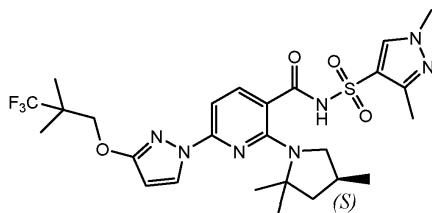
16. Фармацевтическая композиция по варианту реализации 14, дополнительно содержащая соединение III:



17. Фармацевтическая композиция по варианту реализации 15, дополнительно содержащая соединение III:



18. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтически приемлемой соли соединения 1:



(Соединение 1).

19. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по варианту реализации 15.

20. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по варианту реализации 16.

21. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по варианту реализации 17.

Общие экспериментальные способы

Ниже представлены определения некоторых сокращений, использованных в следующих примерах.

Вос-ангидрид (Вос)₂O: ди-трет-бутилдикарбонат,

CDI: карбонилдиимидазол,

DAVCO: 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан,

DBU: 1,8-диазабисцикло(5.4.0)ундец-7-ен,

ДХМ: дихлорметан,

DIAD: диизопропилазодикарбоксилат,

DIEA: (DIPEA; N,N-диизопропилэтиламин),

DMA: N,N-диметилацетамид,

ДМФА: N,N-диметилформамид,

ДМСО: диметилсульфоксид,

Et₂O: диэтиловый эфир,

EtOH: этанол,

НАТУ: 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний-3-оксида гексафтор-фосфат,

IPA: изопропанол,

MeOH: метанол,

NMP: N-метил-2-пирролидон,

МТБЭ: метил-трет-бутиловый эфир,

TBS-Cl: трет-бутилдиметилсилилхлорид,

ТФК: трифторуксусная кислота,

ТГФ: тетрагидрофуран,

p-TsOH: p-толуолсульфоновая кислота,

комплекс TPPO-DIAD: комплекс трифенилфосфиноксида с диизопропилазодикарбоксилатом.

Реагенты и исходные материалы приобретали у промышленных поставщиков, если не указано иное, и использовали без очистки. Протонные и углеродные ЯМР спектры записывали на Фурье-ЯМР спектрометре Bruker Biospin DRX 400 МГц, работающем при резонансной частоте ¹H и ¹³C 400 и 100 МГц соответственно или на ЯМР спектрометре 300 МГц. Одномерные протонные и углеродные спектры записывали с использованием датчика широкополосного наблюдения (BBFO) при вращении образца с частотой 20 Гц при цифровом разрешении 0,1834 и 0,9083 Гц/Pt соответственно. Все протонные и углеродные спектры записывали при регулируемой температуре 30°C, используя стандартные, опубликованные ранее последовательности импульсов и обычные технологические параметры. Конечную чистоту соединений определяли обращенно-фазовой СВЭЖХ на колонке Acquity UPLC BEH C₁₈ (50×2,1 мм, частицы 1,7 мкм) производства компании Waters (номер изделия: 186002350), используя двойное хроматографирование с градиентом 1-99% подвижной фазы В за 3,0 мин. Подвижная фаза А = H₂O (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В = CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Скорость потока = 1,2 мл/мин., объем введенной пробы = 1,5 мкл, и температура колонки = 60°C. Конечную чистоту рассчитывали по усредненной площади под кривой (AUC) двух УФ-линий (220, 254 нм). Масс-спектры низкого разрешения записывали в формате частиц [M+H]⁺, полученных с помощью одного квадрупольного масс-спектрометра, оснащенного источником электрораспылительной ионизации (ИЭР), обеспечивающим возможность получения точности определения массы 0,1 Да и минимальное разрешение 1000 (для разрешения нет единиц измерения) во всем диапазоне обнаружения. Оптическую чистоту метил-(2S)-2,4-диметил-4-нитропентаноата определяли с помощью анализа хиральной газовой хроматографии (ГХ) на приборе Agilent 7890A/MSD 5975C, используя колонку Restek Rt-βDEXcst (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм df), со скоростью потока 2,0 мл/мин. (газ-носитель H₂), при температуре ввода пробы 220°C и температуре печи 120°C, в течение 15 мин.

Порошковая рентгеновская дифракция.

Измерения порошковой рентгеновской дифракции проводили на дифрактометре X'Pert Pro производства компании PANalytical при комнатной температуре с использованием медного излучения (1,54060 Å). Система коллимации падающего пучка состояла из изменяемой щели расходимости для обеспечения постоянной длины облучения образца и стороны дифрагированного луча; использовали быстроедействующий линейный твердотельный детектор с активной длиной 2,12° 2 тета, измеренной в режиме сканирования. Порошкообразный образец уплотняли на зазубренном участке кремниевого держателя образцов с нулевым фоном и осуществляли вращение для улучшения статистики. Симметричное сканирование измеряли при 4-40° 2 тета с шагом 0,017° и временем шага сканирования 15,5 с.

На фиг. 2 представлен ПРД спектр формы А соединения 1. Расшифрована структура монокристалла формы А. Кристаллическая структура подтверждает абсолютную конфигурацию молекулы, и расчетные диаграммы ПРД демонстрируют хорошее согласование с экспериментальными диаграммами. Форма А соединения 1 образует орторомбическую элементарную ячейку $P2_12_12_1$, $a=15,74$, $b=22,86$, $c=26,59$ (ангстрем), $\alpha=\beta=\gamma=90$, $Z=12$, $V=9575$, параметр Флэка = 0,08. Специалистам в данной области техники понятно, что могут быть отклонения от указанных кристаллических параметров, в зависимости, например, от температуры, давления или вариаций между приборами.

На фиг. 3 представлена экспериментальная диаграмма ПРД формы А соединения 1 (сверху) по сравнению с расчетной ПРД (снизу), которую рассчитали по данным монокристалла.

На фиг. 4 представлено наложение экспериментальной и расчетной диаграмм ПРД формы А соединения 1 с фиг. 3.

На фиг. 5 представлен спектр ПРД аморфного соединения 1, полученного из высушенной распылением дисперсии (SDD) 50 мас.% соединения 1 в HPMCAS-HG.

Модулированная дифференциальная сканирующая калориметрия (МДСК).

МДСК использовали для определения температуры стеклования аморфного вещества. МДСК проводили на дифференциальном сканирующем калориметре TA Discovery DSC (TA Instruments, Нью-Касл, штат Делавэр). Прибор калибровали, используя индий. Образцы массой приблизительно 1-3 мг взвешивали в герметичных тиглях, которые закрывали крышками с одним отверстием. Образец для МДСК сканировали от -20 до 200°C со скоростью нагревания 2°C/мин $\pm$ 1°C модулирования за 1 мин. Данные записывали и анализировали с помощью программного обеспечения компании TA Instruments Trios (TA Instruments, Нью-Касл, штат Делавэр).

На фиг. 6 представлен спектр МДСК высушенной распылением дисперсии (SDD) 50 мас.% соединения 1 в HPMCAS-HG и показано, что SDD имеет срединную температуру при около 106°C.

Анализ монокристалла.

Данные рентгеновской дифракции записывали при 100 К или 298 К на дифрактометре Bruker, оснащенным источником излучения Mo K_α ($\lambda=0,71073$ Å) или источником излучения Cu K_α ($\lambda=1,5478$ Å) и детектором CCD. Структуру расшифровывали и уточняли с помощью программы SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008), A64, 112-122).

Термогравиметрический анализ (ТГА).

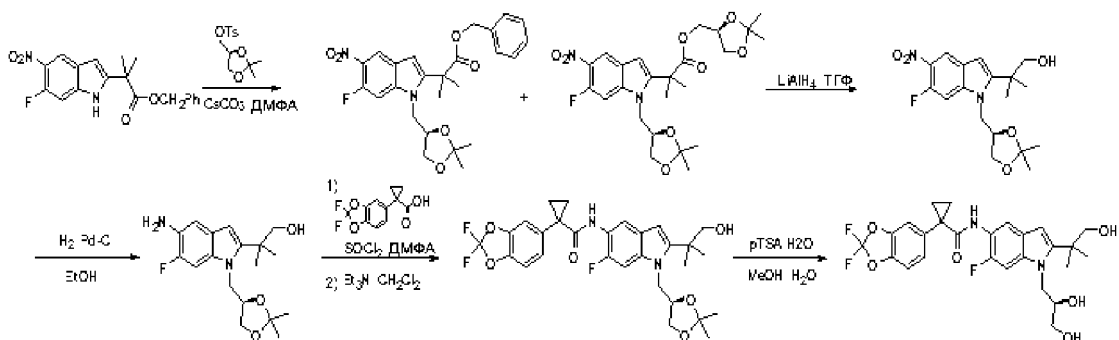
ТГА использовали для изучения присутствия остаточных растворителей и описываемых образцов и для определения температуры, при которой происходит разложение образца. Данные ТГФ записывали на термогравиметрическом анализаторе TA Discovery или эквивалентном приборе. Образец массой около 1-5 мг сканировали от 25 до 350°C при скорости нагревания 10°C/мин. Данные собирали и анализировали с помощью программного обеспечения Trios (TA Instruments, Нью-Касл, штат Делавэр) или собирали с помощью программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали с помощью программного обеспечения Universal Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, штат Делавэр).

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК).

Данные ДСК записывали на приборе TA Instruments Q2000 или на эквивалентном приборе. Образец массой от 1 до 10 мг взвешивали в алюминиевом тигле. Тигель помещали на место образца в ячейке калориметра. Пустой тигель устанавливали в эталонное положение. Закрывали ячейку калориметра и пропускали через ячейку поток азота. Программу нагревания устанавливали на нагрев образца со скоростью нагревания 10°C/мин до температуры 200-350°C. После завершения цикла данные анализировали с помощью программы для анализа ДСК в системном программном обеспечении. Наблюдаемые эндо- и экзотермы интегрировали между точками исходной температуры, которые были выше и ниже температурного диапазона, в котором наблюдали эндотерму. Записанные данные представляли собой температуру начала разложения, пиковую температуру и энтальпию.

Синтетические примеры

Синтез соединения II. (R)-1-(2,2-Дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид



Стадия 1. (R)-Бензил-2-(1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропаноат и ((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-2-(1-(((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропаноат.

Карбонат цезия (8,23 г, 25,3 ммоль) добавляли к смеси бензил-2-(6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропаноата (3,0 г, 8,4 ммоль) и (S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-4-метилбензол-сульфоната (7,23 г, 25,3 ммоль) в ДМФА (N,N-диметилформамид) (17 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 46 ч в атмосфере азота. Затем смесь разделяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт, вязкое коричневое маслянистое вещество, которое содержало оба продукта, указанных выше, напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(R)-Бензил-2-(1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропаноат, ИЭР-МС m/z рассчитано 470,2, найдено 471,5 (M+1)⁺. Время удерживания 2,20 мин.

((S)-2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-2-(1-(((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропаноат, ИЭР-МС m/z рассчитано 494,5, найдено 495,7 (M+1)⁺. Время удерживания 2,01 мин.

Стадия 2. (R)-2-(1-((2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол.

Неочищенную реакционную смесь, полученную на стадии (A), растворяли в ТГФ (тетрагидрофуран) (42 мл) и охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли LiAlH₄ (16,8 мл 1 М раствора, 16,8 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали еще 5 мин. Реакцию гасили добавлением воды (1 мл), 15% раствора NaOH (1 мл) и затем воды (3 мл). Смесь фильтровали через целит и промывали твердое вещество ТГФ и этилацетатом. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией (30-60% этилацетат - гексаны) с получением (R)-2-(1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ола в виде коричневого маслянистого вещества (2,68 г, 87% за 2 стадии).

ИЭР-МС m/z рассчитано 366,4, найдено 367,3 (M+1)⁺. Время удерживания 1,68 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,34 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=13,4 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,94 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,64-4,60 (м, 1H), 4,52-4,42 (м, 2H), 4,16-4,14 (м, 1H), 3,76-3,74 (м, 1H), 3,63-3,53 (м, 2H), 1,42 (с, 3H), 1,38-1,36 (м, 6H) и 1,19 (с, 3H) м.д. (ДМСО представляет собой диметилсульфоксид).

Стадия 3. (R)-2-(5-Амино-1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол.

(R)-2-(1-((2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-5-нитро-1H-индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ол (2,5 г, 6,82 ммоль) растворяли в этаноле (70 мл) и продували реакционную смесь N₂. Затем добавляли Pd-C (250 мг, 5 мас.%). Реакционную смесь снова продували азотом и затем перемешивали в атмосфере H₂ (атм.). Через 2,5 ч, по данным ЖХМС, наблюдали лишь частичное превращение в продукт. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Остаток повторно обрабатывали в условиях, описанных выше. Через 2 ч ЖХМС показала полное превращение в продукт. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением продукта (1,82 г, 79%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 336,2, найдено 337,5 (M+1)⁺. Время удерживания 0,86 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,17 (д, J=12,6 Гц, 1H), 6,76 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,79-4,76 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,37-4,31 (м, 3H), 4,06 (дд, J=6,1, 8,3 Гц, 1H), 3,70-3,67 (м, 1H), 3,55-3,52 (м, 2H), 1,41 (с, 3H), 1,32 (с, 6H) и 1,21 (с, 3H) м.д.

Стадия 4. (R)-1-(2,2-Дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид.

ДМФА (3 капли) добавляли к перемешиваемой смеси 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (1,87 г, 7,7 ммоль) и тионилхлорида (1,30 мл, 17,9 ммоль). Через 1 ч образовался прозрачный раствор. Раствор концентрировали под вакуумом и затем добавляли толуол (3 мл) и снова концентрировали смесь. Стадию с толуолом повторяли еще раз и помещали остаток под высокий вакуум на 10 мин. Затем растворяли хлорангидрид кислоты в дихлорметане (10 мл) и добавляли

к смеси (R)-2-(5-амино-1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-1H-индол-2-ил)-2-метилпропан-1-ола (1,8 г, 5,4 ммоль) и триэтиламина (2,24 мл, 16,1 ммоль) в дихлорметане (45 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали 1н. раствором HCl, насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением продукта (3 г, 100%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 560,6, найдено 561,7 (M+1)⁺. Время удерживания 2,05 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,42-7,40 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 3H), 6,24 (с, 1H), 4,51-4,48 (м, 1H), 4,39-4,34 (м, 2H), 4,08 (дд, J=6,0, 8,3 Гц, 1H), 3,69 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,58-3,51 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H), 1,39 (с, 3H), 1,34-1,33 (м, 6H), 1,18 (с, 3H) и 1,14-1,12 (м, 2H) м.д.

Стадия 5. (R)-1-(2,2-Дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид.

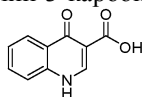
(R)-1-(2,2-Дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид (3,0 г, 5,4 ммоль) растворяли в метаноле (52 мл). Добавляли воду (5,2 мл), затем p-TsOH·H₂O (гидрат п-толуолсульфоновой кислоты) (204 мг, 1,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 45 мин. Раствор концентрировали и затем разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO₃. Этилацетатный слой сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (50-100% этилацетат-гексаны) с получением продукта. (1,3 г, 47%, э.и. >98% по СЖХ).

ИЭР-МС m/z рассчитано 520,5, найдено 521,7 (M+1)⁺. Время удерживания 1,69 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,33-7,30 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 5,01 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,90 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,75 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=2,6, 15,1 Гц, 1H), 4,10 (дд, J=8,7, 15,1 Гц, 1H), 3,90 (с, 1H), 3,65-3,54 (м, 2H), 3,48-3,33 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H), 1,35 (с, 3H), 1,32 (с, 3H) и 1,14-1,11 (м, 2H) м.д.

Синтез соединения III. N-(2,4-Ди-трет-бутил-5-гидроксифенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид.

Часть А. Синтез 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты



Стадия 1. Диэтиловый эфир 2-фениламинометиленмалоновой кислоты.

Смесь анилина (25,6 г, 0,275 моль) и диэтил-2-(этоксиметил)малоната (62,4 г, 0,288 моль) нагревали при 140-150°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и сушили при пониженном давлении с получением 2-диэтилового эфира фениламинометиленмалоновой кислоты в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,00 (д, 1H), 8,54 (д, J=13,6 Гц, 1H), 7,36-7,39 (м, 2H), 7,13-7,17 (м, 3H), 4,17-4,33 (м, 4H), 1,18-1,40 (м, 6H).

Стадия 2. Этиловый эфир 4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты.

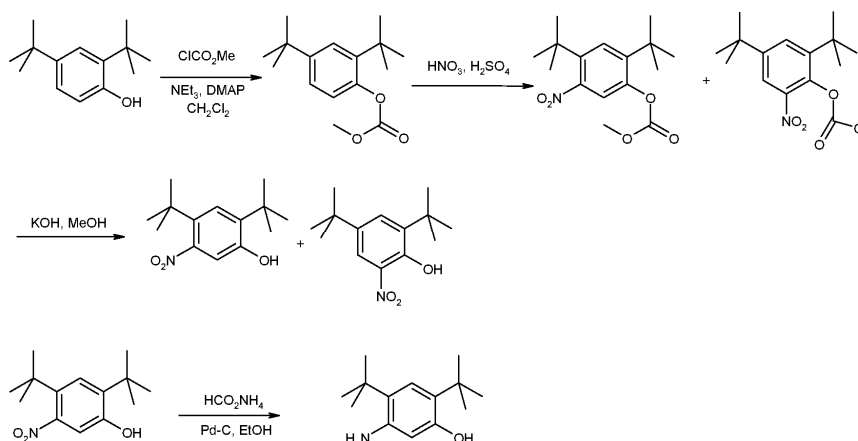
В трехгорлую колбу объемом 1 л, оснащенную механической мешалкой, загружали диэтиловый эфир 2-фениламинометиленмалоновой кислоты (26,3 г, 0,100 моль), полифосфорную кислоту (270 г) и фосфорилхлорид (750 г). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Остаток обрабатывали водным раствором Na₂CO₃, фильтровали, промывали водой и сушили. Этиловый эфир 4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты получали в виде бледно-коричневого твердого вещества (15,2 г, 70%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. 4-Оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота.

Этиловый эфир 4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (15 г, 69 ммоль) суспендировали в растворе гидроксида натрия (2н., 150 мл) и перемешивали в течение 2 ч при кипячении с обратным холодильником. После охлаждения смесь фильтровали и подкисляли фильтрат до pH 4 с помощью 2н. HCl. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили под вакуумом с получением 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты в виде бледно-белого твердого вещества (10,5 г, 92%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 15,34 (с, 1H), 13,42 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,81 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (м, 1H).

Часть В. Синтез N-(2,4-ди-трет-бутил-5-гидроксифенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид



Стадия 1. Метилловый эфир 2,4-ди-трет-бутилфенилового эфира угольной кислоты.

По каплям добавляли метилхлорформиат (58 мл, 750 ммоль) к раствору 2,4-ди-трет-бутилфенола (103,2 г, 500 ммоль), Et₃N (139 мл, 1000 ммоль) и DMAP (3,05 г, 25 ммоль) в дихлорметане (400 мл), охлажденному на ледяной бане до 0°C. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, перемешивая в течение ночи, затем фильтровали через силикагель (около 1 л), используя 10% этилацетата в гексанах (~4 л) в качестве элюента. Объединенные фильтраты концентрировали с получением метилового эфира 2,4-ди-трет-бутилфенилового эфира угольной кислоты в виде желтого маслянистого вещества (132 г, колич.).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,35 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 1,30 (с, 9H), 1,29 (с, 9H).

Стадия 2. Метилловый эфир 2,4-ди-трет-бутил-5-нитрофенилового эфира угольной кислоты и метилловый эфир 2,4-ди-трет-бутил-6-нитрофенилового эфира угольной кислоты.

К перемешиваемой смеси метилового эфира 2,4-ди-трет-бутилфенилового эфира угольной кислоты (4,76 г, 180 ммоль) в концентрированной серной кислоте (2 мл), охлажденной на ледяной бане, добавляли охлажденную смесь серной кислоты (2 мл) и азотной кислоты (2 мл). Добавление проводили медленно, чтобы температура реакции не превышала 50°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться на 2 ч, нагревая до комнатной температуры. Затем реакционную смесь добавляли в ледяную воду и экстрагировали в диэтиловый эфир. Эфирный слой сушили (MgSO₄), концентрировали и очищали колоночной хроматографией (0-10% этилацетат-гексаны) с получением смеси метилового эфира 2,4-ди-трет-бутил-5-нитрофенилового эфира угольной кислоты и метилового эфира 2,4-ди-трет-бутил-6-нитрофенилового эфира угольной кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества (4,28 г), которое напрямую использовали на следующей стадии.

Стадия 3. 2,4-Ди-трет-бутил-5-нитрофенол и 2,4-ди-трет-бутил-6-нитрофенол.

Смесь метилового эфира 2,4-ди-трет-бутил-5-нитрофенилового эфира угольной кислоты и метилового эфира 2,4-ди-трет-бутил-6-нитрофенилового эфира угольной кислоты (4,2 г, 14,0 ммоль) растворяли в MeOH (65 мл), затем добавляли KOH (2,0 г, 36 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь подкисляли (pH 2-3), добавляя концентрированную HCl, и разделяли между водой и диэтиловым эфиром. Эфирный слой сушили (MgSO₄), концентрировали и очищали колоночной хроматографией (0-5% этилацетат-гексаны) с получением 2,4-ди-трет-бутил-5-нитрофенола (1,31 г, 29% за 2 стадии) и 2,4-ди-трет-бутил-6-нитрофенола.

2,4-Ди-трет-бутил-5-нитрофенол: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,14 (с, 1H, OH), 7,34 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 1,36 (с, 9H), 1,30 (с, 9H).

2,4-Ди-трет-бутил-6-нитрофенол: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,48 (с, 1H), 7,98 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,34 (с, 9H).

Стадия 4. 5-Амино-2,4-ди-трет-бутилфенол.

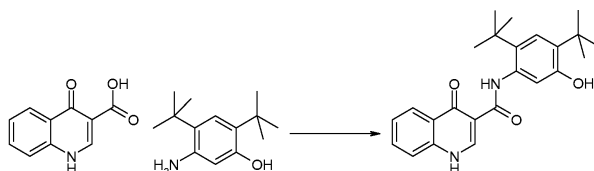
К кипящему с обратным холодильником раствору 2,4-ди-трет-бутил-5-нитрофенола (1,86 г, 7,40 ммоль) и формиата аммония (1,86 г) в этаноле (75 мл) добавляли Pd-5 мас.% на активированном угле (900 мг). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Целит промывали метанолом и концентрировали объединенные фильтраты с получением 5-амино-2,4-ди-трет-бутилфенола в виде серого твердого вещества (1,66 г, колич.).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,64 (с, 1H, OH), 6,84 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,39 (с, 2H, NH₂), 1,27 (м, 18H);

время удерживания ВЭЖХ 2,72 мин, 10-99% CH₃CN, время записи 5 мин;

ИЭР-МС 222,4 m/z [M+H]⁺.

Стадия 5. N-(5-Гидрокси-2,4-ди-трет-бутилфенил)-4-оксо-1H-хинолин-3-карбоксамид



К суспензии 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (35,5 г, 188 ммоль) и НВТУ (85,7 г, 226 ммоль) в ДМФА (280 мл) добавляли Et_3N (63,0 мл, 451 ммоль) при комнатной температуре. Смесь становилась однородной, и ее перемешивали в течение 10 мин, затем небольшими частями добавляли 5-амино-2,4-ди-трет-бутилфенол (50,0 г, 226 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. В процессе реакции смесь становилась гетерогенной. После расходования всей кислоты (анализ ЖХ-МС, MH^+ 190, 1,71 мин.) удаляли растворитель *in vacuo*. К оранжевому твердому веществу добавляли EtOH (этиловый спирт) с получением суспензии. Смесь перемешивали на ротационном испарителе (температура бани 65°C) в течение 15 мин, не помещая систему под вакуум. Смесь фильтровали и промывали полученное твердое вещество гексанами с получением белого твердого вещества, которое представляло собой кристаллосольват с EtOH . К твердому веществу, полученному выше, добавляли Et_2O (диэтиловый эфир) до образования суспензии. Смесь перемешивали на ротационном испарителе (температура бани 25°C) в течение 15 мин, не помещая систему под вакуум. Смесь фильтровали и собирали твердое вещество. Указанный прием повторяли, в целом, пять раз. Твердое вещество, полученное после пятого осаждения, помещали под вакуум на ночь с получением N-(5-гидрокси-2,4-ди-трет-бутилфенил)-4-оксо-1Н-хинолин-3-карбоксамида (38 г, 52%).

Время удерживания ВЭЖХ 3,45 мин, 10-99% CH_3CN , время записи 5 мин.

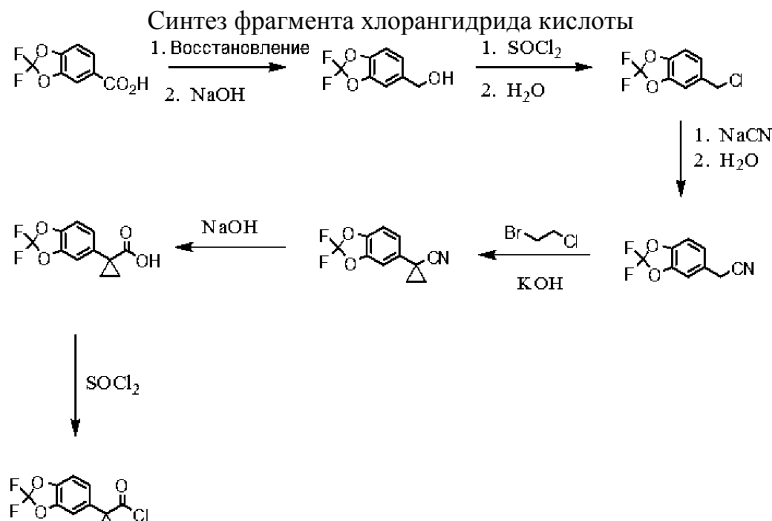
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,88 (с, 1H), 11,83 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,33 (дд, $J=8,2$, 1,0 Гц, 1H), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,76 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,37 (с, 9H);

ИЭР-МС m/z рассчитано 392,21; найдено 393,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез соединения IV. 3-(6-(1-(2,2-Дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойная кислота.

Соединение IV можно получать связыванием фрагмента хлорангидрида кислоты с аминным фрагментом в соответствии со схемами IV-A - IV-D.

Схема IV-A

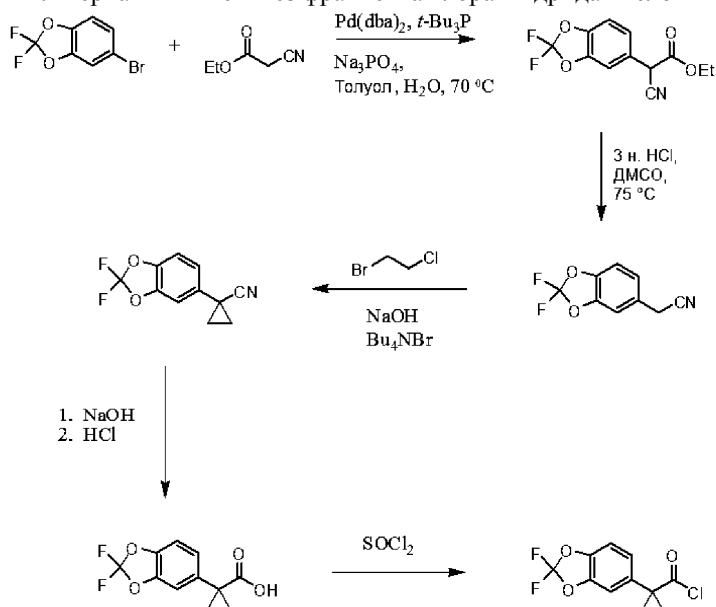


На схеме IV-A показано получение 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбонилхлорида, который использован на схеме IV-C для получения амидной связи соединения IV.

Исходное вещество, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновая кислота, доступно в продаже компании Saltigo (аффилированная компания Lanxess Corporation). Восстановление фрагмента карбоновой кислоты в 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоте до первичного спирта, с последующим превращением до соответствующего хлорида с применением тионилхлорида (SOCl_2) приводит к образованию 5-(хлорметил)-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксола, который затем превращают в 2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)ацетонитрил, используя цианид натрия. Обработка 2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)ацетонитрила основанием и 1-бром-2-хлорэтаном приводит к получению 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбонитрила. Нитрильный фрагмент в 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбонитриле превращают в карбоновую кислоту, используя основание, с получением 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоновой кислоты, которую превращают в требуемый хлорангидрид кислоты, используя тионилхлорид.

Схема IV-B

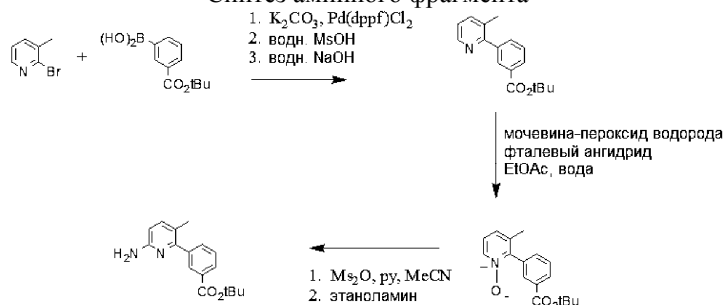
Альтернативный синтез фрагмента хлорангидрида кислоты



На схеме IV-B показан альтернативный синтез требуемого хлорангидрида кислоты. 5-Бромметил-2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол связывают с этилцианоацетатом в присутствии палладиевого катализатора с получением соответствующего альфа-цианоэтилового эфира. Омыление сложноэфирного фрагмента до карбоновой кислоты приводит к образованию цианоэтилового соединения IV. Алкилирование цианоэтилового соединения 1-бром-2-хлорэтаном в присутствии основания приводит к получению цианоциклопропилового соединения. Обработка цианоциклопропилового соединения основанием приводит к образованию карбоксилатной соли, которую превращают в карбоновую кислоту обработкой кислотой. Затем проводят превращение карбоновой кислоты в хлорангидрид кислоты, используя хлорирующий агент, такой как тионилхлорид или т.п.

Схема IV-C

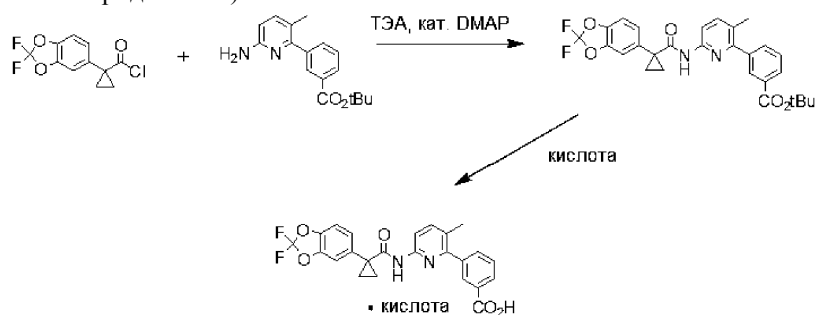
Синтез аминного фрагмента



На схеме IV-C показано получение требуемого трет-бутил-3-(6-амино-3-метилпиридин-2-ил)бензоата, который связывают с 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбонитрилхлоридом на Схеме IV-C с получением соединения IV. Связывание 2-бром-3-метилпиридина с 3-(трет-бутоксикарбонил)фенилбороновой кислотой на палладиевом катализаторе приводит к получению трет-бутил-3-(3-метилпиридин-2-ил)бензоата, который затем превращают в требуемое соединение.

Схема IV-D

Образование кислой соли 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойной кислоты.

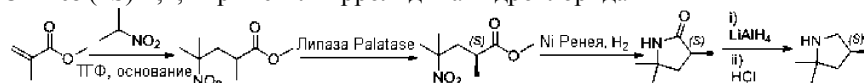


На схеме IV-D показано связывание 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбонил-хлорида с трет-бутил-3-(6-амино-3-метилпиридин-2-ил)бензоатом с использованием триэтиламина и 4-диметиламинопиридина с первоначальным получением трет-бутилового эфира соединения IV.

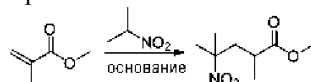
Синтез соединений

Синтез соединения 1.

Часть А. Синтез (4S)-2,2,4-триметилпирролидина гидрохлорида



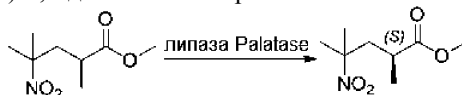
Стадия 1. Метил-2,4-диметил-4-нитропентаноат



Тетрагидрофуран (ТГФ, 4,5 л) добавляли в стеклянный реактор объемом 20 л и перемешивали в атмосфере N_2 при комнатной температуре. Затем в реактор загружали 2-нитропропан (1,5 кг, 16,83 моль) и 1,8-дизабцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (1,282 кг, 8,42 моль) и повышали температуру рубашки до 50°C. Когда содержимое реактора нагрелось до температуры около 50°C, медленно добавляли метилметакрилат (1,854 кг, 18,52 моль) в течение 100 мин. Температуру реакции поддерживали при значении, равном или близком к 50°C, в течение 21 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, затем переносили обратно в реактор и разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) (14 л). Добавляли 2 М HCl (7,5 л) и перемешивали полученную смесь в течение 5 мин, затем оставляли отстаиваться. Наблюдали два прозрачных слоя - нижнюю желтую водную фазу и верхнюю зеленую органическую фазу. Водный слой удаляли, а органический слой снова перемешивали с 2 М HCl (3 л). После разделения промывочные HCl слои объединяли и перемешивали с МТБЭ (3 л) в течение 5 мин. Водный слой удаляли, а все органические слои объединяли в реакторе и перемешивали с водой (3 л) в течение 5 мин. После разделения органические слои концентрировали *in vacuo* с получением мутного зеленого маслянистого вещества. Неочищенный продукт обрабатывали $MgSO_4$ и фильтровали с получением метил-2,4-диметил-4-нитропентаноата в виде прозрачного зеленого маслянистого вещества (3,16 кг, выход 99%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,68 (с, 3H), 2,56-2,35 (м, 2H), 2,11-2,00 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,55 (с, 3H), 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H).

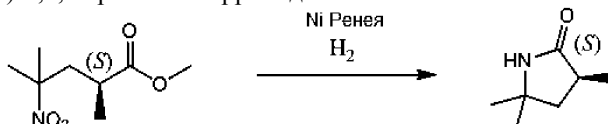
Стадия 2. Синтез метил-(2S)-2,4-диметил-4-нитропентаноата



В реактор загружали очищенную воду (2090 л; 10 об.), а затем одноосновный фосфат калия (27 кг, 198,4 моль; 13 г/л для водяного теплообменника). pH содержимого реактора довели до pH 6,5 ($\pm 0,2$) с помощью 20% (мас./об.) раствора карбоната калия. В реактор загружали рацемический метил-2,4-диметил-4-нитропентаноат (209 кг; 1104,6 моль) и липазу Palatase 20000L (13 л, 15,8 кг; 0,06 об.).

Реакционную смесь довели до 32 $\pm$ 2°C, перемешивали в течение 15-21 ч и поддерживали pH 6,5 с помощью pH-стата с автоматическим добавлением 20% раствора карбоната калия. Когда исходное рацемическое вещество превратилось в S-энантиомер с э.и. >98%, по результатам хиральной ГХ, внешний нагрев отключали. Затем в реактор загружали МТБЭ (35 л; 5 об.) и экстрагировали водный слой МТБЭ (3 раза, 400-1000 л). Объединенные органические экстракты промывали водным Na_2CO_3 (4 раза, 522 л, 18% мас./мас., 2,5 об.), водой (523 л; 2,5 об.) и 10% водным NaCl (314 л, 1,5 об.). Органический слой концентрировали *in vacuo* с получением метил-(2S)-2,4-диметил-4-нитропентаноата в виде желтого подвижного маслянистого вещества (э.и. >98%, 94,4 кг; выход 45%).

Стадия 3. Синтез (3S)-3,5,5-триметилпирролидин-2-он

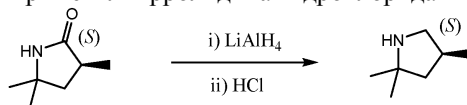


Реактор объемом 20 л продували N_2 . В сосуд последовательно загружали промытый деионизированной водой, влажный катализатор Ni Raney® (марки 2800, 250 г), метил-(2S)-2,4-диметил-4-нитропентаноат (1741 г, 9,2 моль) и этанол (13,9 л, 8 об.). Реакционную смесь перемешивали при 900 об/мин, продували реактор H_2 и поддерживали при ~2,5 бар. Затем реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали для удаления никеля Ренея и промывали твердый осадок на фильтре этанолом (3,5 л, 2 об.). Этанольный раствор продукта объединяли со второй партией такого же размера и концентрировали *in vacuo* для уменьшения объема до минимального объема этанола (~1,5 об.). Добавляли гептан (2,5 л) и снова концентрировали суспензию до ~1,5 об. Прием повторяли 3 раза; полученную суспензию охлаждали до 0-5°C, фильтровали с отсосом и промывали гептаном (2,5 л). Продукт сушили под вакуумом в течение 20 мин, затем переносили на сушильные лот-

ки и сушили в вакуумной печи при 40°C в течение ночи с получением (3S)-3,5,5-триметилпирролидин-2-она в виде белого кристаллического вещества (2,042 кг, 16,1 моль, 87%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,39 (с, 1H), 2,62 (ддк, J=9,9, 8,6, 7,1 Гц, 1H), 2,17 (дд, J=12,4, 8,6 Гц, 1H), 1,56 (дд, J=12,5, 9,9 Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,20 (д, J=7,1 Гц, 3H).

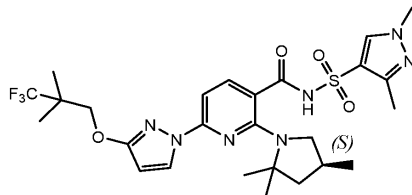
Стадия 4. Синтез (4S)-2,2,4-триметилпирролидина гидрохлорида

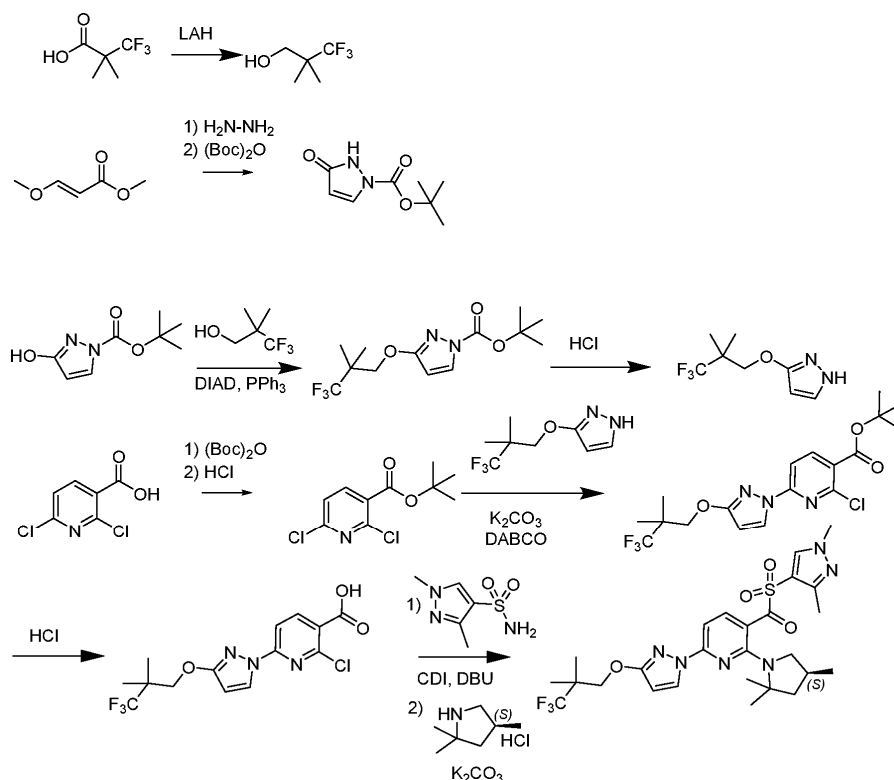


В эмалированный реактор объемом 120 л загружали гранулы алюмогидрида лития (2,5 кг, 66 моль) и сухой ТГФ (60 л) и нагревали до 30°C. В полученную суспензию загружали (S)-3,5,5-триметилпирролидин-2-он (7,0 кг, 54 моль) в ТГФ (25 л) в течение 2 ч, поддерживая температуру реакции при 30-40°C. После завершения добавления температуру реакции повышали до 60-63°C и поддерживали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 22°C, затем осторожно гасили, добавляя этилацетат (EtOAc) (1,0 л, 10 моль), затем смесь ТГФ (3,4 л) и воды (2,5 кг, 2,0 экв.) и затем смесь воды (1,75 кг) с 50% водным гидроксидом натрия (750 г, 2 экв. воды с 1,4 экв. гидроксида натрия относительно алюминия), затем 7,5 л воды. После завершения добавления реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, удаляли твердое вещество фильтрацией и промывали ТГФ (3×25 л). Фильтрат и промывочные растворы объединяли и обрабатывали 5,0 л (58 моль) 37% водного HCl (1,05 экв.), поддерживая температуру ниже 30°C. Полученный раствор концентрировали вакуумной перегонкой до суспензии. Добавляли изопропанол (8 л) и концентрировали раствор вакуумной перегонкой почти досуха. Добавляли изопропанол (4 л) и суспендировали продукт, нагревая до около 50°C. Добавляли МТБЭ (6 л) и охлаждали суспензию до 2-5°C. Продукт собирали фильтрацией, промывали 12 л МТБЭ и сушили в вакуумной печи (55°C/300 торр/поток N₂) с получением (4S)-2,2,4-триметилпирролидин-HCl в виде белого кристаллического вещества (6,21 кг, выход 75%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,34 (шд, 2H), 3,33 (дд, J=11,4, 8,4 Гц, 1H), 2,75 (дд, J=11,4, 8,6 Гц, 1H), 2,50-2,39 (м, 1H), 1,97 (дд, J=12,7, 7,7 Гц, 1H), 1,42 (с, 3H), 1,38 (дд, J=12,8, 10,1 Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,05 (д, J=6,6 Гц, 3H).

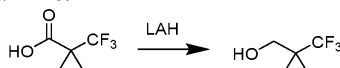
Часть В. Получение N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксиамида (Соединение 1)





Получение исходных материалов.

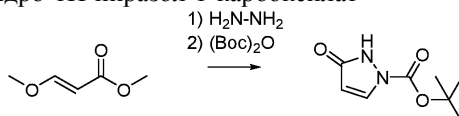
3,3,3-Трифтор-2,2-диметилпропан-1-ол



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л оснащали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой и термометчиком J-Kem. В емкость загружали гранулы алюмогидрида лития (LAH) (6,3 г, 0,1665 моль) в атмосфере азота. Затем в емкость загружали тетрагидрофуран (200 мл) в атмосфере азота. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 0,5 ч для растворения гранул. Затем в охлаждающую баню загружали дробленый лед в воде и понижали температуру реакции до 0°C. В капельную воронку загружали раствор 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропановой кислоты (20 г, 0,1281 моль) в тетрагидрофуране (60 мл) и по каплям добавляли прозрачный бледно-желтый раствор в течение 1 ч. После завершения добавления смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и продолжали перемешивание в течение 24 ч. Суспензию охлаждали до 0°C с помощью дробленого льда и воды в охлаждающей бане, а затем гасили, очень медленно и по каплям добавляя воду (6,3 мл), затем раствор гидроксида натрия (15 мас.%; 6,3 мл) и затем, наконец, воду (18,9 мл). Температура реакции полученной белой суспензии составляла 5°C. Суспензию перемешивали при ~5°C в течение 30 мин, а затем фильтровали через 20 мм слой целита. Осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном (2×100 мл). Фильтрат сушили над сульфатом натрия (150 г) и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного бесцветного маслянистого вещества (15 г), содержащего смесь продукта 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропан-1-ола в ТГФ (73 мас.% продукта, ~10,95 г и 27 мас.% ТГФ, по результатам ¹H-ЯМР). Дистиллят из ротационного испарителя перегоняли при атмосферном давлении, используя колонку Vigreux размером 30 см, с получением 8,75 г остатка, содержащего 60 мас.% ТГФ и 40 мас.% продукта (~3,5 г). Оценочное общее количество продукта составляло 14,45 г (выход 79%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 4,99 (т, J=5,7 Гц, 1H), 3,38 (дд, J=5,8, 0,9 Гц, 2H), 1,04 (д, J=0,9 Гц, 6H).

трет-Бутил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксилат



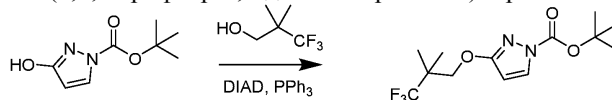
Включали регулируемый реактор Syrris объемом 50 л и устанавливали рубашку при 20°C, перемешивание при 150 об/мин., обратный холодильник (10°C) и продувание азотом. Добавляли MeOH (2,860 л) и метил-(E)-3-метоксипроп-2-еноат (2,643 кг, 22,76 моль) и закрывали реактор. Реакционную смесь нагревали до внутренней температуры 40°C и устанавливали систему на поддержание температуры рубашки при 40°C. Через капельную воронку по частям добавляли гидразингидрат (1300 г,

55% мас./мас., 22,31 моль) в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и по частям (экзотермический процесс) добавляли триэтиламин (2,483 кг, 3,420 л, 24,54 моль), поддерживая температуру реакции <30°C. По частям добавляли раствор Вос-ангидрида (ди-трет-бутилдикарбоната) (4,967 кг, 5,228 л, 22,76 моль) в MeOH (2,860 л), поддерживая температуру <45°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч.

Реакционный раствор частично концентрировали для удаления MeOH с получением прозрачного маслянистого вещества светло-янтарного цвета. Полученное маслянистое вещество переносили в реактор объемом 50 л, перемешивали и добавляли воду (7,150 л) и гептан (7,150 л). В результате добавления получали небольшое количество продукта, выпавшего в осадок. Водный слой сливали в чистый контейнер и фильтровали границу раздела и гептановый слой для отделения твердого вещества (продукта). Водный слой переносили обратно в реактор, и собранное твердое вещество помещали обратно в реактор и смешивали с водным слоем. В реактор помещали капельную воронку и загружали уксусную кислоту (1,474 кг, 1,396 л, 24,54 моль), затем начинали по каплям добавлять кислоту. Рубашку устанавливали на 0°C для поглощения экзотермы гашения. После добавления (pH 5) перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой (7,150 л) и второй раз промывали водой (3,575 л) и сушили. Кристаллическое твердое вещество выскабливали из фильтра в колбу ротационного испарителя объемом 20 л и добавляли гептан (7,150 л). Смесь суспендировали при 45°C в течение 30 мин, а затем отгоняли 1-2 объема растворителя. Суспензию в колбе ротационного испарителя отфильтровывали и промывали твердое вещество гептаном (3,575 л) и сушили. Твердое вещество дополнительно сушили *in vacuo* (50°C, 15 мбар) с получением трет-бутил-5-оксо-1Н-пиразол-2-карбоксилата (2921 г, 71%) в виде крупнозернистого кристаллического вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,95 (с, 1H), 7,98 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,90 (д, J=2,9 Гц, 1H), 1,54 (с, 9H).

Стадия А. трет-Бутил-3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-карбоксилат

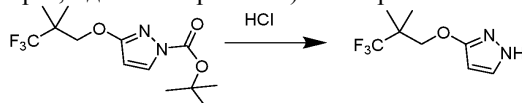


Смесь 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропан-1-ола (10 г, 70,36 ммоль) и трет-бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилата (12,96 г, 70,36 ммоль) в толуоле (130 мл) обрабатывали трифенилфосфином (20,30 г, 77,40 ммоль), затем изопропил-N-изопропоксикарбонилиминокарбаматом (14,99 мл, 77,40 ммоль) и перемешивали смесь при 110°C в течение 16 ч. Желтый раствор концентрировали при пониженном давлении, разбавляли гептаном (100 мл), удаляли фильтрацией выпавший в осадок трифенилфосфиноксид и промывали гептаном/толуолом 4:1 (100 мл). Желтый фильтрат выпаривали и очищали остаток хроматографией на силикагеле, используя линейный градиент этилацетата в гексане (0-40%), с получением трет-бутил-3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-карбоксилата (12,3 г, 57%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 308,13477, найдено 309,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,84 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,15 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 1,55 (с, 9H), 1,21 (с, 6H).

Стадия В. 3-(3,3,3-Трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол

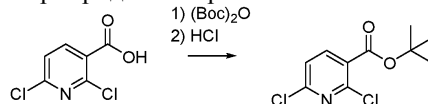


трет-Бутил-3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-карбоксилат (13,5 г, 43,79 ммоль) обрабатывали 4 М раствором хлороводорода в диоксане (54,75 мл, 219,0 ммоль) и перемешивали смесь при 45°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и экстрагировали остаток 1 М водным раствором NaOH (100 мл) и метил-трет-бутиловым эфиром (100 мл), промывали насыщенным соевым раствором (50 мл) и экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (50 мл). Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и выпаривали с получением 3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразола (9,0 г, 96%) в виде грязновато-белого воскообразного вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 208,08235, найдено 209,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,22 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,91 (с, 1H), 7,52 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,69 (т, J=2,3 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 1,19 (с, 6H).

Стадия С. трет-Бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат



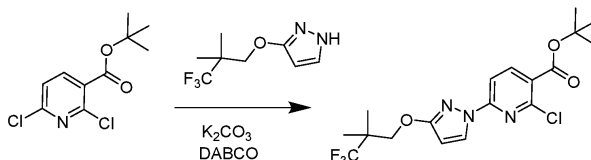
Раствор 2,6-дихлорпиридин-3-карбоновой кислоты (10 г, 52,08 ммоль) в ТГФ (210 мл) последовательно обрабатывали ди-трет-бутилдикарбонатом (17 г, 77,89 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридином (3,2 г, 26,19 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. В этот мо-

мент добавляли 1н. HCl (400 мл) и энергично перемешивали смесь в течение около 10 мин. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×300 мл), промывали объединенные органические слои водой (300 мл) и насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 12,94 г (выход 96%) трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата в виде бесцветного маслянистого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 247,01668, найдено 248,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,27 мин.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) м.д. 1,60 (с, 9H), 7,30 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,2 Гц, 1H).

Стадия D. трет-Бутил-2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат

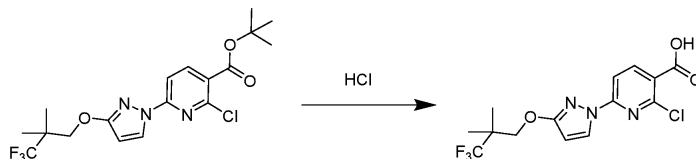


К раствору трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (10,4 г, 41,9 ммоль) и 3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразола (9,0 г, 41,93 ммоль) в ДМФА (110 мл) добавляли карбонат калия (7,53 г, 54,5 ммоль) и 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан (706 мг, 6,29 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Кремовую суспензию охлаждали на бане с холодной водой и медленно добавляли холодную воду (130 мл). Густую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, фильтровали и промывали достаточным количеством воды с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (17,6 г, 99%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 419,12234, найдено 420,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,36 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,26 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H), 1,57 (с, 9H), 1,24 (с, 6H).

Стадия E. 2-Хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота

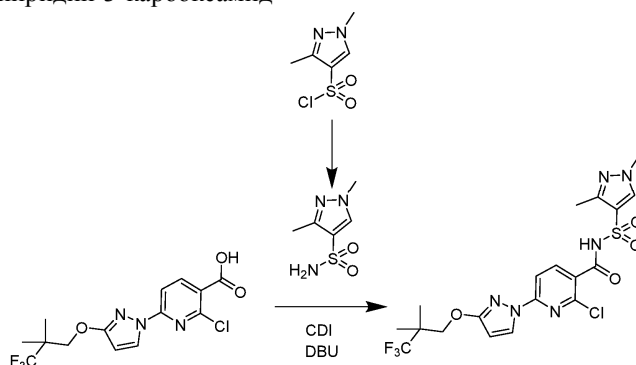


трет-Бутил-2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (17,6 г, 40,25 ммоль) суспендировали в изопропанол (85 мл), обрабатывали хлористоводородной кислотой (34 мл, 6 М, 201 ммоль) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч (почти полностью растворился в растворе при кипячении с обратным холодильником и начал снова выпадать в осадок). Суспензию разбавляли водой (51 мл) при кипячении с обратным холодильником и оставляли остывать до комнатной температуры при перемешивании в течение 2,5 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали изопропанолом/водой 1:1 (50 мл), достаточным количеством воды и сушили в сушильном шкафу под вакуумом при 4 5-50°C, продувая поток азота, в течение ночи с получением 2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (13,7 г, 91%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 363,05975, найдено 364,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,79 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,61 (с, 1H), 8,44 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,39 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,25 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 1,24 (с, 6H).

Стадия F. 2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида

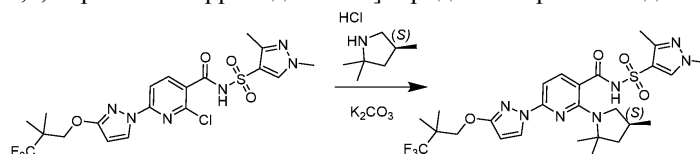


2-Хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,2667 ммоль) и CDI (512 мг, 3,158 ммоль) смешивали в ТГФ (582,0 мкл) и перемешивали смесь

при комнатной температуре. В то же время в отдельной колбе смешивали 1,3-диметилпиразол-4-сульфонилхлорид (62 мг, 0,3185 ммоль) с аммиаком (в метаноле), в результате чего сразу образовывалось белое твердое вещество. После перемешивания в течение дополнительных 20 мин удаляли летучие вещества выпариванием и добавляли 1 мл дихлорметана к твердому остатку, и также выпаривали. Затем добавляли DBU (100 мкл, 0,6687 ммоль) и перемешивали смесь при 60°C в течение 5 мин, затем добавляли ТГФ (1 мл), который затем выпаривали. В колбу, содержащую только что полученный сульфонамид и DBU, добавляли содержимое колбы, содержащей CDI-активированную карбоновую кислоту в ТГФ, и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 10 мл этилацетата и промывали 10 мл раствора лимонной кислоты (1 М). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл) и промывали объединенные органические экстракты насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением продукта в виде белого твердого вещества (137 мг, 99%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ИЭР-МС m/z рассчитано 520,09076, найдено 521,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,68 мин.

Стадия G. N-(1,3-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



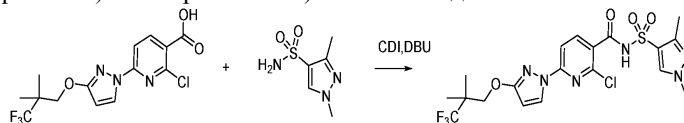
2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (137 мг, 0,2630 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (118 мг, 0,7884 ммоль) и карбонат калия (219 мг, 1,585 ммоль) объединяли в ДМСО (685,0 мкл) и нагревали смесь при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 мл воды. После перемешивания в течение 15 мин содержимое колбы оставляли отстаиваться и удаляли жидкую часть с помощью пипетки, а оставшееся твердое вещество растворяли в 20 мл этилацетата и промывали 1 М лимонной кислотой (15 мл). Слои разделяли и еще два раза экстрагировали водный слой 15 мл этилацетата. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество дополнительно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом метанола в дихлорметане (0-10%), с получением N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (72 мг, 41%) в виде белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 597,2345, найдено 598,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,1 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,36 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,17 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,56 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,41 (т, J=8,7 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,18 (дд, J=12,4, 6,1 Гц, 1H), 1,87 (дд, J=11,7, 5,5 Гц, 1H), 1,55 (д, J=11,2 Гц, 6H), 1,42 (т, J=12,0 Гц, 1H), 1,23 (с, 6H), 0,81 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Альтернативные стадии F и G.

Альтернативная стадия F. 2-Хлор-N-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил)никотинамид

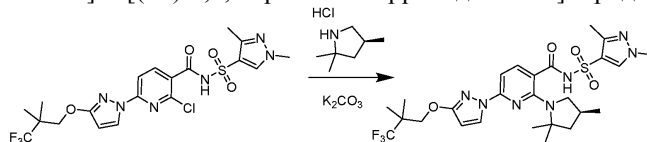


К суспензии 2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (20,0 г, 53,89 ммоль) в ТГФ (78,40 мл) по частям добавляли твердый карбонилдиимидазол (около 10,49 г, 64,67 ммоль) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре (наблюдали небольшую экзотерму с 18-21°C). Через 1 ч добавляли твердый 1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид (около 11,33 г, 64,67 ммоль), затем DBU (около 9,845 г, 9,671 мл, 64,67 ммоль) двумя последовательными порциями в течение 1 мин (экзотерма с 19 до 35°C). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (118 мл) и затем HCl (около 107,8 мл, 2 М, 215,6 ммоль). Фазы разделяли и экстрагировали водную фазу этилацетатом (78 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (39,2 мл), затем насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное пенное вещество кристаллизовали из смеси 1:1 изопропанол:гептан (80 мл) с получением 2-хлор-N-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил)никотинамида (26,1 г, 93%) в виде белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 520,0, найдено 520,9 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,83 мин.

Альтернативная стадия G. N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-

диметилпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид

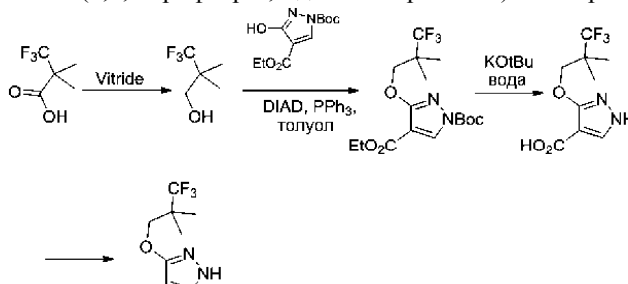


2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (20,0 г, 38,39 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (около 14,36 г, 95,98 ммоль) и K_2CO_3 (около 26,54 г, 192,0 ммоль) объединяли в ДМСО (80,00 мл) и 1,2-диэтоксиэтаноле (20,00 мл) в колбе объемом 500 мл с обратным холодильником. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (200,0 мл) и HCl (около 172,8 мл, 2 М, 345,5 ммоль); pH водного слоя ~1. Фазы разделяли и экстрагировали водную фазу ДХМ (100,0 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой (100,0 мл) (3×) и сушили (Na_2SO_4) с получением янтарного раствора. Твердое вещество фильтровали через слой силикагеля, упакованный в ДХМ (80 г; 4 г/г), и промывали 20% EtOAc/ДХМ (5×200 мл). Объединенный фильтрат/промывочные растворы концентрировали с получением 22,2 г грязновато-белого порошкообразного вещества. Порошкообразное вещество суспендировали в МТБЭ (140 мл) в течение 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрацией (бумага/спеченное стекло) с получением 24 г после высушивания на воздухе. Твердое вещество переносили в сушильную чашку и сушили под вакуумом (40°C/200 торр/поток N_2) в течение ночи с получением 20,70 г (90%) белого порошкообразного вещества.

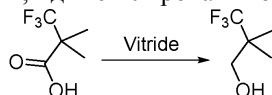
ИЭР-МС m/z рассчитано 597,2345, найдено 598,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,18 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 13,85 (с, 1H), 8,30 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,55 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,98 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,44 (дд, $J=10,3, 8,4$ Гц, 1H), 3,09 (дд, $J=10,3, 7,8$ Гц, 1H), 2,67-2,52 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,12 (дд, $J=12,3, 7,8$ Гц, 1H), 1,70 (дд, $J=12,4, 9,6$ Гц, 1H), 1,37 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,27 (с, 6H), 1,20 (д, 3H).

Альтернативный синтез 3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразола

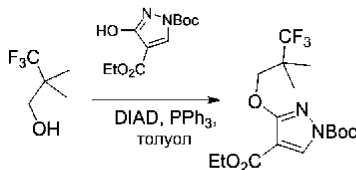


Стадия 1. Получение 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропан-1-ола



В реактор загружали толуол (300 мл) и 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропановую кислоту (30 г, 192,2 ммоль), закрывали, продували азотом. Внутреннюю температуру реакционной смеси контролировали на уровне 40°C. Подготавливали добавление Vitride (65% в толуоле, около 119,6 г, 65% мас./мас., 115,4 мл, 65% мас./мас., 384,4 ммоль) через шприц и начинали добавление при 40°C, и требуемая температура во время добавления составляла от 40 до 50°C. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали до 10°C, затем гасили оставшийся Vitride, медленно добавляя воду (6 мл). По частям добавляли 15% водн. раствор NaOH (30 мл), и в процессе добавления основания в осадок выпадало твердое вещество. Добавляли воду (60,00 мл). Смесь нагревали до 30°C и выдерживали в течение по меньшей мере 15 мин. Затем смесь охлаждали до 20°C. Удаляли водный слой. Органический слой промывали водой (3×60 мл) и затем промывали насыщенным соевым раствором (60 мл). Промытый органический слой сушили под Na_2SO_4 , затем с $MgSO_4$. Смесь фильтровали через целит, промывали осадок на фильтре толуолом (60,00 мл) и сушили. Получали продукт, 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропан-1-ол (22,5 г, 82%) в виде прозрачного бесцветного раствора.

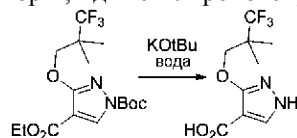
Стадия 2. Получение 1-(трет-бутил)-4-этил-3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1,4-дикарбоксилата



В реактор загружали раствор 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропан-1-ола (17,48 г, 123,0 ммоль) в толуоле (250 г), 1-(трет-бутил)-4-этил-3-гидрокси-1H-пиразол-1,4-дикарбоксилат (30,0 г, 117,1 ммоль) и

PPh_3 (35,33 г, 134,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C. Взвешивали DIAD (26,09 мл, 134,7 ммоль), помещали в шприц и добавляли в течение 10 мин, поддерживая внутреннюю температуру от 40 до 50°C. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 30 мин. После выдерживания при 100°C в течение 30 мин реакция была завершена, и смесь охлаждали до 70°C за 15 мин. Добавляли гептан (180,0 мл) и охлаждали рубашку до 15°C за 1 ч. (ТРПО начинал кристаллизоваться при ~35°C). Смесь, перемешиваемую при 15°C, фильтровали (быстро), осадок промывали предварительно смешанным раствором толуола (60 мл) и гептана (60 мл) и затем сушили. Прозрачный раствор концентрировали до воскообразного вещества (45°C, вакуум, ротационный испаритель). Получали неочищенный 1-(трет-бутил)-4-этил-3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1,4-дикарбоксилат (53,49 г) в виде воскообразного вещества (выделяли ~120% от теоретической массы).

Стадия 3. Получение 3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты

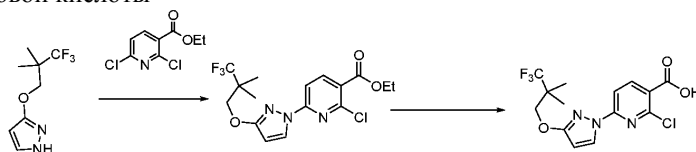


В реакторе получали раствор 1-(трет-бутил)-4-этил-3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1,4-дикарбоксилата (50,0 г, 131 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (500 мл) и перемешивали при 40°C. Затем по частям добавляли KOt-Bu (80,85 г, 720,5 ммоль) в течение 30 мин. Добавление было экзотермическим. После добавления 2053,49 г СВЭЖХ-МС показала полное удаление Boc-группы, поэтому по каплям добавляли воду (3,53 г, 3,53 мл, 196 ммоль) через шприц в течение 20 мин для поддержания температуры реакции на уровне 40-50°C. Затем смесь перемешивали в течение 17 ч для завершения реакции. Затем смесь охлаждали до 20°C и добавляли воду (400 мл). Перемешивание прекращали и разделяли слои. Требуемый продукт в водном слое возвращали в реактор и отбрасывали органический слой. Водный слой промывали 2-Ме-ТГФ (200 мл). Добавляли изопропанол (50 мл). Затем по каплям добавляли водный HCl (131 мл, 6,0 М, 786,0 ммоль) до pH <3, поддерживая температуру ниже 30°C. Затем выделяли полученное твердое вещество фильтрованием и промывали осадок на фильтре водой (100 мл), затем сушили до получения липкого осадка на фильтре. Затем твердое вещество сушили под вакуумом при 55°C с получением 3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (23,25 г) в виде грязновато-белого мелкодисперсного твердого вещества.

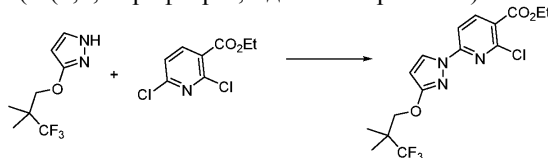
Стадия 4. Получение 3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразола.

В реактор добавляли 3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (1,0 экв.), затем ДМФА (6,0 об., 2,6 мас. экв.). Смесь перемешивали при 18-22°C. В реакционную смесь добавляли DBU (0,2 экв.) со скоростью примерно 45 мл/мин. Затем повышали температуру реакции до 98-102°C за 45 мин. Реакционную смесь перемешивали при 98-102°C не менее 10 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры от -2 до 2°C в течение около 1 ч и использовали без выделения для получения этил-2-хлор-6-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотината.

Альтернативный способ получения 2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты

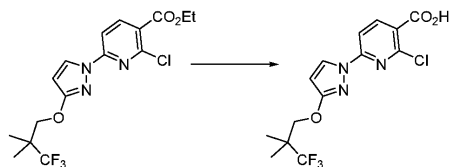


Стадия 1. Этил-2-хлор-6-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинат



Раствор этил-2,6-дихлорникотината (256 г, 1,16 моль) и 3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразола (242 г, 1,16 моль) в ДМФА (1,53 л) обрабатывали карбонатом калия (209 г, 1,51 моль) и DABCO (19,6 г, 174 ммоль). Полученную суспензию перемешивали, оставляя нагреваться с 14 до 25°C, и затем поддерживали при 20-25°C внешним охлаждением в течение 3 дней. Суспензию охлаждали до температуры менее 10°C, после чего тонкой струей добавляли воду (2,0 л), поддерживая температуру ниже 25°C. После завершения добавления суспензию перемешивали еще 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией (спеченное стекло/Polypad), промывали осадок на фильтре водой (2×500 мл) и сушили с отсосом в течение 2 ч с получением влажного от воды этил-2-хлор-6-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотината (512 г; выход 113%) в виде белого порошка, который использовали для следующих реакций без дополнительных стадий обработки.

Стадия 2. 2-Хлор-6-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотиновая кислота



Влажный от воды этил-2-хлор-6-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил)никотинат (455 г, 1,16 моль; предположительный выход с предыдущей стадии 100%) в EtOH (1,14 л) и ТГФ (455 мл) перемешивали при комнатной температуре (17°C) и добавляли 1 М NaOH (1,16 л, 1,16 моль). Реакционная смесь экзотермически нагревалась до 30°C, и ее дополнительно нагревали при 40°C в течение 2 ч. Раствор гасили 1 М HCl (1,39 л, 1,39 моль), в результате чего сразу образовывался осадок, который становился гуще по мере добавления кислоты. Кремевую суспензию оставляли остывать до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Твердое вещество собирали фильтрацией (спеченное стекло/Polypad). Осадок на фильтре промывали водой (2×500 мл). Осадок на фильтре сушили с отсосом в течение 1 ч, но он оставался влажным. Влажное твердое вещество переносили в колбу Бюхи объемом 10 л для дополнительной сушки (50°C/20 торр), но это не было эффективным. Следующая попытка сушки с отгонкой с *i*-PrOH также была неэффективной. Успешную сушку осуществляли после повторного наполнения влажного твердого вещества *i*-PrOAc (3 л), нагревания суспензии при 60°C (гомогенизации) и повторного концентрирования досуха (50°C/20 торр) с получением сухой 2-хлор-6-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил)никотиновой кислоты (408 г; выход 97% за две стадии) в виде тонкодисперсного белого порошка. Продукт дополнительно сушили в вакуумной печи (50°C/10 торр/поток N₂) в течение 2 ч, но наблюдали незначительную потерю массы.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,64 (с, 1H), 8,49-8,36 (м, 2H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 1,24 (с, 6H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -75,2.

1. Анализ Карла-Фишера (KF): 0,04% воды.

2. Получение формы А соединения 1.

Кристаллическую форму А соединения 1 получали следующим способом синтеза. Смесь 2-хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (108 г, 207,3 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (гидрохлоридной соли) (77,55 г, 518,2 ммоль) объединяли с K₂CO₃ (143,2 г, 1,036 моль) в DMSO (432,0 мл) и 1,2-диэтоксиэтаноле (108,0 мл) в круглодонной колбе объемом 1 л с обратным холодильником. Полученную суспензию нагревали при 120°C и перемешивали при указанной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ (1,080 л) и медленно добавляли HCl (933,0 мл, 2 М, 1,866 моль). Жидкие фазы отделяли и экстрагировали водную фазу ДХМ (540,0 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой (540,0 мл) (3×), затем сушили (Na₂SO₄) с получением янтарного раствора. Добавляли силикагель (25 г) и затем отфильтровывали осушающий агент/силикагель. Осадок на фильтре промывали ДХМ (3×50 мл). Органические фазы объединяли и концентрировали (40°C/40 торр) с получением неочищенного N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (198,6 г, 160% от теоретического) в виде грязновато-белого твердого вещества. Твердое вещество разбавляли МТБЭ (750 мл), нагревали при 60°C (внешняя температура) и смешивали до однородной суспензии. Суспензию охлаждали до 30°C при перемешивании и собирали твердое вещество фильтрованием, сушили на воздухе и сушили под вакуумом с получением соединения 1 (111,1 г; 90%) в виде тонкодисперсного белого порошка.

Кристаллическую форму А соединения 1 получали также следующим способом. Суспензию соединения 1 (150,0 г, 228,1 ммоль) в *i*PrOH (480 мл) и воде (120 мл) нагревали при 82°C с получением раствора. Раствор охлаждали с помощью регулятора J-Kem с контролируемой скоростью 10°C/ч. По достижении температуры 74°C в раствор носили затравку образца соединения 1 в кристаллической форме А. Сразу наблюдали кристаллизацию. Суспензию охлаждали до 20°C. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали *i*-PrOH (2×75 мл), сушили на воздухе с отсосом и сушили под вакуумом (55°C/300 торр/поток N₂) с получением соединения 1, формы А (103,3 г) в виде белого порошка. Образец охлаждали до ~5°C, оставляли перемешиваться на 1 ч и затем собирали твердое вещество фильтрацией (спеченное стекло/бумага). Осадок на фильтре промывали *i*-PrOH (75 мл) (2×), сушили на воздухе с отсосом, сушили на воздухе в сушильной чашке (120,6 г почти сухого продукта), сушили под вакуумом (55°C/300 торр/поток N₂) в течение 4 ч и затем при комнатной температуре в течение ночи. После сушки в течение ночи получали 118,3 г (выход 87%) белого порошкообразного вещества.

Получение кристаллической формы М соединения 1 (метанольного сольвата соединения 1).

Соединение 1 (нейтральную форму свободной кислоты) (800 мг) добавляли к 9,2 г метанола и получали прозрачный раствор. Добавляли еще 701,2 мг соединения 1, получали суспензию. Температуру повышали до 45°C и в это время получали прозрачный раствор. Раствор медленно охлаждали, и в осадок выпадало твердое вещество.

Данные ПРД кристаллической формы М соединения 1 обобщены ниже. Рентгеновская порошковая

дифрактограмма кристаллической формы М соединения 1 представлена на фиг. 13.

Данные ПРД для кристаллической формы М соединения 1

Положение [$^{\circ}$ 2-тета]	Расстояния D
6,99	12,64
11,61	7,60
13,08	6,76
13,66	6,48
15,24	5,81
15,91	5,56
16,44	5,39
17,82	4,97
19,25	4,61

Получение кристаллической формы Е соединения 1 (этанольного сольвата соединения 1).

Соединение 1 (нейтральную форму свободной кислоты) (800 мг) добавляли к 9,2 г этанола и нагревали до 80°C. Получали прозрачный раствор. Раствор медленно охлаждали, и в осадок выпадало твердое вещество.

Данные ПРД кристаллической формы Е соединения 1 обобщены ниже. Рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы Е соединения 1 представлена на фиг. 14.

Данные ПРД для кристаллической формы Е Соединения 1

Положение [$^{\circ}$ 2-тета]	Расстояния D
7,03	12,56
11,16	7,92
12,79	6,91
13,21	6,70
15,08	5,87
16,12	5,49
14,08	6,28
17,79	4,98
18,92	4,69

Получение кристаллической формы Р2 соединения 1 (изопропанольного сольвата соединения 1).

200 мг/мл раствор соединения 1 в 2-пропанолe нагревали до 75°C, и твердое вещество полностью растворялось. Раствор охлаждали до 50°C, и образовывался осадок. Смесь выдерживали при 50°C в течение нескольких часов, затем охлаждали до комнатной температуры и оставляли созревать в течение нескольких часов.

Данные ПРД кристаллической формы Р2 соединения 1 обобщены ниже. Рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы Р2 соединения 1 представлена на фиг. 17.

Данные ПРД для кристаллической формы Р2 соединения 1

Положение [$^{\circ}$ 2-тета]	Расстояния D
10,15	8,71
10,86	8,14
12,55	7,05
12,88	6,87
15,01	5,90
15,87	5,58
16,22	5,46
16,52	5,36
17,63	5,03

Получение различных сольватов соединения 1.

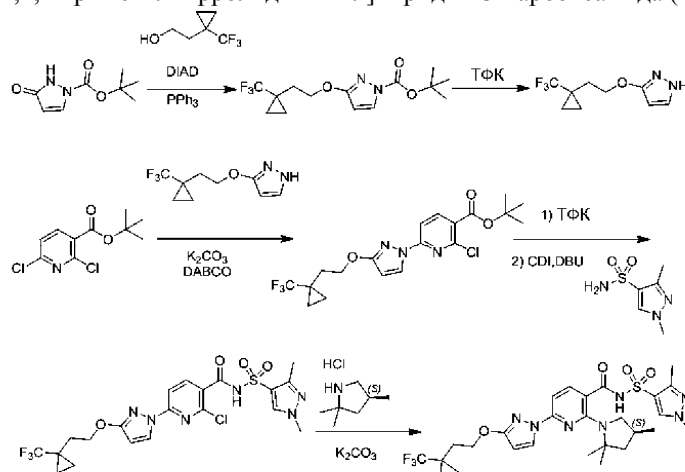
Различные сольваты соединения 1 получали перемешиванием аморфного соединения 1 в соответствующем сухом растворителе, как указано в следующей табл. 8, в течение трех недель при комнатной температуре для сольватов с сульфоланом, пропионовой кислотой, МТБЭ, изомасляной кислотой, анизолом, метилбутилкетонем, уксусной кислотой и ксилолом или при 40°C для сольватов с толуолом. Твердые формы, наблюдаемые после вакуумной сушки, и полученные сольваты в вакууме при комнатной температуре также обобщены в указанной таблице. В данном контексте "кристаллическая форма РА" относится к кристаллической форме соединения 1, полученной из пропионовой кислоты, как описано в данном документе, "кристаллическая форма АН" относится к кристаллической форме соединения 1, полученной из анизолa, как описано в данном документе, "кристаллическая форма МК" относится к кри-

сталлической форме соединения 1, полученной из метилбутилкетона, как описано в данном документе, и "кристаллическая форма АА1" относится к кристаллической форме соединения 1, полученной из уксусной кислоты, как описано в данном документе.

Таблица 8

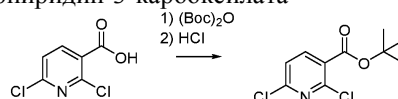
Растворитель	Концентрация (мг/мл)	Форма после десольватации
Толуол	74	Форма А
Сульфолан	249	Форма А
Пропионовая кислота	420	Форма А
МТВЭ	123	Форма А
Изомасляная кислота	213	Форма А
Анизол	194	Не определено
Метилбутилкетон	465	Не определено
Уксусная кислота	267	Форма А
Ксилол	126	По большей части аморфная

Синтез N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксиамида (Соединение 15)



Синтез исходных материалов.

Синтез трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата

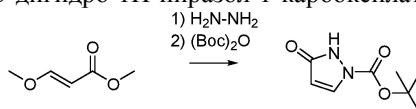


Раствор 2,6-дихлорпиридин-3-карбоновой кислоты (10 г, 52,08 ммоль) в ТГФ (210 мл) последовательно обрабатывали ди-трет-бутилдикarbonатом (17 г, 77,89 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридином (3,2 г, 26,19 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. В это время добавляли 1н. HCl (400 мл) и энергично перемешивали смесь около 10 мин. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×300 мл), промывали объединенные органические слои водой (300 мл) и насыщенным соевым раствором (150 мл) и сушили над сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением 12,94 г (выход 96%) трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата в виде бесцветного маслянистого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 247,02, найдено 248,1 (M+1)⁺; время удерживания: 2,27 мин.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) м.д. 1,60 (с, 9H), 7,30 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,2 Гц, 1H).

Синтез трет-бутил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксилата

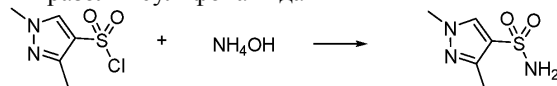


Включали реактор объемом 50 л и устанавливали рубашку на 20°C, перемешивание при 150°C, обратный холодильник (10°C) и продувание азотом. Добавляли MeOH (2,860 л) и метил-(E)-3-

метоксипроп-2-еноат (2,643 кг, 22,76 моль) и закрывали реактор. Реакционную смесь нагревали до внутренней температуры 40°C и устанавливали систему на поддержание температуры рубашки при 40°C. По частям добавляли гидразингидрат (1300 г, 55% мас./мас., 22,31) через капельную воронку в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и по частям добавляли триэтиламин (2,483 кг, 3,420 л, 24,54 моль), поддерживая температуру реакции <30°C. По частям добавляли Вос-ангидрид (ди-трет-бутилдикарбонат) (4,967 кг, 5,228 л, 22,76 моль) в MeOH (2,860 л), поддерживая температуру <45°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционный раствор частично концентрировали для удаления MeOH с получением прозрачного маслянистого вещества светло-янтарного цвета. Полученное маслянистое вещество переносили в реактор объемом 50 л, перемешивали и добавляли воду (7,150 л) и гептан (7,150 л). В результате добавления небольшая часть продукта выпадала в осадок. Водный слой сливали в чистый контейнер, а границу раздела и гептановый слой фильтровали для отделения твердого вещества (продукта). Водный слой переносили обратно в реактор, помещали собранное твердое вещество обратно в реактор и смешивали с водным слоем. К реактору присоединяли капельную воронку, загружали в нее уксусную кислоту (1,474 кг, 1,396 л, 24,54 моль) и добавляли по каплям. Рубашку устанавливали на 0°C для абсорбции экзотермы гашения. После завершения добавления (pH 5) реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой (7,150 л) и промывали водой второй раз (3,575 л). Кристаллическое твердое вещество переносили в колбу ротационного испарителя объемом 20 л и добавляли гептан (7,150 л). Смесь перемешивали при 45°C в течение 30 мин и отгоняли 1-2 объема растворителя. Суспензию в колбе для ротационного испарителя фильтровали и промывали твердое вещество гептаном (3,575 л). Твердое вещество дополнительно сушили *in vacuo* (50°C, 15 мбар) с получением трет-бутил-5-оксо-1Н-пиразол-2-карбоксилата (2921 г, 71%) в виде крупнодисперсного кристаллического вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,95 (с, 1H), 7,98 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,90 (д, J=2,9 Гц, 1H), 1,54 (с, 9H).

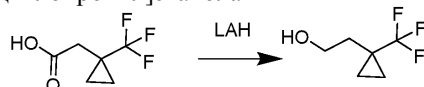
Синтез 1,3-диметил-1Н-пиразол-4-сульфонамида



Гидроксид аммония (около 186,5 мл, 28 мас.%/об., 1,490 моль) охлаждали при 0-5°C в реакционном сосуде с рубашкой. Добавляли раствор 1,3-диметилпиразол-4-сульфонилхлорида (29,0 г, 149,0 ммоль) в ДХМ (116,0 мл), поддерживая температуру реакции от 0 до 5°C. Разделяли две фазы и промывали органическую фазу водой (100 мл). Водные фазы объединяли и концентрировали для удаления большей части остаточного аммиака. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (200 мл и 100 мл). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 14,1 г белого твердого вещества. Водную фазу подкисляли лимонной кислотой (около 28,63 г, 17,20 мл, 149,0 ммоль) (pH ~2). Кислый водный слой дважды экстрагировали этилацетатом (200 и 100 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением еще 7,8 г белого твердого вещества. Твердые вещества объединяли и перекристаллизовывали из горячего (78°C) этилацетата (50 мл) с получением 16,1 г 1,3-диметил-1Н-пиразол-4-сульфонамида в виде белого кристаллического вещества.

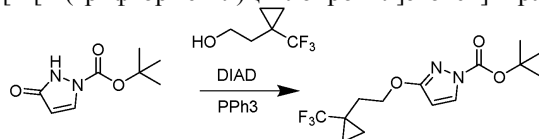
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,01 (с, 1H), 7,16 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,77 (с, 3H).

Синтез 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанола



К раствору алюмогидрида лития (293 мг, 7,732 ммоль) в ТГФ (10,00 мл) на ледяной бане по каплям добавляли 2-[1-(трифторметил)циклопропил]уксусную кислоту (1,002 г, 5,948 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) в течение 30 мин, поддерживая температуру реакции ниже 20°C. Смесь оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане и последовательно гасили водой (294 мг, 295 мкл, 16,36 ммоль), NaOH (297 мкл, 6 М, 1,784 ммоль) и затем водой (884,0 мкл, 49,07 ммоль) с получением гранулированного твердого вещества в смеси. Твердое вещество отфильтровывали через целит и промывали осадок эфиром. Фильтрат дополнительно сушили с MgSO₄ и фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением продукта с остаточным содержанием ТГФ и эфира. Смесь напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 1. трет-Бутил-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-карбоксилат

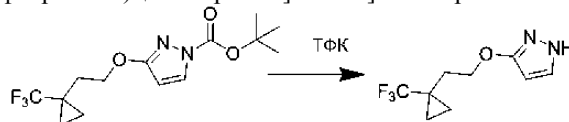


трет-Бутил-5-оксо-1Н-пиразол-2-карбоксилат (1,043 г, 5,660 ммоль), 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанол (916 мг, 5,943 ммоль) и трифенилфосфин (1,637 г, 6,243 ммоль) объединяли в ТГФ

(10,48 мл) и охлаждали реакционную смесь на ледяной бане. К реакционной смеси по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,288 г, 1,254 мл, 6,368 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры в течение 16 ч. Смесь выпаривали и разделяли полученное вещество между этилацетатом (30 мл) и 1н. гидроксидом натрия (30 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом этилацетата в гексанах (0-30%), с получением трет-бутил-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-карбоксилата (1,03 г, 57%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 320,13, найдено 321,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,72 мин.

Стадия 2. 3-[2-[1-(Трифторметил)циклопропил]этокси]-1Н-пиразол

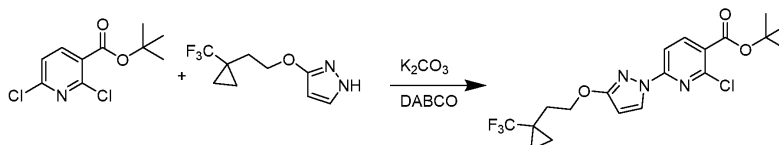


трет-Бутил-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-карбоксилат (1,03 г, 3,216 ммоль) растворяли в дихлорметане (10,30 мл) с трифторуксусной кислотой (2,478 мл, 32,16 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали и разделяли полученное маслянистое вещество между этилацетатом (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1Н-пиразола (612 мг, 86%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 220,08, найдено 221,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,5 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,86 (с, 1Н), 7,50 (т, J=2,1 Гц, 1Н), 5,63 (т, J=2,3 Гц, 1Н), 4,14 (т, J=7,1 Гц, 2Н), 2,01 (т, J=7,1 Гц, 2Н), 0,96-0,88 (м, 2Н), 0,88-0,81 (м, 2Н).

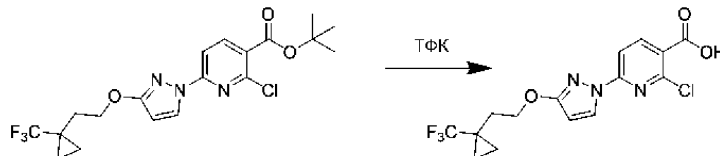
Стадия 3. трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



трет-Бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (687 мг, 2,770 ммоль), 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1Н-пиразол (610 мг, 2,770 ммоль) и свежемолотый карбонат калия (459 мг, 3,324 ммоль) объединяли в безводном DMSO (13,75 мл). Добавляли 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (DABCO (1,4-дизабицикло[2.2.2]октан), 62 мг, 0,5540 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Полученное твердое вещество собирали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и сушили над сульфатом магния. Смесь фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (1,01 г, 84%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 431,12, найдено 432,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,88 мин.

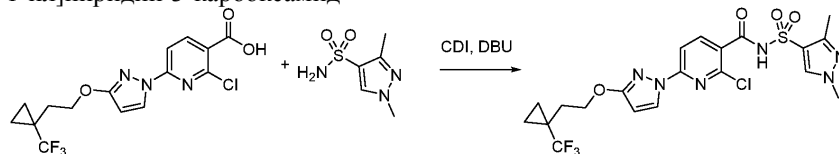
Стадия 4. 2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (1,01 г, 2,339 ммоль) и трифторуксусную кислоту (1,8 мл, 23,39 ммоль) объединяли в дихлорметане (10 мл) и нагревали при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали. Добавляли гексаны и снова концентрировали смесь с получением 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (873 мг, 99%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 375,06, найдено 376,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,69 мин.

Стадия 5. 2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида

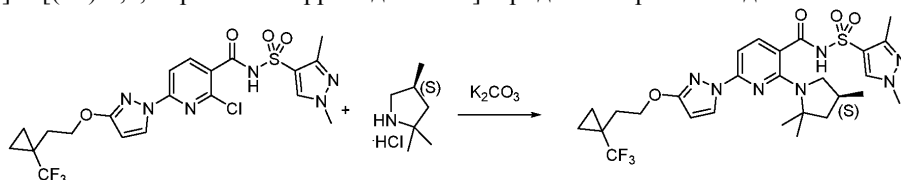


2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (6 г, 15,97 ммоль) в ТГФ (60,00 мл) обрабатывали CDI (около 3,107 г, 19,16 ммоль) и перемешивали мутный раствор при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли 1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид (около 3,110 г, 17,57 ммоль), затем DBU (около 2,917 г, 2,865 мл, 19,16 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь обрабатывали холодной лимонной кислотой (около 83,84 мл, 1 М, 83,84 ммоль) с получением эмульсии. Большую часть ТГФ удаляли при пониженном давлении и экстрагировали этилацетатом (100 мл), промывали 0,5 М лимонной кислотой (80 мл) и насыщенным соевым раствором (80 мл) и снова экстрагировали водные фазы этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и выпаривали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле с линейным градиентом от дихлорметана до 2% метанола. Фракции, содержащие продукт, выпаривали с получением 2-хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (4,64 г, 53%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 532,09076, найдено 533,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,83 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,73 (с, 1H), 8,41 (д, $J=2,5$ Гц, 2H), 8,10 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,19 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,34 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,09 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,01-0,82 (м, 4H).

Стадия 6. N-(1,3-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



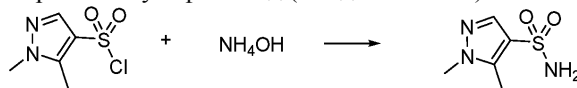
2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (5,9 г, 10,74 ммоль) растворяли в NMP (28,62 мл) и 1,2-диэтоксиэтаноле (5,723 мл), обрабатывали карбонатом калия (около 7,422 г, 53,70 ммоль) и (4S)-2,2,4-триметилпирролидином (гидрохлоридной солью) (около 3,537 г, 23,63 ммоль), проводили три цикла вакуума/наполнения азотом и нагревали до 130°C (масляная баня при 135°C) при перемешивании и в атмосфере азота в течение 20 ч. Реакционную суспензию охлаждали, разбавляли водой (34,34 мл) и осторожно добавляли к энергично перемешиваемому раствору уксусной кислоты (около 9,674 г, 9,161 мл, 161,1 ммоль) в воде (137,4 мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, фильтровали и промывали достаточным количеством воды. Влажный от воды неочищенный продукт растворяли в теплом этаноле (~100 мл, коричневый мутный раствор), осветляли с древесным углем, пропуская через целит (раствор стал лишь немного светлее), и обрабатывали горячий прозрачный раствор водой (~25 мл) до появления мути. Горячий мутный раствор оставляли остывать до комнатной температуры при перемешивании на 2 ч с получением густой суспензии. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали холодным этанолом/водой 1:1 и достаточным количеством воды. Твердое вещество сушили под вакуумом в сушильном шкафу при 45°C, пропуская поток азота, в течение выходных дней с получением N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (4,27 г, 65%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 609,2345, найдено 610,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,07 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,35 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,20 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,11 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,31 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,55 (т, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,41 (дд, $J=10,1$, 7,1 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,18 (дд, $J=17,8$, 6,2 Гц, 1H), 2,07 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,87 (дд, $J=11,9$, 5,6 Гц, 1H), 1,55 (д, $J=11,1$ Гц, 6H), 1,42 (т, $J=12,2$ Гц, 1H), 0,99-0,86 (м, 4H), 0,82 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).

Синтез N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия 1. 1,5-Диметилпиразол-4-сульфонилхлорид (Соединение 14)

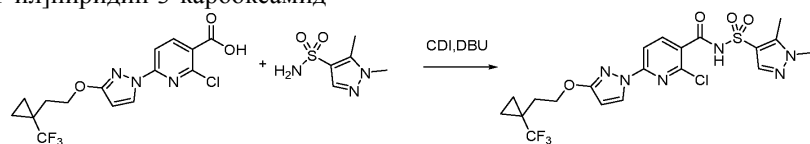


1,5-Диметилпиразол-4-сульфонилхлорид (9 г, 46,24 ммоль) суспендировали в холодном гидроксиде аммония (54 мл, 30% мас./мас.), добавляли ТГФ (27,00 мл) в качестве сорастворителя и перемешивали мутную эмульсию при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении (для удаления ТГФ и аммиака) с получением тонкой суспензии. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали ледяной водой и сушили с получением 1,5-диметилпиразол-4-сульфонамида (7,35 г, 90%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 175,04155, найдено 176,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,8 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,58 (с, 1H), 7,18 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).

Стадия 2. 2-Хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид

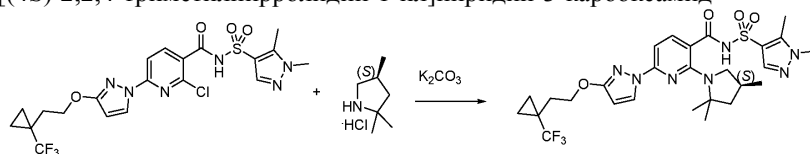


2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (6 г, 15,97 ммоль) в ТГФ (60,00 мл) обрабатывали CDI (около 3,107 г, 19,16 ммоль) и перемешивали мутный раствор при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли 1,5-диметилпиразол-4-сульфонамид (около 3,110 г, 17,57 ммоль), затем DBU (около 2,917 г, 2,865 мл, 19,16 ммоль) и перемешивали образовавшуюся густую суспензию при комнатной температуре в течение 4 ч. Суспензию обрабатывали холодной лимонной кислотой (около 83,84 мл, 1 М, 83,84 ммоль) и удаляли большую часть ТГФ при пониженном давлении, и собирали твердое вещество фильтрацией, промывали достаточным количеством воды и сушили с отсосом. Неочищенное вещество (8 г) кристаллизовали из этанола (150 мл для раствора при кипячении с обратным холодильником) с получением 2-хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (6,9 г, 80%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 532,09076, найдено 533,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,53 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,73 (с, 1H), 8,41 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,69 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,19 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,34 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,08 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,02-0,84 (м, 4H).

Стадия 3. N-(1,5-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



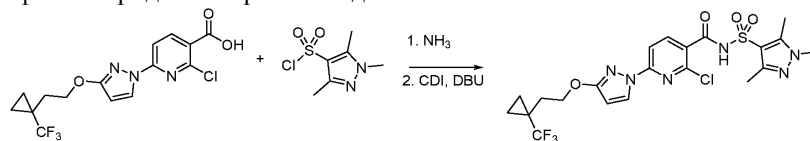
2-Хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (137 мг, 0,2571 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (115 мг, 0,7684 ммоль) и карбонат калия (214 мг, 1,548 ммоль) объединяли в ДМСО (685,0 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 мл воды. Через 15 мин перемешивания содержимое колбы оставляли отстаиваться и удаляли жидкую часть пипеткой, а оставшееся твердое вещество растворяли в 20 мл этилацетата, затем промывали 15 мл 1 М лимонной кислоты. Водный и органический слой разделяли и еще два раза экстрагировали водный слой, используя 15 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество дополнительно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанола в дихлорметане, с получением белого твердого вещества, N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (93 мг, 59%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 609,2345, найдено 610,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,09 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,20 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,73 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,11 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,31 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,58 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,41 (дд, $J=10,3$, 7,0 Гц, 1H), 2,17 (дк, $J=11,9$, 6,0 Гц, 1H), 2,07 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,43 (т, $J=12,1$ Гц, 1H), 0,96 (тд, $J=5,0$, 4,5, 3,2 Гц, 2H), 0,93-0,85 (м, 2H), 0,80 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

Синтез 6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-N-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 18).

Стадия 1. 2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-N-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид

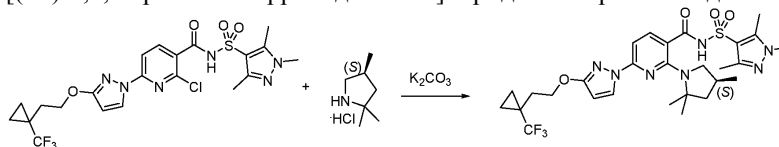


2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,2661 ммоль) и CDI (около 51,38 мг, 0,3169 ммоль) объединяли в ТГФ (600,0 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В то же время в отдельной пробирке объединяли 1,3,5-триметилпиразол-4-сульфонилхлорид (около 55,53 мг, 0,2661 ммоль) с аммиаком (около 250,0 мкл, 7 М, 1,750 ммоль), в результате чего сразу образовывалось белое твердое вещество. После перемешива-

ния в течение дополнительных 20 мин удаляли летучие вещества посредством выпаривания и к твердому остатку добавляли 1 мл дихлорметана и также выпаривали. Добавляли DBU (около 54,41 мг, 53,45 мкл, 0,3574 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 5 мин (для облегчения удаления аммиака от остаточного хлорида аммония), затем добавляли 1 мл ТГФ, который затем выпаривали. Затем добавляли содержимое колбы, содержащей CDI-активированную карбоновую кислоту в ТГФ, в колбу, содержащую только что полученный сульфонамид и DBU, и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 10 мл этилацетата и промывали 10 мл 1 М лимонной кислоты. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением белого твердого вещества. Полученное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-N-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид (139 мг, 96%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 546,1064, найдено 547,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,7 мин.

Стадия 2. 6-[3-[2-[1-(Трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-N-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид

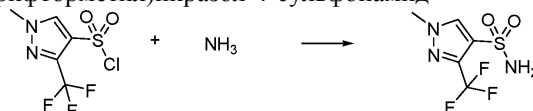


2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-N-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид (139 мг, 0,2541 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (114 мг, 0,7617 ммоль) и карбонат калия (211 мг, 1,527 ммоль) объединяли в ДМСО (508,2 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 мл воды. Через 15 мин перемешивания содержимое колбы оставляли отстаиваться, жидкую часть удаляли пипеткой, а оставшееся твердое вещество растворяли в 20 мл этилацетата, затем промывали 15 мл 1 М лимонной кислоты. Водный и органический слои разделяли и еще два раза экстрагировали водный слой 15 мл этилацетат. Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество дополнительно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанола в дихлорметане, с получением белого твердого вещества, 6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-N-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (80 мг, 50%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 623,2502, найдено 624,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,16 мин.

Синтез N-[1-метил-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 55).

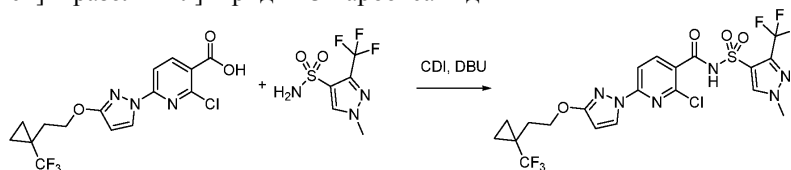
Стадия 1. 1-Метил-3-(трифторметил)пиразол-4-сульфонамид



1-Метил-3-(трифторметил)пиразол-4-сульфонилхлорид (250 мг, 1,006 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и добавляли аммиак в метаноле (750 мкл, 7 М, 5,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и суспендировали остаток в этилацетате, и нагревали в течение 20 мин при 65°C. Смесь фильтровали в горячем виде (для удаления хлорида аммония, образовавшегося в ходе реакции) и отбрасывали твердые вещества. Маточный раствор выпаривали с получением 1-метил-3-(трифторметил)пиразол-4-сульфонамида (186 мг, 81%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 229,01328, найдено 230,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,28 мин.

Стадия 2. 2-Хлор-N-[1-метил-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид

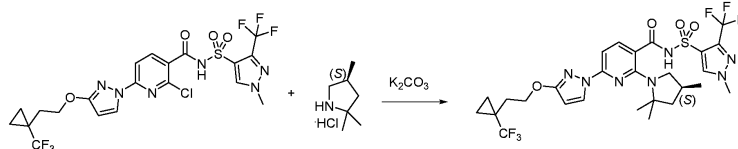


2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (51 мг, 0,14 ммоль) и CDI (37 мг, 0,23 ммоль) объединяли в ТГФ (1 мл) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли 1-метил-3-(трифторметил)пиразол-4-сульфонамид (34 мг, 0,15 ммоль) и DBU (64 мкл, 0,4280 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 16 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и 1 М раствором лимонной кислоты. Органические вещества отде-

ляли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал напрямую использовали на следующей стадии. 2-Хлор-N-[1-метил-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (82 мг, 100%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 586,0625, найдено 587,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,73 мин.

Стадия 3. N-[1-Метил-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид

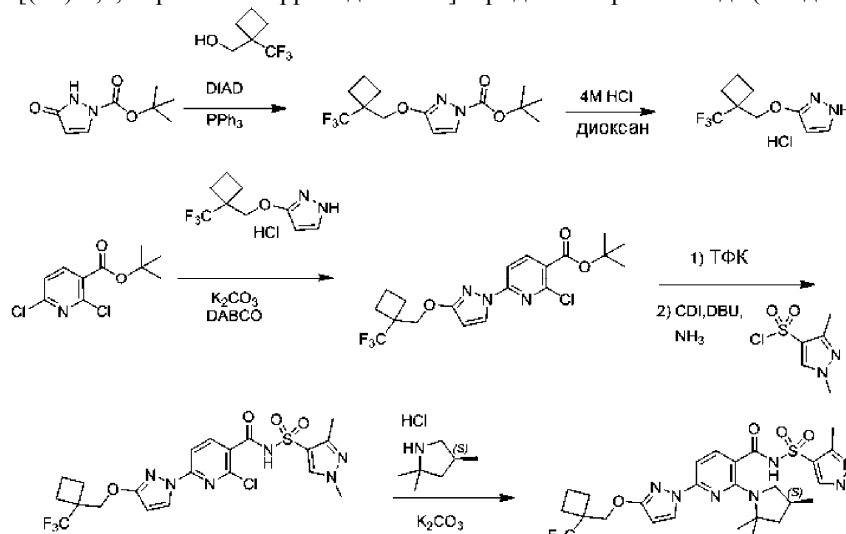


2-Хлор-N-[1-метил-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (82 мг, 0,14 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (64 мг, 0,43 ммоль) и карбонат калия (100 мг, 0,724 ммоль) объединяли в ДМСО (1 мл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) с получением смолистого вещества. Воду декантировали и отбрасывали. Остаток разделяли между этилацетатом и 1 М раствором лимонной кислоты. Органические вещества отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанола в дихлорметане, с получением N-[1-метил-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (29,6 мг, 32%).

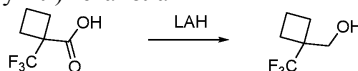
ИЭР-МС m/z рассчитано 663,20624, найдено 664,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,16 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,87 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,31 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,56 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,45 (дд, J=3,9, 2,0 Гц, 1H), 2,29-2,12 (м, 1H), 2,07 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,88 (дд, J=12,0, 5,7 Гц, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,42 (т, J=12,1 Гц, 1H), 0,99-0,92 (м, 2H), 0,90 (д, J=10,7 Гц, 2H), 0,80 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтез N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 19)



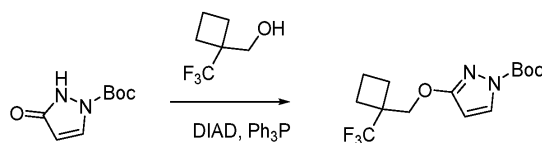
Синтез (1-трифторметилциклобутил)метанола



1-Трифторметилциклобутанкарбоновую кислоту (5,0 г, 30, ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (60 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли алюмогидрид лития (38,66 мл, 1 М в диэтиловом эфире) и оставляли раствор нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до 0°C при перемешивании и добавляли декагидрат сульфата натрия, в результате чего постепенно выделялся газ. Дробное добавление продолжали до прекращения выделения газа при комнатной температуре. Затем реакционный раствор фильтровали через слой целита, промывая диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5,44 г смеси, содержащей требуемый продукт и некоторое количество остаточного диэтилового эфира (36% по интегрированию ЯМР). В результате получали 1-трифторметилциклобутилметанол (3,46 г, 78%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3,82 (с, 2H), 2,39-2,14 (м, 2H), 2,10-1,85 (м, 4H).

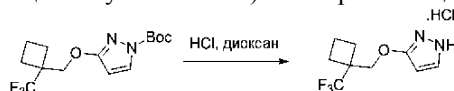
Стадия 1. трет-Бутиловый эфир 3-(1-трифторметилциклобутилметокси)пиразол-1-карбоновой кислоты



1-Трифторметилциклобутилметанол (1,50 г, 9,73 ммоль) и трет-бутиловый эфир 3-оксо-2,3-дигидропиразол-1-карбоновой кислоты (1,63 г, 8,85 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (32 мл). Раствор дегазировали, обрабатывая его ультразвуком и продували газообразным азотом. Добавляли трифенилфосфин (2,55 г, 9,73 ммоль) и затем по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,92 мл, 9,73 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали 1 М раствором гидроксида натрия (2×100 мл), затем насыщенным соевым раствором (125 мл). Органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное желтое маслянистое вещество очищали флэш-хроматографией, используя градиент 0-10% этилацетата в гексанах, с получением трет-бутилового эфира 3-(1-трифторметилциклобутилметокси)пиразол-1-карбоновой кислоты (2,48 г, 87%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 320,31, найдено 321,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,74 мин.

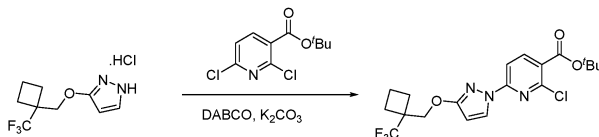
Стадия 2. 3-(1-Трифторметилциклобутилметокси)-1Н-пиразола гидрохлоридная соль



трет-Бутиловый эфир 3-(1-трифторметилциклобутилметокси)пиразол-1-карбоновой кислоты (2,48 г, 7,74 ммоль) растворяли в 4 М растворе хлороводорода в диоксане (77 мл). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем удаляли летучие вещества при пониженном давлении с получением гидрохлоридной соли 3-(1-трифторметилциклобутилметокси)-1Н-пиразола (1,95 г, 98%) в виде белого порошка.

ИЭР-МС m/z рассчитано 220,20, найдено 221,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,67 мин.

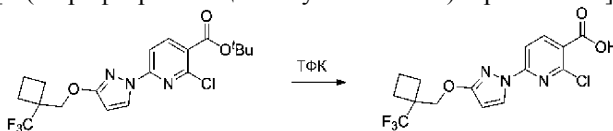
Стадия 3. трет-Бутиловый эфир 2-хлор-6-[3-(1-трифторметилциклобутилметокси)пиразол-1-ил]никотиновой кислоты



Гидрохлоридную соль 3-(1-трифторметилциклобутилметокси)-1Н-пиразола (1,95 г, 7,61 ммоль) и трет-бутиловый эфир 2,6-дихлорникотиновой кислоты (1,89 г, 7,62 ммоль) растворяли в диметилформамиде (15 мл) и добавляли карбонат калия (4,21 г, 30,5 ммоль), затем 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (0,43 г, 3,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли воду (150 мл) и экстрагировали водный слой смесью 4:1 этилацетат:гексаны (100 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (70 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное маслянистое вещество очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% этилацетата в гексанах, с получением трет-бутилового эфира 2-хлор-6-[3-(1-трифторметилциклобутилметокси)пиразол-1-ил]никотиновой кислоты (1,94 г, 66%) в виде белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 431,85, найдено 432,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 4,61 мин.

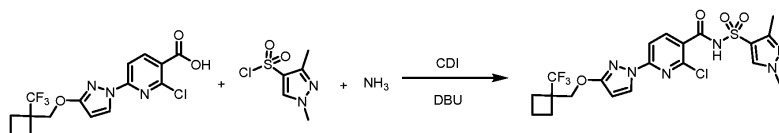
Стадия 4. 2-Хлор-6-[3-(1-трифторметилциклобутилметокси)пиразол-1-ил]никотиновая кислота



трет-Бутиловый эфир 2-хлор-6-[3-(1-трифторметилциклобутилметокси)пиразол-1-ил]никотиновой кислоты (1,9 г, 4,40 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (5,0 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего удаляли летучие вещества при пониженном давлении с получением 2-хлор-6-[3-(1-трифторметилциклобутилметокси)пиразол-1-ил]никотиновой кислоты (1,61 г, 97%) в виде белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 375,74, найдено 376,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,57 мин.

Стадия 5. 2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид

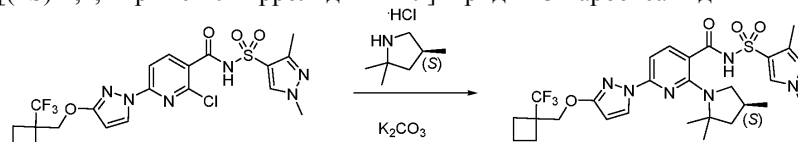


2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,2661 ммоль) и CDI (51 мг, 0,3145 ммоль) объединяли в ТГФ (600,0 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в колбе (колба 1). В то же время в отдельной колбе (колба 2) объединяли 1,3-диметилпиразол-4-сульфонилхлорид (62 мг, 0,3185 ммоль) с аммиаком (около 250,0 мкл, 7 М, 1,750 ммоль) (в метаноле). После перемешивания в течение дополнительных 20 мин из колбы 2 удаляли летучие вещества посредством выпаривания и добавляли к твердому остатку 1 мл дихлорметана, и также выпаривали. Затем в колбу 2 добавляли DBU (60 мкл, 0,4012 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 5 мин (для облегчения удаления аммиака из остаточного хлорида аммония). После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1 мл ТГФ и затем выпаривали при пониженном давлении. Затем содержимое колбы 1 добавляли в колбу 2 через шприц и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли в 10 мл этилацетата и промывали 10 мл 1 М лимонной кислоты. Водный слой экстрагировали 2×10 мл этилацетата и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением белого твердого вещества. Полученное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (132 мг, 93%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 532,09076, найдено 533,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,7 мин.

Стадия 6. N-(1,3-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид

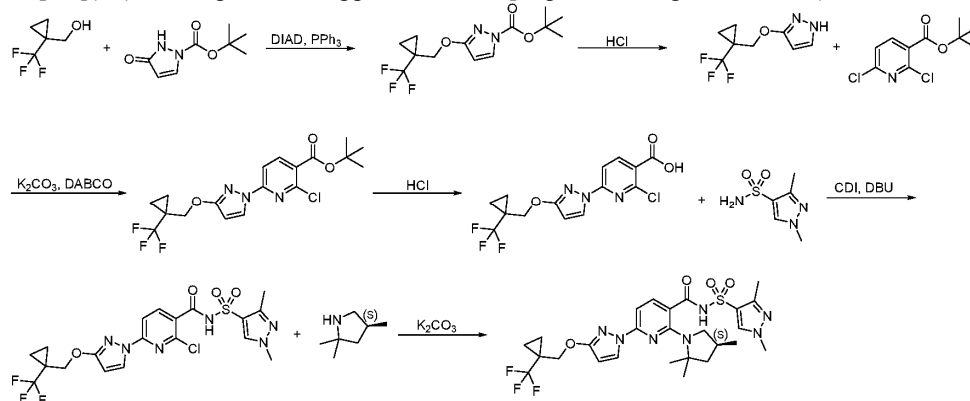


2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (132 мг, 0,2477 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (111 мг, 0,7417 ммоль) и карбонат калия (206 мг, 1,491 ммоль) объединяли в ДМСО (500 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 мл воды. Через 15 мин перемешивания жидкую часть удаляли пипеткой, а оставшееся твердое вещество растворяли в 20 мл этилацетата и промывали 15 мл 1 М лимонной кислоты. Водный и органический слои разделяли и еще два раза экстрагировали водный слой, используя 15 мл этилацетата. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество дополнительно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанола в дихлорметане, с получением белого твердого вещества, N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (93 мг, 62%).

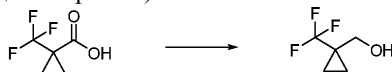
ИЭР-МС m/z рассчитано 609,2345, найдено 610,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,14 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,36 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,18 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,56 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,41 (дд, J=10,2, 7,0 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,31-2,26 (м, 2H), 2,20-2,07 (м, 4H), 2,01-1,92 (м, 1H), 1,88 (дт, J=11,8, 6,5 Гц, 1H), 1,55 (д, J=11,3 Гц, 6H), 1,42 (т, J=12,2 Гц, 1H), 0,81 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтез N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 10)



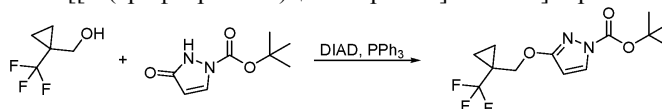
Стадия А: (1-(Трифторметил)циклопропил)метанол



В колбу добавляли алюмогидрид лития (около 78,45 г, 2,067 моль) (гранулы), в капельную воронку добавляли ТГФ (2,450 л) и 3 раза проводили цикл вакуумирования/наполнения азотом. К гранулам ЛАН быстро добавляли растворитель, перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч (гранулы начинали распадаться с образованием серой суспензии) и охлаждали на ледяной бане. Через капельную воронку медленно добавляли раствор 1-(трифторметил)циклопропанкарбоновой кислоты (245 г, 1,590 моль) в ТГФ (735,0 мл) в течение 0,5-1 ч, поддерживая внутреннюю температуру ниже 30°C. Серую суспензию перемешивали на бане с плавящимся льдом в течение 14 ч. Серую суспензию гасили при ледяном охлаждении, медленно добавляя воду (около 75,92 г, 75,92 мл, 4,214 моль), затем NaOH (около 76,32 мл, 6 М, 457,9 ммоль) и воду (около 75,92 г, 75,92 мл, 4,214 моль). Серую суспензию перемешивали при ~50°C, пока твердое вещество не стало бесцветным (~0,5 ч), обрабатывали сульфатом магния (20 г), фильтровали через целит и промывали соли алюминия тремя порциями горячего ТГФ. Фильтрат снова сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали выпариванием при 55°C и при 450 мбар с получением [1-(трифторметил)циклопропил]метанола в виде 62 мас.% раствора (ЯМР) в ТГФ (327 г, 91%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 4,94 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,56 (д, J=6,0 Гц, 2H), 0,91-0,74 (м, 4H).

Стадия 1. трет-Бутил-3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-карбоксилат

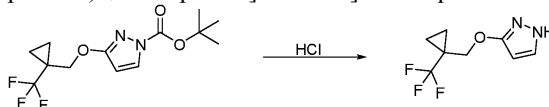


Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл оснащали механической мешалкой, нагревательной рубашкой, температурным датчиком/регулятором J-Kem, капельной воронкой, обратным холодильником с водяным охлаждением и отверстием подачи/отвода азота. В колбу в атмосфере азота загружали трет-бутил-5-оксо-1H-пиразол-2-карбоксилат (70 г, 0,3800 моль) и тетрагидрофуран (840 мл, 12 мл/г) с получением прозрачного бледно-желтого раствора. Начинали перемешивание и отмечали температуру в реакторе на уровне 19°C. Затем в колбу одной порции загружали неразбавленный [1-(трифторметил)циклопропил]метанол (58,56 г, 0,4180 моль), затем трифенилфосфин (109,6 г, 0,4180 моль) в виде твердого вещества, одной порцией. Затем полученный прозрачный бледно-желтый раствор обрабатывали диизопропилазодикарбоксилатом (прозрачная красновато-оранжевая жидкость) (82,3 мл, 0,4180 моль), который добавляли по каплям в неразбавленном виде в течение 1 ч, в результате чего наблюдали постепенную экзотерму до 40°C и образование прозрачного раствора светло-янтарного цвета. Затем реакционную смесь нагревали до температуры реакции 50°C и поддерживали эти условия в течение 2 ч, после чего анализ ЖХ/МС показал полное исчерпание исходного вещества. Прозрачную реакционную смесь янтарного цвета концентрировали при пониженном давлении и суспендировали полученное прозрачное маслянистое вещество темно-янтарного цвета в толуоле (560 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, при этом в осадок выпадало твердое вещество (трифенилфосфиноксид, ММ=278,28). Густую суспензию фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянным фильтром и промывали осадок на фильтре методом вытеснения с толуолом (150 мл), а затем сушили с отсосом в течение 30 мин. Прозрачный фильтрат янтарного цвета концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного маслянистого вещества янтарного цвета. Материал очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (загрузка твердого вещества на колонку RediSep из целита массой 1,5 кг), элюируя градиентом от 100% гексана до 20% EtOAc в гексане и собирая фракции по 450 мл. Продукт элюировали при около 5% EtOAc в гексане. Требуемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного бледно-желтого маслянистого вещества в качестве требуемого продукта, трет-бутил-3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-карбоксилата (81 г, 0,264 моль, 70%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,10 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,14 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 1,55 (с, 9H), 1,07 (дп, J=4,9, 1,3 Гц, 4H).

ИЭР-МС m/z рассчитано 306,11914, найдено 259,0 (M-48)⁺; время удерживания: 1,76 мин.

Стадия 2. 3-[[1-(Трифторметил)циклопропил]метокси]-1H-пиразол



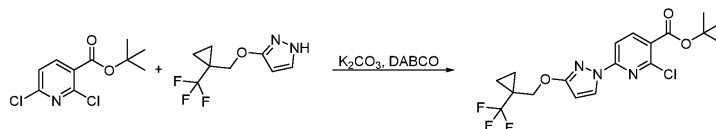
Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл оснащали механической мешалкой, нагревательной рубашкой, температурным датчиком J-Kem, обратным холодильником с водяным охлаждением, капельной воронкой и отверстием для подачи/отвода азота. В колбу в атмосфере азота загружали трет-бутил-3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-карбоксилат (80 г, 0,2612 моль), дихлорметан (320 мл, 4 мл/г) и метиловый спирт (320 мл, 4 мл/г), в результате чего получали прозрачный раствор

бледно-желтого цвета. Начинали перемешивание и отмечали температуру реакции на уровне 19°C. В капельную воронку загружали 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (195,9 мл, 0,7836 моль), который затем добавляли по каплям, в течение 1 ч с постепенной экзотермой до 30°C. Полученный прозрачный бледно-желтый раствор нагревали до температуры реакции 45°C и поддерживали эти условия в течение 1 ч, после чего анализ ЖХ/МС показал завершение реакции. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в метил-трет-бутиловом эфире (640 мл) и затем переносили в делительную воронку и разделяли, используя 2 М раствор гидроксида натрия (391,8 мл, 0,7836 моль). Органический слой удаляли и экстрагировали оставшийся водный слой метил-трет-бутиловым эфиром (2×200 мл). Объединенный органический экстракт промывали насыщенным раствором хлорида натрия (500 мл), сушили над сульфатом натрия (300 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянным фильтром. Прозрачный бледно-желтый фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного светло-желтого маслянистого вещества, которое затвердевало при стоянии с образованием белого твердого вещества (49,5 г, 0,240 моль, 92%) в качестве требуемого продукта, 3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]-1H-пиразола.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,90 (с, 1H), 7,51 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 1,09-0,97 (м, 4H).

ИЭР-МС m/z рассчитано 206,0667, найдено 207,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,07 мин.

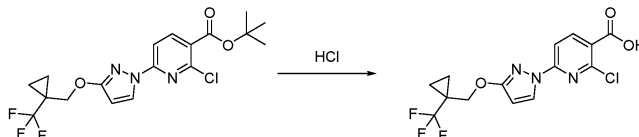
Стадия 3. трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл оснащали механической мешалкой, охлаждающей баней, используемой в качестве вторичной оболочки, температурным датчиком J-Kem, обратным холодильником с водяным охлаждением, капельной воронкой и отверстием для подачи/отвода азота. В колбу в атмосфере азота загружали 3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]-1H-пиразол (45 г, 0,2183 моль) и N,N-диметилформамид (540 мл, 12 мл/г) с получением прозрачного бледно-желтого раствора. Начинали перемешивание и отмечали температуру реакции на уровне 17°C. Затем в колбу одной порцией загружали трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (54,16 г, 0,2183 моль) в виде твердого вещества. Затем полученный прозрачный бледно-желтый раствор обрабатывали карбонатом калия (39,22 г, 0,2838 моль), который добавляли одной порцией в твердом виде, затем 1,4-дизабицикло[2.2.2]октаном (3,67 г, 0,03274 моль), который добавляли одной порцией в твердом виде. Полученную бледно-желтую суспензию оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до 10°C на бане из дробленого льда/воды. В капельную воронку загружали воду (540 мл), которую по каплям добавляли в течение 45 мин с получением густой суспензии и экзотермы до 15°C. Полученную суспензию продолжали перемешивать при 15°C в течение 30 мин и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянным фильтром. Осадок на фильтре промывали методом вытеснения с водой (2×500 мл) и затем сушили с отсосом на воронке Бюхнера в течение 2 ч. Затем материал оставляли сушиться на воздухе в течение ночи с получением (73 г, 0,175 моль, 80%) белого гранулированного вещества в качестве трет-бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата.

ИЭР-МС m/z рассчитано 361,0441, найдено 361,9 (M+1)⁺; время удерживания: 2,27 мин.

Стадия 4. 2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



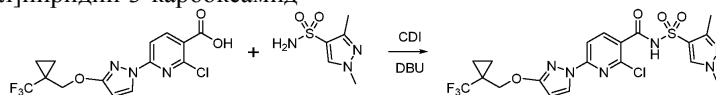
Трехгорлую круглодонную колбу объемом 10 00 мл оснащали механической мешалкой, нагревательной рубашкой, температурным датчиком/регулятором J-Kem, капельной воронкой, обратным холодильником с водяным охлаждением и отверстием для подачи/отвода азота. В колбу в атмосфере азота загружали трет-бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (70 г, 0,1675 моль) и 2-пропнаол (350 мл) с получением суспензии грязновато-белого цвета. Начинали перемешивание и отмечали температуру реакции на уровне 19°C. В капельную воронку загружали 6 М водный раствор HCl (139,6 мл, 0,8375 моль), который по каплям добавляли в течение 10 мин с экзотермой до 30°C. Затем полученную суспензию нагревали до кипения (температура реакции ~82°C). При нагревании суспензия превращалась в прозрачный бледно-желтый раствор (в это время температура реакции составляла ~75°C). После перемешивания при кипячении с обратным холодильником в течение ~30 мин в осадок начинало выпадать твердое вещество. Суспензию продолжали перемешивать при кипе-

нии еще 30 мин, после чего по каплям добавляли воду (210 мл) в течение 15 мин. Затем нагревание прекращали и продолжали перемешивать суспензию и оставляли ее медленно остывать до комнатной температуры. Материал собирали вакуумной фильтрацией в воронке Бюхнера на стеклянном фильтре и промывали осадок на фильтре методом вытеснения с 1:1 смесью вода/2-пропанол (100 мл), затем водой (2×100 мл) и затем сушили с отсосом на воронке Бюхнера в течение 30 мин. Материал дополнительно сушили в вакуумной печи при 45°C в течение 24 ч с получением 2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (56 г, 0,155 моль, 92%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,64 (с, 1H), 8,44 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,41 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,24 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 1,16-1,07 (м, 4H).

ИЭР-МС m/z рассчитано 361,0441, найдено 361,9 (M+1)⁺; время удерживания: 3,23 мин.

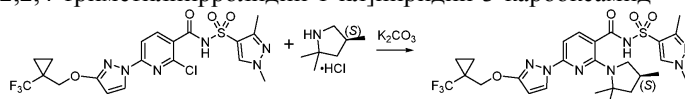
Стадия 5. 2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



К раствору 2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (1,05 г, 2,903 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляли карбонилдиимидазол (670,8 мг, 4,137 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли 1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид (580,5 мг, 3,313 ммоль) и DBU (670,0 мкл, 4,480 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 2-хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (1,4 г, 93%) в виде липкого белого твердого вещества, которое использовали в таком виде для следующей реакции.

ИЭР-МС m/z рассчитано 518,0751, найдено 519,4 (M+1)⁺; время удерживания: 0,66 мин.

Стадия 6. N-(1,3-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида

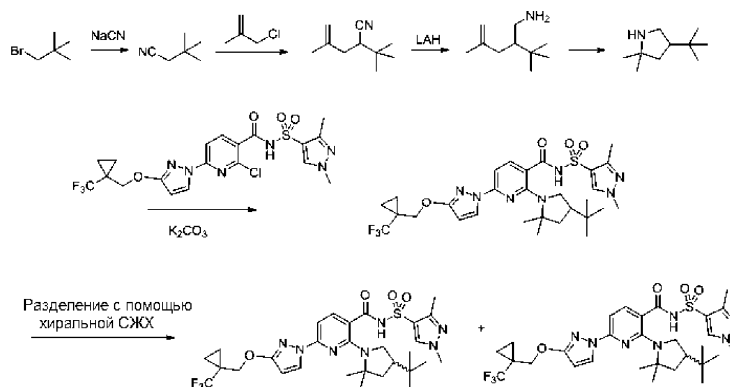


2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (190 мг, 0,3662 ммоль) растворяли в ДМСО (1 мл) и добавляли (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (около 124,4 мг, 1,099 ммоль), затем мелко измельченный карбонат калия (около 303,6 мг, 2,197 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 130°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали 1 М водным раствором лимонной кислоты (1×50 мл) и насыщенным соевым раствором (1×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле: силикагелевая колонка 12 грамм, градиент 0-5% MeOH/ДХМ. Получали N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (49,5 мг, 0,08310 ммоль, 22,70%).

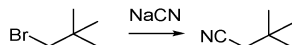
ИЭР-МС m/z рассчитано 595,2189, найдено 596,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,06 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,32 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,21 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,14 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,42-4,30 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,56 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,44 (т, J=8,6 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,18 (дк, J=12,0, 5,9 Гц, 1H), 1,87 (дд, J=11,9, 5,6 Гц, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,42 (т, J=12,2 Гц, 1H), 1,12-1,05 (м, 4H), 0,82 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Синтез двух энантиомеров 2-(4-трет-бутил-2,2-диметил-пирролидин-1-ил)-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



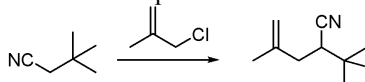
Стадия 1. 3,3-Диметилбутаннитрил



Цианид натрия (9,20 г, 187,7 ммоль) добавляли к раствору 1-бром-2,2-диметилпропана (15,74 г, 104,2 ммоль) в ДМСО (100 мл) и перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (900 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×300 мл). Органические слои объединяли, промывали 3н. HCl (300 мл), водой (300 мл) и насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,3-диметилбутаннитрила (11,78 г с содержанием 50% диэтилового эфира, выход 58%) в виде прозрачной жидкости.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) м.д. 1,09 (с, 9H), 2,22 (с, 2H).

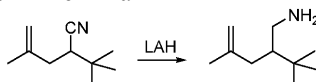
Стадия 2. 2-трет-Бутил-4-метилпент-4-еннитрил



н-Бутиллитий (27,2 мл, 2,5 М, 68,00 ммоль) добавляли к раствору диизопропиламина (8,7 мл, 62,07 ммоль) в сухом ТГФ (100 мл) при -78°C и перемешивали смесь при указанной температуре в течение 15 мин, нагревали при 0°C в течение 15 мин, затем снова охлаждали до -78°C. После этого добавляли 3,3-диметилбутаннитрил (6,0 г, 61,75 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 1 ч. Добавляли 3-хлор-2-метилпроп-1-ен (12,1 мл, 123,6 ммоль) и медленно нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (200 мл) и промывали водой (3×100 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-трет-бутил-4-метилпент-4-еннитрила (10,69 г, чистота 87% (13% ТГФ), выход 99%) в виде желтого маслянистого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) м.д. 1,08 (с, 9H), 1,78 (с, 3H), 2,17-2,28 (м, 2H), 2,46 (дд, J=11,3, 4,8 Гц, 1H), 4,91 (д, J=9,4 Гц, 2H).

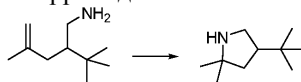
Стадия 3. 2-трет-Бутил-4-метилпент-4-ен-1-амин



Алюмогидрид лития (9,33 г, 245,8 ммоль) суспендировали в сухом диэтиловом эфире (250 мл) при 0°C. Добавляли 2-трет-бутил-4-метилпент-4-еннитрил (9,30 г, 61,49 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили водой (10 мл), 2н. NaOH (10 мл) и водой (30 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли сульфат магния и продолжали перемешивание еще 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали диэтиловым эфиром и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-трет-бутил-4-метилпент-4-ен-1-амина (10,70 г, содержит 29% мол. растворителя, выход 79%) в виде желтоватой жидкости.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) м.д. 0,91 (с, 9H), 1,22-1,45 (м, 3H), 1,76 (с, 3H), 1,87-1,98 (м, 1H), 2,20 (д, J=14,1 Гц, 1H), 2,56 (дд, J=13,1, 6,0 Гц, 1H), 2,83 (дд, J=13,1, 3,7 Гц, 1H), 4,73-4,82 (м, 2H).

Стадия 4. 4-трет-Бутил-2,2-диметилпирролидин

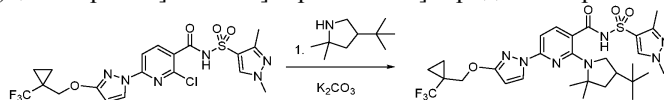


бис-(1,5-Циклооктадиен)родия(I) тетрафторборат (262 мг, 0,64 ммоль) и DavePhos (305 мг, 0,77 ммоль) добавляли к раствору 2-трет-бутил-4-метилпент-4-ен-1-амина (2,00 г, 12,88 ммоль) в диоксане (12 мл) в закрытой пробирке и пропускали азот через реакционную смесь в течение 5 мин. Пробирку закрывали и нагревали при 120°C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 4 М HCl в диоксане (6,0 мл) и концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Оста-

ток разбавляли 1н. HCl (20 мл) и промывали диэтиловым эфиром (3×20 мл). Водный слой подщелачивали до pH 8-9 с помощью 2н. NaOH и экстрагировали полученный раствор диэтиловым эфиром (3×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-трет-бутил-2,2-диметилпирролидина (1,18 г, выход 59%) в виде коричневой жидкости.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) м.д. 0,85 (с, 9H), 1,14 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,24-1,32 (м, 1H), 1,50-1,63 (м, 2H), 2,00-2,12 (м, 1H), 2,73 (дд, J=11,3, 8,7 Гц, 1H), 2,97 (дд, J=11,4, 8,2 Гц, 1H).

Стадия 5. 2-(4-трет-Бутил-2,2-диметил-пирролидин-1-ил)-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 40)

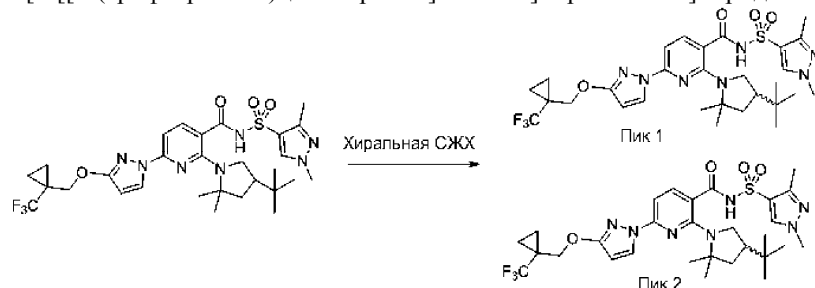


К раствору 2-хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (300,6 мг, 0,5793 ммоль) и 4-трет-бутил-2,2-диметилпирролидина (272,8 мг, 1,757 ммоль) в безводном ДМСО (6,012 мл) добавляли фторид цезия (441,2 мг, 2,904 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 16 ч на масляной бане. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС, используя градиент 50-99% ацетонитрила в 5 мМ HCl, с получением рацемического 2-(4-трет-бутил-2,2-диметил-пирролидин-1-ил)-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (78 мг, 20%) в виде белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 637,2658, найдено 638,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,32 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,37-8,31 (м, 1H), 8,24 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,54 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,99 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,35 (дт, J=19,1, 9,8 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,44-2,37 (м, 1H), 1,94-1,86 (м, 2H), 1,36 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,20-1,12 (м, 2H), 0,99-0,94 (м, 2H), 0,97 (с, 9H).

Стадия 6. Два энантиомера 2-(4-трет-бутил-2,2-диметил-пирролидин-1-ил)-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



Рацемический 2-(4-трет-бутил-2,2-диметил-пирролидин-1-ил)-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (78 мг, 0,122 ммоль) очищали хиральной СЖХ, используя колонку ChiralPak AD-3 (250×10 мм, 5 мкм), элюируя 15% метанола, 85% CO₂, при давлении 100 бар и скорости потока 10 мл/мин.

Пик 1: Чистый энантиомер 1 2-(4-трет-бутил-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (24,9 мг, 7%) с чистотой 100% и э.и. 98% (Соединение 53).

ИЭР-МС m/z рассчитано 637,2658, найдено 638,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,19 мин.

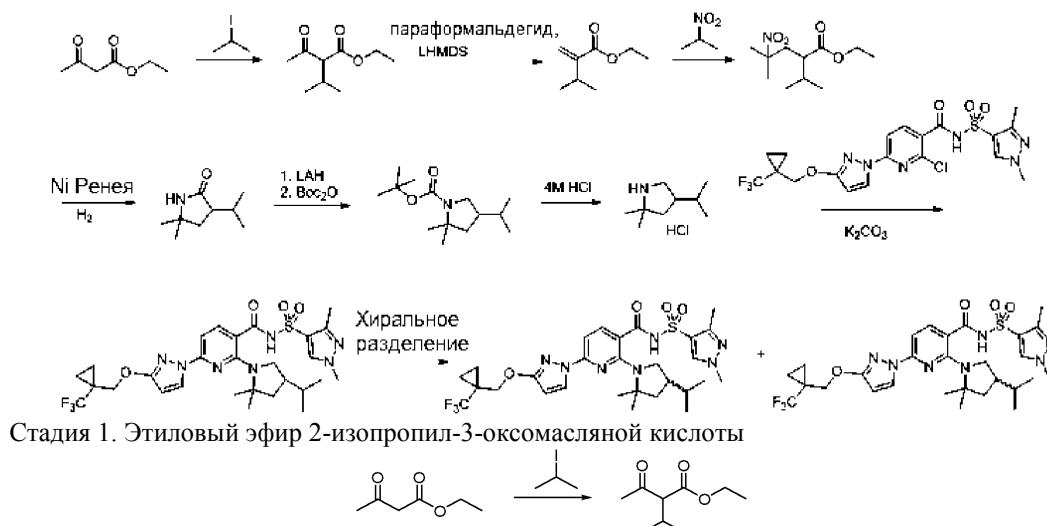
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 13,68 (с, 1H), 8,32 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,53 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,98 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,35 (т, J=11,1 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,39 (т, J=9,1 Гц, 1H), 1,96-1,84 (м, 2H), 1,36 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,17-1,12 (м, 2H), 0,98-0,90 (м, 2H), 0,96 (с, 9H).

Пик 2: Чистый энантиомер 2 2-(4-трет-бутил-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (25,0 мг) с чистотой 100% и э.и. 98% (Соединение 54).

ИЭР-МС m/z рассчитано 637,2658, найдено 638,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,18 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 13,69 (с, 1H), 8,32 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,99 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,43-3,27 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,44-2,32 (м, 1H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,36 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,18-1,13 (м, 2H), 0,99-0,94 (м, 2H), 0,97 (с, 9H).

Синтез двух энантиомеров N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-(4-изопропил-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида

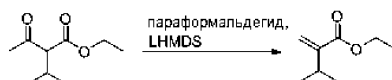


К трет-бутоксиду калия (61,7 г, 550 ммоль) в тетрагидрофуране (1 л) на ледяной бане по каплям добавляли этилацетоацетат (64 мл, 500 ммоль). К полученному раствору добавляли 2-йодпропан (55 мл, 750 ммоль). После нагревания в течение ночи при 70°C реакционную смесь охлаждали и добавляли 2-йодпропан (18 мл, 250 ммоль), нагревали реакционную смесь еще 24 ч при 70°C. К реакционной смеси добавляли воду (250 мл) и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (250 мл) и экстрагировали смесь диэтиловым эфиром (3×250 мл). Неочищенное вещество концентрировали под вакуумом и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь 0-7% гексанов в этилацетате, с получением этилового эфира 2-изопропил-3-оксомасляной кислоты (55,11 г, 64%) в виде желтого маслянистого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 172,2, найдено 173,0 (M1); время удерживания: 2,99 мин.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,87-1,07 (м, 6H) 1,27 (т, $J=7,14$ Гц, 3H) 2,23 (с, 3H) 2,32-2,52 (м, 1H) 3,18 (д, $J=9,45$ Гц, 1H) 4,19 (к, $J=7,07$ Гц, 2H).

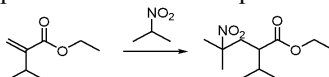
Стадия 2. Этиловый эфир 3-метил-2-метиленмасляной кислоты



Раствор этилового эфира 2-изопропил-3-оксомасляной кислоты (53,77 г, 312,2 ммоль) в тетрагидрофуране (1,07 л) охлаждали до -78°C. По каплям добавляли 1,0 М раствор бис-(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (343,0 мл, 343,0 ммоль) и убирали баню с сухим льдом на 30 мин. Реакционную смесь снова охлаждали до -78°C и одной порцией добавляли параформальдегид (43 г, 1,4 моль). Через 30 мин убирали баню с сухим льдом и оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали неочищенный материал перегонкой, собирая фракции, кипящие при 72-75°C при 67 торр, с получением этилового эфира 3-метил-2-метиленмасляной кислоты (19,63 г, 40%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,09 (д, $J=6,92$ Гц, 6H) 1,31 (т, $J=7,14$ Гц, 3H) 2,75-2,90 (м, 1H) 4,22 (д, $J=7,14$ Гц, 2H) 5,51 (д, $J=1,21$ Гц, 1H) 6,12 (с, 1H).

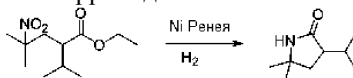
Стадия 3. Этиловый эфир 2-изопропил-4-метил-4-нитропентановой кислоты



Этиловый эфир 3-метил-2-метиленмасляной кислоты (15,6 г, 109,7 ммоль) и 2-нитропропан (2,2 мл, 24,2 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (250 мл). По каплям добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (3,6 мл, 24,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч при комнатной температуре. Ацетонитрил удаляли под вакуумом и добавляли к остатку 1 М хлористоводородную кислоту (200 мл). Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (3×150 мл) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь 0-15% гексанов в диэтиловом эфире, с получением этилового эфира 2-изопропил-4-метил-4-нитропентановой кислоты (13,4 г, 53%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,83-0,97 (м, 6H) 1,18-1,35 (м, 3H) 1,54 (д, $J=17,03$ Гц, 6H) 1,86 (д, $J=13,21$ Гц, 1H) 2,06-2,22 (м, 2H) 2,25-2,45 (м, 1H) 4,07-4,21 (м, 2H).

Стадия 4. 3-Изопропил-5,5-диметилпирролидин-2-он

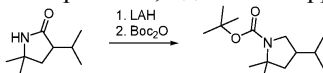


К раствору этилового эфира 2-изопропил-4-метил-4-нитропентановой кислоты (14,6 г, 63,2 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли никель Ренея (~2 г, 34,0 ммоль) и нагревали реакционную смесь в атмосфере водорода при 60°C и 120 фунт/кв.дюйм (827 кПа) в течение 24 ч. Затем добавляли дополнительное количество никеля Ренея (~1 г, 17,0 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 60°C и 120 фунт/кв.дюйм (827 кПа) в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали маточный раствор с получением смеси 4-амино-2-изопропил-4-метилпентановой кислоты и 3-изопропил-5,5-диметилпирролидин-2-она. Смесь растворяли в толуоле (125 мл) и нагревали при 110°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь 0-10% дихлорметана в метаноле, с получением 3-изопропил-5,5-диметилпирролидин-2-она (6,18 г, 63%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 155,0, найдено 155,3 $[M+1]$; время удерживания: 2,14 мин.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,87 (д, $J=6,81$ Гц, 3H) 0,97 (д, $J=6,92$ Гц, 3H) 1,27 (д, $J=10,66$ Гц, 6H) 1,64-1,76 (м, 1H) 1,84-1,96 (м, 1H) 2,13-2,30 (м, 1H) 2,57 (дд, $J=10,57, 8,98, 4,61$ Гц, 1H) 5,59 (шс, 1H).

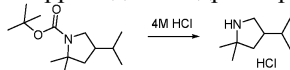
Стадия 5. трет-Бутиловый эфир 4-изопропил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты



К суспензии алюмогидрида лития (1,00 г, 26,28 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли раствор (3-изопропил-5,5-диметилпирролидин-2-она (1,02 г, 6,57 ммоль) в тетрагидрофуране (7 мл) и нагревали реакционную смесь при 60°C в течение 3 дней. Затем реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли 2-метилтетрагидрофуран (20 мл), затем водную сегнетову соль (50 мл). Затем реакционную смесь экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (4×50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного 4-изопропил-2,2-диметилпирролидина. Неочищенный материал растворяли в дихлорметане (26 мл) и обрабатывали ди-трет-бутилдикарбонатом (1,72 г, 7,88 ммоль) и N,N -диизопропилэтиламино (1,4 мл, 7,88 ммоль) при 0°C и оставляли нагреваться в течение 48 ч. Затем реакционную смесь выливали в 5% водный раствор бикарбоната натрия (40 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь 0-30% гексанов в диэтиловом эфире, с получением трет-бутилового эфира 4-изопропил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты (1,23 г, 76%) в виде желтого маслянистого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 241,0, найдено 242,0 $[M+1]$; время удерживания: 4,01 мин.

Стадия 6. 4-Изопропил-2,2-диметилпирролидина гидрохлорид

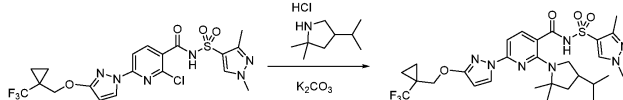


К трет-бутиловому эфиру 4-изопропил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты (1,23 г, 5,1 ммоль) добавляли дихлорметан (15 мл), затем 4 М хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (5 мл, 20,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток обрабатывали гексанами (30 мл) и фильтровали с получением 4-изопропил-2,2-диметилпирролидина гидрохлорида (669 мг, 74%) в виде белого кристаллического вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 141,0, найдено 140,6 $[M+1]$; время удерживания: 1,53 мин.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,87 (дд, $J=6,43, 3,46$ Гц, 6H) 1,30 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,42-1,59 (м, 2H) 1,91 (дд, $J=12,69, 7,53$ Гц, 1H) 1,99-2,21 (м, 1H) 2,88 (т, $J=9,72$ Гц, 1H).

Стадия 7. N -(1,3-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-(4-изопропил-2,2-диметил-пирролидин-1-ил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 41)



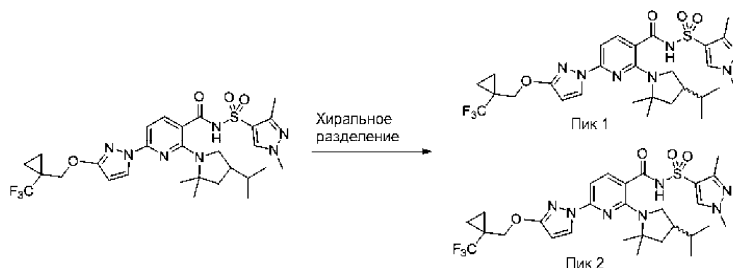
К раствору 2-хлор- N -(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (300 мг, 0,5781 ммоль) и 4-изопропил-2,2-диметилпирролидина (250,0 мг, 1,770 ммоль) в безводном ДМСО (5,0 мл) добавляли фторид цезия (450,0 мг, 2,962 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 16 ч на масляной бане. Реакционную смесь выливали в дробленый лед. Полученное коричневое твердое вещество собирали фильтрованием и сушили. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь 10-100% EtOAc в гексанах, с получением рацемического N -(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-(4-изопропил-2,2-диметил-пирролидин-1-ил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (90 мг, 25%) в виде белого аморфного вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 623,2502, найдено 624,5 $(M+1)^+$; время удерживания: 2,25 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,32 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,54 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,99 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,46 (дд, $J=10,3, 8,5$ Гц, 1H), 3,25 (дд, $J=10,4, 7,9$ Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,16 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,11-2,03 (м, 1H), 1,78 (дд, $J=12,0, 10,1$ Гц, 1H), 1,67 (дт,

$J=9,5, 6,6$ Гц, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,20-1,11 (м, 2H), 0,98 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,96-0,94 (м, 2H), 0,92 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

Стадия 8. Два энантиомера N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-(4-изопропил-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



Рацемический N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-(4-изопропил-2,2-диметил-пирролидин-1-ил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (90 мг, 0,144 ммоль) очищали хиральной СЖХ, используя колонку ChiralPak AD-3 (250×10 мм, 5 мкм), элюируя 15% метанола, 85% CO₂, при давлении 100 бар и скорости потока 10 мл/мин.

Пик 1: Чистый энантиомер 1 N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-(4-изопропил-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (33,8 мг, 19%); (э.и. >98%) (Соединение 46).

ИЭР-МС m/z рассчитано 623,2502, найдено 624,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,25 мин.

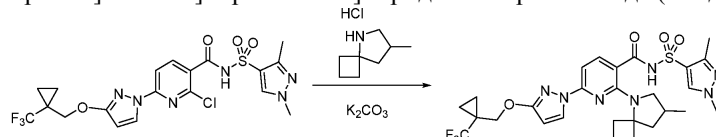
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 13,91 (с, 1H), 8,30 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,52 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,98 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,39 (д, $J=1,7$ Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,49-3,40 (м, 1H), 3,25 (дд, $J=10,4, 7,9$ Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,16 (дт, $J=17,4, 8,7$ Гц, 1H), 2,06 (дд, $J=12,0, 7,6$ Гц, 1H), 1,77 (дд, $J=12,0, 10,1$ Гц, 1H), 1,71-1,57 (м, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,19-1,12 (м, 2H), 0,98 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,96-0,94 (м, 2H), 0,92 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).

Пик 2: Чистый энантиомер 2 N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-(4-изопропил-2,2-диметил-пирролидин-1-ил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (34,2 мг, 19%); (э.и. >98%) (Соединение 47).

ИЭР-МС m/z рассчитано 623,2502, найдено 624,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,25 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 13,75 (с, 1H), 8,23 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,45 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,96 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,39 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,40 (дд, $J=10,3, 8,3$ Гц, 1H), 3,24 (дд, $J=10,4, 8,0$ Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,18-2,01 (м, 2H), 1,75 (дд, $J=11,9, 10,2$ Гц, 1H), 1,64 (дп, $J=9,1, 6,6$ Гц, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,18-1,12 (м, 2H), 0,97 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,96-0,92 (м, 2H), 0,90 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).

Синтез N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-(7-метил-5-азаспиро[3.4]октан-5-ил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 43)

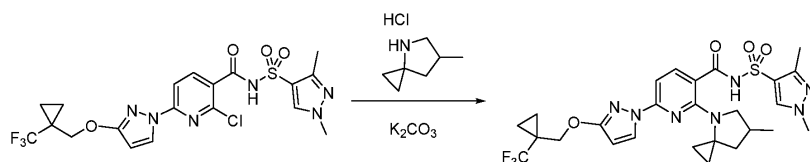


К раствору 2-хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (50,0 мг, 0,09636 ммоль) и 7-метил-5-азаспиро[3.4]октана (гидрохлоридной соли) (50,0 мг, 0,3093 ммоль) в безводном ДМСО (1,000 мл) добавляли фторид цезия (75,0 мг, 0,4937 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 16 ч на масляной бане. Реакционную смесь фильтровали и очищали, используя метод обращенно-фазовой ВЭЖХ-МА и двойное хроматографирование с градиентом 50-99% ацетонитрила в 5 mM HCl, с получением N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-(7-метил-5-азаспиро[3.4]октан-5-ил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (8,6 мг, 15%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 607,2189, найдено 608,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,18 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,45 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,99 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,63-3,54 (м, 1H), 2,97 (дд, $J=10,0, 6,7$ Гц, 1H), 2,54 (к, $J=6,5, 5,2$ Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,25-2,15 (м, 2H), 2,10 (т, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,03-1,95 (м, 1H), 1,91 (дд, $J=10,1, 5,5$ Гц, 2H), 1,74-1,60 (м, 1H), 1,55-1,41 (м, 1H), 1,22 (д, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,19-1,12 (м, 2H), 1,02-0,90 (м, 2H).

Синтез N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-(6-метил-4-азаспиро[2.4]гептан-4-ил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 44)

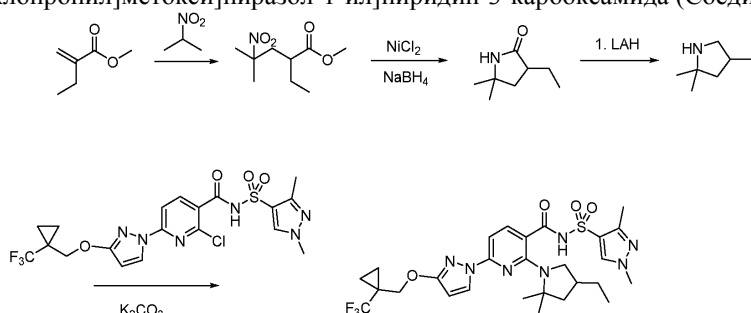


К раствору 2-хлор-N-(1,3-диметилпирозол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]-метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (50,0 мг, 0,09636 ммоль) и 6-метил-4-азаспиро[2.4]гептана (гидрохлоридной соли) (45,0 мг, 0,3048 ммоль) в безводном ДМСО (1 мл) добавляли фторид цезия (75,0 мг, 0,4937 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение ночи на масляной бане. Реакционную смесь фильтровали и очищали, используя метод обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС и двойное хроматографирование с градиентом 50-99% ацетонитрила в 5 mM HCl, с получением N-(1,3-диметилпирозол-4-ил)сульфонил-2-(6-метил-4-азаспиро[2.4]гептан-4-ил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (42,8 мг, 75%).

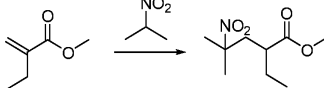
ИЭР-МС m/z рассчитано 593,2032, найдено 594,6 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,17 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,40 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,59 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,64 (дд, $J=10,5$, 7,9 Гц, 1H), 3,14 (дд, $J=10,5$, 7,1 Гц, 1H), 2,75-2,59 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,33 (дд, $J=12,2$, 8,8 Гц, 1H), 1,77 (дд, $J=12,3$, 6,4 Гц, 1H), 1,22 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,18-1,12 (м, 2H), 0,95 (тт, $J=5,6$, 2,8 Гц, 2H), 0,72-0,54 (м, 4H).

Синтез N-(1,3-диметилпирозол-4-ил) сульфонил-2-(4-этил-2,2-диметил-пирролидин-1-ил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 49)



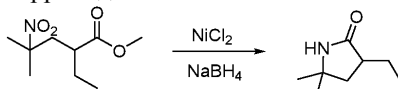
Стадия 1. Метил-2-этил-4-метил-4-нитропентаноат



2-Нитропропан (1,20 мл, 13,36 ммоль) растворяли в диоксане (10,0 мл). Добавляли водный раствор гидроксида бензил(триметил)аммония (110,0 мкл, 40 мас.%/об., 0,2631 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C, при этом по каплям добавляли метил-2-метилбутаноат (2,5 г, 21,90 ммоль) в течение 20 мин. Затем реакционную смесь оставляли перемешиваться при 100°C в течение 4,5 ч. Реакцию гасили добавлением водного раствора HCl (50,0 мл, 1 М, 50,00 ммоль). Смесь разбавляли диэтиловым эфиром (75 мл) и промывали водой (3×75 мл) и насыщенным соевым раствором (1×75 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтой жидкости. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент от 5 до 25% EtOAc в гексанах, с получением метил-2-этил-4-метил-4-нитропентаноата (1,6 г, 34%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,68 (с, 3H), 2,44-2,36 (м, 1H), 2,30 (тдд, $J=9,8$, 6,9, 1,9 Гц, 1H), 2,10 (дд, $J=14,6$, 2,0 Гц, 1H), 1,69-1,45 (м, 2H), 1,58 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 0,89 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Стадия 2. 3-Этил-5,5-диметилпирролидин-2-он

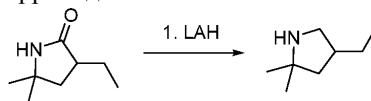


Раствор метил-2-этил-4-метил-4-нитропентаноата (1,56 г, 7,676 ммоль) и гексагидрата дихлорникеля (366,4 мг, 1,541 ммоль) в смеси 1:4 воды (5 мл) и MeOH (20,0 мл) охлаждали до 0°C. К полученному раствору медленно, по частям добавляли боргидрид натрия (730,8 мг, 19,32 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь снова охлаждали и добавляли водный раствор карбоната калия (1 М, 25 мл). Цвет изменялся от черного к серому и до зеленого. Смесь оставляли отстаиваться в течение 3 ч, затем добавляли целит. Твердое вещество отделяли фильтрацией через фильтрующий слой, упакованный целитом, и промывали MeOH (3×100 мл). Объединенный фильтрат и промывочные растворы концентрировали для удаления большей части MeOH. К водному концентрату добавляли твердый хлорид натрия и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экс-

тракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент от 10% EtOAc в гексанах до 100% EtOAc, с получением 3-этил-5,5-диметилпирролидин-2-она (608 мг, 14%) в виде бесцветного маслянистого вещества с чистотой около 59%.

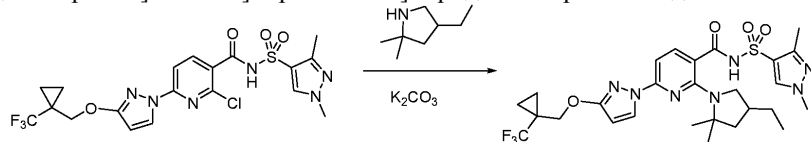
ИЭР-МС m/z рассчитано 141,11537, найдено 142,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,38 мин.

Стадия 3. 4-Этил-2,2-диметилпирролидин



К раствору 3-этил-5,5-диметилпирролидин-2-она (302,6 мг, 2,143 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) медленно, по каплям добавляли раствор алюмогидрида лития (3,5 мл, 2 М, 7,000 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, затем нагревали при 60°C в течение 14 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане и последовательно гасили водой (150,0 мкл, 8,326 ммоль) (медленно), затем NaOH (150,0 мкл, 6 М, 0,9000 ммоль), затем водой (500 мкл, 27,75 ммоль) с получением гранулированного твердого вещества в смеси. Твердое вещество отфильтровывали через целит и промывали осадок эфиром. Фильтрат дополнительно сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали без вакуума на ротационном испарителе с получением 4-этил-2,2-диметилпирролидина (130,9 мг, 24%). Смесь напрямую использовали на следующей стадии (E33068-152).

Стадия 4. N-(1,3-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-(4-этил-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида

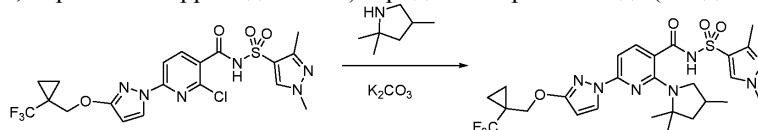


К раствору 2-хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (175,4 мг, 0,3380 ммоль) и 4-этил-2,2-диметилпирролидина (130,9 мг, 1,029 ммоль) в безводном ДМСО (2 мл) добавляли фторид цезия (267,2 мг, 1,759 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 16 ч на масляной бане. Реакционную смесь фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС, используя двойное хроматографирование с градиентом 50-99% ацетонитрила в 5 мМ HCl, с получением N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-(4-этил-2,2-диметилпирролидин-1-ил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (4,5 мг, 2%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 609,2345, найдено 610,59 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,17 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,35 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,99 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,56-3,48 (м, 1H), 3,15 (дд, J=10,4, 7,5 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,39 (дт, J=16,9, 8,3 Гц, 1H), 2,13 (дд, J=12,3, 7,9 Гц, 1H), 1,72 (дд, J=12,4, 9,5 Гц, 1H), 1,59 (п, J=7,3 Гц, 2H), 1,36 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,18-1,13 (м, 2H), 0,99-0,94 (м, 5H).

Синтез N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-(2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)пиридин-3-карбоксамида (Соединение 42)



К раствору 2-хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (50,0 мг, 0,09636 ммоль) и 2,2,5-триметилпирролидина (35,0 мг, 0,3092 ммоль) в безводном ДМСО (1,000 мл) добавляли фторид цезия (75,0 мг, 0,4937 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 16 ч на масляной бане. Реакционную смесь фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС, используя двойное хроматографирование с градиентом 50-99% ацетонитрила в 5 мМ HCl, с получением N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-(2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)пиридин-3-карбоксамида (5,8 мг, 10%).

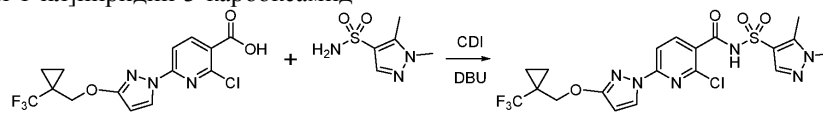
ИЭР-МС m/z рассчитано 595,2189, найдено 596,6 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,91 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,57 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,00 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,26-4,18 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,39-2,36 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H), 1,99-1,94 (м, 1H), 1,89-1,80 (м, 1H), 1,30 (с, 3H), 1,20 (д, J=5,9 Гц, 3H), 1,18-1,14 (м, 2H), 1,10 (с, 3H), 0,99-0,93 (м, 2H).

Синтез N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 9).

Стадия 1. 2-Хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]-

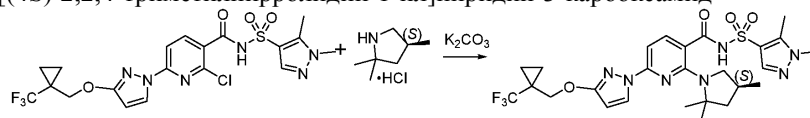
метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,5529 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и добавляли CDI (около 107,6 мг, 0,6635 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч добавляли 1,5-диметилпирозол-4-сульфонамид (около 125,9 мг, 0,7188 ммоль), затем DBU (около 101,0 мг, 99,21 мкл, 0,6635 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали 1 М водным раствором лимонной кислоты (1×50 мл) и насыщенным соевым раствором (1×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N-(1,5-диметилпирозол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (332 мг).

ИЭР-МС m/z рассчитано 518,08, найдено 519,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,65 мин.

Стадия 2. N-(1,5-Диметилпирозол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



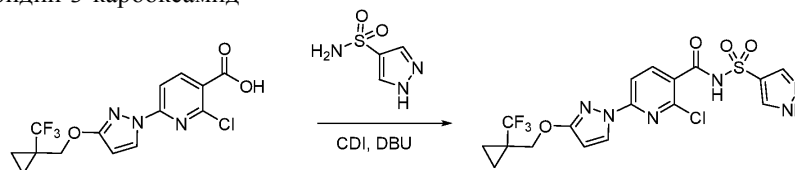
2-Хлор-N-(1,5-диметилпирозол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (286,8 мг, 0,5528 ммоль) растворяли в ДМСО (2 мл). Добавляли (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (около 248,1 мг, 1,658 ммоль), затем мелко измельченный карбонат калия (около 458,4 мг, 3,317 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 130°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли EtOAc (50 мл). Смесь промывали 1н. HCl (1×50 мл) и насыщенным соевым раствором (1×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(1,5-диметилпирозол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (72,7 мг).

ИЭР-МС m/z рассчитано 595,22, найдено 596,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,07 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,28 (с, 1H), 8,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,14 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,43-4,31 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,57 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,43 (дд, J=10,2, 7,1 Гц, 1H), 2,25-2,10 (м, 1H), 1,87 (дд, J=11,9, 5,6 Гц, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,44 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,09 (дт, J=6,7, 2,0 Гц, 4H), 0,81 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтез N-(1H-пирозол-4-илсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 5).

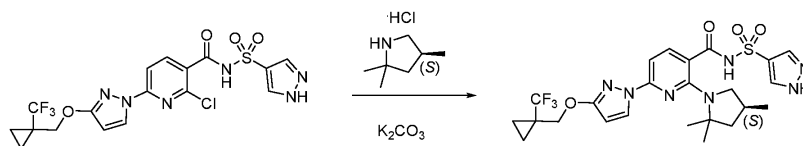
Стадия 1. 2-Хлор-N-(1H-пирозол-4-илсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,5529 ммоль) и CDI (около 107,6 мг, 0,6635 ммоль) объединяли в ТГФ (1,200 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 1H-пирозол-4-сульфонамид (около 105,8 мг, 0,7188 ммоль), затем DBU (около 101,0 мг, 99,21 мкл, 0,6635 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь дополнительно промывали 1 М лимонной кислотой и водой и экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали, затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением белого твердого вещества. 2-Хлор-N-(1H-пирозол-4-илсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (190 мг, 70%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 490,0438, найдено 491,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,61 мин.

Стадия 2. N-(1H-Пирозол-4-илсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



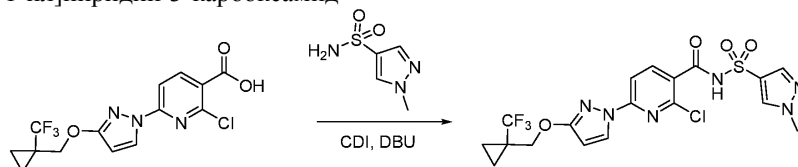
2-Хлор-N-(1H-пиразол-4-илсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (115 мг, 0,2343 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (105 мг, 0,7016 ммоль) и карбонат калия (194 мг, 1,404 ммоль) объединяли в ДМСО (575,0 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 15 мл воды, 15 мл 1 М лимонной кислоты и 30 мл этилацетата. Водный и органический слои разделяли и еще два раза экстрагировали водный слой, используя 30 мл этилацетата. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% метанола в дихлорметане, с получением белого твердого вещества: N-(1H-пиразол-4-илсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (100 мг, 75%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 567,18756, найдено 568,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,84 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,71 (с, 1H), 12,30 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,21 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,73 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,14 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,47-4,26 (м, 2H), 2,60 (т, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,43 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,15 (дд, $J=12,5, 6,6$ Гц, 1H), 1,88 (дт, $J=11,6, 6,3$ Гц, 1H), 1,55 (д, $J=17,6$ Гц, 6H), 1,42 (т, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,14-1,05 (м, 4H), 0,79 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).

Синтез N-(1-метилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 6).

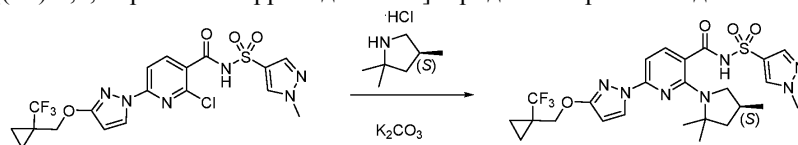
Стадия 1. 2-Хлор-N-(1-метилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,5529 ммоль) и CDI (около 107,6 мг, 0,6635 ммоль) объединяли в ТГФ (1,200 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 1-метилпиразол-4-сульфонамид (около 115,9 мг, 0,7188 ммоль), затем DBU (около 101,0 мг, 99,21 мкл, 0,6635 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 1 М лимонной кислотой и водой и экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% метанола в дихлорметане, с получением белого твердого вещества. 2-Хлор-N-(1-метилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (227 мг, 81%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 504,05945, найдено 505,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,64 мин.

Стадия 2. N-(1-метилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



2-Хлор-N-(1-метилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (115 мг, 0,2278 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (102 мг, 0,6815 ммоль) и карбонат калия (189 мг, 1,368 ммоль) объединяли в ДМСО (575,0 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 15 мл воды, 15 мл 1 М лимонной кислоты и 30 мл этилацетата. Водный и органический слои разделяли и еще два раза экстрагировали водный слой, используя 30 мл этилацетата. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество дополнительно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% метанола в дихлорметане, с получением N-(1-метилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (88 мг, 66%).

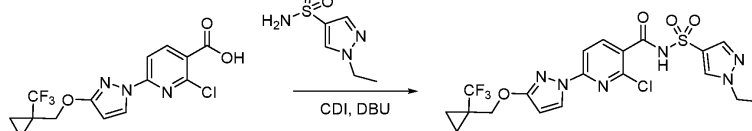
ИЭР-МС m/z рассчитано 581,2032, найдено 582,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,95 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,35 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,21 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,73 (д,

$J=8,2$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,15 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,43-4,31 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 2,64 (т, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,17 (дп, $J=18,4$, 6,3 Гц, 1H), 1,88 (дд, $J=11,8$, 5,6 Гц, 1H), 1,55 (д, $J=17,0$ Гц, 6H), 1,44 (т, $J=12,1$ Гц, 1H), 1,14-1,04 (м, 4H), 0,80 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

Синтез N-(1-этилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 7).

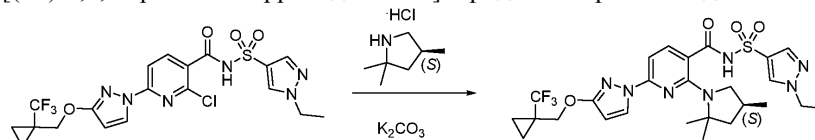
Стадия 1. 2-Хлор-N-(1-этилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,5529 ммоль) и CDI (около 107,6 мг, 0,6635 ммоль) объединяли в ТГФ (1,200 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 1-этилпиразол-4-сульфонамид (около 125,9 мг, 0,7188 ммоль), затем DBU (около 101,0 мг, 99,21 мкл, 0,6635 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 6 ч при комнатной температуре. Добавляли 1 М раствор лимонной кислоты (1 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли 1 М лимонной кислотой и водой и экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали, затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением белого твердого вещества. 2-Хлор-N-(1-этилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (250 мг, 87%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 518,0751, найдено 519,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,67 мин.

Стадия 2. N-(1-Этилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



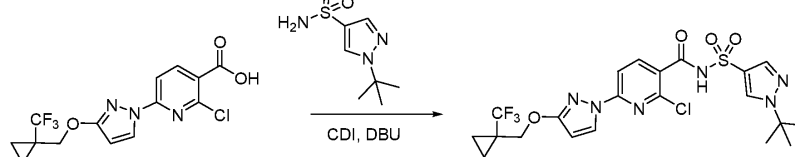
2-Хлор-N-(1-этилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (115 мг, 0,2216 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (100 мг, 0,6682 ммоль) и карбонат калия (184 мг, 1,331 ммоль) объединяли в ДМСО (570 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 15 мл воды, 15 мл 1 М лимонной кислоты и 30 мл этилацетата. Водный и органический слои разделяли и еще два раза экстрагировали водный слой, используя 30 мл этилацетата. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанола в дихлорметане, с получением белого твердого вещества. N-(1-этилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (110 мг, 83%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 595,2189, найдено 596,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,03 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,34 (с, 1H), 8,53 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,15 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,48-4,31 (м, 2H), 4,20 (кд, $J=7,3$, 5,0 Гц, 2H), 2,66 (т, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,47 (с, 1H), 2,17 (дп, $J=18,3$, 6,4 Гц, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,55 (д, $J=17,5$ Гц, 6H), 1,45 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,39 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,09 (дт, $J=5,2$, 1,6 Гц, 4H), 0,80 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).

Синтез N-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 8).

Стадия 1. N-(1-трет-Бутилпиразол-4-ил)сульфонил-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



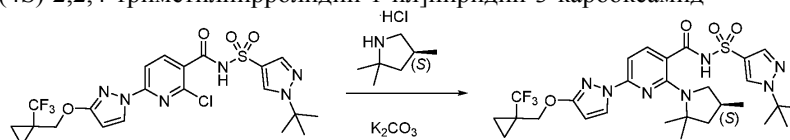
2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,5529 ммоль) и CDI (около 107,6 мг, 0,6635 ммоль) объединяли в ТГФ (1,200 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 1-трет-бутилпиразол-4-сульфонамид (око-

ло 146,1 мг, 0,7188 ммоль), затем DBU (около 101,0 мг, 99,21 мкл, 0,6635 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 6 ч при комнатной температуре. Добавляли 1 М раствор лимонной кислоты (1 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли 1 М лимонной кислотой и водой и экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением белого твердого вещества.

N-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)сульфонил-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (190 мг, 63%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 546,1064, найдено 547,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,73 мин.

Стадия 2. N-(1-трет-Бутилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



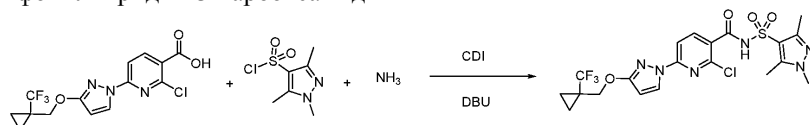
N-(1-трет-Бутилпиразол-4-ил)сульфонил-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (125 мг, 0,2285 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (103 мг, 0,6882 ммоль) и карбонат калия (190 мг, 1,375 ммоль) объединяли в ДМСО (600 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 15 мл воды, 15 мл 1 М лимонной кислоты и 30 мл этилацетата. Водный и органический слои разделяли и еще два раза экстрагировали водный слой, используя 30 мл этилацетата. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество дополнительно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанола в дихлорметане, с получением белого твердого вещества. N-(1-трет-Бутилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (122 мг, 86%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 623,2502, найдено 624,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,19 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,33 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,45-4,27 (м, 2H), 2,73 (т, J=10,3 Гц, 1H), 2,58 (дд, J=9,9, 7,1 Гц, 1H), 2,21 (дт, J=11,3, 5,9 Гц, 1H), 1,89 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,62-1,52 (м, 15H), 1,45 (т, J=12,0 Гц, 1H), 1,13-1,06 (м, 4H), 0,83 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Синтез 6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-N-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 16).

Стадия 1. 2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-N-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид

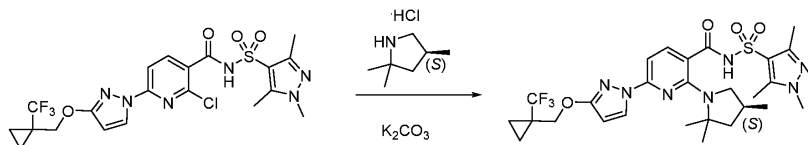


2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,2682 ммоль) и CDI (52 мг, 0,3207 ммоль) объединяли в ТГФ (582,0 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в колбе (колба 1). В то же время в отдельной колбе (колба 2) объединяли 1, 3,5-триметилпиразол-4-сульфонилхлорид (56 мг, 0,2684 ммоль) с аммиаком (250 мкл, 7 М, 1,750 ммоль) (в метаноле). После перемешивания в течение дополнительных 20 мин летучие вещества удаляли из колбы 2 посредством выпаривания и добавляли к твердому остатку 1 мл дихлорметана, и также выпаривали. Затем в колбу 2 добавляли DBU (54 мкл, 0,3611 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 5 мин (для облегчения удаления аммиака из остаточного хлорида аммония). После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1 мл ТГФ и затем выпаривали при пониженном давлении. Затем содержимое колбы 1 добавляли в колбу 2 через шприц и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 10 мл этилацетата и промывали 10 мл 1 М лимонной кислоты. Водный слой экстрагировали 2×10 мл этилацетата и объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением белого твердого вещества. Полученный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-N-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид (140 мг, 98%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 532,09076, найдено 533,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,67 мин.

Стадия 2. 6-[3-[[1-(Трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-N-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид

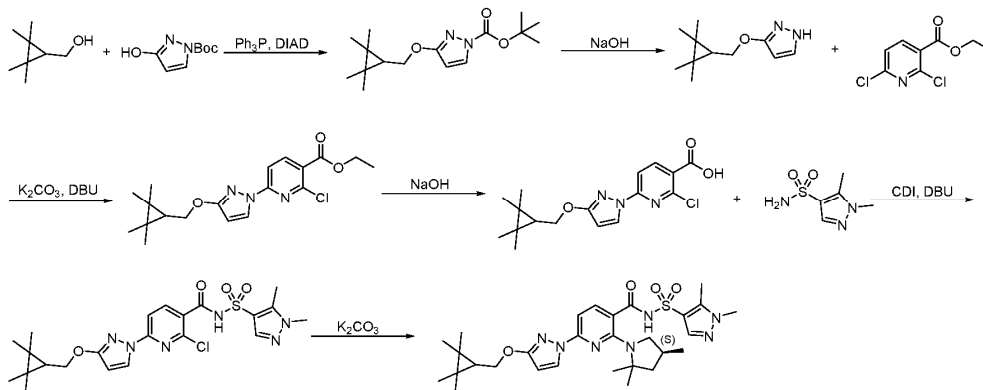


2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-N-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид (140 мг, 0,2627 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (118 мг, 0,7884 ммоль) и карбонат калия (219 мг, 1,585 ммоль) объединяли в ДМСО (700,0 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 мл воды. Через 15 мин перемешивания содержимое колбы оставляли отстаиваться и удаляли жидкую часть пипеткой, а оставшееся твердое вещество растворяли в 20 мл этилацетата, затем промывали 15 мл 1 М лимонной кислоты. Водный и органический слои разделяли и еще два раза экстрагировали водный слой, используя 15 мл этилацетата. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество дополнительно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанола в дихлорметане, с получением белого твердого вещества.

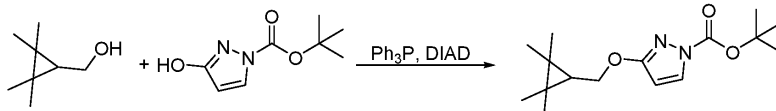
6-[3-[[1-(Трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-N-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (77 мг, 48%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 609,2345, найдено 610,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,07 мин.

Синтез N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 21)



Стадия 1. трет-Бутил-3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-карбоксилат

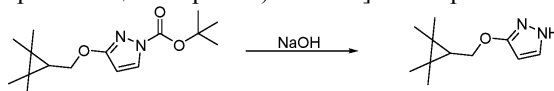


К дегазированному раствору трифенилфосфина (около 51,28 г, 195,5 ммоль) в толуоле (360,0 мл) в атмосфере газообразного азота при 0°C по каплям добавляли DIAD (диизопропилазодикарбоксилат) (около 39,53 г, 37,86 мл, 195,5 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин с получением белой суспензии. К смеси по каплям добавляли раствор (2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метанола (около 29,84 г, 70% мас./мас., 162,9 ммоль) и трет-бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилата (30 г, 162,9 ммоль) в толуоле (600,0 мл) при ~5°C в течение 2 ч. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Смесь нагревали до 75°C, в целом, 6 ч, а затем оставляли остывать до комнатной температуры. Суспензию разбавляли гептаном (900,0 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Суспензию фильтровали через целит и промывали осадок 3X 100 мл гептана. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением желтого густого маслянистого вещества. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке массой 750 г, наполненной дихлорметаном, и элюировали градиентом 0-20% EtOAc/гексаны. Собранные фракции, содержащие продукт, концентрировали *in vacuo* с получением грязновато-белого твердого вещества. Получали трет-бутил-3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-карбоксилат (30,1 г, 63%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,82 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,88 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,30 (д, J=7,7 Гц, 2H), 1,61 (с, 9H), 1,12 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), 0,70 (т, J=7,8 Гц, 1H).

ИЭР-МС m/z рассчитано 294,19434, найдено 295,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,19 мин.

Стадия 2. 3-[(2,2,3,3-Тетраметилциклопропил)метокси]-1H-пиразол



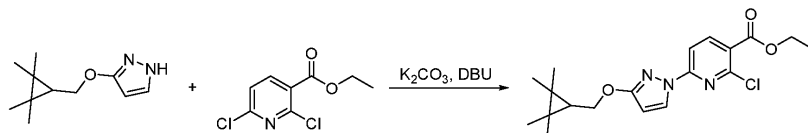
К раствору трет-бутил-3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-карбоксилата (127 г,

431,4 ммоль) в ТГФ (317,5 мл) и этилового спирта (635,0 мл) медленно добавляли гидроксид натрия (около 431,4 мл, 2 М, 862,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Большую часть растворителя удаляли при пониженном давлении. Водный остаток разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (762,0 мл). Органическую фазу дважды промывали насыщенным соевым раствором (2×300 мл), а водные фазы однократно экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (250 мл). Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и выпаривали с получением 3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]-1Н-пиразола (75 г, 89%) в виде вязкого маслянистого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,78 (с, 1Н), 7,48 (т, J=2,1 Гц, 1Н), 5,65 (с, 1Н), 4,05 (д, J=7,7 Гц, 2Н), 1,08 (с, 6Н), 1,00 (с, 6Н), 0,67 (т, J=7,7 Гц, 1Н).

ИЭР-МС m/z рассчитано 194,1419, найдено 195,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,43 мин.

Стадия 3. Этил-2-хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат

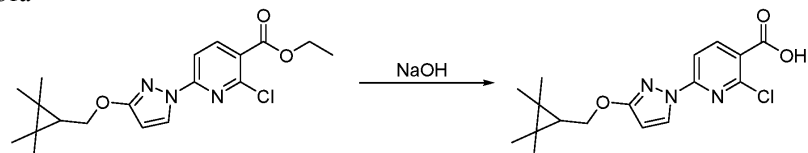


К этил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилату (16,8 г, 76,35 ммоль) и 3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]-1Н-пиразолу (около 14,83 г, 76,35 ммоль) в ДМФА (201,6 мл) добавляли карбонат калия (около 13,72 г, 99,26 ммоль), затем DABCO (около 1,284 г, 11,45 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Мелкодисперсную суспензию кремового цвета медленно разбавляли водой (201,6 мл) и полученную густую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин с помощью верхнеприводной мешалки. Осадок собирали с помощью среднего стеклянного фильтра и 3 раза промывали, используя 25 мл воды. Твердое вещество сушили на воздухе в течение 30 мин и затем in vacuo, используя азеотроп с EtOAc. Получали этил-2-хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (28,8 г, 100%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 377,1506, найдено 378,37 (M+1)⁺; время удерживания: 2,47 мин.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,43 (дд, J=2,9, 0,9 Гц, 1Н), 8,39 (дд, J=8,5, 0,9 Гц, 1Н), 7,76 (дд, J=8,5, 0,9 Гц, 1Н), 6,24 (дд, J=2,9, 0,9 Гц, 1Н), 4,34 (тд, J=7,5, 6,6 Гц, 2Н), 4,28 (д, J=7,8 Гц, 2Н), 1,34 (тд, J=7,1, 0,9 Гц, 3Н), 1,11 (с, 6Н), 1,05 (с, 6Н), 0,75 (т, J=7,8 Гц, 1Н).

Стадия 4. 2-Хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота

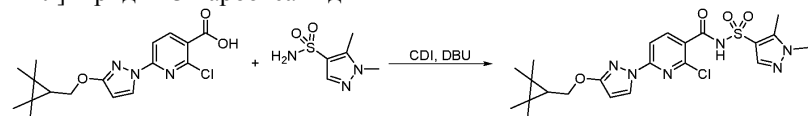


Этил-2-хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (146 г, 386,4 ммоль) в ТГФ (730,0 мл) и EtOH (292,0 мл) обрабатывали NaOH (около 772,8 мл, 1 М, 772,8 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 5 ч. Большую часть растворителя удаляли при пониженном давлении и подкисляли раствор, добавляя лимонную кислоту (около 148,5 г, 89,19 ммоль, 772,8 ммоль) при охлаждении на льду. Полученную густую суспензию (pH 2-3) перемешивали на ледяной бане в течение 1 ч, фильтровали, промывали достаточным количеством воды и сушили в сушильном шкафу под вакуумом при 45°C с потоком азота в течение двух дней с получением 2-хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (128,2 г, 90%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 349,11932, найдено 350,0 (M+1)⁺; время удерживания: 2,11 мин.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,64 (с, 1Н), 8,69-8,22 (м, 2Н), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,22 (д, J=2,9 Гц, 1Н), 4,28 (д, J=7,8 Гц, 2Н), 1,08 (д, J=24,9 Гц, 12Н), 0,75 (т, J=7,8 Гц, 1Н).

Стадия 5. 2-Хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



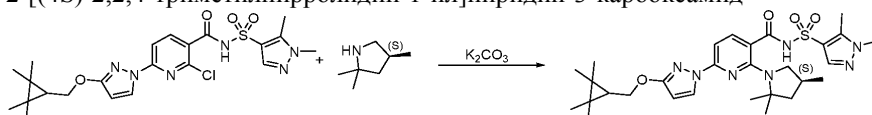
2-Хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (4 г, 11,43 ммоль) в ТГФ (40,00 мл) обрабатывали CDI (около 2,225 г, 13,72 ммоль) и перемешивали мутный раствор при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли 1,5-диметилпиразол-4-сульфонамид (около 2,225 г, 12,57 ммоль), затем DBU (около 2,089 г, 2,052 ммоль, 13,72 ммоль) и перемешивали полученную густую суспензию при комнатной температуре в течение 4,5 ч. Суспензию обраба-

тывали холодной лимонной кислотой (около 60,01 мл, 1 М, 60,01 ммоль) (рН ~2) с получением эмульсии, из которой начинало выделяться небольшое количество осадка. Большую часть ТГФ удаляли при пониженном давлении, а твердое вещество собирали фильтрацией, промывали достаточным количеством воды и сушили. Неочищенное твердое вещество абсорбировали на силикагеле и очищали хроматографией на силикагеле (220 г) с линейным градиентом от дихлорметана до 10% метанола в дихлорметане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали и сушили с получением 2-хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (5 г, 86%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 506,1503, найдено 507,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,9 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,39 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,21 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,27 (д, J=7,8 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,10 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), 0,74 (т, J=7,8 Гц, 1H).

Стадия 6. N-(1,5-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



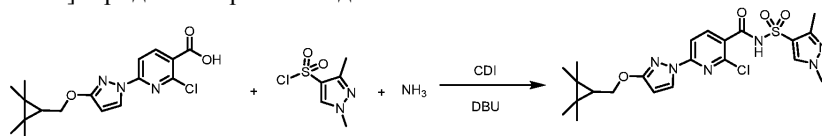
2-Хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (4,9 г, 9,665 ммоль) в NMP (24,50 мл) и 1,2-диэтоксиэтана (4,900 мл) обрабатывали карбонатом калия (около 6,678 г, 48,32 ммоль), затем осторожно добавляли (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (около 3,182 г, 21,26 ммоль). Суспензию подвергали трем циклам вакуумирования/наполнения азотом и нагревали при 130°C (масляная баня) в атмосфере азота в течение 16 ч. Затем добавляли еще одну порцию (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (гидрохлоридной соли) (1 г, 6,682 ммоль) и нагревали суспензию при 130°C (масляная баня) в атмосфере азота еще 3 ч. Теплую суспензию медленно добавляли к энергично перемешиваемому раствору уксусной кислоты (около 8,708 г, 8,246 мл, 14 5,0 ммоль) в воде (147,0 мл) (выделение газа, образование пены), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и промывали достаточным количеством воды. Твердое вещество растворяли в дихлорметане, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (220 г, загрузка твердого вещества) с линейным градиентом от ДХМ до 5% метанола в дихлорметане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали с получением 4,9 г желтого пенистого вещества. Соединение растворяли в ДМСО (12 мл) и метаноле (12 мл) и медленно добавляли воду (8 мл), что приводило к кристаллизации. Снова нагревали и разбавляли дополнительным количеством метанола (~30 мл) и оставляли горячую суспензию перемешиваться при комнатной температуре на 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали холодной смесью метанола/воды 4:1, достаточным количеством холодной воды и сушили под вакуумом в сушильном шкафу при 45°C под потоком азота в течение выходных дней с получением N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (3,12 г, 55%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 583,29407, найдено 584,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,39 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,32 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,13 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,23 (д, J=7,8 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,53 (с, 4H), 2,40 (дд, J=10,2, 7,1 Гц, 1H), 2,18 (тт, J=12,4, 6,6 Гц, 1H), 1,87 (дд, J=11,9, 5,6 Гц, 1H), 1,55 (д, J=15,2 Гц, 6H), 1,43 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,10 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), 0,80 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,73 (т, J=7,8 Гц, 1H).

Синтез N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 20).

Стадия 1. 2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



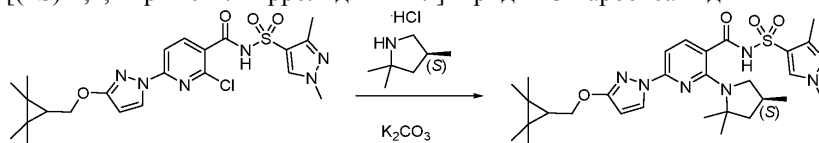
2-Хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,2773 ммоль) и CDI (54 мг, 0,3330 ммоль) объединяли в ТГФ (500 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в колбе (колба 1). В то же время в отдельной колбе (колба 2) объединяли 1,3-диметилпиразол-4-сульфонилхлорид (64 мг, 0,3288 ммоль) с аммиаком (260 мкл, 7 М, 1,820 ммоль) (в метаноле). После перемешивания в течение еще 20 мин удаляли летучие вещества из колбы 2 посредством выпаривания и добавляли к твердому остатку 1 мл дихлорметана, и также выпаривали. Затем в колбу 2 добавляли DBU (100 мкл, 0,6687 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 5 мин (для облегчения удаления аммиака из остаточного хлорида аммония). После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1 мл ТГФ и затем выпаривали при пониженном давлении. Затем содержимое

колбы 1 добавляли в колбу 2 через шприц и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 10 мл этилацетата и промывали 10 мл 1 М лимонной кислоты. Водный слой экстрагировали 2×10 мл этилацетата и промывали объединенные органические экстракты насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением белого твердого вещества. Полученное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (133 мг, 95%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 506,1503, найдено 507,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,75 мин.

Стадия 2. N-(1,3-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



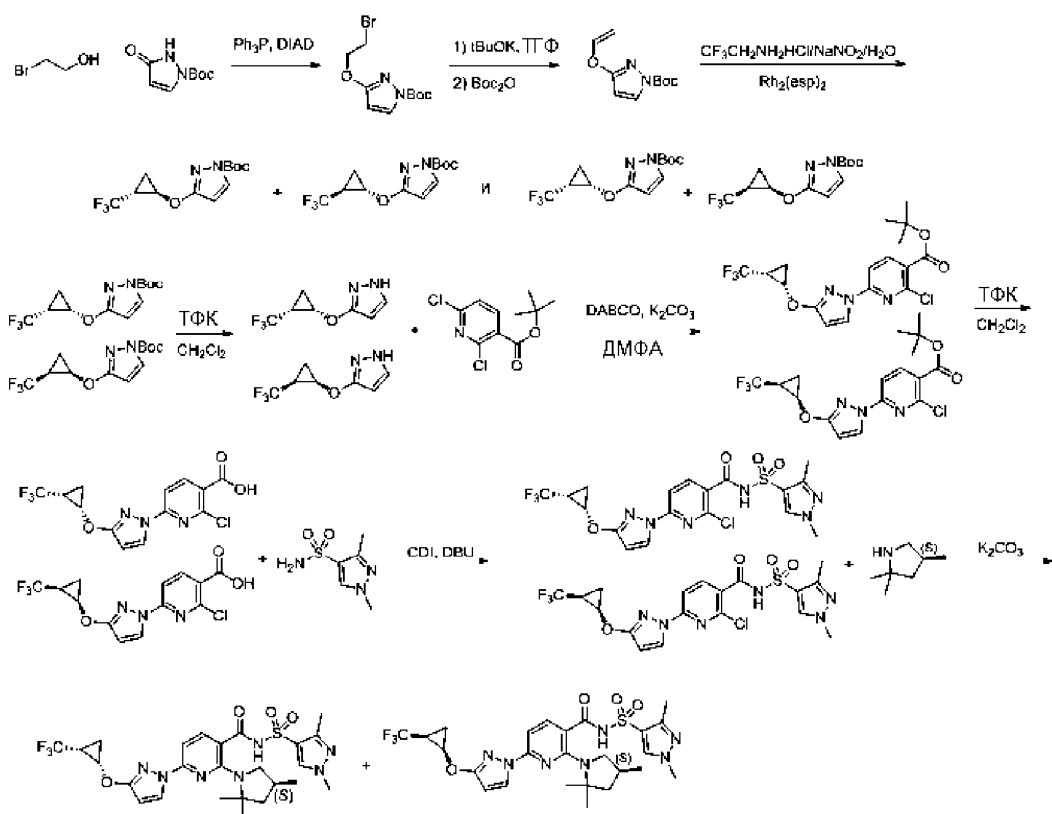
2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (131 мг, 0,2584 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (около 116,0 мг, 0,7752 ммоль) и карбонат калия (около 214,8 мг, 1,554 ммоль) объединяли в ДМСО (444,6 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 мл воды. Через 15 мин перемешивания содержимое колбы оставляли отстаиваться, жидкую часть удаляли пипеткой, а оставшееся твердое вещество растворяли в 20 мл этилацетата, затем промывали 15 мл 1 М лимонной кислоты. Водный и органический слои разделяли и еще два раза экстрагировали водный слой, используя 15 мл этилацетата. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанола в дихлорметане, с получением белого твердого вещества. Полученное вещество дополнительно очищали повторной хроматографией на силикагеле с градиентом 0-100% этилацетата в дихлорметане с получением белого твердого вещества.

N-(1,3-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (31 мг, 21%).

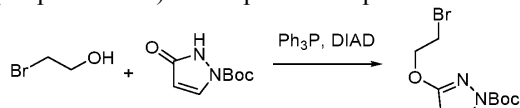
ИЭР-МС m/z рассчитано 583,29407, найдено 584,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,29 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,35 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,13 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,24 (д, J=7,7 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,56 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,42 (к, J=9,1 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,19 (дт, J=11,9, 6,1 Гц, 1H), 1,87 (дд, J=11,8, 5,5 Гц, 1H), 1,55 (д, J=11,0 Гц, 6H), 1,42 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,10 (с, 6H), 1,04 (д, J=0,9 Гц, 6H), 0,81 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,73 (т, J=7,7 Гц, 1H).

Синтез N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[2-(трифторметил)циклопропокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (смесь цис-изомеров) (Соединение 34)



Стадия 1. трет-Бутил-3-(2-бромэтокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилат

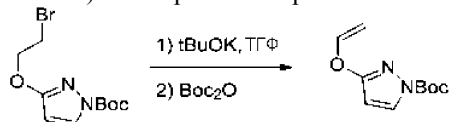


К раствору 2-бромэтанола (1,69 г, 13,53 ммоль), трет-бутил-2,3-дигидро-3-оксопиразол-1-карбоксилата (2,08 г, 11,28 ммоль) и трифенилфосфина (3,55 г, 13,53 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (45 мл) при 0°C по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (2,74 г, 13,53 ммоль). После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 2 ч. Добавляли эфир (400 мл). Органический раствор промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (80 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент гексанов в этилацетате (от 0 до 15% этилацетата), с получением трет-бутил-3-(2-бромэтокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (2,56 г, 78%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,85 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,92 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,63 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,68 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,64 (с, 9H).

ИЭР-МС m/z рассчитано 292,0, найдено 292,9 (M+1)⁺; время удерживания: 4,91 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-3-(винилокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилат

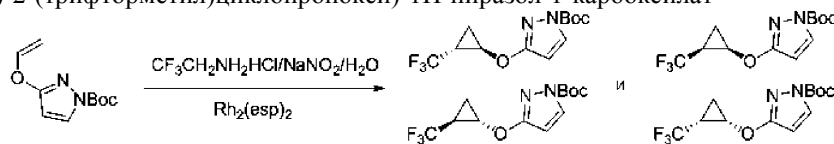


К раствору трет-бутил-3-(2-бромэтокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (2,52 г, 8,66 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (90 мл) добавляли трет-бутоксид калия (1,46 г, 13,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч, затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (5,67 г, 26,0 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 1 ч. Добавляли диэтиловый эфир (400 мл). Органические слои промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (2×50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент гексанов в этилацетате (от 0 до 10% этилацетата), с получением трет-бутил-3-(винилокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (1,10 г, 60%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,89 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=6, 13,5 Гц, 1H), 5,95 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,88 (дд, J=1,8, 13,5 Гц, 1H), 4,50 (дд, J=1,8, 6,0 Гц, 1H), 1,62 (с, 9H).

ИЭР-МС m/z рассчитано 210,1, найдено 211,0 (M+1)⁺; время удерживания: 4,74 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-3-((цис)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилат и трет-бутил-3-((транс)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилат



К трет-бутил-3-(винилокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилату (1,10 г, 5,23 ммоль) в грушевидной колбе (100 мл) добавляли воду (20 мл) и пропускали аргон в течение 5 мин, затем добавляли ацетат натрия (85,8 мг, 1,05 ммоль), затем гидрохлорид 2,2,2-трифторэтиламина (3,57 г, 26,17 ммоль) и концентрированную серную кислоту (51,3 мг, 0,523 ммоль). Через раствор пропускали аргон еще 5 мин, затем добавляли бис-[родий(α,α,α',α'-тетраметил-1,3-бензолдипропионовую кислоту)] (397 мг, 0,523 ммоль). Реакционный раствор выдерживали в атмосфере аргона из баллона, добавляя через шприцевой насос водный раствор нитрита натрия (2,17 г, 31,4 ммоль) в воде (12,8 мл) в течение 10 ч. После завершения добавления полученный раствор перемешивали еще 6 ч. Добавляли диэтиловый эфир (300 мл) и отделяли органический слой. Затем органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент гексанов в дихлорметане (от 0 до 100% дихлорметана). Полученный остаток снова подвергали хроматографии на силикагеле (гексаны и этилацетат, градиент от 0 до 10% этилацетата) с получением цис- и транс-изомеров.

трет-Бутил-3-((транс)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилат: (366 мг, 24%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 292,1, найдено 293,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 5,22 мин.

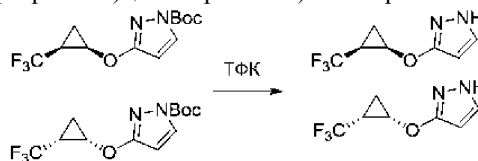
¹Н ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,84 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 5,91 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 4,49 (м, 1Н), 1,75 (м, 1Н), 1,62 (с, 9Н), 1,56-1,25 (м, 2Н).

трет-Бутил-3-((1,2-цис-2-трет-бутил-3-((цис)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилат: (314 мг, 21%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 292,1, найдено 293,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 5,48 мин.

¹Н ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,90 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 5,92 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 4,49 (м, 1Н), 1,94 (м, 1Н), 1,62 (с, 9Н), 1,30 (м, 2Н).

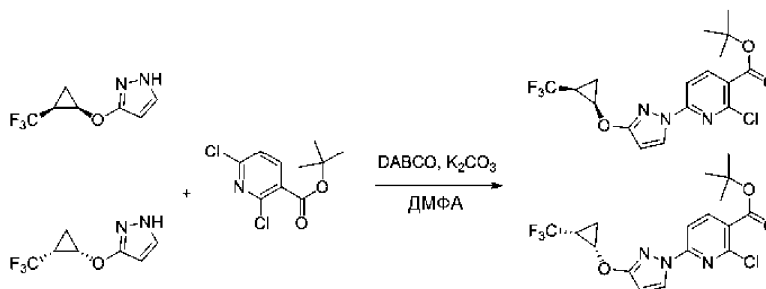
Стадия 4. 3-((цис)-2-(Трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол



Трифторуксусную кислоту (2,76 г, 24,3 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-3-((цис)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (708 мг, 2,43 ммоль) в безводном дихлорметане (24 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционному раствору добавляли 1,2-дихлорэтан (10 мл). Все растворители удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в этиловом эфире (150 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Органический раствор сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-((цис)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразола (461 мг, 99%) в виде желто-коричневого маслянистого вещества. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ИЭР-МС m/z рассчитано 192,1, найдено 193,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,26 мин.

Стадия 5. трет-Бутил-2-хлор-6-(3-((цис)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)-никотинат



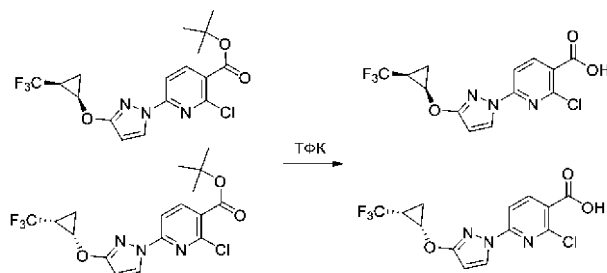
К раствору неочищенного 3-((цис)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразола (461 мг, 2,43 ммоль) в диметилформамиде (8 мл) добавляли трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (659 мг, 2,67 ммоль), карбонат калия (669 мг, 4,85 ммоль) и 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (55 мг, 0,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакцион-

ный раствор разбавляли эфиром (200 мл), промывали водой (4×20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент гексанов в дихлорметане (от 0 до 100% дихлорметана), с получением трет-бутил-2-хлор-6-(3-((цис)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотината (731 мг, 68%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,39 (д, $J=2,8$ Гц, 1Н), 8,22 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 7,74 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 6,01 (д, $J=2,8$ Гц, 1Н), 4,33 (м, 1Н), 1,93 (м, 1Н), 1,62 (с, 9Н), 1,45-1,26 (м, 2Н).

ИЭР-МС m/z рассчитано 403,1, найдено 404,1 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 7,29 мин.

Стадия 6. 2-Хлор-6-(3-((цис)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотиновая кислота

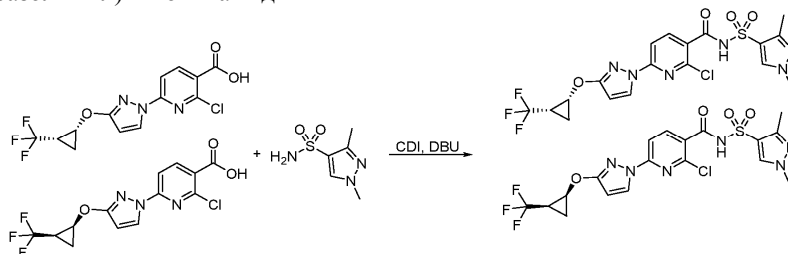


Трифторуксусную кислоту (2,03 г, 17,8 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-2-хлор-6-(3-((цис)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотината (718 мг, 1,78 ммоль) в безводном дихлорметане (18 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционному раствору добавляли 1,2-дихлорэтан (10 мл). Все растворители удаляли при пониженном давлении. К полученному неочищенному твердому веществу добавляли 10% этиловый эфир в гексанах (25 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение 30 мин, фильтровали, промывали 10% смесью этилового эфира в гексанах (10 мл), гексанами (10 мл) и сушили под высоким вакуумом с получением 2-хлор-6-(3-((цис)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотиновой кислоты (517 мг, 84%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ м.д. 13,6 (шс, 1Н), 8,47 (д, $J=3,0$ Гц, 1Н), 8,42 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 7,72 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 6,27 (д, $J=3,0$ Гц, 1Н), 4,46 (м, 1Н), 2,40 (м, 1Н), 1,47 (м, 1Н), 1,32 (м, 1Н).

ИЭР-МС m/z рассчитано 347,0, найдено 347,9 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 5,20 мин.

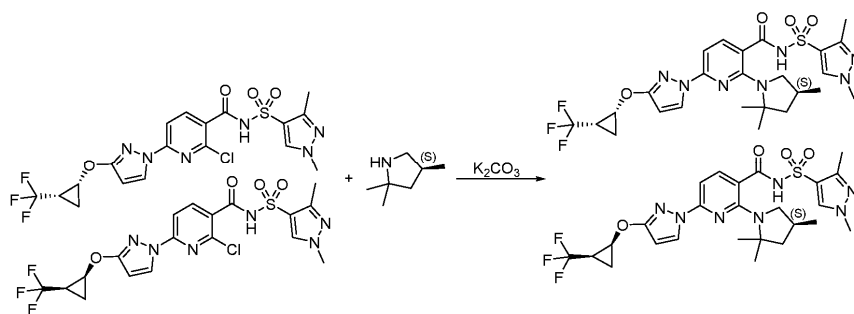
Стадия 7. 2-Хлор-N-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-((цис)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамид



2-Хлор-6-(3-((цис)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотиновую кислоту (125 мг, 0,3595 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл). Добавляли ди(имидазол-1-ил)метанон (около 69,95 мг, 0,4314 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид (около 75,59 мг, 0,4314 ммоль), затем DBU (около 65,67 мг, 0,4314 ммоль). Готовую реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли выпариванием. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали 1 М водным раствором лимонной кислоты (2×50 мл) и насыщенным соевым раствором (1×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-((цис)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамида (210 мг).

ИЭР-МС m/z рассчитано 504,05945, найдено 505,0 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 0,61 мин.

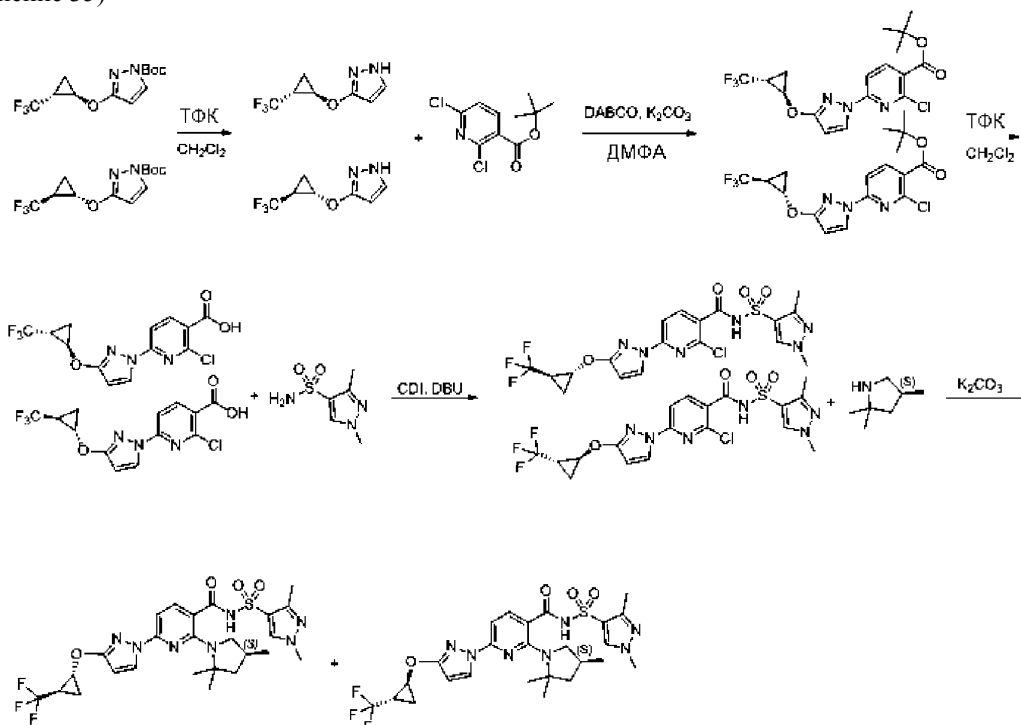
Стадия 8. N-(1,3-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[2-(трифторметил)циклопропокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (смесь цис-изомеров)



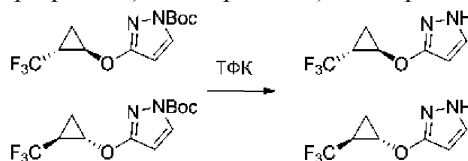
2-Хлор-N-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-((цис)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамид (181,5 мг, 0,3595 ммоль) растворяли в ДМСО (1 мл). Добавляли (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (около 161,3 мг, 1,078 ммоль), затем карбонат калия (около 298,1 мг, 2,157 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 130°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водным раствором лимонной кислоты (1 М, 2×50 мл) и насыщенным соевым раствором (1×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, используя силикагелевую колонку массой 12 гм и элюируя градиентом 0-10% EtOAc/гексан, с получением N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[2-(трифторметил)циклопропокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (смеси цис-изомеров) (128,4 мг).

ИЭР-МС m/z рассчитано 581,2032, найдено 582,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,93 мин.

Синтез N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[2-(трифторметил)циклопропокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (смесь транс-изомеров) (Соединение 35)



Стадия 1. 3-((транс)-2-(Трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол

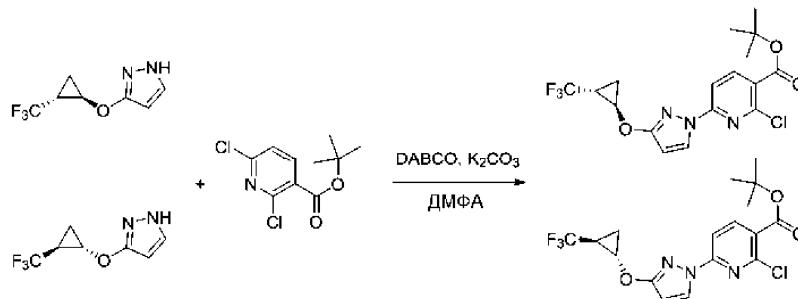


Трифторуксусную кислоту (3,15 г, 27,64 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-3-((транс)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (807 мг, 2,76 ммоль) в безводном дихлорметане (28 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционному раствору добавляли 1,2-дихлорэтан (15 мл). Все растворители удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в этиловом эфире (200 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Органический раствор сушили над сульфатом магния, фильтровали

и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-((транс)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1H-пиразола (525 мг, 99%) в виде желто-коричневого маслянистого вещества. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ИЭР-МС m/z рассчитано 192,1, найдено 193,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,97 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-2-хлор-6-(3-((транс)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1H-пиразол-1-ил)никотинат

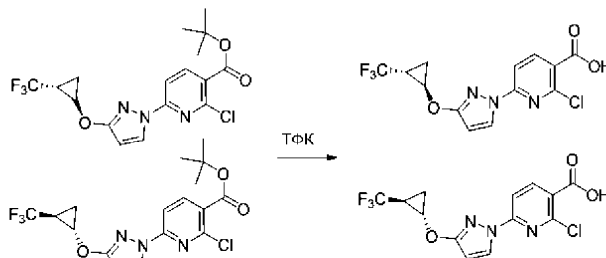


К раствору неочищенного 3-((транс)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1H-пиразола (525 мг, 2,76 ммоль) в диметилформамиде (9,2 мл) добавляли трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (751 мг, 3,04 ммоль), карбонат калия (763 мг, 5,53 ммоль) и 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (62 мг, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционный раствор разбавляли эфиром (250 мл), промывали водой (4×20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент гексанов в дихлорметане (от 0 до 100% дихлорметана), с получением трет-бутил-2-хлор-6-(3-((транс)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1H-пиразол-1-ил)никотината (314 мг, 21%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 403,1, найдено 404,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 6,92 мин.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,38 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,03 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,39 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,62 (с, 9H), 1,44 (м, 1H), 1,31 (м, 1H).

Стадия 3. 2-Хлор-6-(3-((транс)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1H-пиразол-1-ил)никотиновая кислота

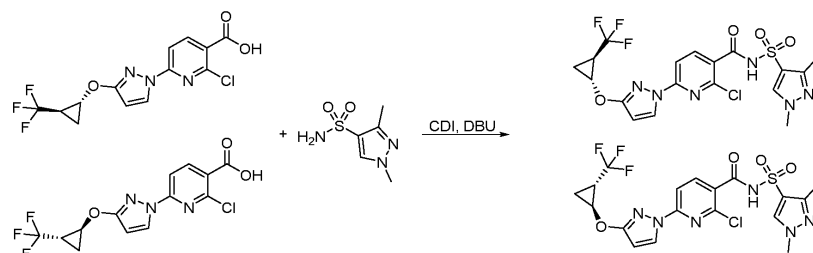


Трифторуксусную кислоту (2,39 г, 21,0 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-2-хлор-6-(3-((транс)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1H-пиразол-1-ил)никотината (847 мг, 2,10 ммоль) в безводном дихлорметане (21 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. К реакционной смеси добавляли 1,2-дихлорэтан (15 мл). Все растворители удаляли при пониженном давлении. К полученному неочищенному твердому веществу добавляли 10% этиловый эфир в гексанах (30 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение 30 мин, фильтровали, промывали 10% смесью этилового эфира в гексане (10 мл) и сушили под высоким вакуумом с получением 2-хлор-6-(3-((транс)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1H-пиразол-1-ил)никотиновой кислоты (600 мг, 82%) в виде белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 347,0, найдено 347,9 ($M+1$)⁺; время удерживания: 4,91 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ м.д. 8,46 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,41 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,30 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,46 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,40 (м, 1H), 1,34 (м, 1H).

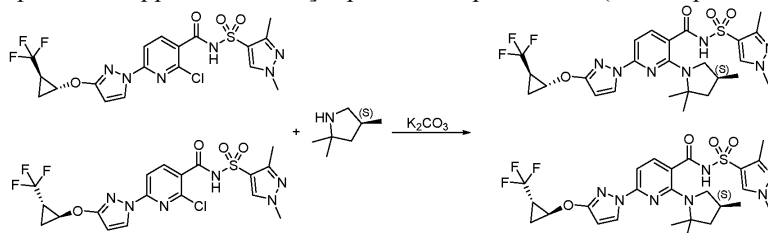
Стадия 4. 2-Хлор-N-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-((транс)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1H-пиразол-1-ил)никотинамид



2-Хлор-6-(3-((транс)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотиновую кислоту (125 мг, 0,3595 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл). Добавляли ди(имидазол-1-ил)метанон (около 69,95 мг, 0,4314 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид (около 75,59 мг, 0,4314 ммоль), затем DBU (около 65,67 мг, 64,51 мкл, 0,4314 ммоль). Готовую реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли выпариванием. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали 1 М водным раствором лимонной кислоты (2×50 мл) и насыщенным соевым раствором (1×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-N-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-((транс)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамида (203 мг).

ИЭР-МС m/z рассчитано 504,05945, найдено 505,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,59 мин.

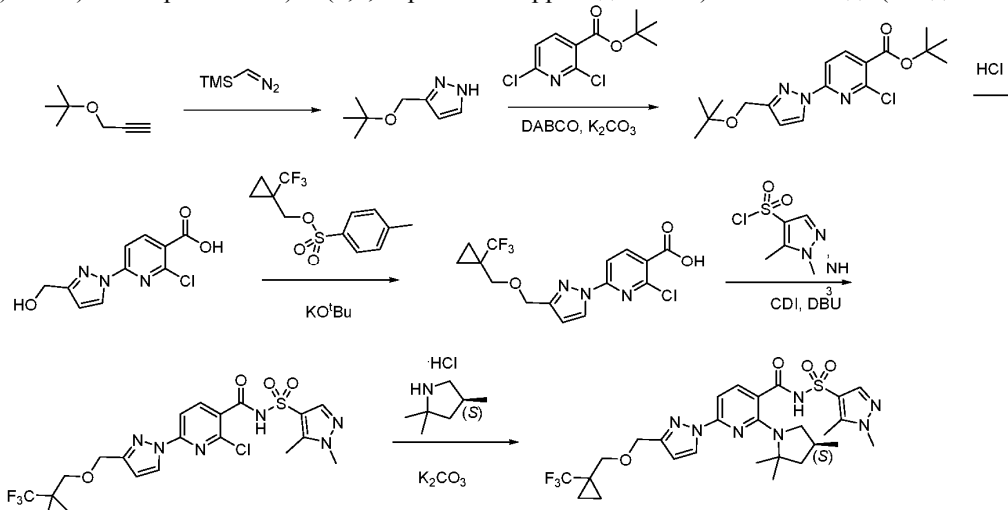
Стадия 5. N-(1,3-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[2-(трифторметил)циклопропокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (смесь транс-изомеров)



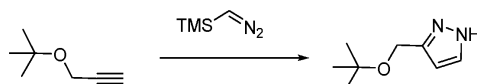
2-Хлор-N-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-((транс)-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамид (181,5 мг, 0,3595 ммоль) растворяли в ДМСО (1 мл). Добавляли (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (около 161,3 мг, 1,078 ммоль), затем карбонат калия (около 298,1 мг, 2,157 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 130°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водным раствором лимонной кислоты (1 М, 2×50 мл) и насыщенным соевым раствором (1×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, используя силикагелевую колонку массой 12 г и элюируя градиентом 0-10% EtOAc/гексан, с получением N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[2-(трифторметил)циклопропокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (смесь транс-изомеров) (114,9 мг).

ИЭР-МС m/z рассчитано 581,2032, найдено 582,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,86 мин.

Синтез (S)-N-((1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-(((1-(трифторметил)циклопропил)-метокси)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-(2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)никотинамида (Соединение 25)



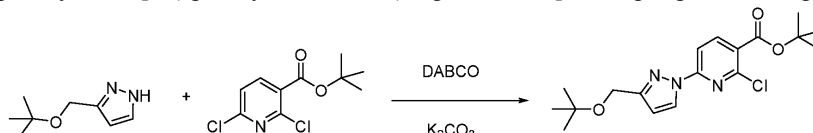
Стадия 1. 3-(трет-Бутоксиметил)-1Н-пиразол



трет-Бутилпропаргиловый спирт (2,5 г, 22,2 ммоль) смешивали с триметилсилилдиазометаном (2,0 М в гексане, 11,1 мл, 22,2 ммоль) и перемешивали в закрытой пробирке при 115°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до 40°C и гасили метанолом (5 мл), и концентрировали. После колоночной хроматографии (диоксид кремния; гептаны/EtOAc от 2:1 до 1:1) получали 3-(трет-бутоксиметил)-1Н-пиразол в виде бесцветного маслянистого вещества (1,5 г, 44%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 1,26 (с, 9H); 4,53 (с, 2H); 6,22 (с, 1H); 7,48 (с, 1H).

Стадия 2. трет-Бутил 6-[3-(трет-бутоксиметил)пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 100 мл в атмосфере азота загружали 3-(трет-бутоксиметил)-1Н-пиразол (1,241 г, 8,047 ммоль), трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (2,0 г, 8,061 ммоль), карбонат калия (1,448 г, 10,48 ммоль) (только что измельченный в ступке) и добавляли безводный ДМФА (12,41 мл). Добавляли DABCO (163 мг, 1,453 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), водой и насыщенным соевым раствором (50 мл) и разделяли две фазы. Водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Материал подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент этилацетата (от 0 до 10%) в гексанах. Чистые фракции объединяли и удаляли растворители при пониженном давлении с получением трет-бутил 6-[3-(трет-бутоксиметил)пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксилата (1,956 г, 66%) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое затвердевало в белое твердое вещество в течение ночи под высоким вакуумом.

ИЭР-МС m/z рассчитано 365,1506, найдено 366,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,82 мин.

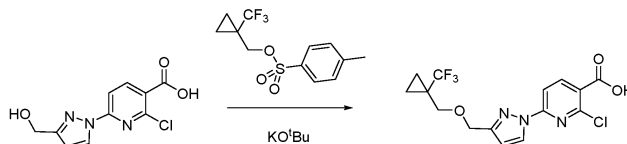
Стадия 3. 2-Хлор-6-[3-(гидроксиметил)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



трет-Бутил 6-[3-(трет-бутоксиметил)пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксилат (538 мг, 1,471 ммоль) растворяли в HCl в диоксане (8,0 мл, 4 М, 32,00 ммоль) и нагревали при 60°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха с получением белого порошка. 2-Хлор-6-[3-(гидроксиметил)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (370 мг, 99%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 253,02542, найдено 254,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,33 мин.

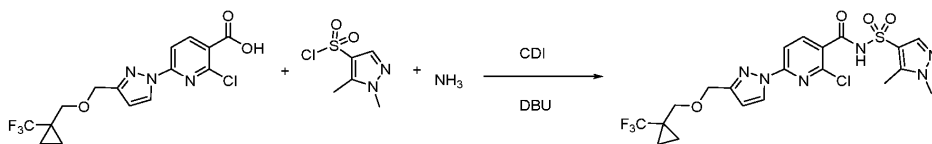
Стадия 4. 2-Хлор-6-(3-(((1-(трифторметил)циклопропил)метокси)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотиновая кислота



[1-(Трифторметил)циклопропил]метил-4-метилбензолсульфонат (1,3 г, 4,417 ммоль) и 2-хлор-6-[3-(гидроксиметил)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (370 мг, 1,459 ммоль) объединяли в безводном ДМСО (9,250 мл). Добавляли трет-бутоксид калия (660 мг, 5,882 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре. Через 30 мин реакционную смесь выливали в 1 М лимонную кислоту (15 мл) и экстрагировали 3×15 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное вещество очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане. Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали с получением белого твердого вещества. 2-Хлор-6-(3-(((1-(трифторметил)циклопропил)метокси)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотиновая кислота (292 мг, 53%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 375,05975, найдено 376,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,62 мин.

Стадия 5. 2-Хлор-N-(((1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-(((1-(трифторметил)циклопропил)метокси)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамид

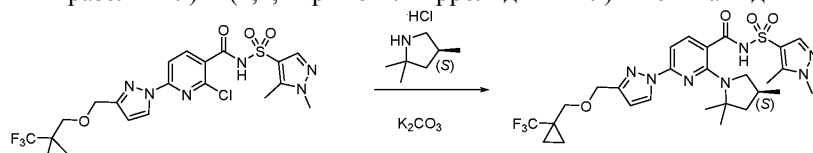


2-Хлор-6-(3-(((1-(трифторметил)циклопропил)метокси)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотиновую кислоту (50 мг, 0,1331 ммоль) и CDI (26 мг, 0,1603 ммоль) объединяли в ТГФ (300,0 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в колбе (колба 1). В то же время в отдельной колбе (колба 2) объединяли 1,5-диметилпиразол-4-сульфонилхлорид (31 мг, 0,1593 ммоль) с аммиаком (125 мкл, 7 М, 0,8750 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 20 мин из колбы 2 удаляли летучие вещества посредством выпаривания, а к твердому остатку добавляли 1 мл дихлорметана и также выпаривали. Затем в колбу 2 добавляли DBU (60 мкл, 0,4012 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 5 мин (для облегчения удаления аммиака из остаточного хлорида аммония). После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1 мл ТГФ и затем выпаривали при пониженном давлении. Затем в колбу 2 добавляли содержимое колбы 1 через шприц и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 10 мл этилацетата и промывали 10 мл 1 М лимонной кислоты. Водный слой экстрагировали 2×10 мл этилацетата и промывали объединенные органические экстракты насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением белого твердого вещества. Полученное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-Хлор-N-((1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-(((1-(трифторметил)циклопропил)метокси)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамид (65 мг, 50%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 532,09076, найдено 533,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,34 мин.

Стадия 6. (S)-N-((1,5-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-(((1-(трифторметил)циклопропил)метокси)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-(2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)никотинамид



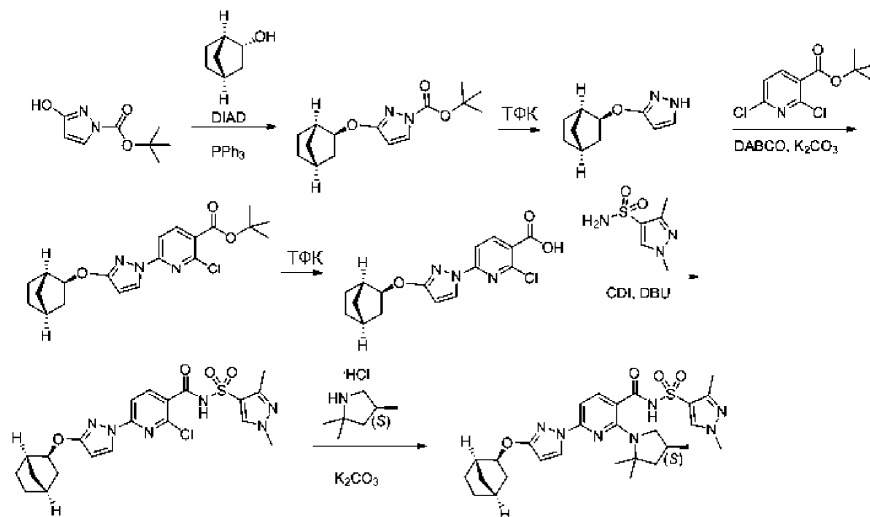
2-Хлор-N-((1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-(((1-(трифторметил)циклопропил)метокси)метил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамид (67 мг, 0,1257 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (94 мг, 0,6281 ммоль) и карбонат калия (174 мг, 1,259 ммоль) объединяли в ДМСО (335,0 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 мл воды. Через 15 мин перемешивания содержимое колбы оставляли отстаиваться, жидкую часть удаляли пипеткой, а оставшееся твердое вещество растворяли в 20 мл этилацетата, затем промывали 15 мл 1 М лимонной кислоты. Водный и органический слои разделяли и еще два раза экстрагировали водный слой, используя 15 мл этилацетата. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество дополнительно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанола в дихлорметане, с получением белого твердого вещества.

(S)-N-((1,5-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-(((1-(трифторметил)циклопропил)метокси)метил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-(2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)никотинамид (17 мг, 22%).

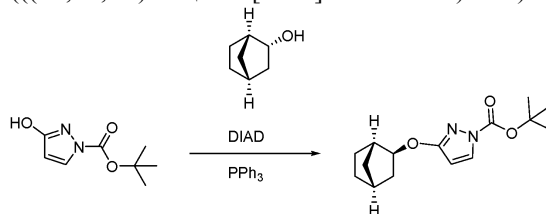
ИЭР-МС m/z рассчитано 609,2345, найдено 610,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,96 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,36 (с, 1Н), 8,34 (д, J=2,6 Гц, 1Н), 7,85-7,71 (м, 2Н), 7,05 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 6,56 (д, J=2,6 Гц, 1Н), 4,55 (с, 2Н), 3,78 (с, 3Н), 3,59 (с, 2Н), 2,58 (т, J=10,4 Гц, 1Н), 2,53 (с, 3Н), 2,45 (т, J=8,4 Гц, 1Н), 2,19 (дт, J=12,2, 6,6 Гц, 1Н), 1,94-1,84 (м, 1Н), 1,56 (д, J=15,0 Гц, 6Н), 1,45 (т, J=12,2 Гц, 1Н), 1,00-0,96 (м, 2Н), 0,86 (тк, J=4,4, 3,1, 2,4 Гц, 2Н), 0,81 (д, J=6,2 Гц, 3Н).

Синтез N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(1S,2S,4R)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 51)



Стадия 1. трет-Бутил-3-(((1S,2S,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)-1H-пиразол-1-карбоксилат

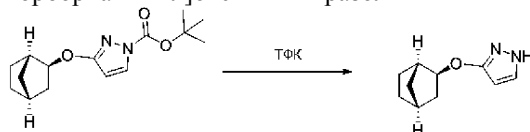


трет-Бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилат (1,632 г, 8,860 ммоль), (+)-эндо-2-норборнеол (1 г, 8,915 ммоль) и трифенилфосфин (2,57 г, 9,798 ммоль) объединяли в ТГФ (21,98 мл) и охлаждали реакционную смесь на ледяной бане. К смеси по каплям добавляли DIAD (2 мл, 10,16 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали в течение 16 ч. Смесь выпаривали и разделяли оставшееся вещество между этилацетатом (30 мл) и 1н. гидроксидом натрия (30 мл). Органические вещества отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-30% этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-3-(((1S,2S,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)-1H-пиразол-1-карбоксилата (2,08 г, 84%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 278,16306, найдено 279,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,72 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,05 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,07 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,47 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,43-2,36 (м, 1H), 2,32-2,22 (м, 1H), 1,75 (тд, $J=6,7, 2,4$ Гц, 1H), 1,54 (с, 9H), 1,53-1,49 (м, 2H), 1,42 (ддт, $J=14,8, 7,8, 4,4$ Гц, 2H), 1,18-1,07 (м, 3H).

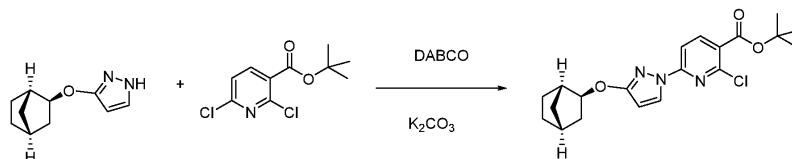
Стадия 2. 3-[(1S,2S,4R)-Норборнан-2-ил]окси-1H-пиразол



трет-Бутил-3-[(1S,2S,4R)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-карбоксилат (2,08 г, 7,473 ммоль) растворяли в дихлорметане (20,80 мл) с трифторуксусной кислотой (5,8 мл, 75,28 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и разделяли полученное маслянистое вещество между этилацетатом (50 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Органические вещества отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением маслянистого вещества, 3-[(1S,2S,4R)-норборнан-2-ил]окси-1H-пиразола (1,29 г, 97%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 178,11061, найдено 179,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,45 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[(1S,2S,4R)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



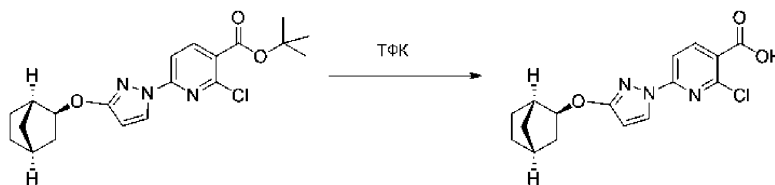
В круглодонную колбу объемом 100 мл в атмосфере азота загружали трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (1,796 г, 7,239 ммоль), 3-[(1S,2S,4R)-норборнан-2-ил]окси-1H-пиразол (1,29 г, 7,238 ммоль) и карбонат калия (1,310 г, 9,479 ммоль) (только что измельченный в ступке) и до-

бавляли безводный ДМФА (12 мл). Добавляли DABCO (146 мг, 1,302 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), водой и насыщенным соевым раствором (50 мл) и разделяли две фазы. Водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Материал подвергали флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата (от 0 до 20%) в гексанах. Чистые фракции объединяли и удаляли растворители при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-[(1S,2S,4R)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (1,814 г, 64%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 389,1506, найдено 390,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,92 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,40 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,18 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,53 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,88-1,78 (м, 1H), 2,45 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 2,29 (т, $J=4,3$ Гц, 1H), 1,56 (с, 9H), 1,55-1,39 (м, 4H), 1,22-1,08 (м, 3H).

Стадия 4. 2-Хлор-6-[3-[(1S,2S,4R)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота

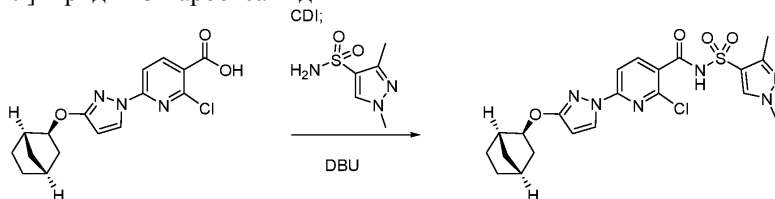


трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[(1S,2S,4R)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (1,814 г, 4,653 ммоль) и ТФК (5 мл, 64,90 ммоль) объединяли в дихлорметане (18,14 мл) и нагревали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали. Добавляли гексаны и снова выпаривали смесь с получением белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-Хлор-6-[3-[(1S,2S,4R)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (1,47 г, 79%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 333,088, найдено 334,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,71 мин.

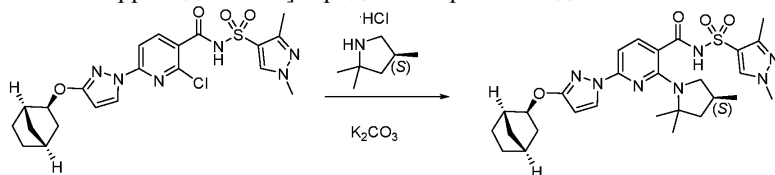
Стадия 5. 2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(1S,2S,4R)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



2-Хлор-6-[3-[(1S,2S,4R)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,2487 ммоль) и CDI (около 52,42 мг, 0,3233 ммоль) объединяли в ТГФ (около 415,4 мкл) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли 1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид (58 мг, 0,3310 ммоль) и DBU (около 48,35 мкл, 0,3233 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливали в 20 мл 1 М лимонной кислоты и экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывали водой, затем насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного (содержащего существенное количество примесей, но использованного на следующей стадии без дополнительной очистки) 2-хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(1S,2S,4R)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

ИЭР-МС m/z рассчитано 490,12, найдено 491,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,75 мин.

Стадия 6. N-(1,3-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(1S,2S,4R)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



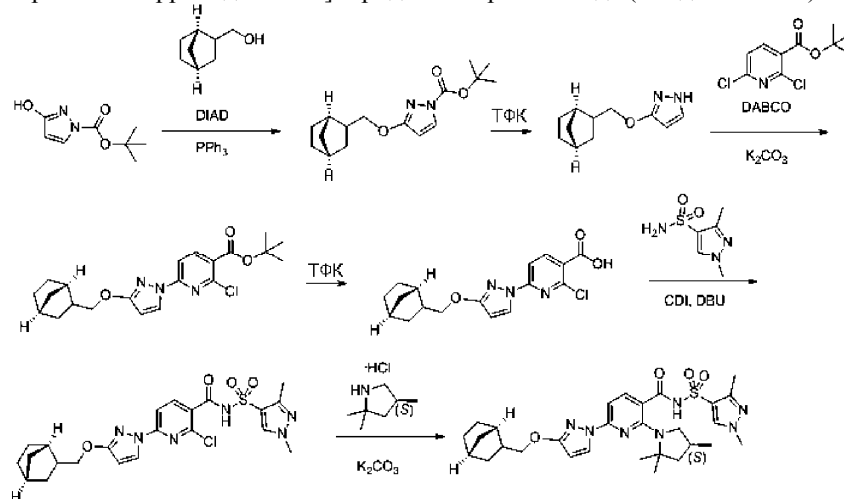
Неочищенный 2-хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(1S,2S,4R)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (125 мг, 0,2546 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (около 114,3 мг, 0,7638 ммоль) и карбонат калия (около 211,2 мг, 1,528 ммоль) объединяли в ДМСО (около 0,4243 мл) в колбе с винтовой крышкой и нагревали до 130°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 3 мл воды, в результате чего образовывался осадок. Через 30 мин жидкую часть удаляли шприцом и отбрасывали, а оставшееся

твердое вещество растворяли в 15 мл этилацетата. Органические вещества промывали 15 мл 1 М лимонной кислоты и еще раз экстрагировали водный слой 15 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(1S,2S,4R)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (37 мг, 25%).

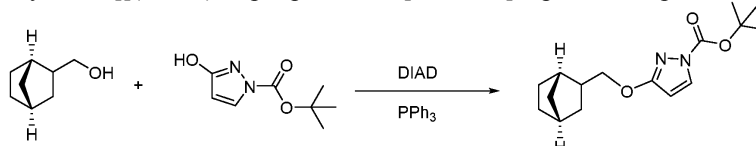
ИЭР-МС m/z рассчитано 567,26, найдено 568,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,23 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,35 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,18 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,08 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,49 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,56 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,42 (дд, $J=13,7$, 6,6 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,29 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 2,19 (тт, $J=12,1$, 6,4 Гц, 1H), 1,91-1,78 (м, 2H), 1,59-1,38 (м, 11H), 1,20-1,11 (м, 3H), 0,81 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

Синтез N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(1S,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 50)



Стадия 1. трет-Бутил-3-[[[(1S,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-карбоксилат



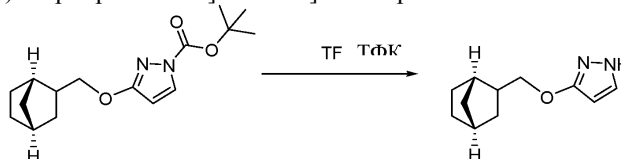
трет-Бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилат (1,327 г, 7,204 ммоль), [(1S,4R)-норборнан-2-ил]метанол (1 г, 7,924 ммоль) (смесь эндо и экзо) и трифенилфосфин (2,09 г, 7,968 ммоль) объединяли в ТГФ (17,87 мл) и охлаждали реакционную смесь на ледяной бане. К смеси по каплям добавляли DIAD (1,627 мл, 8,263 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали в течение 72 ч. Смесь выпаривали и разделяли полученный материал между этилацетатом (50 мл) и 1н. гидроксидом натрия (50 мл). Органические вещества отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-30% этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-3-[[[(1S,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-карбоксилата (1,698 г, 81%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 292,17868, найдено 293,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,77 мин.

(Два диастереомера - смесь эндо- и экзо-замещенного норборнана).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,06 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,10 (дд, $J=2,9$, 1,0 Гц, 1H), 4,23-3,81 (м, 2H), 2,29-2,15 (м, 2H), 1,69 (дк, $J=12,1$, 4,2 Гц, 1H), 1,54 (д, $J=1,4$ Гц, 9H), 1,51-1,03 (м, 7H), 0,75 (дд, $J=5,0$, 2,4 Гц, 1H).

Стадия 2. 3-[[[(1S,4R)-Норборнан-2-ил]метокси]-1H-пиразол

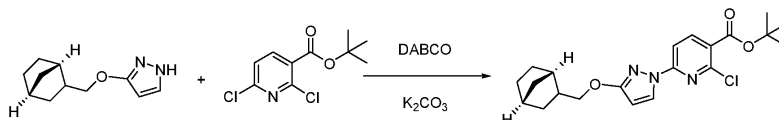


трет-Бутил-3-[[[(1S,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-карбоксилат (1,698 г, 5,808 ммоль) растворяли в дихлорметане (16,98 мл) с трифторуксусной кислотой (около 6,622 г, 4,474 мл, 58,08 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали и разделяли полученное маслянистое вещество между этилацетатом (50 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Органические вещества отделяли, промывали насыщенным соевым

раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением маслянистого вещества, 3-[[1S,4R)-норборнан-2-ил]метокси]-1H-пиразола (1,11 г, 99%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 192,12627, найдено 193,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,52 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[[1S,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат

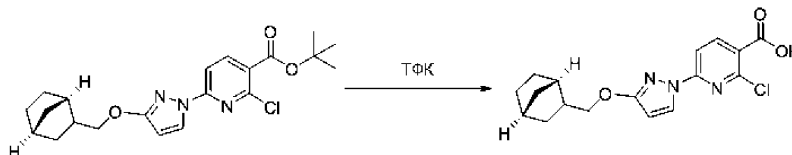


В круглодонную колбу в атмосфере азота загружали 3-[[1S,4R)-норборнан-2-ил]метокси]-1H-пиразол (1,11 г, 5,774 ммоль) (смесь двух диастереомеров), трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (1,433 г, 5,776 ммоль), карбоната калия (1,05 г, 7,597 ммоль) (только что измельченного в ступке) и безводный ДМФА (10 мл). Добавляли DABCO (117 мг, 1,043 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл) и разделяли две фазы. Водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×30 мл).

Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Материал подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент этилацетата (от 0 до 20%) в гексанах. Чистые фракции объединяли и удаляли растворители при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-[[1S,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (1,88 г, 81%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 403,16626, найдено 404,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,94 мин.

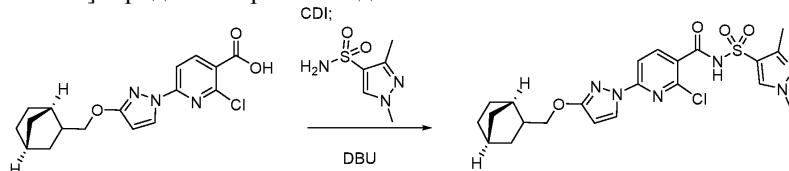
Стадия 4. 2-Хлор-6-[3-[[1S,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[[1S,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (1,88 г, 4,655 ммоль) и ТФК (5 мл, 64,90 ммоль) объединяли в дихлорметане (18,80 мл) и нагревали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали. Добавляли гексаны и снова выпаривали смесь с получением белого твердого вещества, 2-хлор-6-[3-[[1S,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (1,58 г, 98%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 347,10367, найдено 348,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,75 мин.

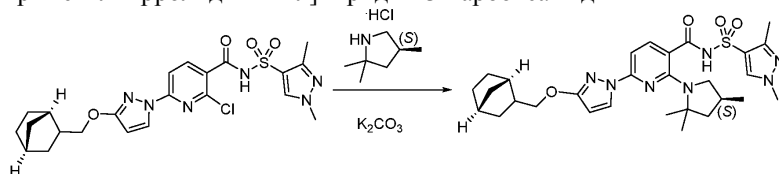
Стадия 5. 2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1S,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



2-Хлор-6-[3-[[1S,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,2875 ммоль) и CDI (60,59 мг, 0,3737 ммоль) перемешивали в ТГФ (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли 1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид (56 мг, 0,3196 ммоль), затем DBU (55,88 мкл, 0,3737 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 4 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 25 мл этилацетата и выливали в 25 мл 1 М лимонной кислоты и разделяли слои. Водный слой дополнительно экстрагировали 25 мл этилацетата и промывали объединенные органические экстракты водой, затем насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, 2-хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1S,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (138 мг, 95%) (смесь экзо- и эндо-стереоизомеров норборнана).

ИЭР-МС m/z рассчитано 504,13, найдено 505,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,78 мин.

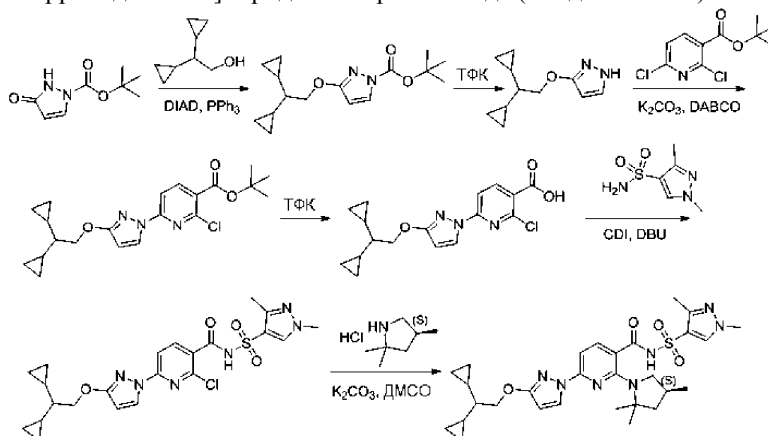
Стадия 6. N-(1,3-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[1S,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



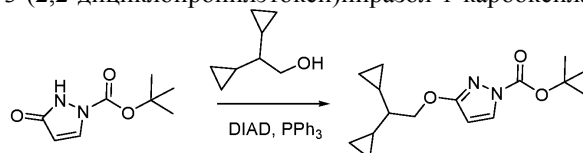
2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[[(1S,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (138 мг, 0,2733 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (122,7 мг, 0,8199 ммоль) и карбонат калия (226,7 мг, 1,640 ммоль) объединяли в ДМСО (0,4555 мл) в колбе с винтовой крышкой и нагревали до 130°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 3 мл воды, в результате чего образовывался осадок. Через 30 мин жидкую часть удаляли шприцом и отбрасывали, а оставшееся твердое вещество растворяли в 15 мл этилацетата и промывали 15 мл 1 М лимонной кислоты. Водный слой еще раз экстрагировали 15 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[[[(1S,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (101 мг, 63%) (смесь экзо- и эндо-стереоизомеров норборнана).

ИЭР-МС m/z рассчитано 581,28, найдено 582,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,32 мин.

Синтез 6-[3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 32)



Стадия 1. трет-Бутил-3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-карбоксилат

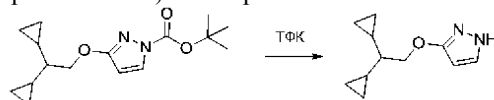


Раствор 2,2-дициклопропилэтанола (500 мг, 3,962 ммоль), трет-бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилата (730 мг, 3,963 ммоль) и трифенилфосфина (1,1 г, 4,194 ммоль) в сухом ТГФ (20,0 мл) охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли DIAD (800,0 мкл, 4,063 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-карбоксилата (783 мг, 68%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 292,17868, найдено 293,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,98 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,62 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,13 (д, J=5,3 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H), 0,58 (кт, J=8,2, 5,0 Гц, 2H), 0,36 (тт, J=8,9, 5,6 Гц, 1H), 0,32-0,12 (м, 4H) 0,10-0,08 (м, 4H).

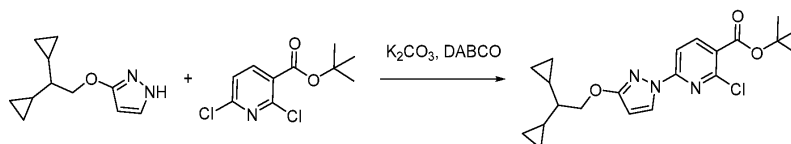
Стадия 2. 3-(2,2-Дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)-пиразол



Раствор трет-бутил-3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-карбоксилата (750 мг, 2,565 ммоль) и трифторуксусной кислоты (1,0 мл, 12,98 ммоль) в дихлорметане (4 мл) перемешивали в течение 2,5 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)-пиразола в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали в таком виде, без дополнительной очистки, для следующей реакции.

ИЭР-МС m/z рассчитано 192,12627, найдено 193,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,32 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксилат

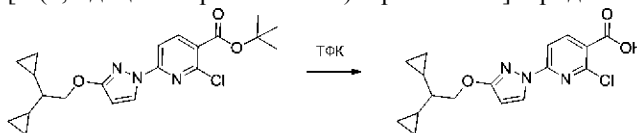


Смесь 3-(2,2-дициклопропилэтокс)-1H-пиразола (493,0 мг, 2,564 ммоль), трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (682,0 мг, 2,749 ммоль), карбоната калия (430,0 мг, 3,111 ммоль) и 1,4-дизабацикло[2.2.2]октана (60 мг, 0,5349 ммоль) в ДМСО (20,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия, и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 20% этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтокс)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (680 мг, 66%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 403,16626, найдено 404,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,49 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,35 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,98 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,32 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,61 (с, 9H), 0,92-0,75 (м, 2H), 0,70-0,56 (м, 1H), 0,54-0,36 (м, 4H), 0,32-0,13 (м, 4H).

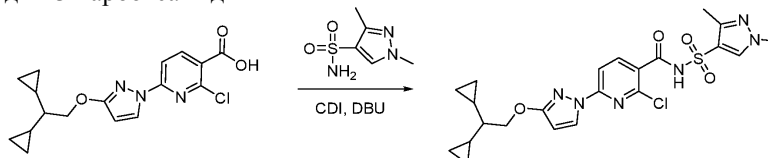
Стадия 4. 2-Хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтокс)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



Раствор трет-бутил-2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтокс)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (675 мг, 1,671 ммоль) в трифторуксусной кислоте (1,5 мл, 19,47 ммоль) и дихлорметане (4,5 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель выпаривали и дважды растворяли остаток в ТГФ и концентрировали под вакуумом с получением 2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтокс)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (580 мг, 100%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 347,10367, найдено 348,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,95 мин.

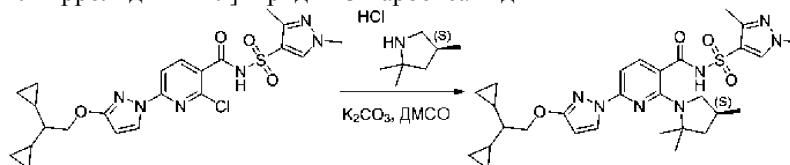
Стадия 5. 2-Хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтокс)пиразол-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид



Раствор 2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтокс)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,2875 ммоль) и карбонилдиимидазола (60 мг, 0,3700 ммоль) в ТГФ (2 мл) перемешивали в течение 45 мин. Затем добавляли 1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид (60,0 мг, 0,3424 ммоль) и 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-a]азепин (60 мкл, 0,4012 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтокс)пиразол-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид, который использовали в таком виде для следующей реакции.

ИЭР-МС m/z рассчитано 504,13464, найдено 505,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,73 мин.

Стадия 6. 6-[3-(2,2-Дициклопропилэтокс)пиразол-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



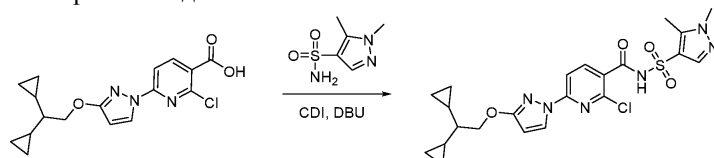
Смесь 2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтокс)пиразол-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид (140,0 мг, 0,2772 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (гидрохлоридной соли) (125,0 мг, 0,8352 ммоль) и карбоната калия (230,0 мг, 1,664 ммоль) в ДМСО (2,0 мл) перемешивали при 130°C в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали, используя метод обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС и двойное хроматографирование с градиентом 50-99% ацетонитрила в 5 mM HCl, с получением 6-[3-(2,2-дициклопропилэтокс)пиразол-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (50,1 мг, 31%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 581,27844, найдено 582,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,2 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,32 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,58 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,96 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,32 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,48 (дд, $J=10,3$, 8,4 Гц, 1H), 3,09 (дд, $J=10,4$, 7,7 Гц, 1H), 2,62 (дт, $J=15,7$, 7,8 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,13 (дд, $J=12,3$, 7,9 Гц, 1H), 1,70 (дд, $J=12,4$, 9,5 Гц, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,21 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,90-0,76 (м, 2H), 0,67-0,57 (м, 1H), 0,53-0,38 (м, 4H), 0,31-0,11 (м, 4H).

6-[3-(2,2-Дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 33).

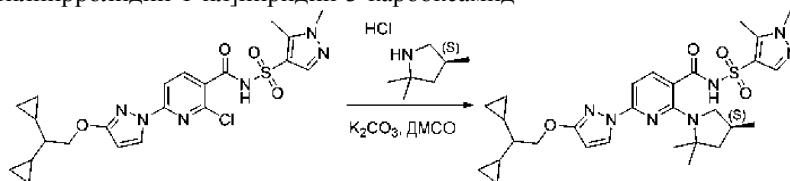
Стадия 1. 2-Хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид



Раствор 2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,1438 ммоль) и карбонилдиимидазола (30 мг, 0,1850 ммоль) в ТГФ (2 мл) перемешивали в течение 45 мин. Затем добавляли 1,5-диметилпиразол-4-сульфонамид (30 мг, 0,1712 ммоль) и 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин (30 мкл, 0,2006 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 2 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид, который использовали в таком виде для следующей реакции.

ИЭР-МС m/z рассчитано 504,13464, найдено 505,5 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 0,74 мин.

Стадия 2. 6-[3-(2,2-Дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид

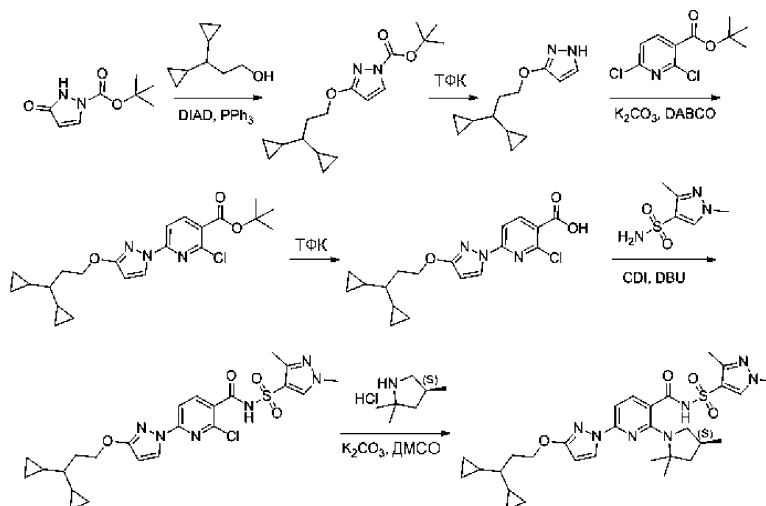


Смесь 2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид (72,0 мг, 0,1426 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (гидрохлоридной соли) (72,0 мг, 0,4811 ммоль) и карбоната калия (120,0 мг, 0,8683 ммоль) в ДМСО (2,0 мкл) перемешивали при 130°C в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС, используя двойное хроматографирование с градиентом 50-99% ацетонитрила в 5 mM HCl, с получением 6-[3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (33,6 мг, 41%).

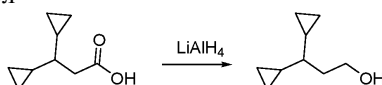
ИЭР-МС m/z рассчитано 581,27844, найдено 582,5 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 2,2 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,32 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,58 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,96 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,32 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,48 (дд, $J=10,3$, 8,4 Гц, 1H), 3,09 (дд, $J=10,4$, 7,7 Гц, 1H), 2,62 (дт, $J=15,7$, 7,8 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,13 (дд, $J=12,3$, 7,9 Гц, 1H), 1,70 (дд, $J=12,4$, 9,5 Гц, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,21 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,90-0,76 (м, 2H), 0,67-0,57 (м, 1H), 0,53-0,38 (м, 4H), 0,31-0,11 (м, 4H).

Синтез 6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 38)



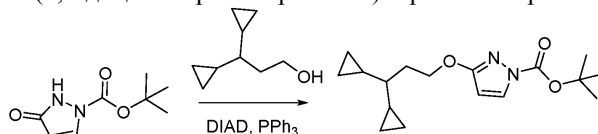
3,3-Дициклопропилпропан-1-ол



К раствору 3,3-дициклопропилпропановой кислоты (200 мг, 1,297 ммоль) в сухом ТГФ (2,000 мл) медленно, по каплям добавляли алюмогидрид лития (845,0 мкл, 2 М, 1,690 ммоль) на бане изо льда/воды в атмосфере азота. Смесь оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали 16 ч. Колбу снова охлаждали на ледяной бане и затем гасили водой (70,0 мкл, 3,886 ммоль) (медленно), затем NaOH (70,0 мкл, 6 М, 0,4200 ммоль), затем водой (200 мкл, 11,10 ммоль) с получением гранулированного твердого вещества в смеси. К полученной смеси добавляли безводный сульфат магния и перемешивали в течение 10 мин. Полученную белую гетерогенную смесь фильтровали через целит и промывали осадок эфиром. Фильтрат концентрировали с получением 3,3-дициклопропилпропан-1-ола (140 мг, 77%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 140,12012, найдено 141,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,5 мин.

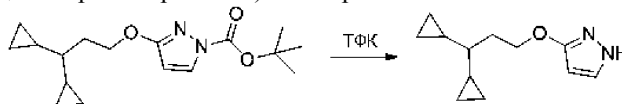
Стадия 1. трет-Бутил-3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-карбоксилат



Раствор 3,3-дициклопропилпропан-1-ола (140,0 мг, 0,9984 ммоль), трет-бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилата (185,0 мг, 1,004 ммоль) и трифенилфосфина (278 мг, 1,060 ммоль) в сухом ТГФ (7,0 мл) охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли DIAD (200,0 мкл, 1,016 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-карбоксилата (255 мг, 83%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 306,19434, найдено 307,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,81 мин.

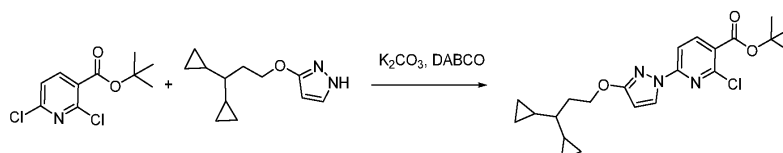
Стадия 2. 3-(3,3-Дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол



Раствор трет-бутил-3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-карбоксилата (255 мг, 0,8322 ммоль) и трифторуксусной кислоты (325,0 мкл, 4,218 ммоль) в дихлорметане (1 мл) перемешивали в течение 2,5 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом с получением 3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразола (трифторацетатной соли) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали в таком виде, без дополнительной очистки, для следующей реакции.

ИЭР-МС m/z рассчитано 206,1419, найдено 207,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,59 мин.

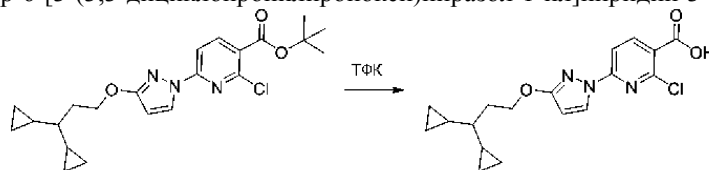
Стадия 3. трет-Бутил-2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



Смесь трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (220,0 мг, 0,8867 ммоль), 3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразола (266,0 мг, 0,8305 ммоль), карбоната калия (230 мг, 1,664 ммоль) и 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (20 мг, 0,1783 ммоль) в ДМСО (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент от 100% гексанов до 20% этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (245 мг, 71%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 417,18192, найдено 418,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,28 мин.

Стадия 4. 2-Хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота

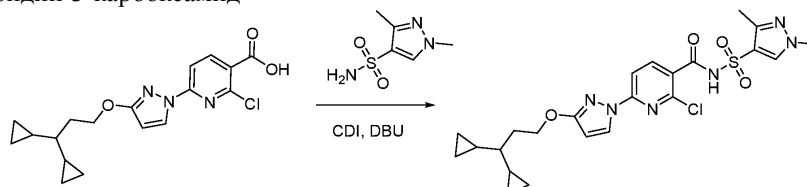


Раствор трет-бутил-2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (245,0 мг, 0,5862 ммоль) в трифторуксусной кислоте (500,0 мкл, 6,490 ммоль) и дихлорметане (1,5 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель выпаривали и дважды растворяли остаток в ТГФ и концентрировали под вакуумом с получением 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (204 мг, 96%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в таком виде для следующей реакции.

ИЭР-МС m/z рассчитано 361,11932, найдено 362,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,8 мин.

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,47-8,32 (м, 2Н), 7,73 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 6,03 (д, $J=2,9$ Гц, 1Н), 4,45 (т, $J=6,7$ Гц, 2Н), 1,98 (к, $J=7,0$ Гц, 2Н), 0,75-0,64 (м, 2Н), 0,50-0,39 (м, 4Н), 0,35-0,26 (м, 1Н), 0,26-0,19 (м, 2Н), 0,15-0,06 (м, 2Н).

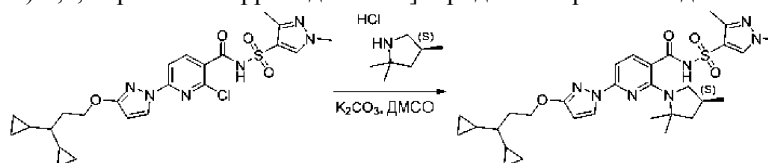
Стадия 5. 2-Хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид



Раствор 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,1382 ммоль) и карбонилдиимидазола (30,0 мг, 0,1850 ммоль) в ТГФ (1,000 мл) перемешивали в течение 45 мин. Затем добавляли 1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид (30,0 мг, 0,1712 ммоль) и 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин (30,0 мкл, 0,2006 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид (70 мг, 98%), который использовали в таком виде для следующей реакции.

ИЭР-МС m/z рассчитано 518,1503, найдено 519,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,78 мин.

Стадия 6. 6-[3-(3,3-Дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



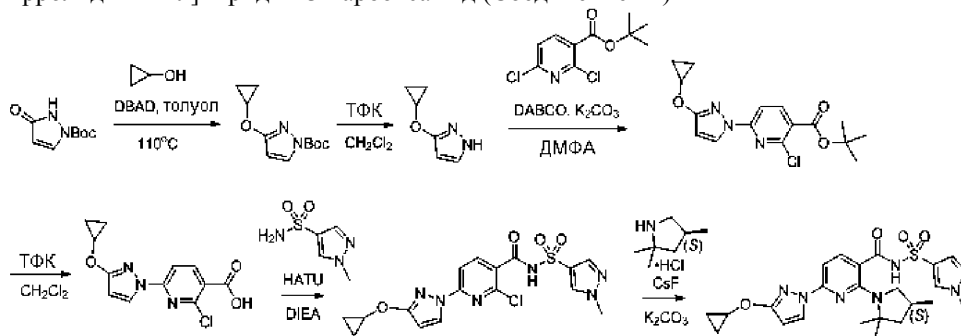
Смесь 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид (70,0 мг, 0,1349 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (гидрохлоридной соли) (70,08 мг, 0,4683 ммоль) и карбоната калия (112,0 мг, 0,8104 ммоль) в ДМСО (1 мл) перемешивали при 130°C в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали, используя метод

обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС и двойное хроматографирование с градиентом 50-99% ацетонитрила в 5 mM HCl, с получением 6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (34,7 мг, 43%).

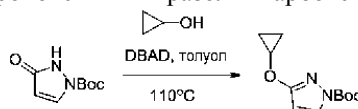
ИЭР-МС m/z рассчитано 595,29407, найдено 596,6 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,42 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,34 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,60 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,94 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,43 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,49 (дд, $J=10,2, 8,5$ Гц, 1H), 3,09 (дд, $J=10,3, 7,6$ Гц, 1H), 2,62 (к, $J=7,7$ Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,13 (дд, $J=12,3, 7,9$ Гц, 1H), 1,97 (к, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,71 (дд, $J=12,4, 9,5$ Гц, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,21 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,73-0,60 (м, 2H), 0,48-0,38 (м, 4H), 0,39-0,27 (м, 1H), 0,23-0,16 (м, 2H), 0,16-0,07 (м, 2H).

Синтез 6-[3-(циклопропокси)пиразол-1-ил]-N-(1-метилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 22)



Стадия 1. трет-Бутил-3-циклопропокси-1H-пиразол-1-карбоксилат

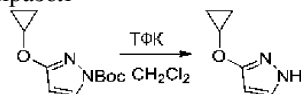


К раствору циклопропанола (30,8 мг, 0,531 ммоль), трет-бутил-2,3-дигидро-3-оксопиразол-1-карбоксилата (97,7 мг, 0,531 ммоль) и трифенилфосфина (139,3 мг, 0,531 ммоль) в безводном толуоле (2 мл) добавляли ди-трет-бутилазодикарбоксилат (122,2 мг, 0,531 ммоль). Через раствор пропускали аргон в течение 1 мин и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакционный раствор нагревали при 110°C еще 5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Раствор разбавляли эфиром (50 мл) промывали водным раствором NaOH, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан и этилацетат, градиент от 0 до 10% этилацетата) с получением трет-бутил-3-циклопропокси-1H-пиразол-1-карбоксилата (52 мг, 46%) в виде белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 224,116, найдено 225,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 4,38 мин.

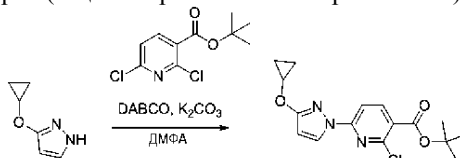
¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,86 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,93 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,20-4,15 (м, 1H), 1,61 (с, 9H), 0,85-0,72 (м, 4H).

Стадия 2. 3-Циклопропокси-1H-пиразол



К раствору трет-бутил-3-циклопропокси-1H-пиразол-1-карбоксилата (131 мг, 0,584 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли ТФК (667 мг, 0,38 мл, 5,84 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Все растворители удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в эфире (100 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-циклопропокси-1H-пиразола в виде бледно-желтого маслянистого вещества. Полученный неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии.

Стадия 3. трет-Бутил-2-хлор-6-(3-циклопропокси-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксилат

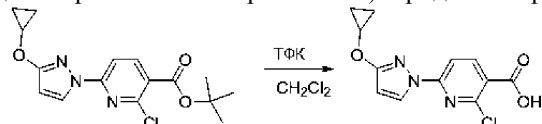


Неочищенный 3-циклопропокси-1H-пиразол (73 мг, 0,584 ммоль), трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (159 мг, 0,643 ммоль), K₂CO₃ (162 мг, 1,17 ммоль) и DABCO (13 мг, 0,117 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (1,5 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор разбавляли эфиром (100 мл), промывали водой (3×25 мл) и насыщенным

солевым раствором (25 мл). Органические слои отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан и дихлорметан, градиент от 0 до 100% дихлорметана) с получением трет-бутил-2-хлор-6-(3-циклопропокси-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксилата (153 мг, 78%) в виде липкого маслянистого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 335,104, найдено 336,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 6,84 мин.

Стадия 4. 2-Хлор-6-(3-циклопропокси-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-карбоновая кислота

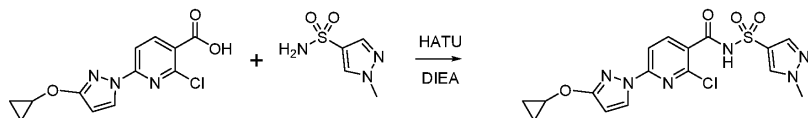


К раствору трет-бутил-2-хлор-6-(3-циклопропокси-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксилата (153 мг, 0,456 ммоль) в дихлорметане (2,2 мл) добавляли ТФК (519 мг, 0,35 мл, 4,56 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем добавляли 1,2-дихлорэтан (2 мл) и удаляли все растворители при пониженном давлении. Полученное белое твердое вещество суспендировали в смеси гексана и эфира (10 мл, гексан/эфир, 19/1), обрабатывали ультразвуком, фильтровали, промывали гексаном (10 мл) и сушили с получением 2-хлор-6-(3-циклопропокси-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-карбоновой кислоты (122 мг, 97%) в виде белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 279,041, найдено 279,9 ($M+1$)⁺; время удерживания: 4,43 мин.

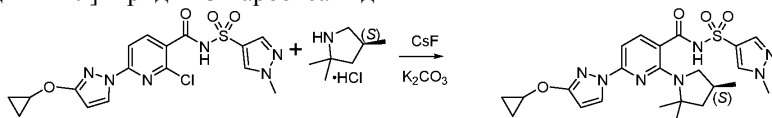
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 13,6 (с, 1H), 8,43 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,39 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,28 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 0,79-0,71 (м, 4H).

Стадия 5. 2-Хлор-6-[3-(циклопропокси)пиразол-1-ил]-N-(1-метилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид



2-Хлор-6-[3-(циклопропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (25 мг, 0,08939 ммоль) в ДМФА (0,5 мл), 1-метилпиразол-4-сульфонамид (24 мг, 0,1489 ммоль), HATU (70 мг, 0,1841 ммоль) и DIEA (32 мкл, 0,1837 ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (Waters, HCl, 25-75% ACN-H₂O) с получением 2-хлор-6-[3-(циклопропокси)пиразол-1-ил]-N-(1-метилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамида (25 мг). Использовали напрямую на следующей стадии.

Стадия 6. 6-[3-(Циклопропокси)пиразол-1-ил]-N-(1-метилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид

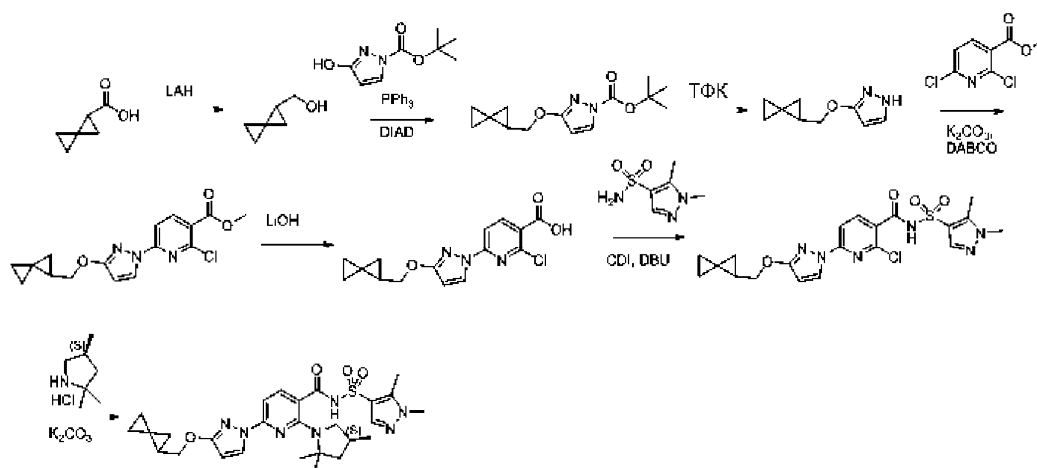


Смесь 2-хлор-6-[3-(циклопропокси)пиразол-1-ил]-N-(1-метилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамида (25 мг), (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (гидрохлоридной соли) (20 мг, 0,1336 ммоль), фторида цезия (30 мг, 0,1975 ммоль), карбоната калия (60 мг, 0,4341 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) перемешивали при 140°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (Waters, HCl, 25-75% ACN-H₂O) с получением 6-[3-(циклопропокси)пиразол-1-ил]-N-(1-метилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (8,3 мг, 18%).

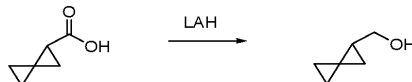
ИЭР-МС m/z рассчитано 499,20016, найдено 500,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,69 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,39 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,22 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,74 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,21 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,10 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,63 (с, 1H), 2,44 (с, 1H), 2,18 (с, 1H), 1,92-1,85 (м, 1H), 1,55 (д, $J=17,1$ Гц, 6H), 1,44 (т, $J=12,2$ Гц, 1H), 0,80 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 0,73 (с, 4H).

Синтез N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(спиро[2.2]пентан-2-илметокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 26)



Стадия 1. Spiро[2.2]пент-1-илметанол

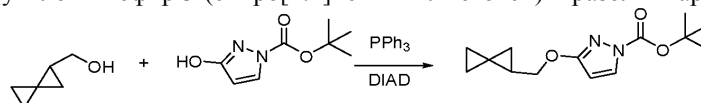


К суспензии алюмогидрида лития (888 мг, 23,4 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) по каплям добавляли Spiро[2.2]пентан-1-карбоновую кислоту (1,75 г, 15,6 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл) и гасили твердым декагидратом сульфата натрия. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром (100 мл), фильтровали через слой целита и концентрировали с получением Spiро[2.2]пент-1-илметанола (793 мг, 52%) в виде маслянистого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 98,15, найдено 98,8 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,54 мин.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) м.д. 0,58-0,89 (м, 4H), 0,91-1,09 (м, 1H), 1,20-1,37 (м, 1H), 1,43 (м, 1H), 3,60 (дд, $J=11,98, 6,37$ Гц, 2H).

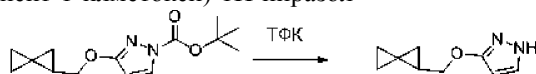
Стадия 2. трет-Бутиловый эфир 3-(Spiро[2.2]пент-1-илметокси)пиразол-1-карбоновой кислоты



К раствору неочищенного Spiро[2.2]пент-1-илметанола (966 мг, 9,8 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли трифенилфосфин (2,58 г, 9,8 ммоль), трет-бутиловый эфир 3-гидрокси-пиразол-1-карбоновой кислоты (1,64 г, 8,9 ммоль). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, затем добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,9 мл, 9,8 ммоль). Ледяную баню убирали и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и очищали неочищенную смесь колоночной хроматографией на силикагеле, используя 10-20% смесь гексанов-диэтилового эфира, с получением трет-бутилового эфира 3-(Spiро[2.2]пент-1-илметокси)пиразол-1-карбоновой кислоты (1,20 г, 44%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 264,33, найдено 265,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,36 мин.

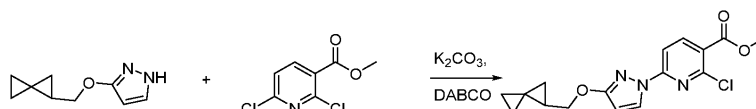
Стадия 3. 3-(Spiро[2.2]пент-1-илметокси)-1H-пиразол



К трет-бутиловому эфиру 3-(Spiро[2.2]пент-1-илметокси)пиразол-1-карбоновой кислоты (1,2 г, 4,54 ммоль) добавляли дихлорметан (30 мл) и трифторуксусную кислоту (3,4 мл, 45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток дважды перегоняли азеотропной перегонкой с 1,2-дихлорэтаном (15 мл) с получением неочищенного 3-(Spiро[2.2]пент-1-илметокси)-1H-пиразола (1,87 г, 51%) в виде желтого маслянистого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 164,09, найдено 164,6 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,11 мин.

Стадия 4. Метилловый эфир 2-хлор-6-[3-(Spiро[2.2]пент-1-илметокси)пиразол-1-ил]никотиновой кислоты

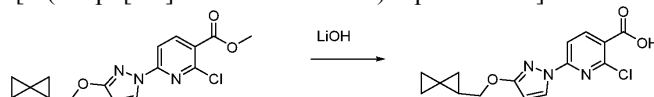


К неочищенному 3-(Spiро[2.2]пент-1-илметокси)-1H-пиразолу (1,87 г, принимали за 4,54 ммоль) добавляли метил-2,6-дихлорникотинат (935 мг, 4,54 ммоль), 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (102 мг, 0,91 ммоль), диметилформамид (8 мл) и карбонат калия (1,9 г, 13,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, разбавляли диэтиловым эфиром (75 мл) и промывали

водой, содержащей небольшое количество насыщенного солевого раствора (3×50 мл), и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенную реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь 0-15% гексаны:диэтиловый эфир, с получением метилового эфира 2-хлор-6-[3-(спиро[2.2]пент-1-илметокси)пиразол-1-ил]никотиновой кислоты (1,02 г, 67%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 333,09, найдено 333,9 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,85 мин.

Стадия 5. 2-Хлор-6-[3-(спиро[2.2]пент-1-илметокси)пиразол-1-ил]никотиновая кислота

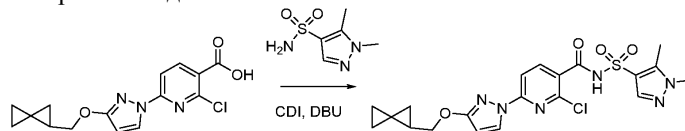


К метилому эфиру 2-хлор-6-[3-(спиро[2.2]пент-1-илметокси)пиразол-1-ил]никотиновой кислоты (990 мг, 2,97 ммоль) добавляли воду (6 мл), метанол (6 мл) и тетрагидрофуран (6 мл), затем гидроксид лития (285 мг, 11,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и добавляли 1 М хлористоводородную кислоту (12 мл). Образовавшееся белое твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и гексанами с получением 2-хлор-6-[3-(спиро[2.2]пент-1-илметокси)-пиразол-1-ил]никотиновой кислоты (927 мг, 98%) в виде белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 319,07, найдено 320,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,25 мин.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) м.д.: 0,76-0,88 (м, 5H), 1,11-1,13 (м, 1H), 1,60-1,75 (м, 1H), 4,22 (дд, J=7,0, 3,3, Гц, 2H) 6,00 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,43 (д, J=8,5 Гц, 1H).

Стадия 6. 2-Хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(спиро[2.2]пентан-2-илметокси)-пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид

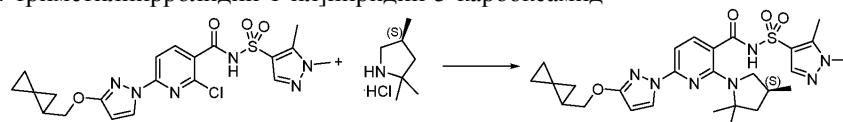


2-Хлор-6-[3-(спиро[2.2]пентан-2-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (около 50 мг, 0,16 ммоль) и карбонилдиимидазол (около 38 мг, 0,23 ммоль) объединяли в ТГФ (1,5 мл) и перемешивали в течение 1 ч. В это время добавляли 1,5-диметилпиразол-4-сульфонамид (около 28 мг, 0,16 ммоль), затем DBU (около 70 мкл, 0,47 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором. Органические вещества отделяли, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенное вещество использовали без дополнительной очистки.

2-Хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(спиро[2.2]пентан-2-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (75 мг, 98%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 476,10336, найдено 477,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,67 мин.

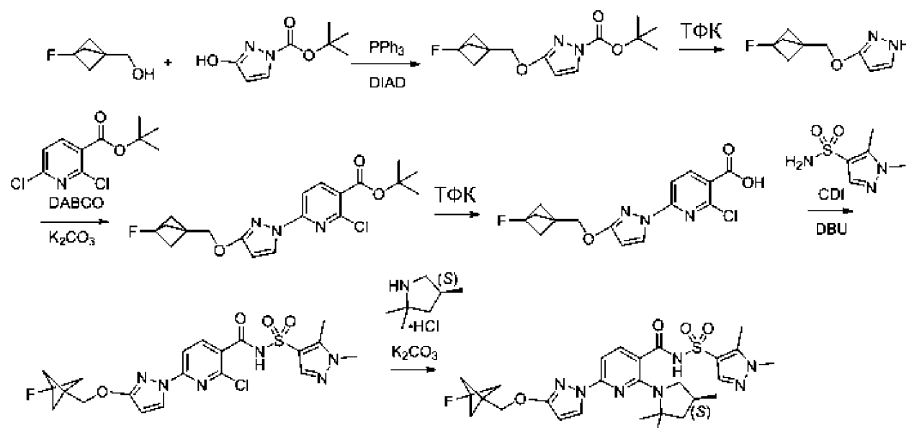
Стадия 7. N-(1,5-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(спиро[2.2]пентан-2-илметокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



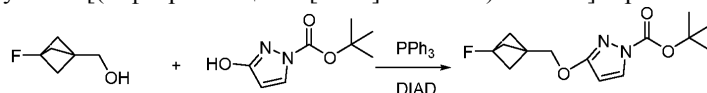
2-Хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(спиро[2.2]пентан-2-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (75 мг, 0,16 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (около 70,63 мг, 0,4719 ммоль) и карбонат калия (около 108,7 мг, 0,7865 ммоль) объединяли в ДМСО (1 мл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Образовывалось твердое вещество, а водную жидкость декантировали. Твердое вещество растворяли в этилацетате и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором. Органические вещества сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанола в дихлорметане, с получением N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(спиро[2.2]пентан-2-илметокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (35 мг, 40,19%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 553,24713, найдено 554,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,07 мин.

Синтез N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси]-пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 27)



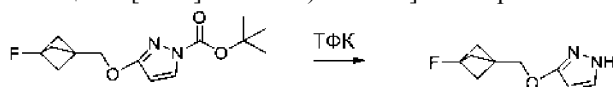
Стадия 1. трет-Бутил-3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-карбоксилат



Раствор (3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метанола (0,27 г, 2,3 ммоль), трет-бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилата (0,46 г, 2,5 ммоль) и трифенилфосфина (0,67 г, 2,6 ммоль) в ТГФ (12 мл) охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли изопропил-N-изопропоксикарбонил-иминокарбамат (0,50 мл, 2,6 ммоль). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение трех дней. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя смесь 0-40% этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-карбоксилата (0,43 г, 66%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 282,13797, найдено 283,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,65 мин.

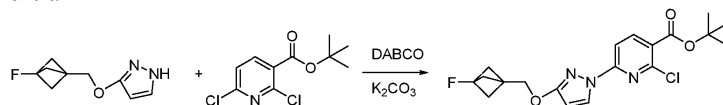
Стадия 2. 3-[(3-Фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]-1H-пиразол



Раствор трет-бутил-3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-карбоксилата (0,43 г, 1,523 ммоль) и трифторуксусной кислоты (587 мкл, 7,62 ммоль) в дихлорметане (4 мл) перемешивали в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом и подщелачивали остаток насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]-1H-пиразола (0,28 г, 100%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 182,08554, найдено 183,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,39 мин.

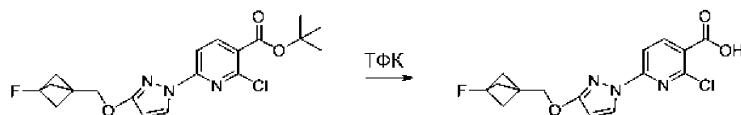
Стадия 3. трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



Смесь 3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]-1H-пиразола (0,28 г, 1,5 ммоль), трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (0,38 г, 1,5 ммоль), карбоната калия (0,26 г, 1,9 ммоль) и 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (34 мг, 0,30 ммоль) в ДМСО (7,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором и водой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя смесь 0-5% метанола в дихлорметане, с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (0,50 г, 85%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 393,12555, найдено 394,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,86 мин.

Стадия 4. 2-Хлор-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



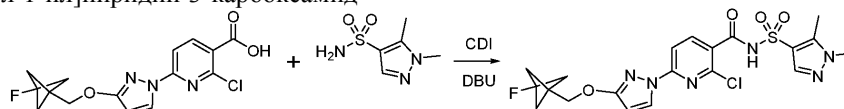
Раствору трет-бутил-2-хлор-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (0,50 г, 1,270 ммоль) и трифторуксусной кислоты (978 мкл, 12,7 ммоль) в дихлорметане

(6 мл) перемешивали в течение 15 ч. Растворитель выпаривали и растворяли остаток в ацетонитриле. Растворитель выпаривали с получением 2-хлор-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,43 г, 100%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 337,06296, найдено 338,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,63 мин.

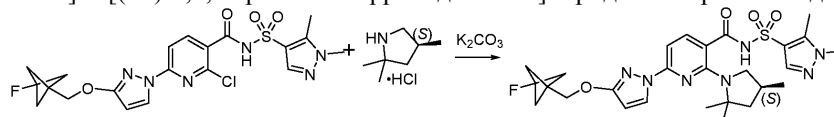
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,43 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,39 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 2,13 (д, $J=2,6$ Гц, 6H).

Стадия 5. 2-Хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



Раствор 2-хлор-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,10 г, 0,30 ммоль) и карбонилдиимидазола (около 58 мг, 0,36 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) перемешивали в течение 30 мин и добавляли 1,5-диметилпиразол-4-сульфонамид (около 68 мг, 0,39 ммоль) и 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-*a*]азепин (около 55 мг, 54 мкл, 0,36 ммоль). Через 16 ч реакционную смесь разбавляли 1 М водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 2-хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (0,18 г). Неочищенное вещество использовали на следующей стадии как есть.

Стадия 6. N-(1,5-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид

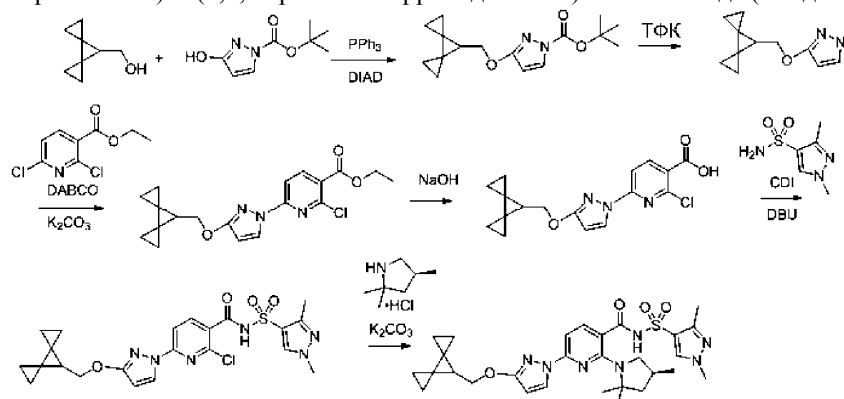


Смесь неочищенного 2-хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (0,15 г, 0,3031 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (гидрохлоридной соли) (около 136,1 мг, 0,9093 ммоль) и карбоната калия (около 251,4 мг, 1,819 ммоль) в ДМСО (1,515 мл) перемешивали при 130°C в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (30%-99% ацетонитрил/вода (5 mM HCl)) с получением N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (51 мг, 29%) в виде бесцветного твердого вещества.

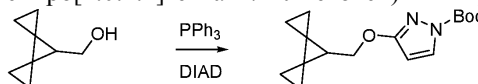
ИЭР-МС m/z рассчитано 571,23773, найдено 572,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,01 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,20 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,14 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,60-2,54 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,46-2,37 (м, 1H), 2,25-2,12 (м, 1H), 2,08 (д, $J=2,8$ Гц, 6H), 1,87 (дд, $J=11,8, 5,5$ Гц, 1H), 1,55 (д, $J=15,0$ Гц, 6H), 1,43 (т, $J=12,1$ Гц, 1H), 0,80 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).

Синтез (S)-N-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1H-пиразол-1-ил)-2-(2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)никотинамида (Соединение 28)



Стадия 1. трет-Бутил-3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1H-пиразол-1-карбоксилат

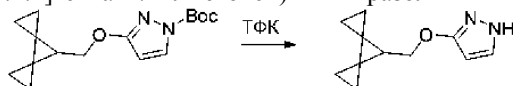


Раствор диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметанола (1,36 г, 11,0 ммоль) (Meijere, et al., Eur. J. Org. Chem. 2002, 485-492), трет-бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилата (2,3 г, 12 ммоль) и трифенилфосфина (3,2 г, 12 ммоль) в ТГФ (28 мл) охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли диизопропилазодикар-

боксилат (DIAD) (2,4 мл, 12 ммоль). Охлаждающую баню убирали и перемешивали реакционную смесь в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-20% этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (1,57 г, выход 49%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 290,16306, найдено 291,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,76 мин.

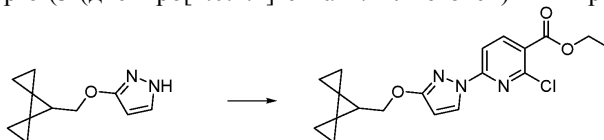
Стадия 2. 3-(Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол



Раствору трет-бутил-3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (1,57 г, 5,41 ммоль) и трифторуксусной кислоты (2,2 мл, 29 ммоль) в дихлорметане (20 мл) перемешивали в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом и подщелачивали остаток насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразола (0,94 г, выход 91%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 190,11061, найдено 191,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,52 мин.

Стадия 3. Этил-2-хлор-6-(3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинат

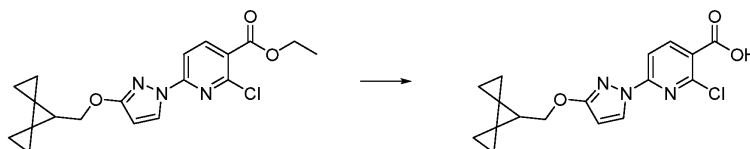


Смесь 3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразола (0,94 г, 4,9 ммоль), этил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (1,15 г, 5,23 ммоль), карбоната калия (0,83 г, 6,0 ммоль) и 1,4-диазабицикло [2.2.2] октана (0,12 г, 1,1 ммоль) в ДМСО (16 мл) перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором и водой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-20% этилацетата в гексанах, с получением этил-2-хлор-6-(3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотината (1,39 г, выход 75%) в виде бесцветного твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 373,11932, найдено 374,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,87 мин.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,36 (д, $J=2,8$ Гц, 1Н), 8,27 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 7,72 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 5,96 (д, $J=2,9$ Гц, 1Н), 4,41 (к, $J=7,1$ Гц, 2Н), 4,30 (д, $J=7,0$ Гц, 2Н), 1,94 (т, $J=7,0$ Гц, 1Н), 1,42 (т, $J=7,1$ Гц, 3Н), 1,02-0,89 (м, 4Н), 0,75-0,65 (м, 2Н), 0,65-0,53 (м, 2Н).

Стадия 4. 2-Хлор-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота

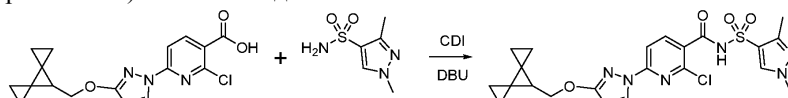


Раствор этил-2-хлор-6-(3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотината (1,39 г, 3,72 ммоль) и гидроксида натрия (7,5 мл 1 М раствора, 7,5 ммоль) в ТГФ (6 мл) и этаноле (3 мл) перемешивали в течение 90 мин. Летучие вещества удаляли под вакуумом и добавляли воду. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли хлористоводородную кислоту (7,5 мл 1 М раствора, 7,5 ммоль). Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 2-хлор-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (1,16 г, выход 82%) в виде бесцветного твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 345,088, найдено 346,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,73 мин.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,41 (д, $J=2,9$ Гц, 1Н), 8,38 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,73 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 6,19 (д, $J=2,8$ Гц, 1Н), 4,27 (д, $J=7,0$ Гц, 2Н), 1,93 (т, $J=7,0$ Гц, 1Н), 0,97-0,79 (м, 4Н), 0,76-0,66 (м, 2Н), 0,65-0,56 (м, 2Н).

Стадия 5. 2-Хлор-N-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамид



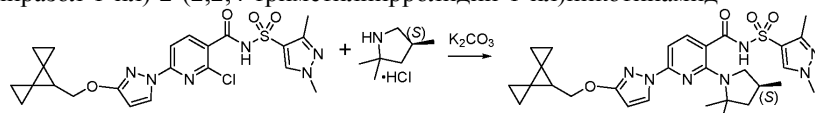
К 2-хлор-6-(3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотиновой кислоте (19,0 г, 54,95 ммоль) в ТГФ (250 мл) медленно добавляли CDI (11,1 г, 68,5 ммоль). Смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество CDI (1,0 г, 6,167 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. К полученному активированному сложному эфиру по частям добавляли 1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид (12,0 г, 68,5 ммоль), затем DBU (12,3 мл, 82,2 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси медленно добавляли лимонную кислоту (61 г, 320 ммоль) в воде (500 мл). Смесь разбавляли EtOAc (1,0 л) и дополнительно подкисляли водную фазу до pH ~1 с помощью 1 М хлористоводородной кислоты. Органическую фазу отделяли, промывали 300 мл насыщенного солевого раствора, сушили над сульфатом магния, фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo*. Продукт кристаллизовали, используя 80 мл EtOH и нагревание. К раствору добавляли 50 мл воды до точки помутнения. Раствор нагревали до однородного состояния и оставляли стоять при комнатной температуре в течение 16 ч с получением грязновато-белого твердого вещества. К смеси добавляли 200 мл 50% водного раствора EtOH и фильтровали суспензию. Твердое вещество дважды промывали, используя 200 мл 50% водного раствора EtOH, сушили на воздухе в течение 3 ч, затем сушили *in vacuo* при 45°C в течение 24 ч с получением грязновато-белого твердого вещества, 2-хлор-N-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамида (25,49 г, 92%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 502,119, найдено 503,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,95 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,73 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,18 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,26 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,92 (т, J=7,2 Гц, 1H), 0,95-0,84 (м, 4H), 0,76-0,65 (м, 2H), 0,65-0,54 (м, 2H).

Стадия 6. (S)-N-((1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил)-2-(2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)никотинамид



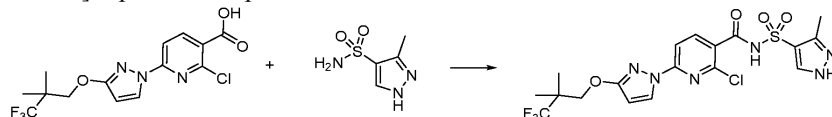
К раствору 2-хлор-N-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамида (2,0 г, 3,976 ммоль) и (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (гидрохлоридной соли) (2,0 г, 13 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли карбонат калия (2,9 г, 21 ммоль). Суспензию нагревали при 130°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли к быстро перемешиваемому раствору HCl (7 мл, 6 М, 42,00 ммоль) в ледяной воде (100 мл) с получением грязновато-белой суспензии. Осадок собирали и три раза промывали, используя 10 мл воды. Твердое вещество сушили на воздухе в течение 1 ч. Твердое вещество растворяли в 50 мл EtOAc и удаляли воду. Растворитель удаляли *in vacuo*, маслянистое вещество растворяли в ацетонитриле и хроматографировали неочищенный продукт на обращенно-фазовой колонке ISCO массой 415 г, элюируя смесью 5-100% ацетонитрил/вода. Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали *in vacuo* с получением грязновато-белого пенистого вещества, (S)-N-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил)-2-(2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)никотинамида (1,8 г, 75%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 579,26276, найдено 580,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,26 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,35 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,18 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,10 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,23 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,56 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,41 (т, J=8,6 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,18 (дк, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 1,95-1,82 (м, 2H), 1,54 (д, J=11,1 Гц, 6H), 1,42 (т, J=12,2 Гц, 1H), 0,94-0,84 (м, 4H), 0,81 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,75-0,66 (м, 2H), 0,63-0,56 (м, 2H).

Синтез (S)-N-((3-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил)-2-(2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)никотинамида (Соединение 31).

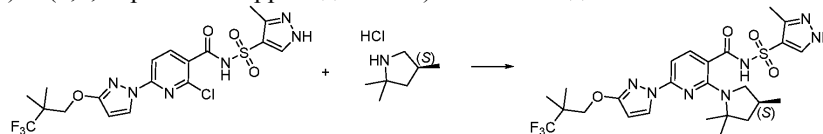
Стадия 1. 2-Хлор-N-[(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил]-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



2-Хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (75 мг, 0,2000 ммоль) и карбонилдиимидазол (около 42,16 мг, 0,2600 ммоль) объединяли в ТГФ (1,5 мл) и перемешивали в течение 2 ч. В это время добавляли 5-метил-1Н-пиразол-4-сульфонамид (около 32,24 мг, 0,2000 ммоль), затем DBU (около 101,4 мг, 99,61 мкл, 0,6658 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, затем насыщенным солевым раствором. Органические вещества отделяли, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанола в дихлорметане, с получением 2-хлор-N-[(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил]-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (70 мг, 69%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 506,07507, найдено 507,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,67 мин.

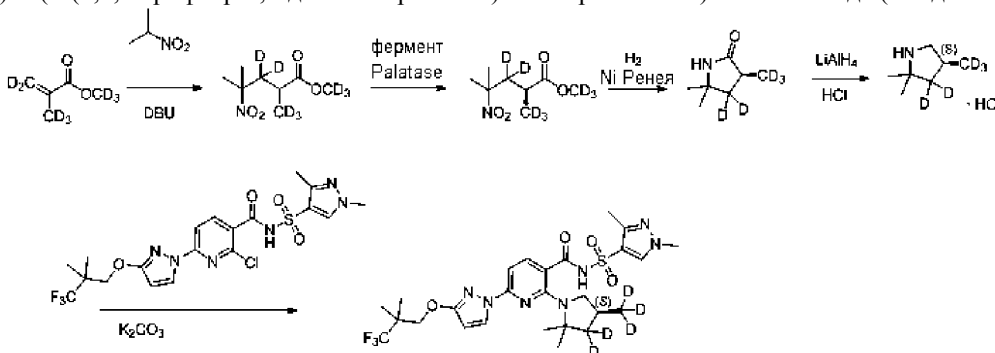
Стадия 2. (S)-N-((3-Метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил)-2-(2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)никотинамид



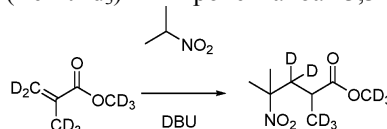
2-Хлор-N-[(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил]-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (70 мг, 0,1381 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (около 62,00 мг, 0,4143 ммоль) и карбонат калия (около 95,43 мг, 0,6905 ммоль) объединяли в ДМСО (1 мл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и 1 М раствором лимонной кислоты. Органические вещества отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанола в дихлорметане, с получением N-[(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил]-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (18 мг, 23%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 583,2189, найдено 584,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,07 мин.

Синтез (S)-N-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-(2,2-диметил-4-(метил-d₃)пирролидин-1-ил)-3,3-d₂-6-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамида (Соединение 29)

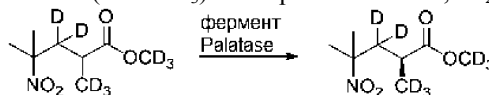


Стадия 1. Метил-d₃-4-метил-2-(метил-d₃)-4-нитропентаноат-3,3-d₂



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, оснащенную магнитной мешалкой, линией подачи азота и термопарой J-Kem с нагревательной рубашкой, загружали 2-нитропропан (34,3 г, 385 ммоль), d₃-метилметакрилат (50,0 г, 460 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре, после чего одной порцией добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 1,47 г, 9,62 ммоль). Реакционный раствор демонстрировал экзотерму от 20 до ~40°C, и его оставляли перемешиваться без нагревания или охлаждения в течение 16 ч. Реакция была завершена лишь отчасти (ВЭЖХ), поэтому раствор нагревали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли МТБЭ (170 мл), промывали 1 М HCl (15 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали (29 дюймов (736 мм) рт.ст. при 60°C) для удаления растворителя и оставшихся исходных материалов с получением продукта в виде светлого желтого маслянистого вещества (75 г, 99%). Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки посредством перегонки.

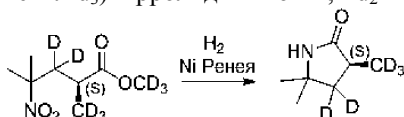
Стадия 2. Метил-d₃(S)-4-метил-2-(метил-d₃)-4-нитропентаноат-3,3-d₂



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, оснащенную верхнеприводной механической мешалкой, линией подачи азота и термопарой J-Kem с нагревательной рубашкой, загружали метил-d₃-4-метил-2-(метил-d₃)-4-нитропентаноат-3,3-d₂ (75 г, 380 ммоль) и 2000 мл Na-фосфатного буфера с pH 7,5 при 0,8 М. К смеси добавляли липазу из *Rhizomucor miehei* (Sigma L4277, Palatase производства Novozymes) (0,5 об.) и перемешивали при 30°C в течение 25 ч. Хиральная ВЭЖХ (ADH 4,6×250 мм, 5 мкм, 1,0 мл/мин., 98% гептана/2% IPA) показала соотношение энантиомеров 99,8/0,2. Реакционную смесь дважды экстрагировали МТБЭ (каждый раз по 1 л). Органический слой содержал эмульсию, образованную во время экстракции. Объединенные органические слои два раза промывали водным раствором бикарбоната натрия (5 об.), насыщенным соевым раствором (5 об.), сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта метил-d₃(S)-4-метил-2-(метил-d₃)-4-

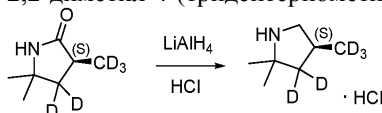
нитропентаноата-3,3-d₂ в виде бледно-желтого маслянистого вещества (32,5 г, выход 43%).

Стадия 3. (S)-5,5-Диметил-3-(метил-d₃)пирролидин-2-он-4,4-d₂



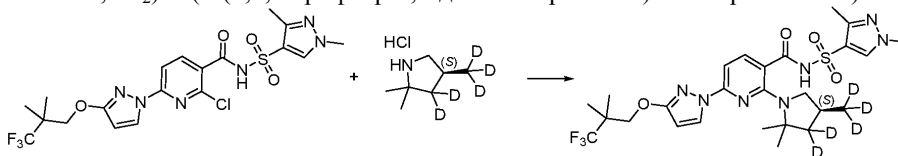
Емкость для работы под высоким давлением (смесительную колбу Парра, 500 мл) продували и выдерживали в атмосфере N₂. В емкость последовательно загружали промытый (3 раза) деионизированной водой влажный катализатор Raney®2800 Ni (6,1 г), метил-d₃-(S)-4-метил-2-(метил-d₃)-4-нитропентаноат-3,3-d₂ (32,5 г, 165 ммоль) и этанол (290 мл). Емкость закрывали и вакуумировали/наполняли N₂ (3 раза). Затем, не перемешивая, емкость вакуумировали и наполняли H₂ (30 фунт/кв.дюйм (207 кПа)). Колбу Парра встряхивали при нагревании содержимого до 60°C и поддерживали давление H₂ при 30 фунт/кв.дюйм (207 кПа) в течение 8 ч. Емкость вакуумировали/наполняли N₂ (3 раза) и удаляли содержимое вакуумной фильтрацией (слой целита; защитный слой N₂). Колбу/слой фильтра промывали этанолом (3×50 мл). После последнего промывания влажный от растворителя осадок на фильтре перенесли в другой приемник и покрывали водой для утилизации. Примечание: нельзя допускать полное высыхание катализатора (следует поддерживать его влажным в процессе фильтрования). Фильтрат и промывочные растворы объединяли и концентрировали (40°C/40 торр) с получением (S)-5,5-диметил-3-(метил-d₃)пирролидин-2-она-4,4-d₂ в виде белого твердого вещества (20 г, 92%).

Стадия 4. (4S)-3,3-Дидейтерио-2,2-диметил-4-(тридейтериометил)пирролидина гидрохлорид



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, оснащенную верхнеприводной механической мешалкой, линией подачи азота и термопарой J-Kem, загружали гранулы алюмогидрида лития (7,6 г, 202 ммоль) в ТГФ (80 мл, 4 об.), нагретые с 20 до 36°C (теплота смешивания). К суспензии за 30 мин добавляли раствор (S)-5,5-диметил-3-(метил-d₃)пирролидин-2-она-4,4-d₂ (20, г, 150 ммоль) в ТГФ (120 мл, 6 об.), оставляя реакционную смесь нагреваться до температуры ~60°C. Температуру реакционной смеси повышали почти до кипения (~68°C) и выдерживали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры ниже 40°C и разбавляли 200 мл (10 об.) МТБЭ. Смесь медленно гасили, по каплям добавляя насыщенный водный раствор сульфата натрия (1 об.) за 2 ч. Примечание: наблюдали бурное выделение газа (H₂), затем смесь становилась густой, затем жидкой, и темно-серая смесь становилась белой. После завершения добавления реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество удаляли фильтрацией (слой целита) и промывали этилацетатом (4 об.). При внешнем охлаждении и под защитным слоем N₂ фильтрат и промывочные растворы объединяли и обрабатывали, добавляя по каплям 4 М раствор безводного HCl в диоксане (38 мл, 152 ммоль), поддерживая температуру ниже 20°C. После завершения добавления (20 мин) полученную суспензию концентрировали под вакуумом при 45°C. Суспензию дважды наполняли гептанами (4 об.) в процессе концентрирования. Суспензию охлаждали до температуры ниже 30°C, после чего собирали твердое вещество фильтрованием под защитным слоем N₂. Твердое вещество сушили с отсосом N₂ и дополнительно сушили под высоким вакуумом при 45°C с получением (4S)-3,3-дидейтерио-2,2-диметил-4-(тридейтериометил)пирролидина гидрохлорида (17,5 г, 75%). Продукт был очень гигроскопичным, поэтому с ним работали под азотом.

Стадия 5. (S)-N-((1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-(2,2-диметил-4-(метил-d₃)пирролидин-1-ил-3,3-d₂)-6-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамид

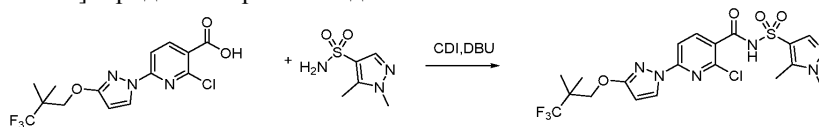


2-Хлор-N-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамид (2 г, 3,839 ммоль) растворяли в ДМСО (10 мл) и 1,2-диэтоксиэтаноле (2,000 мл). Добавляли карбонат калия (около 2,654 г, 19,20 ммоль) и (4S)-3,3-дидейтерио-2,2-диметил-4-(тридейтериометил)пирролидин (гидрохлоридную соль) (около 1,485 г, 9,598 ммоль) и нагревали полученную суспензию при 130°C в течение 28 ч. Реакционную смесь охлаждали и выливали в быстро перемешиваемую смесь ледяной воды (60,00 мл) и уксусной кислоты (около 3,458 г, 3,275 мл, 57,58 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин твердые вещества отфильтровывали и промывали водой. Полученное твердое вещество растворяли в этилацетате и промывали водой, затем насыщенным солевым раствором. Органическое вещество сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное вещество нагревали в гептанах и собирали полученное твердое вещество с получением (S)-N-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-(2,2-диметил-4-(метил-d₃)пирролидин-1-ил-3,3-d₂)-6-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамида (0,8 г, 35%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 602,27, найдено 603,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,82 мин.

Синтез N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 13).

Стадия 1. 2-Хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида

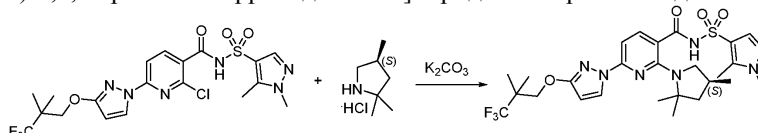


2-Хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,2749 ммоль) и карбонилдиимидазол (53 мг, 0,3269 ммоль) объединяли в ТГФ (600,0 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 1,5-диметилпиразол-4-сульфонамид (53 мг, 0,3025 ммоль), затем DBU (55 мкл, 0,3678 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 10 мл 1 М лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-Хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (140 мг, 98%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 520,09076, найдено 521,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,68 мин.

Стадия 2. N-(1,5-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



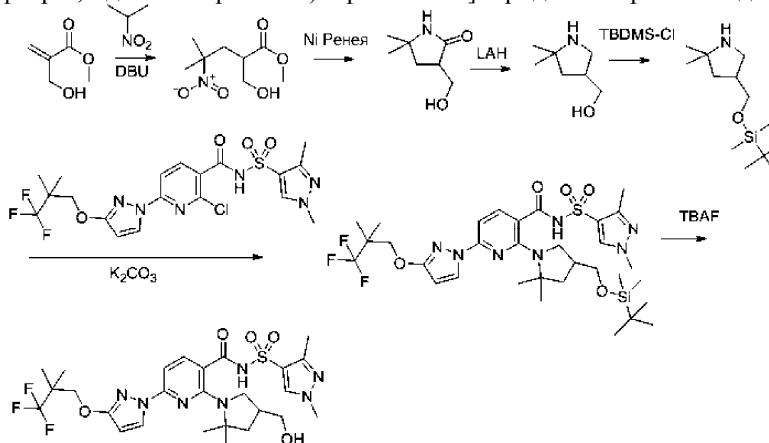
2-Хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (140 мг, 0,268 8 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (120 мг, 0,8018 ммоль) и карбонат калия (224 мг, 1,621 ммоль) объединяли в ДМСО (700,0 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 мл воды. Через 15 мин перемешивания содержимое колбы оставляли отстаиваться и удаляли жидкую часть с помощью пипетки. Оставшееся твердое вещество растворяли в 20 мл этилацетата, затем промывали, используя 15 мл 1 М лимонной кислоты. Водный и органический слой разделяли и еще два раза экстрагировали водный слой по 15 мл этилацетата. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество дополнительно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанола в дихлорметане, с получением белого твердого вещества.

N-(1,5-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (96 мг, 60%).

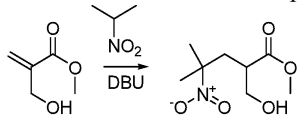
ИЭР-МС m/z рассчитано 597,2345, найдено 598,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,1 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,17 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,57 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,41 (дд, J=10,3, 7,1 Гц, 1H), 2,17 (дк, J=12,1, 6,0 Гц, 1H), 1,87 (дд, J=11,8, 5,5 Гц, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,43 (т, J=12,2 Гц, 1H), 1,23 (с, 6H), 0,80 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтез N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[4-(гидроксиметил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 30)



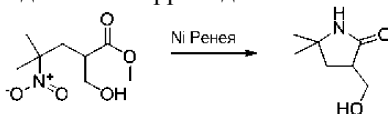
Стадия 1. Метилловый эфир 2-гидроксиметил-4-метил-4-нитропентановой кислоты



1,8-Диазобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (3,6 мл, 24 ммоль) добавляли к 2-нитропропану (26,5 мл, 292 ммоль). Полученную смесь нагревали до 65°C, отключали нагрев и по каплям добавляли метил-2-(гидроксиметил)акрилат (25 мл, 243 ммоль). Затем снова включали нагрев при 80°C. После нагревания в течение 1 ч нагрев отключали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи, затем нагревали при 80°C еще 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (250 мл) и промывали 1 М хлороводородом (2×125 мл), водным раствором бикарбоната (125 мл) и насыщенным соевым раствором (125 мл). Смесь продуктов реакции хроматографировали на колонке из силикагеля массой 330 г в смеси 0-60% гексан:эфир, элюируя при 55-60% с получением метилового эфира 2-гидроксиметил-4-метил-4-нитропентановой кислоты (29,68 г, 60%) в виде светло-зеленого маслянистого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 205,21, найдено 206,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,67 мин.

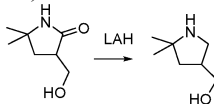
Стадия 2. 3-Гидроксиметил-5,5-диметил-пирролидин-2-он



Метилловый эфир 2-гидроксиметил-4-метил-4-нитропентановой кислоты (4,45 г, 21,7 ммоль) добавляли к абсолютному спирту (60 мл), затем добавляли никель Ренея (1,7 г, ~15 мас.%). Реакционную смесь нагревали при 60°C при давлении H_2 2 бар в течение ночи. Добавляли дополнительное количество никеля Ренея (1,0 г, ~50 мас.%) и нагревали реакционную смесь при 60°C при давлении H_2 5 бар в течение 3,5 ч. В это время добавляли дополнительное количество метилового эфира 2-гидроксиметил-4-метил-4-нитропентановой кислоты (3,95 г, 19,3 ммоль) и нагревали реакционную смесь в течение 72 ч, пополняя H_2 для поддержания давления 5 бар. Реакционную смесь фильтровали через цели и промывали метанолом. Холодную реакционную смесь хроматографировали на силикагеле и элюировали 0-10% смесью дихлорметан:метанол при 10% с получением 3-гидроксиметил-5,5-диметилпирролидин-2-она (3,69 г, 63%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,31 (д, $J=9,01$ Гц, 6H), 1,72 (дд, $J=12,52, 10,33$ Гц, 1H), 2,04 (дд, $J=12,58, 8,84$ Гц, 1H), 2,73-2,91 (м, 1H) 3,31 (д, $J=4,72$ Гц, 1H), 3,64-3,95 (м, 2H), 5,93 (шс, 1H).

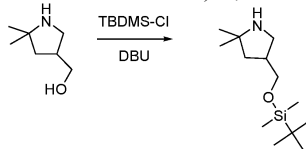
Стадия 3. (5,5-Диметилпирролидин-3-ил)метанол



Алюмогидрид лития (3,90 г, 103,00 ммоль) суспендировали в тетрагидрофуране (60 мл). Затем по каплям добавляли 3-гидроксиметил-5,5-диметилпирролидин-2-он (3,69 г, 25,77 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) и нагревали реакционную смесь при 65°C в течение 40 ч. Реакционную смесь разбавляли 2-метилтетрагидрофураном (125 мл) и затем охлаждали на ледяной бане, затем по каплям добавляли насыщенный водный раствор сегнетовой соли (200 мл). Органический слой экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (2×200 мл) и сушили над сульфатом натрия с получением неочищенного (5,5-диметилпирролидин-3-ил)метанола (3,47 г, 104%).

^1H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,06-1,24 (м, 6H) 1,29 (дд, $J=12,58, 7,20$ Гц, 2H) 1,43 (с, 1H) 1,68-1,89 (шс, 1H) 2,31-2,52 (м, 1H) 2,83 (дд, $J=11,10, 5,49$ Гц, 1H) 3,05-3,26 (м, 1H) 3,48-3,71 (м, 1H).

Стадия 4. 4-(трет-Бутил-диметилсиланил)оксиметил)-2,2-диметилпирролидин

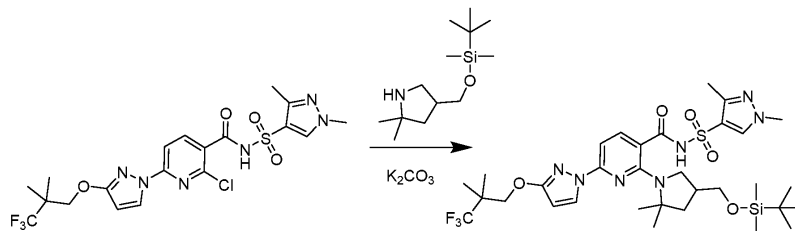


К (5,5-диметилпирролидин-3-ил)метанолу (3,08 г, 23,8 ммоль), трет-бутилдиметилсиланилхлориду (4,31 г, 28,6 ммоль) в ацетонитриле (24 мл) добавляли 1,8-дизабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (5,3 мл, 35,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 ч. Реакционную смесь разбавляли хлороформом (250 мл) и промывали водой (125 мл) и насыщенным соевым раствором (125 мл), затем сушили над сульфатом натрия. Неочищенное вещество хроматографировали на силикагеле и элюировали смесью дихлорметан/метанол, элюируя при 15-35% метанола, с получением 4-(трет-бутил-диметилсиланил)оксиметил)-2,2-диметилпирролидина (3,88 г, 67%) в виде желтого маслянистого вещества после двух колонок.

ИЭР-МС m/z рассчитано 243,47, найдено 244,2 ($M+1$)⁺, время удерживания: 2,52 мин.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ м.д. -0,05-0,11 (м, 6H) 0,89 (с, 9H) 1,19 (д, J=18,02 Гц, 6H) 1,25-1,32 (м, 1H) 1,74 (дд, J=12,63, 8,79 Гц, 1H) 1,92 (шс, 1H) 2,32-2,50 (м, 1H) 2,81 (дд, J=11,54, 6,37 Гц, 1H) 3,11 (дд, J=11,48, 7,97 Гц, 1H) 3,45-3,61 (м, 2H).

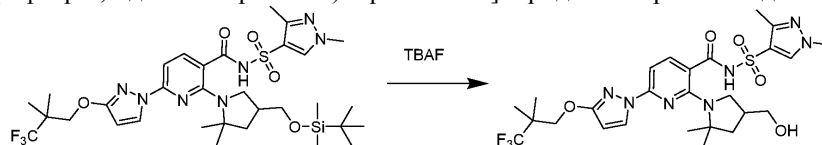
Стадия 5. 2-[4-[[трет-Бутил(диметил)силил]оксиметил]-2,2-диметил-пирролидин-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (30 мг, 0,05759 ммоль), трет-бутил-[(5,5-диметилпирролидин-3-ил)метокси]диметилсилан (около 42,07 мг, 0,1728 ммоль) и K₂CO₃ (около 39,80 мг, 0,2880 ммоль) объединяли в ДМСО (600,0 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между 1 М раствором лимонной кислоты и этилацетатом и отделяли органические вещества. Органические вещества промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанола в дихлорметане, с получением 2-[4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (19 мг, 45%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 727,3159, найдено 728,4 (M+1)⁺; время удерживания: 0,94 мин.

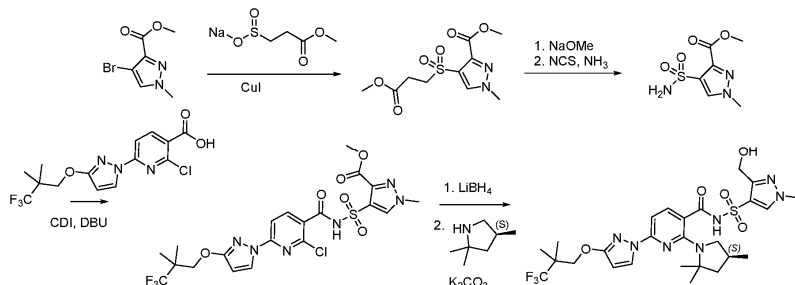
Стадия 6. N-(1,3-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[4-(гидроксиметил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



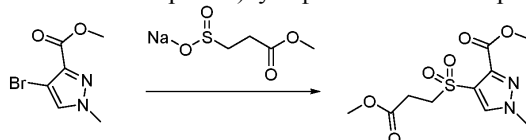
2-[4-[[трет-Бутил(диметил)силил]оксиметил]-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (19 мг) растворяли в ТГФ (1 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли TBAF (около 288,0 мкл, 1 М, 0,2880 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и затем разделяли между этилацетатом и 1 М раствором лимонной кислоты. Органические вещества промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанола в дихлорметане, с получением N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[4-(гидроксиметил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (8,7 мг, 54%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 613,22943, найдено 614,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,81 мин.

Синтез N-[3-(гидроксиметил)-1-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 39)



Стадия 1. Метил-4-(3-метокси-3-оксипропил)сульфонил-1-метилпиразол-3-карбоксилат

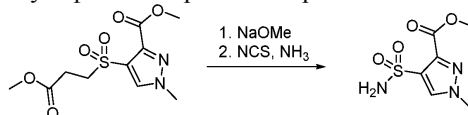


Метил-4-бром-1-метилпиразол-3-карбоксилат (508 мг, 2,319 ммоль), (3-метокси-3-оксипропил)-

сульфинилоксинарий (810 мг, 4,651 ммоль) и медь (1+) (йодид-ион (1)) (1,31 г, 6,878 ммоль) объединяли в дегазированном ДМСО (3,048 мл). Через реакционную смесь еще 5 мин пропускали азот и затем закрывали и нагревали до 80°C. Реакционную смесь нагревали в течение 48 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и NH_4Cl (10 мл). Образовывался густой осадок, который отфильтровывали и отбрасывали. Слои разделяли и промывали органический слой насыщенным раствором NH_4Cl (30 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл). Органические вещества сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-100% этилацетата в гексанах, с получением метил-4-(3-метокси-3-оксопропил)сульфонил-1-метилпиразол-3-карбоксилата (297 мг, 44%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 290,05725, найдено 291,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,32 мин.

Стадия 2. Метил-1-метил-4-сульфамоилпиразол-3-карбоксилат



Стадия 1.

Метил-4-(3-метокси-3-оксопропил)сульфонил-1-метилпиразол-3-карбоксилат (297 мг, 1,023 ммоль) растворяли в ТГФ (4 мл) и добавляли 25% NaOMe в метаноле (220 мкл, 25% мас./об., 1,018 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и выпаривали. Добавляли гексан и снова выпаривали смесь.

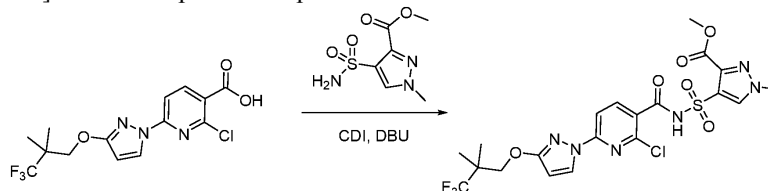
Стадия 2.

Продукт со стадии 1 растворяли в дихлорметане (4 мл) и добавляли N-хлорсукцинимид (138 мг, 1,033 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь медленно добавляли к охлажденному на ледяной бане раствору аммиака в метаноле (1,5 мл, 7 М, 10,50 ммоль) и перемешивали еще 30 мин. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органические вещества отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Метил-1-метил-4-сульфамоилпиразол-3-карбоксилат (110 мг, 49%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 219,03137, найдено 220,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,2 мин.

Стадия 3. Метил-4-[[2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-1-метилпиразол-3-карбоксилат

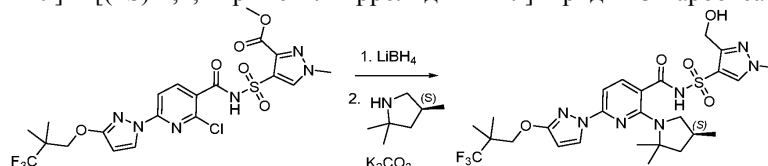


2-Хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (около 186,2 мг, 0,5018 ммоль) и карбонилдиимидазол (около 81,37 мг, 0,5018 ммоль) объединяли в ТГФ (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляли метил-1-метил-4-сульфамоилпиразол-3-карбоксилат (110 мг, 0,5018 ммоль) и DBU (около 76,39 мг, 75,04 мкл, 0,5018 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 16 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и 1 М раствором лимонной кислоты. Органические вещества отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Метил-4-[[2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-1-метилпиразол-3-карбоксилат (178 мг, 63%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 564,08057, найдено 565,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,67 мин.

Стадия 4. N-[3-(Гидроксииметил)-1-метилпиразол-4-ил]сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



Стадия 1.

Метил-4-[[2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-1-метилпиразол-3-карбоксилат (145 мг, 0,2567 ммоль) растворяли в боргидриде лития (2,0 М в ТГФ) (около 1,283 мл, 2 М, 2,567 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили метанолом, затем разделяли между этилацетатом и 1 М раствором лимонной кислоты. Органические

ские вещества отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали.

Стадия 2.

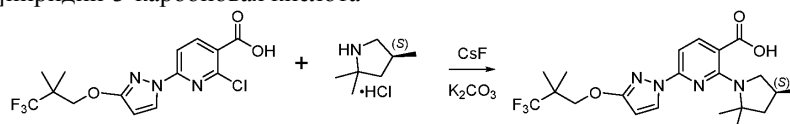
Полученный спирт со стадии 1 растворяли в NMP (0,5 мл) с (4S)-2,2,4-триметилпирролидином (гидрохлоридной солью) (около 76,84 мг, 0,5134 ммоль) и карбонатом калия (около 106,4 мг, 0,7701 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и 1 М раствором лимонной кислоты. Органические вещества отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанола в дихлорметане. Продукт содержал NMP, поэтому продукт дополнительно очищали с помощью ЖХ/МС, используя градиент 10-99% ацетонитрила в 5 мМ водн. HCl. Требуемую фракцию экстрагировали этилацетатом. Органические вещества отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением N-[3-(гидроксиметил)-1-метилпирразол-4-ил]сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пирразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (8 мг, 5%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 613,22943, найдено 614,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,96 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,25 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,17 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,60 (к, J=13,0 Гц, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,56 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,16 (с, 1H), 1,91-1,84 (м, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,42 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,23 (с, 6H), 0,83 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Синтез (7S)-7,9,9-триметил-2-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пирразол-1-ил)-6а,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-d]пирроло[2,1-b][1,3]оксазин-5-она (Соединение 57).

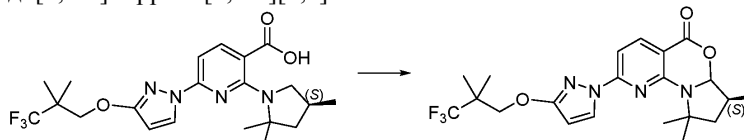
Стадия 1. 6-[3-(3,3,3-Трифтор-2,2-диметилпропокси)пирразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



2-Хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пирразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,5389 ммоль) и фторид цезия (около 81,86 мг, 0,5389 ммоль) объединяли в ДМСО (2 мл). Добавляли (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (около 242,0 мг, 1,617 ммоль), затем мелкоизмельченный карбонат калия (около 223,5 мг, 1,617 ммоль). Реакционную смесь закрывали и оставляли перемешиваться в течение ночи при 150°C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водным раствором лимонной кислоты (1 М, 2×50 мл) и насыщенным соевым раствором (1×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-5% MeOH/ДХМ, в течение 40 мин на силикагелевой колонке массой 12 г. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пирразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (154 мг, 65%) в виде белого пенящегося твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 440,20352, найдено 441,6 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,87 мин.

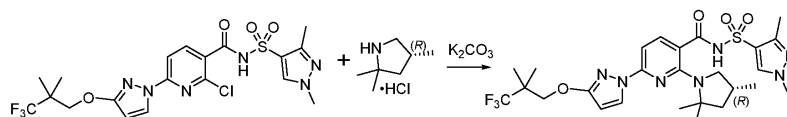
Стадия 2. (7S)-7,9,9-Триметил-2-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пирразол-1-ил)-6а,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-d]пирроло[2,1-b][1,3]оксазин-5-он



6-[3-(3,3,3-Трифтор-2,2-диметилпропокси)пирразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (50 мг, 0,1135 ммоль), воду (20 мкл, 1,110 ммоль), ацетат натрия (19 мг, 0,2316 ммоль) и [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbpy)]PF₆ (5 мг, 0,004457 ммоль) растворяли в DMA (872 мл). Реакционную смесь помещали под компактный источник флуоресцентного света мощностью 23 Вт на 5 ч. Источник света излучал достаточно тепла для нагревания реакционной смеси до ~40°C. Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/гексан, с получением (7S)-7,9,9-триметил-2-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пирразол-1-ил)-6а,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-d]пирроло[2,1-b][1,3]оксазин-5-она (24,6 мг, 50%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 438,18787, найдено 439,6 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,27 мин.

Синтез N-(1,3-Диметилпирразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пирразол-1-ил]-2-[(4R)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 37)



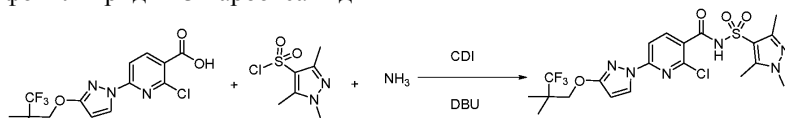
К смеси 2-хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (2 г, 3,839 ммоль) и (4R)-2,2,4-триметилпирролидина (гидрохлоридной соли) (около 1,322 г, 8,830 ммоль) в N-метилпирролидиноне (10,00 мл) и 1,2-диэтоксиэтаноле (2,000 мл) добавляли карбонат калия (около 2,654 г, 19,20 ммоль). Суспензию нагревали при 130°C в течение 40 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли к быстро перемешиваемому раствору HCl (около 8,958 мл, 6 М, 53,75 ммоль) в ледяной воде (100,0 мл) с получением грязновато-белой суспензии. Осадок собирали и три раза промывали по 10 мл воды. Твердое вещество сушили на воздухе в течение 1 ч. Неочищенное твердое вещество растворяли в горячем изопропиловом спирте (30,00 мл) и оставляли стоять на 2 ч. Твердое вещество собирали и три раза промывали грязновато-белое твердое вещество по 2 мл холодного изопропилового спирта. Твердое вещество сушили на воздухе в течение 1 ч и затем сушили *in vacuo* при 45°C в течение 18 ч с получением N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4R)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (1,4 г, 61%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 597,2345, найдено 598,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,1 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,36 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,17 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,55 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,41 (т, J=8,6 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,19 (дт, J=12,0, 6,2 Гц, 1H), 1,87 (дд, J=11,9, 5,6 Гц, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,42 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,23 (с, 6H), 0,81 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтез 6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-N-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 17).

Стадия 1. 2-Хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-N-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид

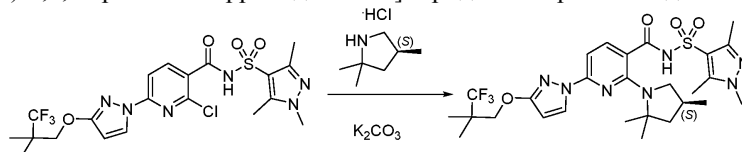


2-Хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,2749 ммоль) и CDI (53 мг, 0,3269 ммоль) объединяли в ТГФ (600,0 мкл) и перемешивали в колбе (колба 1) при комнатной температуре в течение 2 ч. В то же время в отдельной колбе (колба 2) объединяли 1,3,5-триметилпиразол-4-сульфонилхлорид (69 мг, 0,3307 ммоль) с аммиаком (250 мкл, 7 М, 1,750 ммоль) (в метаноле). После перемешивания в течение еще 20 мин удаляли летучие вещества из колбы 2 посредством выпаривания и добавляли к твердому остатку 1 мл дихлорметана и также выпаривали. Затем в колбу 2 добавляли DBU (60 мкл, 0,4012 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 5 мин (для облегчения удаления аммиака из остаточного хлорида аммония). После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1 мл ТГФ и затем выпаривали при пониженном давлении. Затем в колбу 2 через шприц добавляли содержимое колбы 1 и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 10 мл этилацетата и промывали объединенные органические слои насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением белого твердого вещества. Полученное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-Хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-N-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид (142 мг, 97%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 534,1064, найдено 535,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,7 мин.

Стадия 2. 6-[3-(3,3,3-Трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-N-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид

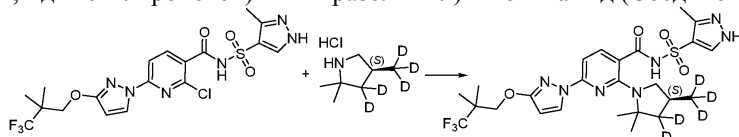


2-Хлор-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-N-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид (142 мг, 0,2655 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (119 мг, 0,7951 ммоль) и карбонат калия (221 мг, 1,599 ммоль) объединяли в ДМСО (531,0 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 мл воды. Через 15 мин перемешивания содержимое колбы оставляли отстаиваться, жидкую часть удаляли пипеткой, а оставшееся твердое вещество растворяли в 20 мл этилацетата, затем

промывали 15 мл 1 М лимонной кислоты. Водный и органические слои разделяли, и еще два раза экстрагировали водный слой по 15 мл этилацетата. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество дополнительно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанола в дихлорметане, с получением белого твердого вещества. 6-[3-(3,3,3-Трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-N-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (84 мг, 52%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 611,2502, найдено 612,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,16 мин.

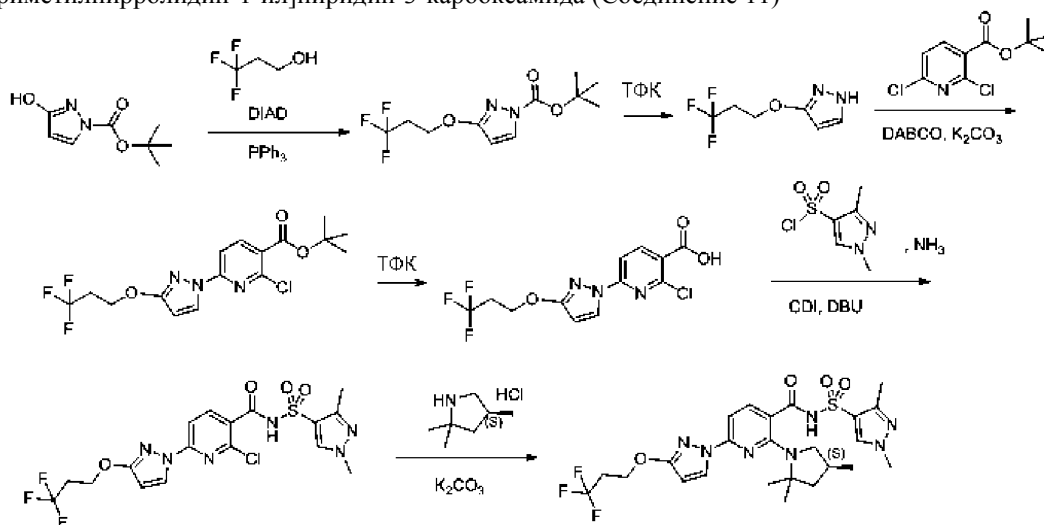
(S)-2-(2,2-Диметил-4-(метил- d_3)пирролидин-1-ил-3,3- d_2)-N-((3-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамид (Соединение 3)



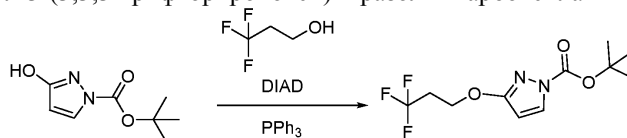
2-Хлор-N-[(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил]-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (5,34 г, 10,5 ммоль), карбонат калия (7,27 г, 52,6 ммоль) и (4S)-3,3-дидейтерио-2,2-диметил-4-(тридейтериометил)пирролидин (гидрохлоридную соль) (4,88 г, 31,6 ммоль) объединяли в ДМСО (45 мл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (30 об.) и 1 М раствором лимонной кислоты (pH 4-5). Органические вещества отделяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-40% этилацетата в гептане, затем растирали со смесью МТБЭ/дихлорметан (2:1). Полученное твердое вещество переносили в круглодонную колбу объемом 100 мл и сушили в течение 4 дней при комнатной температуре с получением (S)-2-(2,2-диметил-4-(метил- d_3)пирролидин-1-ил-3,3- d_2)-N-((3-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-6-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамида (2,6 г, 42%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 588,66, найдено 589,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 20,2 мин (время записи 35 мин).

Синтез N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 11)



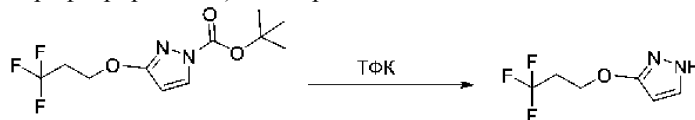
Стадия 1. трет-Бутил-3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-карбоксилат



трет-Бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилат (2,03 г, 11,02 ммоль), 3,3,3-трифторпропан-1-ол (около 1,320 г, 11,57 ммоль) и трифенилфосфин (около 3,189 г, 2,817 мл, 12,16 ммоль) объединяли в ТГФ (20,40 мл) и охлаждали реакционную смесь на ледяной бане. К смеси по каплям добавляли DIAD (около 2,507 г, 2,441 мл, 12,40 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры в течение 16 ч. Смесь выпаривали и разделяли полученное вещество между этилацетатом (50 мл) и 1н. гидроксидом натрия (50 мл). Органические вещества отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-30% этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-карбоксилата (2,0 г, 65%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 280,1035, найдено 281,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,62 мин.

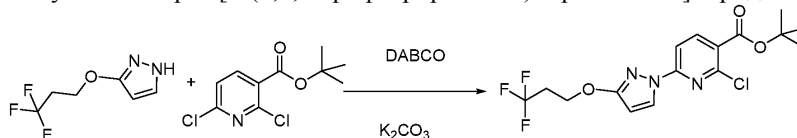
Стадия 2. 3-(3,3,3-Трифторпропокси)-1Н-пиразол



трет-Бутил-3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-карбоксилат (2,0 г, 7,137 ммоль) и ТФК (около 8,138 г, 5,499 мл, 71,37 ммоль) растворяли в дихлорметане (20,00 мл) и перемешивали в течение 2 ч и затем выпаривали до твердого вещества. Твердое вещество разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органические вещества отделяли, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Органические вещества сушили с получением 3-(3,3,3-трифторпропокси)-1Н-пиразола (1,24 г, 96%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 180,05104, найдено 180,9 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,37 мин.

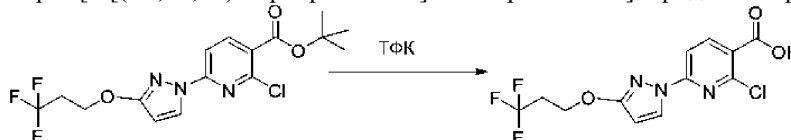
Стадия 3. трет-Бутил-2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



трет-Бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (около 1,433 г, 5,774 ммоль), 3-(3,3,3-трифторпропокси)-1Н-пиразол (1,04 г, 5,774 ммоль) и карбонат калия (около 957,6 мг, 6,929 ммоль) (только что измельченный) объединяли в безводном ДМСО (28,66 мл). Добавляли 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (около 129,6 мг, 1,155 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Полученное твердое вещество собирали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и удаляли небольшое количество водного слоя. Органические вещества сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (1,81 г, 80%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 391,09106, найдено 392,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,84 мин.

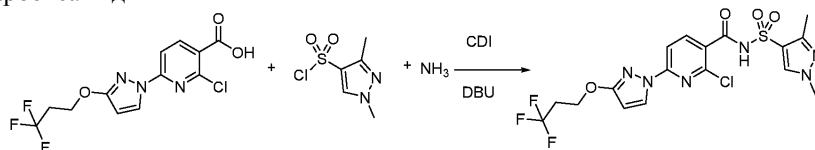
Стадия 4. 2-Хлор-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



трет-Бутил-2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (1,81 г, 4,620 ммоль) и ТФК (3,6 мл, 47 ммоль) объединяли в метилхлориде (18 мл) и нагревали при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и повторно выпаривали полученное твердое вещество из гексанов. Твердое вещество дополнительно сушили с получением 2-хлор-6-[3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (1,55 г, 100%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 335,02844, найдено 336,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,61 мин.

Стадия 5. 2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



Стадия 1. Образование сульфонамида.

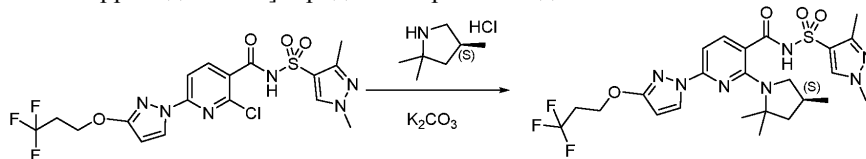
1,3-Диметилпиразол-4-сульфонилхлорид (около 97,42 мг, 0,5005 ммоль) растворяли в метанольном растворе аммиака (около 298,0 мкл, 7 М, 2,086 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь выпаривали досуха и повторно выпаривали из дихлорметана. Твердое вещество растворяли в ТГФ (1 мл) и добавляли DBU (около 211,6 мг, 207,9 мкл, 1,390 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин для высвобождения из реакционной смеси остаточного аммиака.

Стадия 2.

2-Хлор-6-[3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (140 мг, 0,4171 ммоль) и карбонилдиимидазол (около 85,36 мг, 0,5264 ммоль) объединяли в ТГФ (1,250 мл) и перемешивали в течение 2 ч. В это время смесь добавляли к смеси сульфонамида, полученной на стадии 1. Добавляли DBU (около 211,6 мг, 207,9 мкл, 1,390 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором. Органические вещества отделяли, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 2-хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (196 мг, 95%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 492,05945, найдено 493,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,61 мин.

Стадия 6. N-(1,3-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



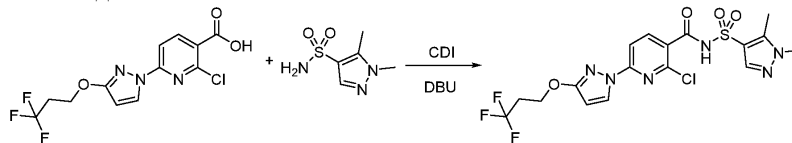
2-Хлор-N-метилсульфонил-6-[3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (около 100 мг, 0,2 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (около 91 мг, 0,60 ммоль) и карбонат калия (около 141 мг, 1,0 ммоль) объединяли в ДМСО (500,0 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Образовалось твердое вещество, и водную жидкость декантировали. Твердое вещество растворяли в этилацетате и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором. Органические вещества сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанола в дихлорметане, с получением N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (29 мг, 25%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 569,20, найдено 570,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,89 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,36 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,44 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,83 (кв, J=11,5, 5,9 Гц, 2H), 2,59-2,53 (м, 1H), 2,46-2,37 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,26-2,10 (м, 1H), 1,88 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,55 (д, J=11,1 Гц, 6H), 1,42 (т, J=12,2 Гц, 1H), 0,81 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Синтез N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 12).

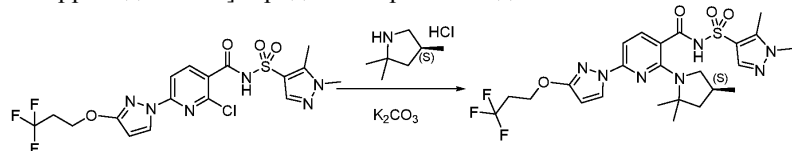
Стадия 1. 2-Хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



2-Хлор-6-[3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (151 мг, 0,4499 ммоль) и карбонилдиимидазол (около 92,07 мг, 0,5678 ммоль) объединяли в ТГФ (1,348 мл) и перемешивали в течение 2 ч. В это время добавляли 1,5-диметилпиразол-4-сульфонамид (около 78,83 мг, 0,4499 ммоль), затем DBU (около 228,4 мг, 224,4 мкл, 1,500 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором. Органические вещества отделяли, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 2-хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (216 мг, 97%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 492,05945, найдено 493,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,61 мин.

Стадия 2. N-(1,5-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



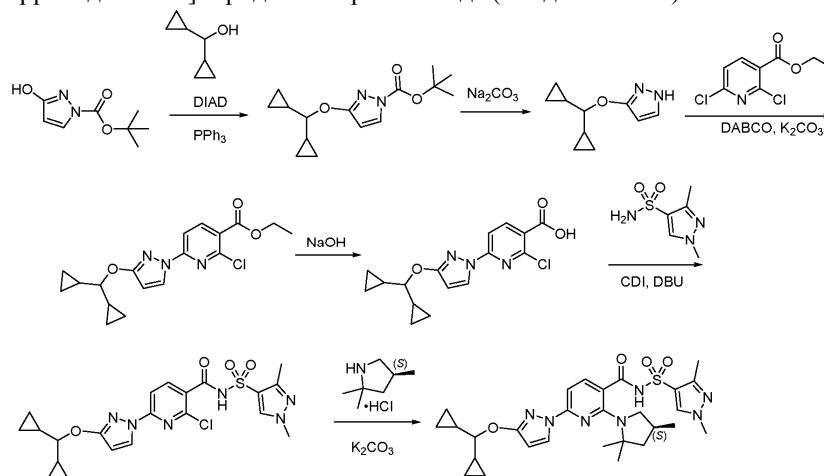
2-Хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (около 100 мг, 0,2 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (около 91 мг, 0,60 ммоль) и карбонат калия (около 141 мг, 1,0 ммоль) объединяли в ДМСО (500,0 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Образовалось твердое вещество, и водную жидкость декантировали. Твердое вещество растворяли в этилацетате и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором. Органические вещества сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% метанола в дихлорметане, с получением N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (51 мг, 44%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 569,20, найдено 570,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,89 мин.

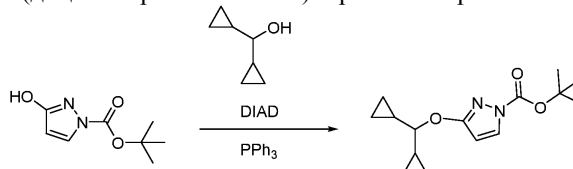
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,36 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,44 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,83 (кв, J=11,5,

5,9 Гц, 2H), 2,59-2,53 (м, 1H), 2,46-2,37 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,26-2,10 (м, 1H), 1,88 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,55 (д, J=11,1 Гц, 6H), 1,42 (т, J=12,2 Гц, 1H), 0,81 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Синтез 6-[3-(дициклопропилметокси)пиразол-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 48)



Стадия 1. трет-Бутил-3-(дициклопропилметокси)пиразол-1-карбоксилат

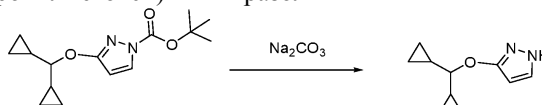


Дициклопропилметанол (около 468,9 мг, 4,180 ммоль), трет-бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилат (700 мг, 3,800 ммоль) и PPh_3 (около 1,296 г, 4,940 ммоль) растворяли в ТГФ (19,00 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане. По каплям, через шприц добавляли DIAD (около 998,9 мг, 956,8 мкл, 4,940 ммоль) и оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч и затем перемешивали 16 ч при комнатной температуре и 2 ч при 60°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Затем растворяли оставшееся маслянистое вещество в 60 мл этилацетата и промывали 50 мл 1н. NaOH. Водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×40 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Затем неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-40% этилацетата в гексанах. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали с получением трет-бутил-3-(дициклопропилметокси)пиразол-1-карбоксилата (483 мг, 46%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 278,16306, найдено 279,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,11 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМФА) δ 8,02 (дд, J=3,1, 0,9 Гц, 1H), 6,07 (дд, J=3,1, 0,9 Гц, 1H), 3,80 (тд, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 1,53 (д, J=1,0 Гц, 9H), 1,23-1,04 (м, 2H), 0,59-0,27 (м, 8H).

Стадия 2. 3-(Дициклопропилметокси)-1H-пиразол

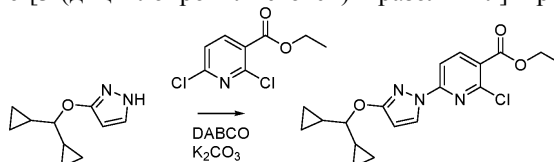


К трет-бутил-3-(дициклопропилметокси)пиразол-1-карбоксилату (470 мг, 1,689 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (5,875 мл) добавляли карбонат натрия (537 мг, 5,067 ммоль) в воде (2,5 мл) и нагревали реакционную смесь до 90°C в течение 16 ч в колбе с винтовой крышкой. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Органические вещества отделяли и экстрагировали водный слой 2×25 мл этилацетата. Объединенные органические вещества промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали с получением бесцветного маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

3-(Дициклопропилметокси)-1H-пиразол (230 мг, 76%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 178,11061, найдено 179,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,32 мин.

Стадия 3. Этил-2-хлор-6-[3-(дициклопропилметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат

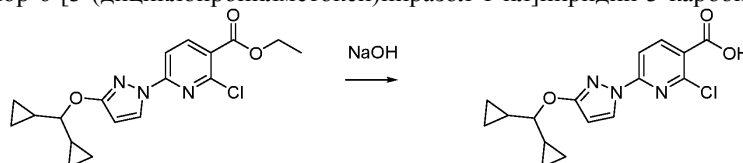


В круглодонную колбу в атмосфере азота загружали 3-(дициклопропилметокси)-1Н-пиразол (226 мг, 1,268 ммоль), этил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (280 мг, 1,272 ммоль), K_2CO_3 (264 мг, 1,910 ммоль) (только что измельченный в ступке) и безводный ДМФА (2,100 мл). Добавляли DABCO (26 мг, 0,2318 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл) и разделяли две фазы. Водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×30 мл) и объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Вещество подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-30% этилацетата в гексанах. Чистые фракции объединяли и удаляли растворители при пониженном давлении с получением белого твердого вещества; этил-2-хлор-6-[3-(дициклопропилметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (210 мг, 46%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 361,11932, найдено 362,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,82 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,48-8,31 (м, 2H), 7,69 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,19 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,34 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,88 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 1,33 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,27-1,14 (м, 2H), 0,60-0,35 (м, 8H).

Стадия 4. 2-Хлор-6-[3-(дициклопропилметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



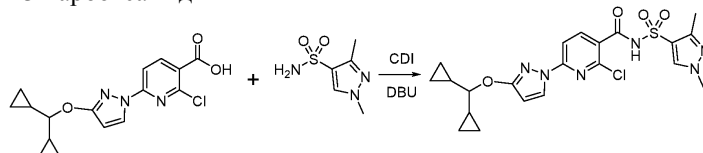
К раствору этил-2-хлор-6-[3-(дициклопропилметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (5 г, 13,82 ммоль) в ТГФ (35,00 мл) и MeOH (15,00 мл) добавляли NaOH (около 13,82 мл, 2 М, 27,64 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Смесь подкисляли, медленно добавляя HCl (около 27,64 мл, 1 М, 27,64 ммоль) и экстрагировали смесь EtOAc (125 мл). Водную фазу отделяли и промывали органическую фазу, используя 75 мл насыщенного солевого раствора, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo. Продукт представлял собой грязновато-белое твердое вещество, которое использовали без дополнительной очистки.

2-Хлор-6-[3-(дициклопропилметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (4,5 г, 98%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 333,088, найдено 334,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,81 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,60 (с, 1H), 8,41-8,34 (м, 2H), 7,67 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,18 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 3,88 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 1,29-1,12 (м, 2H), 0,59-0,38 (м, 8H).

Стадия 5. 2-Хлор-6-[3-(дициклопропилметокси)пиразол-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид

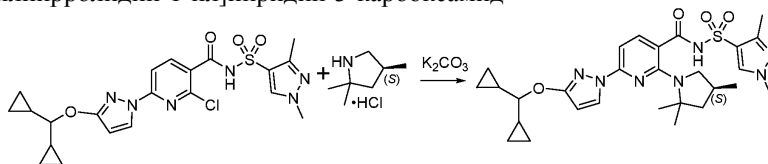


К 2-хлор-6-[3-(дициклопропилметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоте (4,5 г, 13,48 ммоль) в ТГФ (45 мл) медленно добавляли CDI (2,4 г, 15 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К полученному активированному сложному эфиру по частям добавляли 1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид (2,6 г, 14,84 ммоль), затем DBU (2,4 мл, 16 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси медленно добавляли лимонную кислоту (10,4 г, 54,1 ммоль) в воде (90 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (120 мл) и промывали органическую фазу насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке ISCO массой 120 г, элюируя смесью 0-100% EtOAc/гексаны, с получением 2-хлор-6-[3-(дициклопропилметокси)пиразол-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид (5,3 г, 80%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 490,119, найдено 491,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,57 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,71 (с, 1H), 8,52-8,25 (м, 2H), 8,07 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,16 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 3,87 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,26-1,14 (м, 2H), 0,55-0,40 (м, 8H).

Стадия 6. 6-[3-(Дициклопропилметокси)пиразол-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



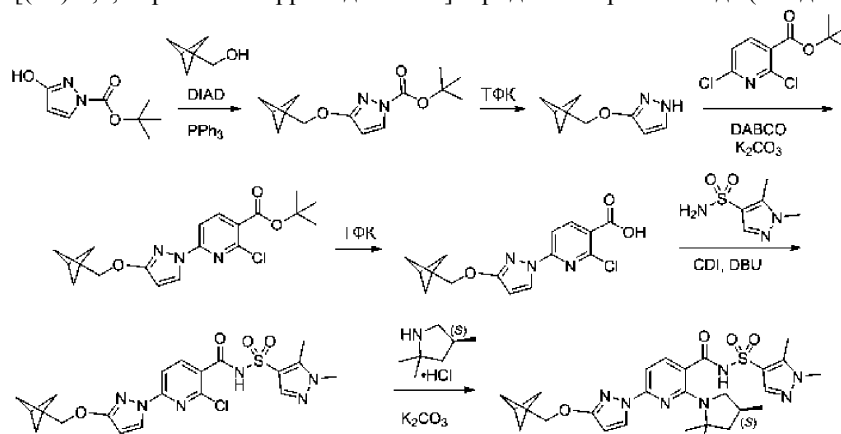
К раствору 2-хлор-6-[3-(дициклопропилметокси)пиразол-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид (5,2 г, 10,59 ммоль) и (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (гидро-

хлоридной соли) (3,65 г, 24,39 ммоль) в NMP (25 мл) и 1,2-диэтоксиэтаноле (5 мл) добавляли карбонат калия (7,32 г, 53,0 ммоль). Суспензию нагревали при 130°C в течение 20 ч. Реакционную суспензию охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли к быстро перемешиваемому раствору HCl (18 мл, 6 М, 108 ммоль) в ледяной воде (150 мл) с получением грязновато-белой суспензии. Осадок собирали и три раза промывали по 10 мл воды. Твердое вещество сушили на воздухе в течение 1 ч. Твердое вещество растворяли в 150 мл EtOAc и промывали, используя 100 мл 1 М HCl и 100 мл насыщенного солевого раствора. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением грязновато-белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в 20 мл ацетонитрила и хроматографировали на обращенно-фазовой колонке ISCO массой 415 г, элюируя смесью 5-100% ацетонитрил/вода. Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали *in vacuo*. Продукт повторно хроматографировали на силикагелевой колонке ISCO массой 80 г, элюируя смесью 0-100% EtOAc/гексаны. Чистые фракции собирали и концентрировали *in vacuo* с получением грязновато-белого твердого вещества. Твердое вещество сушили под вакуумом при 45°C в течение 4 ч с получением 6-[3-(дициклопропилметокси)пиразол-1-ил]-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (4,1 г, 68%).

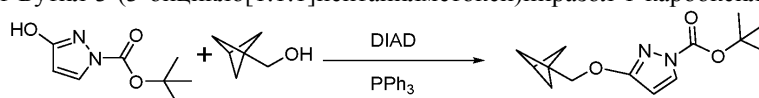
ИЭР-МС m/z рассчитано 567,26276, найдено 567,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,06 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,34 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,16 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,08 (д, J=2,7 Гц, 1H), 3,84 (т, J=7,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,55 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,41 (т, J=8,6 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,18 (дк, J=11,5, 6,1 Гц, 1H), 1,87 (дд, J=11,9, 5,6 Гц, 1H), 1,54 (д, J=10,8 Гц, 6H), 1,41 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,18 (дтд, J=12,9, 8,0, 5,1 Гц, 2H), 0,81 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,56-0,38 (м, 8H).

Синтез 6-[3-(3-бицикло[1.1.1]пентанилметокси)пиразол-1-ил]-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 23)



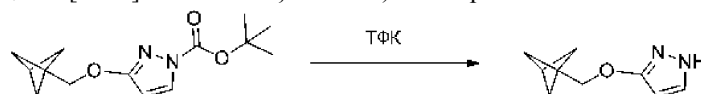
Стадия 1. трет-Бутил-3-(3-бицикло[1.1.1]пентанилметокси)пиразол-1-карбоксилат



Раствор 3-бицикло[1.1.1]пентанилметанола (0,23 г, 2,3 ммоль), трет-бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилата (0,42 г, 2,3 ммоль) и трифенилфосфина (0,66 г, 2,5 ммоль) в ТГФ (12 мл) охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли изопропил-N-изопропоксикарбонилиминокарбамат (0,49 мл, 2,5 ммоль). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение трех дней. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя смесь 0-40% этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-3-(3-бицикло[1.1.1]пентанилметокси)пиразол-1-карбоксилата в виде бесцветного маслянистого вещества (0,40 г, 66%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 264,15, найдено 265,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,79 мин.

Стадия 2. 3-(3-бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси-1H-пиразол

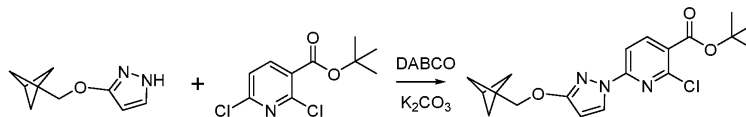


Раствор трет-бутил-3-(3-бицикло[1.1.1]пентанилметокси)пиразол-1-карбоксилата (0,40 г, 1,513 ммоль) и трифторуксусной кислоты (583 мкл, 7,57 ммоль) в дихлорметане (3 мл) перемешивали в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом и подщелачивали остаток насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 3-(3-бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси-1H-пиразола в

виде бесцветного маслянистого вещества (0,23 г, 93%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 164,09, найдено 165,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,45 мин.

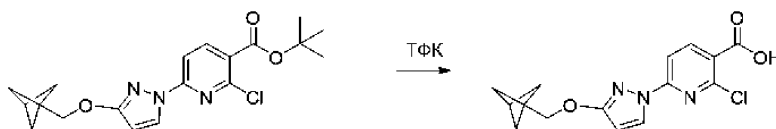
Стадия 3. трет-Бутил 6-[3-(3-бицикло[1.1.1]пентанилметокси)пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксилат



Смесь 3-(3-бицикло[1.1.1]пентанилметокси)-1Н-пиразола (0,23 г, 1,4 ммоль), трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (0,35 г, 1,4 ммоль), карбоната калия (0,23 г, 1,7 ммоль) и 1,4-диазабисцикло [2.2.2] октана (32 мг, 0,29 ммоль) в ДМСО (7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором и водой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя смесь 0-5% метанола в дихлорметане, с получением трет-бутил 6-[3-(3-бицикло[1.1.1]пентанилметокси)пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксилата (0,45 г, 85%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 375,13, найдено 376,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,93 мин.

Стадия 4. 6-[3-(3-Бицикло[1.1.1]пентанилметокси)пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоновая кислота

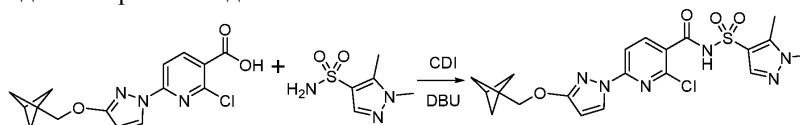


Раствор трет-бутил-6-[3-(3-бицикло[1.1.1]пентанилметокси)пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксилата (0,45 г, 1,2 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,95 мл, 12 ммоль) в дихлорметане (6 мл) перемешивали в течение 4 ч. Растворитель выпаривали и растворяли остаток в ацетонитриле. Растворитель выпаривали с получением 6-[3-(3-бицикло[1.1.1]пентанилметокси)пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты в виде бесцветного твердого вещества (0,38 г, 100%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 319,07, найдено 320,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,69 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,50-8,34 (м, 2H), 7,72 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,21 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 2,54 (с, 1H), 1,81 (с, 6H).

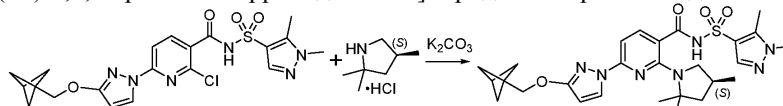
Стадия 5. 6-[3-(3-Бицикло[1.1.1]пентанилметокси)пиразол-1-ил]-2-хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид



Раствор 6-[3-(3-бицикло[1.1.1]пентанилметокси)пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты (0,12 г, 0,3753 ммоль) и карбонилдиимидазола (около 73 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (1,9 мл) перемешивали в течение 30 мин и добавляли 1,5-диметилпиразол-4-сульфонамид (около 85 мг, 0,49 ммоль) и диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (около 68 мг, 67 мкл, 0,45 ммоль). Через 16 ч реакционную смесь разбавляли 1 М водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного 6-[3-(3-бицикло[1.1.1]пентанилметокси)пиразол-1-ил]-2-хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид, который использовали на следующей стадии в таком виде (0,19 г, 106%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 476,10, найдено 477,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,68 мин.

Стадия 6. 6-[3-(3-Бицикло[1.1.1]пентанилметокси)пиразол-1-ил]-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид

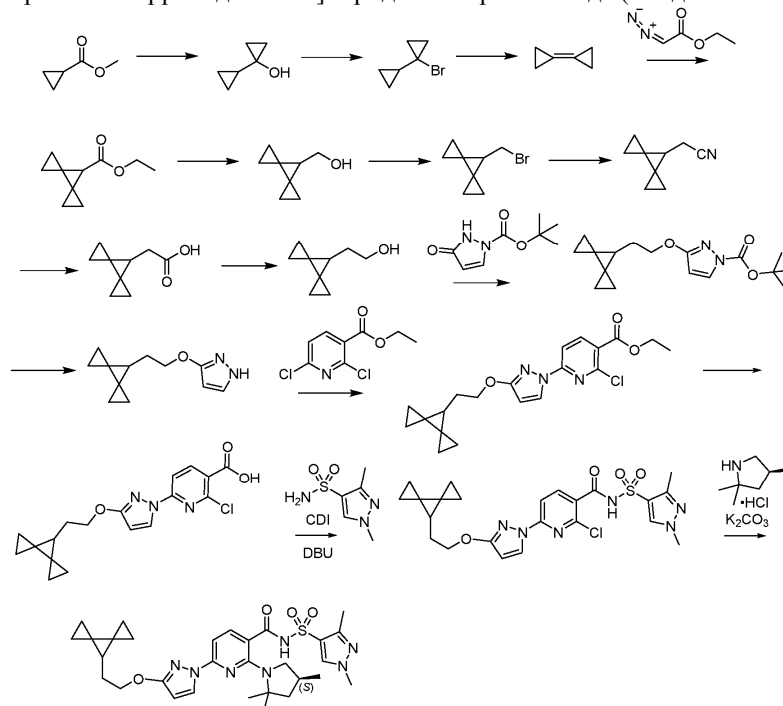


Смесь 6-[3-(3-бицикло[1.1.1]пентанилметокси)пиразол-1-ил]-2-хлор-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид (около 0,18 г, 0,38 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (гидрохлоридной соли) (около 160 мг, 1,1 ммоль) и карбоната калия (около 320 мг, 2,3 ммоль) в ДМСО (1,9 мл) перемешивали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС (30-99% ацетонитрил/вода (5 mM HCl)) с получением 6-[3-(3-бицикло[1.1.1]пентанилметокси)пиразол-1-ил]-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (90 мг, 42%).

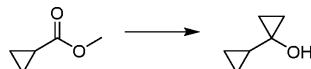
ИЭР-МС m/z рассчитано 553,25, найдено 554,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,11 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,19 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,12 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,62-2,52 (м, 5H), 2,40 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 2,27-2,11 (м, 1H), 1,87 (дд, $J=11,9$, 5,6 Гц, 1H), 1,80 (с, 6H), 1,55 (д, $J=15,0$ Гц, 6H), 1,43 (т, $J=12,1$ Гц, 1H), 0,80 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

Синтез N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 56)



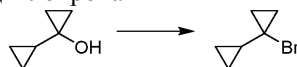
Стадия 1. 1-Циклопропилциклопропанол



К раствору метилциклопропанкарбоксилата (75 г, 749,1 ммоль) в эфире (450 мл) добавляли изопроксид титана(IV) (55,3 мл, 187,4 ммоль). К полученной смеси медленно добавляли этилмагнийбромид (1,6 л, 1 М, 1,60 моль) за 2 ч. Добавление было экзотермическим, и экзотерму контролировали, регулируя скорость добавления и используя охлаждающую баню. Во время добавления температуру реакции поддерживали при 21-26°C. Смесь перемешивали еще 2 ч при комнатной температуре. Через 2 ч смесь охлаждали до -5°C, используя баню из ацетона/сухого льда, и медленно гасили серной кислотой (970 г, 10% мас./мас., 990 ммоль). Реакционную смесь охлаждали на бане из сухого льда/ацетона для поддержания реакционной емкости при температуре ниже 0°C в процессе гашения. По мере гашения образовывалось твердое вещество серо-пурпурного цвета. После полного добавления водного раствора серной кислоты твердое вещество не переходило в раствор. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Осадок фильтровали через целит, используя спеченный фильтр среднего размера, и промывали осадок диэтиловым эфиром (900 мл). Фильтрат переносили в делительную воронку и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (1 л), насыщенным раствором бикарбоната натрия (1 л) и насыщенным солевым раствором (1 л). Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали через целит и выпаривали растворитель *in vacuo* при 100 торр и температуру водяной бани устанавливали при 20°C. Неочищенный продукт выдерживали при -23°C в течение ночи и использовали без дополнительной очистки. 1-Циклопропилциклопропанол (61 г, 83%) содержал ~50% растворителя (ТГФ и *i*PrOH), и его использовали в таком виде на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 1,32 (тт, $J=8,2$, 5,1 Гц, 1H), 0,71-0,61 (м, 2H), 0,51-0,43 (м, 2H), 0,43-0,33 (м, 2H), 0,23-0,14 (м, 2H).

Стадия 2. 1-Бром-1-циклопропилциклопропан

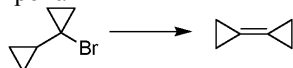


Раствор трифенилфосфина (56,1 г, 213,9 ммоль) в ДХМ (200 мл) охлаждали до -10°C. Добавляли раствор брома (11,0 мл, 214 ммоль) в ДХМ (40 мл) и перемешивали реакционную смесь при -10°C еще 15 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до -30°C и добавляли пиридин (3,3 мл, 41 ммоль). По каплям добавляли раствор 1-циклопропилциклопропанола (20,0 г, 204 ммоль), пиридина (17,3 мл, 214 ммоль) и ДХМ (100 мл), поддерживая температуру между -15 и -20°C. Через 30 мин добавление было завершено, и реакционную смесь оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры. Ана-

лиз ^1H ЯМР показал наличие части продукта. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 40°C в течение ночи. Анализ ГХМС показал наличие 89% продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем гасили водой (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем разделяли фазы. Органическую фазу последовательно промывали 1 М HCl (102 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали (30°C /вакуумный кожух ~ 300 торр) для удаления большей части ДХМ. Неочищенную реакционную смесь подвергали мгновенной перегонке ($40^\circ\text{C}/20$ торр) с получением продукта (около 50 г). Твердый остаток (Ph_3PO и продукт) повторно нагревали и подвергали перегонке ($50-60^\circ\text{C}/20$ торр) с получением 60,4 г. После объединения полученных выше партий продукта и их промывания ДХМ в результате концентрирования получали 21,5 г (выход 65%) мутной бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 5,30 (с, 1H), 1,61 (тт, $J=8,2$, 5,0 Гц, 1H), 1,07-1,02 (м, 2H), 0,78-0,66 (м, 2H), 0,67-0,51 (м, 2H), 0,35-0,21 (м, 2H).

Стадия 3. Циклопропилиденциклопропан

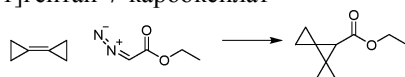


Раствор трет-бутоксид калия (16,7 г, 148,8 ммоль) в ДМСО (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в трехгорлой круглодонной колбе объемом 250 мл. По каплям добавляли 1-бром-1-циклопропилциклопропан (20,0 г, 124,2 ммоль), и реакционная смесь сразу становилась темной, а затем коричневой. Реакция была умеренно экзотермической (температуру поддерживали в диапазоне от 18 до 22°C с помощью бани с ледяной водой). Через 10 мин добавление было завершено. Баню с ледяной водой убирали и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре. Через 90 мин анализ ^1H ЯМР показал, что реакция почти завершена. Реакционную смесь подвергали вакуумной перегонке, используя перегонку из колбы в колбу. Перегонку проводили при температуре от 60 до 80°C и давлении от 40 до 100 торр. Дистиллят медленно собирали в приемнике с получением 18,2 г ($\sim 95\%$ для олефина/ t -BuOH вместе) бесцветной жидкости, которая, по результатам анализа ^1H ЯМР, содержала (7,28 г олефина) вместе с t -BuOH. Дистиллят дополнительно промывали водой (5×10 мл). Добавляли ДХМ (10 мл) и разделяли реакционные фазы при каждом промывании. Органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением 17,30 г вещества (содержащего 7,30 г продукта; 73%) в виде бесцветной жидкости (раствора).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 1,19 (с, 8H).

^1H ЯМР подтверждает наличие ДХМ и небольшого количества трет-бутанола.

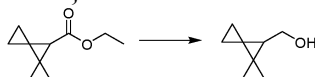
Стадия 4. Этилдиспиро[2.0.2.1]гептан-7-карбоксилат



К раствору циклопропилиденциклопропана (49,5 г, 617,8 ммоль) в ДХМ (110 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли ацетат родия(II) (4,2 г, 9,503 ммоль). К полученной смеси при 0°C добавляли этил-2-диазоацетат (106,8 мл, 1,016 моль), используя шприцевой насос, установленный на скорость добавления 0,02 мл/мин. (1,2 мл/ч). Добавление продолжалось в течение 89 ч. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через слой диоксида кремния, промывая 3X по 150 мл ДХМ. Летучие вещества удаляли *in vacuo* с получением темно-желтого маслянистого вещества, содержащего 20% ДХМ, диэтил-(Е)-бут-2-ендиоат и диэтил-(Z)-бут-2-ендиоат в качестве побочных продуктов, этилдиспиро[2.0.2.1]гептан-7-карбоксилат (100 г, 97%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 4,13 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,23 (с, 1H), 1,24 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,08-0,93 (м, 4H), 0,90-0,82 (м, 2H), 0,77 (ддд, $J=8,2$, 5,0, 3,5 Гц, 2H).

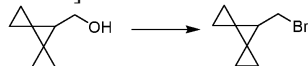
Стадия 5. {Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}метанол



К суспензии LiAlH_4 (7,8 г, 200,2 ммоль) в диэтиловом эфире (300 мл), охлажденной на ледяной бане, медленно добавляли этилдиспиро[2.0.2.1]гептан-7-карбоксилат (10,77 г, 64,79 ммоль). Во время добавления смесь оставляли нагреваться до умеренного кипения и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 1 ч. По данным ^1H ЯМР, реакция была завершена. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и медленно гасили, добавляя воду (8,0 мл, 440 ммоль), затем гидроксид натрия (8,0 мл, 2 М, 16 ммоль) и затем воду (24,0 мл, 1,33 моль). Светло-желтую суспензию фильтровали через целит и промывали 3X по 150 мл МТБЭ. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 8,87 г прозрачного маслянистого вещества, {диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}метанол (8,87 г, 110%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 3,71 (дд, $J=6,7$, 5,5 Гц, 2H), 1,76-1,65 (м, 1H), 1,46 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 0,87 (к, $J=1,9$ Гц, 4H), 0,72-0,61 (м, 2H), 0,60-0,50 (м, 2H).

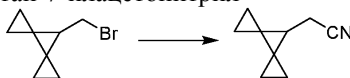
Стадия 6. 7-(Бромметил)диспиро[2.0.2.1]гептан



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл оснащали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, термодатчиком J-Kem и отверстием для подачи/отвода азота. В колбу в атмосфере азота загружали трифенилфосфин (102,7 мл, 443,2 ммоль) и дихлорметан (1 л), в результате чего получали прозрачный бесцветный раствор. Начинали перемешивание и наполняли охлаждающую баню ацетоном. По частям добавляли сухой лед до температуры в реакторе -15°C . В капельную воронку загружали раствор брома (22,82 мл, 443,0 ммоль) в дихлорметане (220 мл, 10 мл/г), который затем по каплям добавляли в реакцию в течение 1 ч. Во время добавления по частям добавляли сухой лед для поддержания температуры в реакторе -15°C . После завершения добавления продолжали перемешивать желтую суспензию при -15°C в течение 15 мин, после чего суспензию охлаждали до -30°C . В капельную воронку загружали раствор диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметанола (50 г, 402,6 ммоль), пиридина (35,82 мл, 442,9 ммоль) и дихлорметана (250 мл, 5 мл/г). Затем по каплям добавляли прозрачный бледно-желтый раствор в течение 1,5 ч, поддерживая температуру в реакторе при -30°C . Полученную прозрачную светло-желтую реакционную смесь оставляли постепенно нагреваться до температуры в реакторе -5°C и затем продолжали перемешивать при -5°C в течение 1 ч. Брали аликвоту, разбавляли гексаном, что приводило к образованию осадка. Суспензию фильтровали через слой целита. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани 20°C) с получением прозрачного желтого маслянистого вещества. Анализ ^1H ЯМР показал отсутствие оставшегося исходного вещества. Завершение реакции определяли по исчезновению дублета исходного вещества при 3,71 м.д. и по появлению дублета продукта при 3,49 м.д. Реакционную смесь выливали в гексан (2000), что приводило к образованию осадка. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянным фильтром и 20 мм слоем целита. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани 20°C) с получением желтого маслянистого вещества с небольшим количеством осадка. Маслянистое вещество разбавляли гексаном, оставляли стоять при комнатной температуре в течение 15 мин и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянным фильтром и 20 мм слоем целита. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани 20°C) с получением 7-(бромметил)диспиро[2.0.2.1]гептана (70 г, 93%) в виде прозрачного желтого маслянистого вещества (70 г, 0,374 моль, выход 93%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,49 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,90 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 1,06-0,84 (м, 4H), 0,71 (дд, $J=9,1, 5,1, 4,0$ Гц, 2H), 0,54 (ддд, $J=8,6, 4,8, 3,8, 1,0$ Гц, 2H).

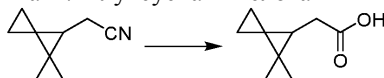
Стадия 7. 2-Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илацетонитрил



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл оснащали механической мешалкой, охлаждающей баней, используемой в качестве вторичной оболочки, термодатчиком J-Kem и отверстием для подачи/отвода азота. В колбу в атмосфере азота загружали 7-(бромметил)диспиро[2.0.2.1]гептан (35 г, 187,1 ммоль) и диметилсульфоксид (245 мл), в результате чего получали прозрачный раствор янтарного цвета. Начинали перемешивание и записывали температуру реактора при 19°C . Затем в емкость загружали цианид натрия (11,46 г, 233,8 ммоль), который добавляли в виде твердого вещества одной порцией, с получением темного раствора и постепенной экзотермы до 49°C за 15 мин. Через несколько минут температура в реакторе начинала понижаться, и смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение ночи (около 15 ч). Темный реакционный раствор гасили ледяным насыщенным раствором карбоната натрия (500 мл) и затем переносили в делительную воронку и разделяли с помощью диэтилового эфира (500 мл). Органический слой удаляли, а оставшийся водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2×250 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (500 мл), сушили над сульфатом натрия (200 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянным фильтром. Прозрачный фильтрат янтарного цвета концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани 20°C) с получением 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илацетонитрила (21 г, 84%) в виде прозрачного маслянистого вещества темно-янтарного цвета (21 г, 0,158 моль, выход 84%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,42 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,69 (т, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,02-0,88 (м, 4H), 0,79-0,70 (м, 2H), 0,66-0,55 (м, 2H).

Стадия 8. 2-Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илуксусная кислота



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл оснащали механической мешалкой, нагревательной рубашкой, температурным датчиком/регулятором J-Kem, обратным холодильником с водяным охлаждением и отверстием для подачи/отвода азота. В колбу в атмосфере азота последовательно загружали 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илацетонитрил (105 г, 788,3 ммоль) и этиловый спирт (1,05 л) с получением прозрачного раствора янтарного цвета. Начинали перемешивание и записывали температуру реактора при 19°C . Затем в колбу загружали гидроксид натрия (525,5 мл, 6 М, 3,153 моль), который добавляли одной порцией. Полученный прозрачный раствор янтарного цвета нагревали до температуры реактора 70°C и сохраняли указанные условия в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реак-

ционную смесь концентрировали для удаления этилового спирта. Остаточную водную смесь разбавляли водой (500 мл) и затем переносили в делительную воронку и разделяли с помощью диэтилового эфира (250 мл). Органический слой удаляли, а остаточный водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (250 мл). Водный слой удаляли и доводили pH до ~1 с помощью 6 М раствора HCl. Полученный водный раствор переносили в делительную воронку и разделяли с помощью диэтилового эфира (500 мл). Органический слой удаляли, а остаточный водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2×250 мл). Объединенный органический экстракт сушили над сульфатом натрия (250 мг) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянным фильтром. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта, 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илуксусной кислоты (103 г, 86%) в виде прозрачного маслянистого вещества янтарного цвета, которое затвердевало при стоянии.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,44 (д, J=6,9 Гц, 2H), 1,67 (д, J=13,8 Гц, 1H), 0,91 (ддд, J=9,0, 5,2, 3,9 Гц, 2H), 0,81 (ддд, J=8,9, 5,2, 3,9 Гц, 2H), 0,68 (ддд, J=8,9, 5,2, 3,9 Гц, 2H), 0,50 (дддд, J=8,9, 5,0, 3,9, 0,9 Гц, 2H). (103 г, 0,676 моль, выход 86%).

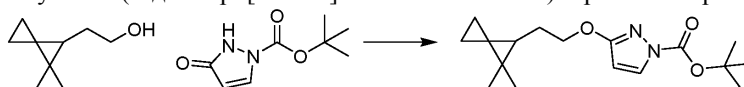
Стадия 9. 2-Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтанол



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл оснащали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, термодатчиком J-Kem и отверстием для подачи/отвода азота. В колбу в атмосфере азота загружали алюмогидрид лития (6,483 г, 170,8 ммоль). Затем в колбу в атмосфере азота загружали тетрагидрофуран (200 мл). Начинали перемешивание и записывали температуру реактора при 20°C. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 0,5 ч для растворения гранул. Температуру реактора с полученной серой суспензией записывали на уровне 24°C. Затем в охлаждающую баню загружали дробленый лед/воду и понижали температуру реактора до 0°C. В капельную воронку загружали раствор 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илуксусной кислоты (20 г, 131,4 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл, 3 мл/г) и по частям добавляли прозрачный раствор светло-янтарного цвета в течение 1 ч. После завершения добавления температуру реактора с полученной серовато-коричневой суспензией записывали на уровне 5°C. Смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 24 ч. Суспензию охлаждали до 0°C на охлаждающей бане с дробленым льдом/водой и затем гасили, очень медленно и по каплям добавляя воду (6,483 мл), затем 15 мас.% раствор гидроксида натрия (6,483 мл) и затем, наконец, воду (19,45 мл). Температуру в реакторе с полученной суспензией записывали на уровне 5°C. Суспензию продолжали перемешивать при ~5°C в течение 30 мин, и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянным фильтром и 20 мм слоем целита. Осадок на фильтре промывали вытеснительным промыванием с тетрагидрофураном (2×150 мл) и затем сушили при пониженном давлении в течение 15 мин. Фильтрат сушили над сульфатом натрия (250 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянным фильтром. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтанола (16,7 г, 92%) в виде прозрачного маслянистого вещества бледно-янтарного цвета. Протонная ЯМР показала наличие 5 мас.% остаточного тетрагидрофурана (0,95) 17,6 г=16,7 г (выход 92%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,63 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,68 (к, J=6,7 Гц, 2H), 1,39 (т, J=6,6 Гц, 1H), 0,90-0,73 (м, 4H), 0,65 (ддд, J=8,0, 4,8, 3,5 Гц, 2H), 0,57-0,43 (м, 2H).

Стадия 10. трет-Бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-карбоксилат



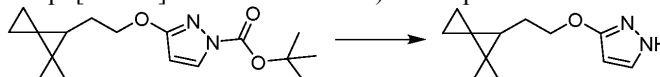
Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл оснащали механической мешалкой, нагревательной рубашкой, температурным датчиком/регулятором J-Kem, капельной воронкой, обратным холодильником с водяным охлаждением и отверстием для подачи/отвода азота. В колбу в атмосфере азота загружали трет-бутил-5-оксо-1H-пиразол-2-карбоксилат (100 г, 542,9 ммоль) и тетрагидрофуран (1200 мл) с получением прозрачного бледно-желтого раствора. Начинали перемешивание и записывали температуру реактора на уровне 19°C. Затем в колбу загружали 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтанол (82,54 г, 597,2 ммоль), который добавляли в неразбавленном виде одной порцией, затем одной порцией добавляли твердый трифенилфосфин (156,6 г, 597,1 ммоль). Затем полученный прозрачный бледно-желтый раствор обрабатывали диизопропилазодикарбоксилатом (120,8 г, 597,4 ммоль) (прозрачная красновато-оранжевая жидкость), который добавляли в неразбавленном виде, по каплям в течение 60 мин, в результате чего наблюдали постепенную экзотерму до 40°C и образование прозрачного раствора светло-янтарного цвета. Затем реакционную смесь нагревали до температуры реактора 50°C и выдерживали указанные условия в течение 2 ч, затем анализ ЖХ/МС показал полное расходование исходного материала. Прозрачную реакционную смесь янтарного цвета концентрировали при пониженном давлении, суспендировали полученное прозрачное маслянистое вещество темно-янтарного цвета в толуоле (800 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, в течение которого в осадок выпадал твердый (трифенилфосфиноксид). Густую суспензию фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянным фильт-

ром и промывали осадок на фильтре вытеснительным промыванием с толуолом (2×500 мл) с вакуумным отсосом в течение еще 30 мин. Грязновато-белый осадок на фильтре, по данным ЖХ/МС, соответствовал трифенилфосфиноксиду. Прозрачный фильтрат янтарного цвета концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного маслянистого вещества бледно-янтарного цвета (175 г). Материал очищали флэш-хроматографией на слое силикагеля, элюируя градиентом от 100% гексана до 20% этилацетата в гексане, собирая фракции по 50 мл. Продукт элюировали примерно при 5% этилацетата в гексане. Требуемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси) пиразол-1-карбоксилата (124 г, 75%). в виде прозрачного бледно-желтого маслянистого вещества (124 г, 0,407 моль, выход 75%), которое затвердевало при стоянии.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,06 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,05 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,16 (т, J=6,7 Гц, 2H), 1,77 (к, J=6,7 Гц, 2H), 1,55 (с, 9H), 1,43 (т, J=6,5 Гц, 1H), 0,88-0,77 (м, 4H), 0,67-0,60 (м, 2H), 0,52-0,45 (м, 2H).

ИЭР-МС m/z рассчитано 304,17868, найдено 305,0 (M+1)⁺; время удерживания: 2,18 мин.

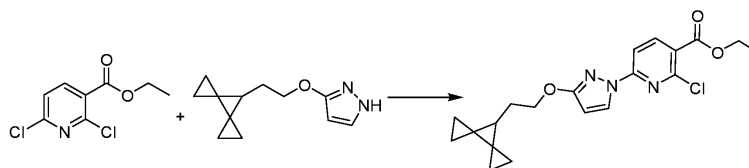
Стадия 11. 3-(2-Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-1H-пиразол



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл оснащали механической мешалкой, нагревательной рубашкой, температурным датчиком/регулятором J-Kem, обратным холодильником с водяным охлаждением, капельной воронкой и отверстием для подачи/отвода азота. В колбу в атмосфере азота загружали трет-бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-карбоксилат (123 г, 404,1 ммоль), дихлорметан (492 мл) и метиловый спирт (492 мл) с получением прозрачного бледно-желтого раствора. Начинали перемешивание и записывали температуру реактора на уровне 19°C. В капельную воронку загружали хлороводород в 1,4-диоксане (303 мл, 4 М, 1,212 моль), который затем по каплям добавляли в течение 2 ч, в результате чего наблюдали постепенную экзотерму до 30°C. Полученный прозрачный бледно-желтый раствор нагревали до температуры реактора 45°C и поддерживали указанные условия в течение 1 ч, когда анализ ЖХ/МС показал завершение реакции. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся белый твердый остаток растворяли в метил-трет-бутиловом эфире (984 мл) и затем переносили в делительную воронку и разделяли с помощью ледяного раствора гидроксида натрия (606 мл, 2 М, 1,212 моль). Органический слой удаляли, а остаточный водный слой экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (2×250 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия (150 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянным фильтром. Прозрачный бледно-желтый фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-1H-пиразола (77 г, 93%) в виде прозрачного маслянистого вещества светло-желтого цвета (77 г, 0,377 моль, выход, 93%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 204,12627, найдено 205,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,53 мин.

Стадия 12. Этил-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат

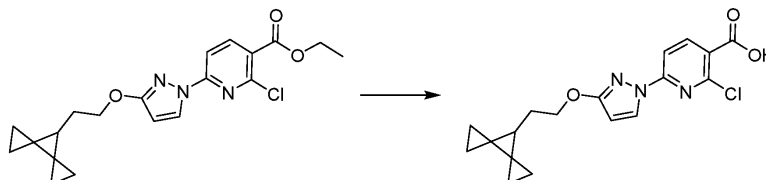


Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл оснащали механической мешалкой, охлаждающей баней, использованной в качестве вторичной оболочки, температурным датчиком J-Kem, обратным холодильником с водяным охлаждением, капельной воронкой и отверстием для подачи/отвода азота. В колбу в атмосфере азота загружали 3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-1H-пиразол (64,98 г, 318,1 ммоль) и N,N-диметилформамид (840 мл) с получением прозрачного бледно-желтого раствора. Начинали перемешивание и записывали температуру реактора на уровне 17°C. Затем в колбу загружали этил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (70 г, 318,1 ммоль), который добавляли в твердом виде и одной порцией. Затем полученный прозрачный бледно-желтый раствор обрабатывали карбонатом калия (57,15 г, 413,5 ммоль), который добавляли в твердом виде и одной порцией, затем одной порцией добавляли твердый 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (5,353 г, 47,72 ммоль). Полученную бледно-желтую суспензию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 24 ч. Через 24 ч 3-горлую круглодонную колбу объемом 5000 мл оснащали механической мешалкой, охлаждающей баней, которую использовали в качестве вторичной оболочки, температурным датчиком J-Kem и капельной воронкой. В колбу загружали ледяную воду (2,800 л) и начинали перемешивание. Температуру реактора записывали на уровне 5°C. В капельную воронку загружали реакционную смесь, которую затем добавляли в течение 1 ч, в результате чего образовывался осадок, и наблюдали экзотерму до 15°C. Полученную суспензию

продолжали перемешивать при 15°C в течение 30 мин и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянным фильтром. Осадок на фильтре промывали вытеснительным промыванием с водой (3×500 мл) и затем сушили при пониженном давлении в воронке Бюхнера в течение 2 ч. Затем материал сушили под вакуумом в течение ночи с получением (137 г) грязновато-белого твердого вещества в качестве неочищенного продукта. Материал очищали флэш-хроматографией на слое силикагеля (15:1) на воронке Бюхнера со стеклянным фильтром, элюируя градиентом от 100% гексана до 10% этилацетата в гексане, собирая фракции по 1000 мл. Требуемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (121 г, 98%) в виде белого твердого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 387,13498, найдено 388,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,57 мин.

Стадия 13. 2-Хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 00 мл оснащали механической мешалкой, нагревательной рубашкой, температурным датчиком/регулятором J-Kem, капельной воронкой, обратным холодильником с водяным охлаждением и отверстием для подачи/отвода азота. В колбу в атмосфере азота загружали этил-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (155 г, 399,6 ммоль), тетрагидрофуран (1240 мл) и метиловый спирт (1240 мл), в результате чего получали прозрачный раствор бледно-янтарного цвета. Начинали перемешивание и записывали температуру реактора на уровне 19°C. В капельную воронку загружали гидроксид натрия (399,6 мл, 2 М, 799,2 ммоль), который затем добавляли в течение 15 мин, в результате чего наблюдали постепенную экзотерму до 27°C. Прозрачную реакционную смесь светло-янтарного цвета нагревали до температуры реактора 40°C в течение 30 мин. Анализ ЖХ/МС показал полное расходование исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части органического растворителя. Оставшуюся водную суспензию дополнительно разбавляли водой (1000 мл). Затем pH доводили до ~1 с помощью ледяного 2 М раствора HCl. Полученную очень густую суспензию подвергали вакуумной фильтрации через воронку Бюхнера со стеклянным фильтром. Осадок на фильтре промывали вытеснительным промыванием с водой (2×250 мл) и затем сушили при пониженном давлении в течение 45 мин. Материал растворяли в дихлорметане (1000 мл) и переносили в делительную воронку, и разделяли с помощью насыщенного раствора хлорида натрия (250 мл). Органический слой удаляли и сушили над сульфатом натрия (250 г), а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянным фильтром. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (143 г, 97%) в виде белого твердого вещества. Анализ ВЭЖХ показал площадь 97,12%.

ИЭР-МС m/z рассчитано 359,10367, найдено 360,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,97 мин.

Фактический выход: 0,9712 (143) = 138,9 г (выход 96%).

Перекристаллизация 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты.

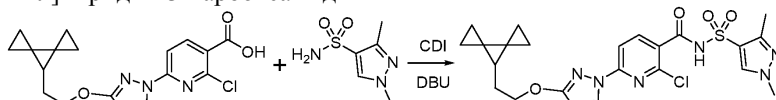
2-Хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (143 г, 397,4 ммоль) растворяли в дихлорметане (1000 мл) с получением прозрачного бледно-желтого раствора. Раствор подвергали вакуумной фильтрации через воронку Бюхнера с фильтровальной бумагой Whatman для удаления твердых примесей. Прозрачный дихлорметановый раствор концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. Затем твердое вещество концентрировали при пониженном давлении из толуола (1000 мл). Полученное твердое вещество снова концентрировали при пониженном давлении из толуола (1000 мл) с получением белого твердого вещества. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл оснащали механической мешалкой, нагревательной рубашкой, температурным датчиком/регулятором J-Kem, капельной воронкой, обратным холодильником с водяным охлаждением и отверстием для подачи/отвода азота. В колбу в атмосфере азота загружали 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (143 г, 0,3974 моль) и толуол (1430 мл) (10 мл/г) с получением белой суспензии. Начинали перемешивание (медленное вращение) и повышали температуру реактора до (110°C) кипения с получением немного мутного бледно-желтого раствора. Раствор выдерживали при кипении в течение 15 мин и затем оставляли очень медленно остывать до комнатной температуры. Процесс охлаждения от 110°C до комнатной температуры проводили за 6 ч. Когда температура реактора достигла 90°C, начинало образовываться твердое вещество. Материал собирали вакуумной фильтрацией на воронке Бюхнера с фильтровальной бумагой Whatman. Осадок на фильтре промывали вытеснительным промыванием с толуолом (125 мл) и затем сушили с от-

сосом на воронке Бюхнера в течение 1 ч с получением 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (113 г, 79%) в виде белого твердого вещества. Анализ ВЭЖХ показал площадь 99,45%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,59 (с, 1H), 8,56-8,33 (м, 2H), 7,71 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,17 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,24 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,82 (к, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,47 (т, $J=6,5$ Гц, 1H), 0,95-0,75 (м, 4H), 0,72-0,58 (м, 2H), 0,60-0,44 (м, 2H).

ИЭР-МС m/z рассчитано 359,10367, найдено 360,1 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 2,98 мин (113 г, 0,314 моль, извлечение 79%).

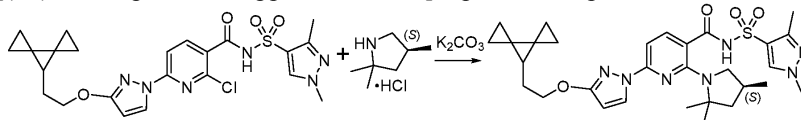
Стадия 14. 2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



2-Хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (20 мг, 0,05559 ммоль) и карбонилдиимидазол (13,52 мг, 0,08338 ммоль) объединяли в ТГФ (260 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид (97,4 мг, 0,5559 ммоль), затем DBU (42,34 мг, 0,2781 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 3 ч. Реакционную смесь разбавляли 1 М лимонной кислотой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 2-хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (28,74 мг, 100%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ИЭР-МС m/z рассчитано 516,13464, найдено 517,0 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 0,77 мин.

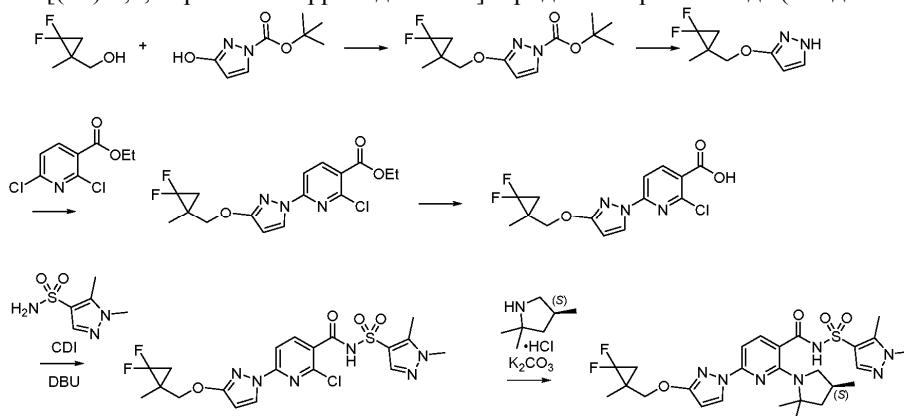
Стадия 15. N-(1,3-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



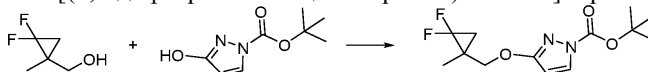
2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (28,74 мг, 0,05559 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (81,79 мг, 0,5465 ммоль), молекулярные сита размером 3 Å (1 гранулу) и карбонат калия (150,1 мг, 1,086 ммоль) объединяли в ДМСО (492,6 мкл) и нагревали при 165°C в течение 16 ч. Неочищенную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и затем напрямую очищали обращенно-фазовой препаративной хроматографией, используя колонку C18 и метод ВЭЖХ 50-99 (ацетонитрил - (вода+5 ммоль HCl)) за 15 мин, с получением белого твердого вещества, N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (13 мг, 39%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 593,27844, найдено 594,2 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 2,38 мин.

Синтез 6-[3-[(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 24)



Стадия 1. трет-Бутил-3-[(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метокси]пиразол-1-карбоксилат



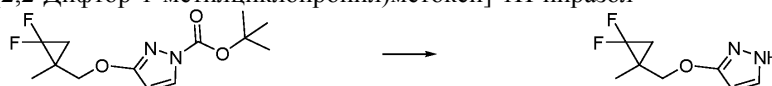
трет-Бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилат (1,00 г, 5,429 ммоль), (2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метанол (около 729,3 мг, 5,972 ммоль) и трифенилфосфин (около 1,994 г, 1,761 ммоль, 7,601 ммоль) объединяли и растворяли в ТГФ (10 мл). Полученный раствор охлаждали до 0°C и по кап-

лям добавляли DIAD (около 1,537 г, 1,472 мл, 7,601 ммоль). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Оставшийся остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл) и насыщенным соевым раствором (2×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-25% EtOAc/гексан, на силикагелевой колонке массой 80 г. трет-Бутил-3-[(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метокси]пиразол-1-карбоксилат (1,27 г, 75%) получали в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества.

ИЭР-МС m/z рассчитано 288,12854, найдено 289,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,75 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,10 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,15 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,32 (дт, $J=10,8$, 2,4 Гц, 1H), 4,08 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 1,66 (дт, $J=11,4$, 7,8 Гц, 1H), 1,55 (с, 9H), 1,39 (дт, $J=10,2$, 7,5 Гц, 1H), 1,30 (д, $J=2,3$ Гц, 3H).

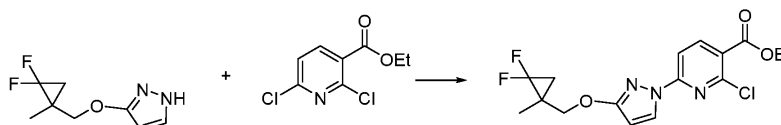
Стадия 2. 3-[(2,2-Дифтор-1-метилциклопропил)метокси]-1H-пиразол



трет-Бутил-3-[(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метокси]пиразол-1-карбоксилат (1,27 г, 4,405 ммоль) растворяли в 1,2-диметоксиэтаноле (15,88 мл). Добавляли раствор карбоната натрия (около 750,7 мг, 7,083 ммоль) в воде (4,762 мл). Реакционную колбу закрывали и нагревали в течение ночи при 90°C и затем при 100°C в течение одного дня. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/гексан, на силикагелевой колонке массой 80 г. 3-[(2,2-Дифтор-1-метилциклопропил)метокси]-1H-пиразол (490 мг, 59%) получали в виде прозрачного маслянистого вещества светло-желтого цвета.

ИЭР-МС m/z рассчитано 188,07613, найдено 189,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,01 мин.

Стадия 3. Этил-2-хлор-6-[3-[(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат

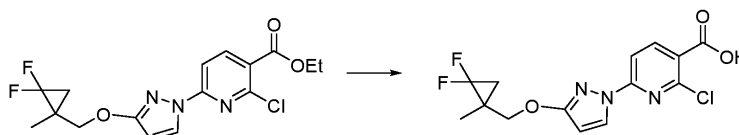


3-[(2,2-Дифтор-1-метилциклопропил)метокси]-1H-пиразол (490 мг, 2,604 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл). Добавляли этил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (около 573,0 мг, 2,604 ммоль), затем 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (около 58,42 мг, 0,5208 ммоль) и тонкоизмельченный карбонат калия (около 539,8 мг, 3,906 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Затем объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (1×75 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-20% EtOAc/гексан, на силикагелевой колонке массой 40 г. Этил-2-хлор-6-[3-[(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (797 мг, 82%) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,46 (дд, $J=2,8$, 0,9 Гц, 1H), 8,41 (дд, $J=8,4$, 0,9 Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=8,5$, 0,9 Гц, 1H), 6,27 (дд, $J=2,9$, 0,9 Гц, 1H), 4,44-4,37 (м, 1H), 4,37-4,31 (м, 2H), 4,17 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 1,67 (к, $J=8,9$ Гц, 1H), 1,42 (к, $J=8,4$ Гц, 1H), 1,38-1,30 (м, 6H).

ИЭР-МС m/z рассчитано 371,08484, найдено 372,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,09 мин.

Стадия 4. 2-Хлор-6-[3-[(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



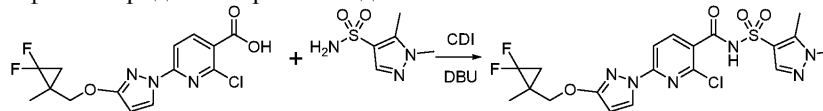
К раствору гидроксида натрия (около 428,8 мг, 10,72 ммоль) в воде (3,985 мл) добавляли раствор этил-2-хлор-6-[3-[(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (797 мг, 2,144 ммоль) и изопропаноле (3,985 мл), перемешивая при 90°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 85°C на 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и экстрагировали водным раствором NaOH (1н., 2×50 мл). Водные слои объединяли, охлаждали до 0°C и подкисляли до pH 1, добавляя 6н. HCl. Твердые вещества собирали филь-

рацией. Твердые вещества, полученные из водного слоя, растворяли в EtOAc и добавляли в органический слой. Затем его сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. 2-Хлор-6-[3-[(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (950 мг, 129%) получали в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J=8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,13 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,37 (дт, $J=10,8, 2,3$ Гц, 1H), 4,14 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 1,64 (дд, $J=10,4, 7,9$ Гц, 1H), 1,40 (к, $J=8,1$ Гц, 1H), 1,33 (д, $J=2,1$ Гц, 3H).

ИЭР-МС m/z рассчитано 343,05353, найдено 344,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,63 мин.

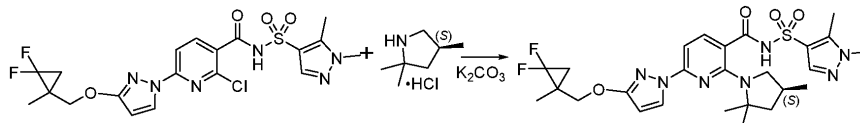
Стадия 5. 2-Хлор-6-[3-[(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид



Карбонилдиимидазол (около 28,31 мг, 0,1746 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-6-[3-[(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,1455 ммоль) в ТГФ (2 мл). Раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 1,5-диметилпиразол-4-сульфонамид (около 33,15 мг, 0,1891 ммоль), затем DBU (около 26,58 мг, 26,11 мкл, 0,1746 ммоль). Затем полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли выпариванием. Оставшийся остаток разбавляли этилацетатом (2 мл) и промывали водным раствором лимонной кислоты (1 М, 2×2 мл) и насыщенным соевым раствором (1×2 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Получали 2-хлор-6-[3-[(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид (61 мг, 83,70%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 500,0845, найдено 501,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,67 мин.

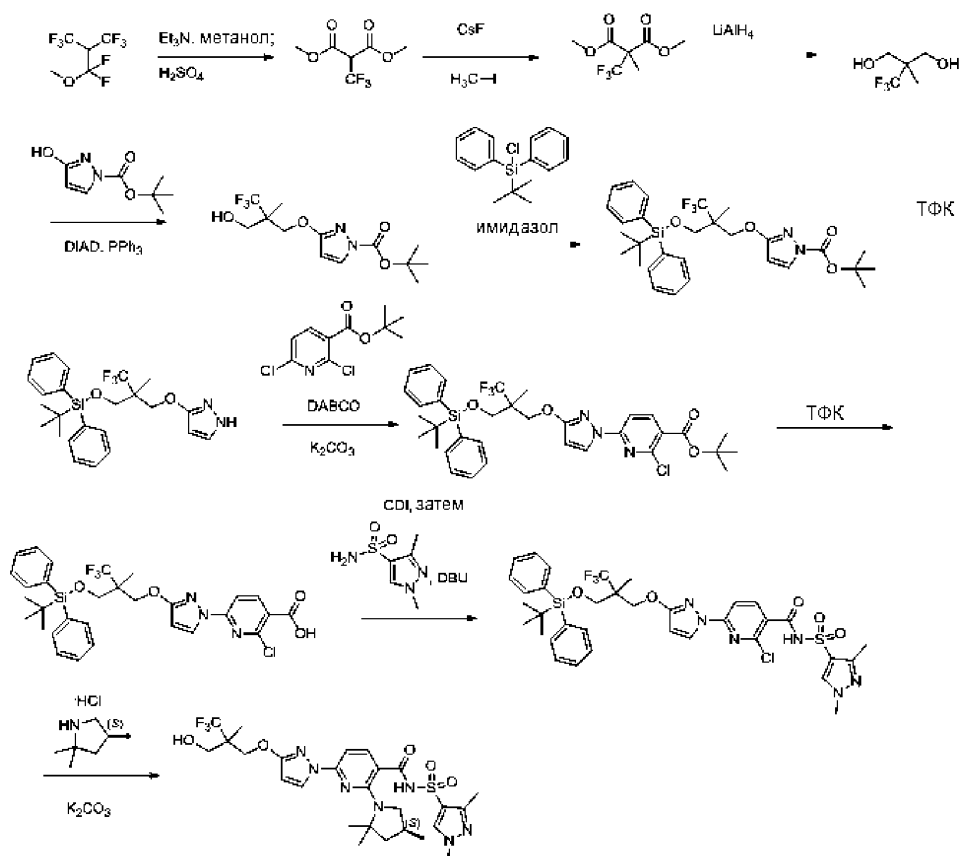
Стадия 6. 6-[3-[(2,2-Дифтор-1-метилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



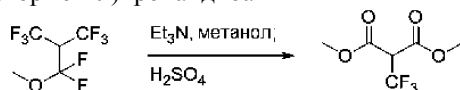
2-Хлор-6-[3-[(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид (61 мг, 0,1218 ммоль) растворяли в ДМСО (2 мл). Добавляли (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (около 54,69 мг, 0,3654 ммоль), затем тонкоизмельченный карбонат калия (около 101,0 мг, 0,7308 ммоль). Реакционную колбу закрывали и оставляли перемешиваться в течение ночи при 130°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водным раствором лимонной кислоты (1н., 2×50 мл) и насыщенным соевым раствором (1×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-5% MeOH/ДХМ, на силикагелевой колонке массой 24 г с получением 6-[3-[(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-N-(1,5-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (20,3 мг, 28,85%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 577,2283, найдено 578,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,99 мин.

Синтез N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[3,3,3-трифтор-2-(гидроксиметил)-2-метилпропокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 45)



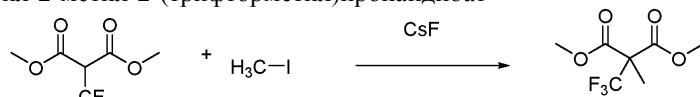
Стадия 1. Диметил 2-(трифторметил)пропандиоат



2-[Дифтор(метокси)метил]-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан (4,64 г, 19,99 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (4 мл) и охлаждали на ледяной бане. Через шприц по каплям добавляли триэтиламин (5,6 мл, 40,18 ммоль), затем по каплям добавляли метанол (4 мл, 98,75 ммоль) и продолжали перемешивание при 0°C в течение 90 мин. Реакционную смесь выливали в делительную воронку с 70 мл воды и отделяли полученный органический слой. Водный слой дополнительно экстрагировали 2×40 мл диэтилового эфира, и органические экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Затем к полученному маслянистому веществу добавляли серную кислоту (0,5 мл, 9,380 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь выливали в 40 мл охлажденной воды и экстрагировали 3×20 мл диэтилового эфира. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Затем неочищенное вещество очищали хроматографией на диоксиде кремния, используя градиент 0-90% этилацетата в гексанах, с получением бесцветного маслянистого вещества с небольшим количеством оставшегося растворителя, но использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, диметил-2-(трифторметил)пропандиоат (1,79 г, 45%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 5,39 (к, J=8,7 Гц, 1H), 3,78 (с, 6H).

Стадия 2. Диметил-2-метил-2-(трифторметил)пропандиоат

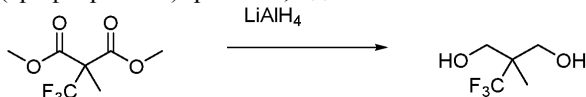


Диметил-2-(трифторметил)пропандиоат (1,79 г, 8,945 ммоль) и йодметан (640 мкл, 10,28 ммоль) объединяли в диглиме (18 мл) и одной порцией добавляли фторид цезия (4,1 г, 26,99 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разбавляли 100 мл воды и 100 мл диэтилового эфира и отделяли органические вещества. Водный слой дополнительно экстрагировали, используя 50 мл диэтилового эфира, объединяли органические экстракты и промывали 50 мл воды, затем насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. После фильтрования реакционную смесь концентрировали с получением 6 г неочищенного маслянистого вещества. Неочищенное вещество подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах. Фракции объединяли и концентрировали. Затем полученное маслянистое вещество разбавляли в 250 мл диэтилового эфира и промывали 10×50 мл воды и

1×50 мл насыщенного солевого раствора для удаления диглима, который остался после хроматографии. Органические вещества концентрировали и сушили над сульфатом натрия с получением светло-желтого маслянистого вещества (с небольшим количеством остаточных растворителей). Вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Диметил-2-метил-2-(трифторметил)пропандиоат (880 мг, 46%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 3,79 (с, 6H), 1,65 (к, $J=0,8$ Гц, 3H).

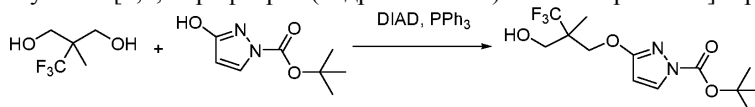
Стадия 3. 2-Метил-2-(трифторметил)пропан-1,3-диол



Диметил-2-метил-2-(трифторметил)пропандиоат (880 мг, 4,109 ммоль), растворенный в безводном ТГФ (8,218 мл), по каплям добавляли к раствору алюмогидрида лития (8 мл, 2 М, 16,00 ммоль) (в ТГФ) при 0°C . Через 20 мин реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали еще 5 ч. Затем реакционную смесь снова охлаждали до 0°C и осторожно гасили 2 мл воды и 2 мл 1 М NaOH. После перемешивания в течение 20 мин при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром, фильтровали через целит, затем тщательно сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный материал затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах, с получением бесцветного твердого вещества, 2-Метил-2-(трифторметил)пропан-1,3-диол (280 мг, 43%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 4,87 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,54-3,43 (м, 4H), 0,97 (д, $J=0,7$ Гц, 3H).

Стадия 4. трет-Бутил-3-[3,3,3-трифтор-2-(гидроксиметил)-2-метилпропокси]пиразол-1-карбоксилат

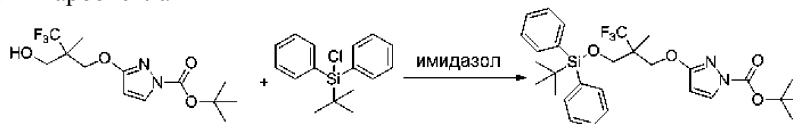


2-Метил-2-(трифторметил)пропан-1,3-диол (278 мг, 1,758 ммоль), трет-бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилат (324 мг, 1,759 ммоль) и PPh_3 (507 мг, 1,933 ммоль) растворяли в ТГФ (11,72 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане. Через шприц по каплям добавляли DIAD (358 мкл, 1,848 ммоль) и оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали в течение 16 ч. СВЭЖХ/ЖХМС показала очень низкую степень превращения в требуемый продукт, и температуру реакции повышали до 60°C . Превращение продукта увеличилось, затем через 7 ч остановилось. Реакционную смесь прекращали нагревать и удаляли растворитель при пониженном давлении. Затем оставшееся маслянистое вещество растворяли в 60 мл этилацетата и промывали 50 мл 1н. NaOH. Водный слой дополнительно экстрагировали 2×40 мл этилацетата и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Затем неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% этилацетата в гексанах. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением трет-бутил-3-[3,3,3-трифтор-2-(гидроксиметил)-2-метилпропокси]пиразол-1-карбоксилата (115 мг, 20%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 324,1297, найдено 325,3 ($\text{M}+1$) $^+$; время удерживания: 0,58 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,11 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,14 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,22 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,34-4,19 (м, 2H), 3,65 (дд, $J=11,2, 5,7$ Гц, 1H), 3,53 (дд, $J=11,2, 5,6$ Гц, 1H), 1,55 (с, 9H), 1,14 (с, 3H).

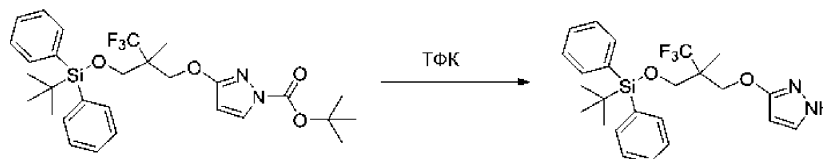
Стадия 5. трет-Бутил-3-[2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]пиразол-1-карбоксилат



трет-Бутил-3-[3,3,3-трифтор-2-(гидроксиметил)-2-метилпропокси]пиразол-1-карбоксилат (113 мг, 0,3484 ммоль) и имидазол (47 мг, 0,6904 ммоль) растворяли в ДМФА (696,8 мкл) и охлаждали на ледяной бане. Затем одной порцией добавляли трет-бутил-хлордифенилсилан (110 мкл, 0,4230 ммоль) и через 15 мин убирали ледяную баню и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляли 2 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и перемешивали реакционную смесь в течение 10 мин, затем дополнительно разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл) и дополнительно насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и водой (30 мл). Слои разделяли и еще два раза экстрагировали водную часть эфиром, затем объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное маслянистое вещество очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-20% этилацетата в гексанах, с получением бесцветного маслянистого вещества (которое содержало не идентифицированные примеси, но которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки), трет-бутил-3-[2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]пиразол-1-карбоксилата (195 мг, 99%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 562,2475, найдено 563,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,97 мин.

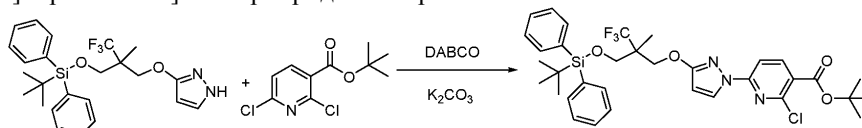
Стадия 6. трет-Бутил-дифенил-[3,3,3-трифтор-2-метил-2-(1Н-пиразол-3-илоксиметил)пропокси]-силан



трет-Бутил-3-[2-[[трет-бутил(дифенил)силлил]оксиметил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]пиразол-1-карбоксилат (195 мг, 0,3465 ммоль) растворяли в ДХМ (4,062 мл) с ТФК (350 мкл, 4,543 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 60 мин. Добавляли гексаны (1 мл) и выпаривали реакционную смесь. Полученное маслянистое вещество разделяли между этилацетатом (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Органические вещества отделяли и дополнительно экстрагировали водный слой 2×10 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением бесцветного маслянистого вещества (которое содержало не идентифицированную примесь, но которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки), трет-бутил-дифенил-[3,3,3-трифтор-2-метил-2-(1Н-пиразол-3-илоксиметил)пропокси]силана (159 мг, 99%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 462,19504, найдено 463,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,86 мин.

Стадия 7. трет-Бутил 6-[3-[2-[[трет-бутил(дифенил)силлил]оксиметил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксилат

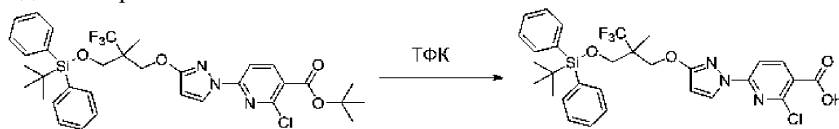


В колбу, продуваемую азотом, загружали трет-бутил-дифенил-[3,3,3-трифтор-2-метил-2-(1Н-пиразол-3-илоксиметил)пропокси]силан (159 мг, 0,3437 ммоль), трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (110 мг, 0,4434 ммоль), K_2CO_3 (76 мг, 0,5499 ммоль) (только что измельченный в ступке) и безводный ДМФА (572,8 мкл). Добавляли DABCO (7 мг, 0,06240 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл) и разделяли две фазы. Водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Материал подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент этилацетата (0-5%) в гексанах. Чистые фракции объединяли и удаляли растворители при пониженном давлении с получением трет-бутил-6-[3-[2-[[трет-бутил(дифенил)силлил]оксиметил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксилата (170 мг, 73%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 673,23505, найдено 674,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,87 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,46 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59 (дт, $J=8,1, 1,8$ Гц, 4H), 7,50-7,40 (м, 6H), 6,25 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,55 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 3,87 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 3,76 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 1,57 (с, 9H), 1,23 (с, 3H), 0,96 (с, 9H).

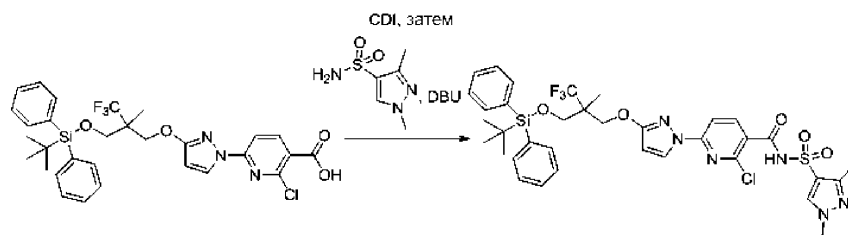
Стадия 8. 6-[3-[2-[[трет-Бутил(дифенил)силлил]оксиметил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоновая кислота



трет-Бутил-6-[3-[2-[[трет-бутил(дифенил)силлил]оксиметил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксилат (170 мг, 0,2521 ммоль) и ТФК (450 мкл, 5,841 ммоль) объединяли в дихлорметане (1,703 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь выпаривали. Добавляли гексаны и снова выпаривали смесь с получением белого твердого вещества, 6-[3-[2-[[трет-бутил(дифенил)силлил]оксиметил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты (117 мг, 75%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 617,1724, найдено 618,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,63 мин.

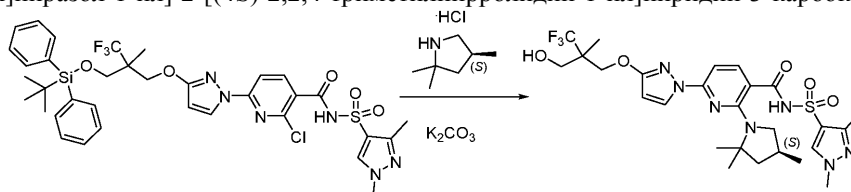
Стадия 9. 6-[3-[2-[[трет-Бутил(дифенил)силлил]оксиметил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]пиразол-1-ил]-2-хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамид



6-[3-[2-[[трет-Бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоновую кислоту (40 мг, 0,06471 ммоль) и CDI (14 мг, 0,08634 ммоль) объединяли в ТГФ (200 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид (14 мг, 0,07990 ммоль), затем DBU (13 мкл, 0,08693 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 10 мл 1 М лимонной кислоты и экстрагировали 3×10 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (осталось немного исходного вещества), 6-[3-[2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]пиразол-1-ил]-2-хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамида (48 мг, 96%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 774,2034, найдено 775,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,6 мин.

Стадия 10. N-(1,3-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[3,3,3-трифтор-2-(гидроксиметил)-2-метилпропокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида

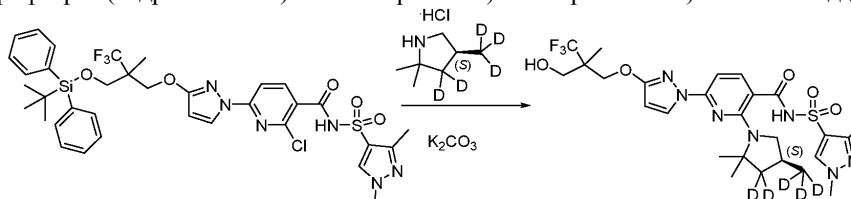


6-[3-[2-[[трет-Бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]пиразол-1-ил]-2-хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамида (48 мг, 0,06191 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (56 мг, 0,3742 ммоль) и карбонат калия (103 мг, 0,7453 ммоль) объединяли в ДМСО (154,8 мкл) и нагревали при 130°C в течение 9 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 15 мл 1 М лимонной кислоты и 20 мл этилацетата. Водный и органический слои разделяли и еще два раза экстрагировали водный слой, используя 15 мл этилацетата. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью 0-10% метанола в ДХМ), и выделяли часть продукта, подверженную десилилированию в условиях реакции. Полученное вещество дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (1-99 АСН) с модификатором HCl, с получением, после экстракции с этилацетатом и концентрирования при пониженном давлении, N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-[3,3,3-трифтор-2-(гидроксиметил)-2-метилпропокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (8 мг, 21%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 613,22943, найдено 614,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,81 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,36 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 2,71-2,62 (м, 1H), 8,21 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,16 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,27-5,18 (м, 1H), 4,38-4,25 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,67 (дд, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=11,2, 5,6 Гц, 1H), 2,41 (с, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,17 (д, J=10,5 Гц, 1H), 1,87 (дд, J=12,0, 5,6 Гц, 1H), 1,55 (д, J=11,3 Гц, 6H), 1,43 (д, J=12,2 Гц, 1H), 1,16 (с, 3H), 0,81 (д, J=6,2 Гц, 3H).

N-((1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((S)-2,2-диметил-4-(метил-d₃)пирролидин-1-ил)-3,3-d₂-6-(3-(3,3,3-трифтор-2-(гидроксиметил)-2-метилпропокси)-1H-пиразол-1-ил)никотинамид (Соединение 4)

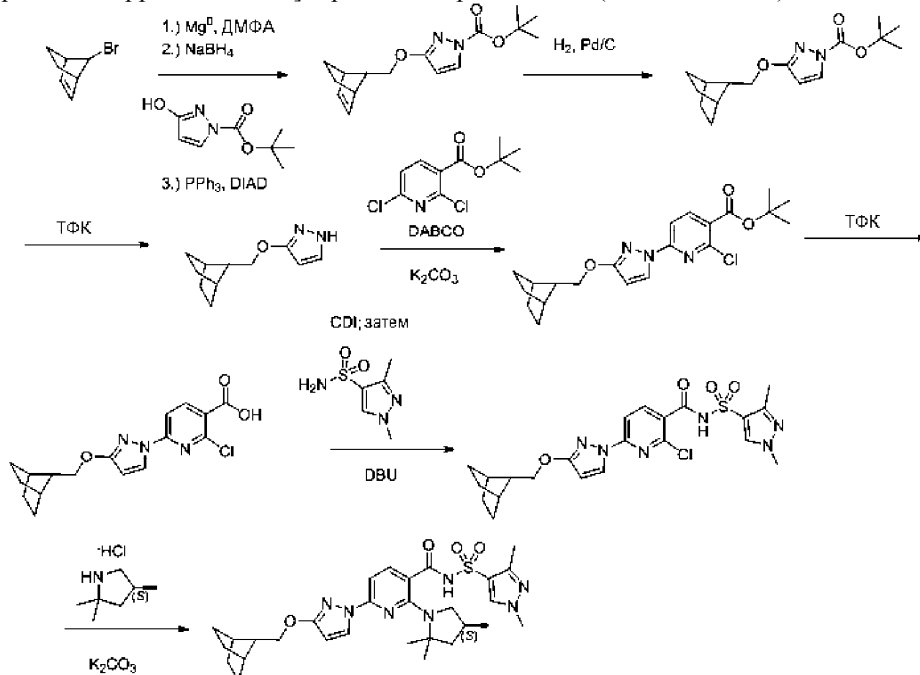


6-[3-[2-[[трет-Бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]пиразол-1-ил]-2-хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонилпиридин-3-карбоксамида (900 мг, 1,16 ммоль), (4S)-3,3-дидейтерио-2,2-диметил-4-(тридейтериометил)пирролидин (гидрохлоридную соль) (1,8 г, 12 ммоль) и карбонат калия (3,2 г, 23 ммоль) объединяли в ДМСО (3 мл) и диметоксиэтана (0,5 мл) и нагревали при 130°C в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбав-

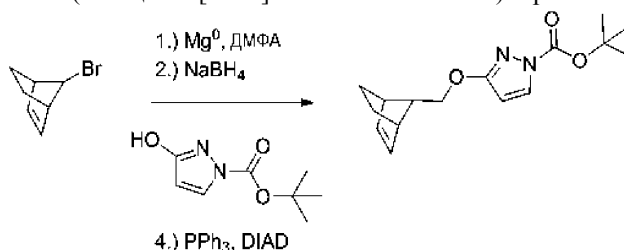
ляли 20 мл 1 М лимонной кислоты и 40 мл этилацетата. Водный и органический слои разделяли и еще два раза экстрагировали водный слой по 50 мл этилацетата. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле с получением свободного спирта, N-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((S)-2,2-диметил-4-(метил-d₃)пирролидин-1-ил-3,3-d₂)-6-(3,3,3-трифтор-2-(гидроксиметил)-2-метилпропокси)-1H-пиразол-1-ил)никотинамида (0,7 г, 98%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 618,26, найдено 619,7 (M+1)⁺; время удерживания: 5,06 мин (время записи 17 мин).

Синтез N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(норборнан-7-илметокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 52)



Стадии 1-3: трет-Бутил-3-(7-бицикло[2.2.1]гепт-2-енилметокси)пиразол-1-карбоксилат



Стадия 1. Бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-7-карбальдегид.

7-Бромбицикло[2.2.1]гепт-2-ен (400 мг, 2,311 ммоль) и магний (67 мг, 2,757 ммоль) (с поцарапанной поверхностью) объединяли в колбе в безводном диэтиловом эфире (4 мл) и нагревали до 40°C в течение 2 ч, и в это время магний был по большей части, но не полностью израсходован. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли ДМФА (220 мкл, 2,841 ммоль), что приводило к образованию белого твердого осадка. Реакционную смесь снова доводили до 40°C еще на 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили, используя 3 мл 0,1 НСl. После разбавления 25 мл воды и 25 мл диэтилового эфира слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой 3×20 мл диэтилового эфира. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия, затем частично концентрировали до объема менее 1 мл, затем использовали на следующей стадии без выделения.

Стадия 2. 7-Бицикло[2.2.1]гепт-2-енилметанол.

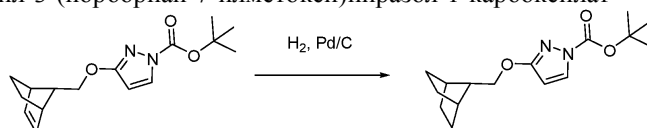
Смесь из предыдущей стадии разбавляли метанолом (3 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане. Добавляли боргидрид натрия (262 мг, 6,925 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч, и за это время почти весь лед растаял. Реакционную смесь гасили, используя 3 мл насыщенного раствора хлорида аммония, затем разбавляли 20 мл воды и 20 мл этилацетата. Органические вещества отделяли, а водный слой дополнительно экстрагировали 4×20 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали до маслянистого вещества. Полученную неочищенную смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3.

Неочищенное вещество со стадии 2 объединяли с PPh_3 (606 мг, 2,310 ммоль) и трет-бутил-3-гидрокси-пиразол-1-карбоксилатом (426 мг, 2,313 ммоль) в ТГФ (6 мл), затем охлаждали до 0°C , после чего по каплям добавляли DIAD (448 мкл, 2,313 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем температуру реакции повышали до 50°C в течение 1 ч, но, по-видимому, она быстро становилась более грязной, и ее возвращали к комнатной температуре еще на 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли 100 мл этилацетата и промывали 50 мл 1 М водного раствора NaOH и дополнительно экстрагировали водный слой, используя 50 мл этилацетата. Затем объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-3-(7-бицикло[2.2.1]гепт-2-енилметокси)-пиразол-1-карбоксилата (20 мг, 2%) с существенным количеством не идентифицированной примеси.

ИЭР-МС m/z рассчитано 290,16306, найдено 291,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,74 мин.

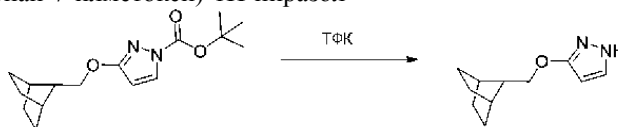
Стадия 4. трет-Бутил-3-(норборнан-7-илметокси)пиразол-1-карбоксилат



трет-Бутил-3-(7-бицикло[2.2.1]гепт-2-енилметокси)пиразол-1-карбоксилат (20 мг, 0,04959 ммоль) объединяли с 10% палладием на углеороде (20 мг, 0,01879 ммоль) в этаноле (500 мкл), пропускали через реакционную смесь газообразный водород из баллона в течение 15 мин и перемешивали реакционную смесь еще 6 ч, поддерживая атмосферу водорода из баллона в пространстве над уровнем растворителя. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-3-(норборнан-7-илметокси)пиразол-1-карбоксилата (17 мг, 84%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 292,17868, найдено 293,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,83 мин.

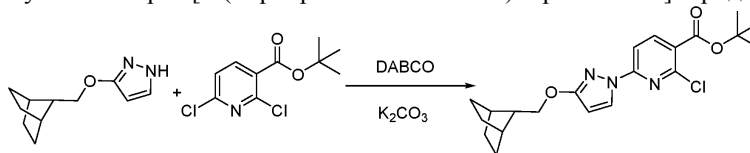
Стадия 5. 3-(Норборнан-7-илметокси)-1Н-пиразол



трет-Бутил-3-(норборнан-7-илметокси)пиразол-1-карбоксилат (17 мг, 0,0412 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) с ТФК (около 84,81 мг, 57,30 мкл, 0,7438 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли гексаны и снова концентрировали смесь с получением 3-(норборнан-7-илметокси)-1Н-пиразола (11 мг, 83%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 192,12627, найдено 193,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,56 мин.

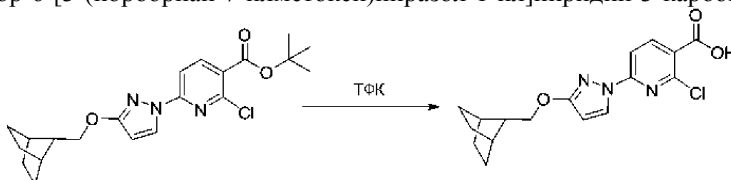
Стадия 6. трет-Бутил-2-хлор-6-[3-(норборнан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



В реакционную колбу в атмосфере азота загружали трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (14 мг, 0,05643 ммоль), 3-(норборнан-7-илметокси)-1Н-пиразол (11 мг, 0,04119 ммоль) и K_2CO_3 (10 мг, 0,07236 ммоль) (только что измельченный в ступке), и безводный ДМФА (200 мкл). Добавляли DABCO (1 мг, 0,008915 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл) и разделяли две фазы. Водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Материал подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент этилацетата (от 0 до 20%) в гексанах. Чистые фракции объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-(норборнан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (9 мг, 39%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 403,16626, найдено 404,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,95 мин.

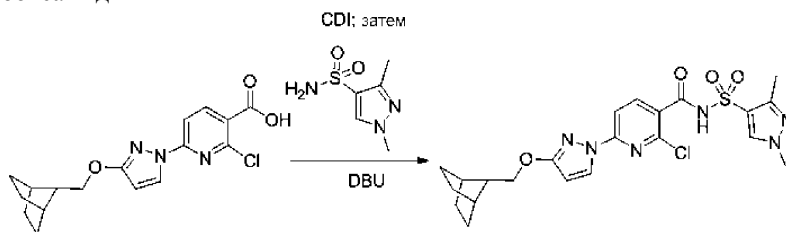
Стадия 7. 2-Хлор-6-[3-(норборнан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



трет-Бутил-2-хлор-6-[3-(норборнан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (9 мг, 0,02228 ммоль) и ТФК (30 мкл, 0,3894 ммоль) объединяли в дихлорметане (90,00 мкл) и нагревали при 40°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, затем добавляли гексаны и снова выпаривали смесь с получением белого твердого вещества, 2-хлор-6-[3-(норборнан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (7 мг, 90%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 347,10367, найдено 348,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,76 мин.

Стадия 8. 2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(норборнан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид

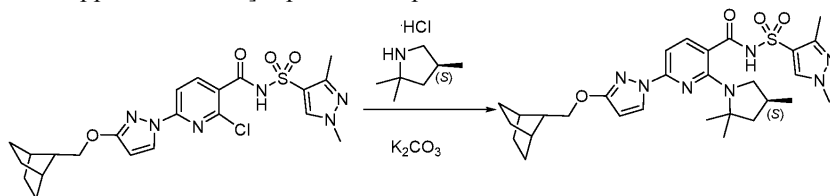


2-Хлор-6-[3-(норборнан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (7 мг, 0,02013 ммоль) и CDI (5 мг, 0,03084 ммоль) объединяли в ТГФ (100 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид (54,233 мг, 0,3095 ммоль), затем DBU (8 мкл, 0,05350 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 10 мл 1 М лимонной кислоты и экстрагировали 3×10 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(норборнан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (10 мг, 98%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 504,13464, найдено 505,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,74 мин.

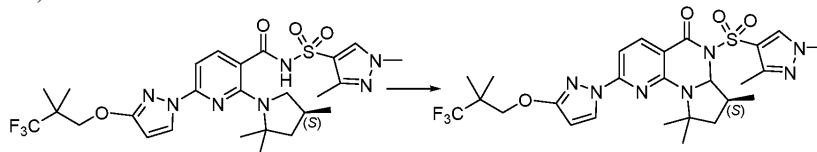
Стадия 9. N-(1,3-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(норборнан-7-илметокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



2-Хлор-N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(норборнан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (10 мг, 0,01980 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (15 мг, 0,1002 ммоль) и карбонат калия (27 мг, 0,1954 ммоль) объединяли в ДМСО (150 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 15 мл этилацетата и 15 мл 1 М лимонной кислоты. Водный и органический слои разделяли, и еще два раза экстрагировали водный слой по 15 мл этилацетата. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (1-99 АСН) с модификатором HCl, время записи хроматограммы 30 мин. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и сушили под вакуумом с получением N-(1,3-диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(норборнан-7-илметокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (2 мг, 17%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 581,27844, найдено 582,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,32 мин.

Синтез (7S)-6-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-7,9,9-триметил-2-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил)-6а,7,8,9-тетрагидропиридо[3,2-е]пирроло[1,2-а]пиримидин-5(6H)-она (Соединение 36)



N-(1,3-Диметилпиразол-4-ил)сульфонил-6-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (50,5 мг, 0,08450 ммоль), NaOAc (13,86 мг, 0,1690 ммоль), воду (15,22 мг, 15,22 мкл, 0,8450 ммоль) и [Ir{dF(CF₃)ppy}₂(dtbpy)]PF₆ (94,80 мг, 0,08450 ммоль) объединяли в DMA (880,7 мкл) и помещали рядом с источником света, компактной флуоресцентной лампой мощностью 23 Вт на 1,5 ч. Реакционную смесь вводили непосредственно в силикагелевую колонку без какого-либо выделения продукта. Неочищенную смесь очищали хрома-

тографией на силикагеле, элюируя смесью 0-100% этилацетата в гексанах. Продукт содержал примесь DMA, поэтому продукт повторно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-100% этилацетата в гексанах, с получением $C_{26}H_{32}F_3N_7O_4S$ (10,4 мг, 21%).

ИЭР-МС m/z рассчитано 595,2189, найдено 596,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,4 мин.

Получение высушенных распылением дисперсий (SDD) соединения 1.

Высушенную распылением дисперсию соединения 1 получали с помощью миниатюрной распылительной сушилки Buchi B290. НРМСАС-HG (6,0 г) растворяли в 200 мл смеси MeOH (метанола)/ДХМ (дихлорметана) (1/3), добавляли соединение 1 (15,0 г) и перемешивали в течение 30 мин с получением прозрачного раствора. Полученный раствор сушили распылением при следующих условиях с получением 50 мас.% высушенной распылением дисперсии соединения 1/50 мас.% НРМСАС-HG (выход: 70%, содержание твердого вещества: 13%).

	Условия
Температура на входе (°C)	80
Температура на выходе (°C)	39
Давление азота (фунт/кв. дюйм)	95
Аспиратор (%)	100
Насос (%)	25
Ротаметр (мм)	60
Давление на фильтре (мбар)	-50
Температура холодильника (°C)	-10

Дополнительные SDD соединения 1 получали следующим образом: 400 мг соединения 1 добавляли к 100 мг одного из следующих полимеров: НРМС Е15, НРС, НРМСАС-НН и РVP VА64. Каждую из четырех полученных смесей растворяли в 40 мл трет-бутанола, перемешивая в течение ночи, и затем подвергали раствору мгновенному замораживанию на бане из ацетона/сухого льда.

Замороженные образцы лиофилизировали (вакуум 0,01 мбар, сборник при -55°C) в течение 72 ч. С помощью ПРД определяли, что лиофилизированные образцы являются аморфными.

Анализ для детекции и измерения F508del-CFTR-модулирующих свойств соединений.

Оптические способы на основе мембранного потенциала для определения свойств F508del-CFTR модуляторов.

В этом анализе используются флуоресцентные красители, чувствительные к напряжению, для измерения изменений мембранного потенциала с помощью флуоресцентного планшет-ридера (например, FLIPR III, MolecularDevices, Inc.) для считывания данных относительно усиления функциональности F508del в клетках NIH 3T3. Движущей силой реакции является создание градиента ионов хлорида в сочетании с активацией каналов и одновременно с обработкой соединением в ходе этапа добавления одной порции жидкости после предварительной нагрузки клеток чувствительным к напряжению красителем.

A1. Идентификация модуляторов F508del-CFTR.

Для идентификации модуляторов F508del был разработан формат анализа HTS на основе флуоресценции. В этом анализе HTS используются флуоресцентные красители, чувствительные к напряжению, для измерения изменений мембранного потенциала на FLIPR III для измерения увеличения гейтирования (проводимости) клеток F508del NIH 3T3. Движущей силой реакции является создание градиента ионов хлорида в сочетании с активацией каналов и одновременно с обработкой соединением в ходе этапа добавления одной порции жидкости после предварительной нагрузки клеток чувствительным к напряжению красителем. Данные для соединений 1-65, которые были получены с помощью описанного в данном документе анализа, приведены в табл. 9. Например, в этом способе соединение 1 характеризовалось значением EC₅₀ менее 3 мкМ и % эффективности ≥100% относительно соединения II.

Растворы.

Омывающий раствор № 1: (в mM) NaCl 160, KCl 4.5, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, HEPES 10, pH 7,4 с NaOH, глюкозой 10.

Омывающий раствор, не содержащий хлоридов: соли хлоридов в омывающем растворе № 1 (выше) заменяли на глюконатные соли.

Культура клеток.

Фибробласты мышцы NIH3T3, стабильно экспрессирующие F508del, применяли для оптических измерений мембранного потенциала. Клетки поддерживали при 37°C в 5% CO₂ и при 90% влажности в среде Игла в модификации Дульбекко с добавлением 2 mM глутамин, 10% фетальной бычьей сыворотки, 1X NEAA, β-ME, 1X пен./стреп. и 25 mM HEPES в культуральных флаконах 175 см². Для всех оптических анализов клетки высевали в количестве 12000 клеток/лунку в 384-луночные планшеты, покрытые

матригелем, и культивировали в течение 18-24 ч при 37°C для анализа потенциатора. Для анализа коррекции клетки культивировали при 37°C с соединениями и без соединений в течение 18-24 ч.

Электрофизиологические анализы для определения F508del - модулирующих свойств соединений.

Анализ с применением камеры Уссинга.

Эксперименты с применением камеры Уссинга проводили на поляризованных эпителиальных клетках дыхательных путей, экспрессирующих F508del, для дополнительной характеристики модуляторов F508del, идентифицированных в оптических анализах. Эпителий дыхательных путей без MB и с MB выделяли из бронхиальной ткани, культивировали, как описано ранее (Galietta, L.J.V., Lantero, S., Gazzolo, A., Sacco, O., Romano, L., Rossi, G.A., & Zegarra-Moran, O. (1998), *In vitro Cell. Dev. Biol.* 34, 478-481) и высевали на фильтры Costar® Snapwell™, которые предварительно покрывали NIH3T3-кондиционированной средой. Через четыре дня апикальную среду удаляли и клетки выращивали на границе раздела водной и воздушной сред в течение >14 дней перед применением. Это привело к получению монослоя полностью дифференцированных столбчатых клеток, которые были реснитчатыми, что характерно для эпителия дыхательных путей. НБЕ без MB выделяли у некурящих индивидуумов, у которых не было известных заболеваний легких. MB-НБЕ выделяли у пациентов, гомозиготных по F508del или компаунд-гетерозиготных по F508del, имеющих другое заболевание, вызывающее мутацию на другом аллеле.

НБЕ, выращенный на вставках для культуральной культуры Costar® Snapwell™, устанавливали в камере Уссинга (Physiologic Instruments, Inc., Сан-Диего, штат Калифорния) и измеряли трансэпителиальное сопротивление и ток короткого замыкания в присутствии базолатерально-апикального градиента Cl^- (I_{sc}), применяя систему с фиксацией потенциала (Department of Bioengineering, Университет штата Айова, штат Айова). Вкратце, НБЕ исследовали в условиях записи с фиксацией потенциала ($V_{\text{фикс}}=0$ мВ) при 37°C. Базолатеральный раствор содержал (в мМ): 145 NaCl, 0,83 K_2HPO_4 , 3,3 KH_2PO_4 , 1,2 MgCl_2 , 1,2 CaCl_2 , 10 глюкозы, 10 HEPES (pH доведен до 7,35 с помощью NaOH), а апикальный раствор содержал (в мМ) 145 Na глюконата, 1,2 MgCl_2 , 1,2 CaCl_2 , 10 глюкозы, 10 HEPES (pH доведен до 7,35 с помощью NaOH).

A2. Идентификация модуляторов F508del-CFTR.

В типовом протоколе использовали градиент концентрации Cl^- от базолатеральной к апикальной мембране. Для установки этого градиента на базолатеральной мембране применяли нормальный раствор Рингера, тогда как апикальный NaCl заменяли на эквивалентный раствор глюконата натрия (титровали до pH 7,4 с помощью NaOH) с получением большей концентрации Cl^- через эпителий. Модуляторы добавляли либо к базолатеральной стороне за 18-24 ч до анализа, либо к апикальной стороне во время анализа. Форсколин (10 мкМ) добавляли к апикальной стороне во время анализа, чтобы стимулировать CFTR-опосредованный транспорт Cl^- .

Данные фиксации потенциала.

Общий поток Cl^- в клетках F508del-NIH3T3 контролировали, применяя конфигурацию с перфорированным пэтч-клампом, как описано ранее (Rae, J., Cooper, K., Gates, P., & Watsky, M. (1991), *J. Neurosci. Methods* 37, 15-26). Данные фиксации напряжения получали при 22°C, применяя пэтч-кламп амплификатор Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Фостер-Сити, штат Калифорния). Раствор для пипетирования содержал (в мМ): 150 N-метил-D-глюкамин (NMDG)-Cl, 2 MgCl_2 , 2 CaCl_2 , 10 EGTA, 10 HEPES и 240 мкг/мл амфотерицина-B (pH доводили до 7,35 с помощью HCl). Внеклеточная среда содержала (в мМ) 150 NMDG-Cl, 2 MgCl_2 , 2 CaCl_2 , 10 HEPES (pH доводили до 7,35 с помощью HCl). Генерацию импульса, сбор данных и анализ выполняли, используя ПК, оснащенный интерфейсом Digidata 1320 A/D совместно с Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). С целью активации F508del в ванну добавляли 10 мкМ форсколина и 20 мкМ генистеина, и соотношение тока и напряжения контролировали каждые 30 секунд.

A3. Идентификация модуляторов F508del-CFTR.

Способность модуляторов F508del-CFTR увеличивать макроскопический поток F508del Cl^- (I_{F508del}) в клетках NIH3T3, стабильно экспрессирующих F508del, также исследовали с помощью методик перфорированного пэтч-клампа. Модуляторы, определенные при оптических анализах, вызывали дозозависимое увеличение I_{F508del} с аналогичной силой и эффективностью, наблюдаемой при оптических анализах.

Культура клеток.

Фибробласты мыши NIH3T3, стабильно экспрессирующие F508del, применяли для получения данных с цельных клеток. Клетки поддерживали при 37°C в 5% CO_2 и при 90% влажности в среде Игла в модификации Дульбекко с добавлением 2 мМ глутамина, 10% фетальной бычьей сыворотки, 1X NEAA, β -МЕ, 1X пен./стреп. и 25 мМ HEPES в культуральных флаконах 175 см². Для получения данных с цельных клеток на стеклянные покровные стекла, покрытые поли-L-лизинном, высевали 2500-5000 клеток и культивировали в течение 18-24 ч в присутствии или отсутствии модуляторов при 37°C.

Данные одноканального тока.

Активность гейтирования F508del-CFTR, экспрессируемого в клетках NIH3T3 после обработки модулятором, наблюдали с применением иссеченных изнутри мембранных пэтчей, как описано ранее

(Dalemans, W., Barbry, P., Champigny, G., Jallat, S., Dott, K., Dreyer, D., Crystal, R.G., Pavirani, A., Lecocq, J.-P., Lazdunski, M. (1991), *Nature*, 354, 526-528), применяя пэтч-кламп амплификатор Axopatch 200B (Axon Instruments Inc.). Пипетка содержала (в mM): 150 NMDG, 150 аспарагиновой кислоты, 5 CaCl₂, 2 MgCl₂ и 10 HEPES (pH доводили до 7,35 с помощью основания Tris). Ванна содержала (в mM): 150 NMDG-Cl, 2 MgCl₂, 5 EGTA, 10 TES, и 14 основания Tris (pH доводили до 7,35 с помощью HCl). После иссечения как wt-, так и F508del активировали путем добавления 1 mM Mg-АТФ, 75 нМ каталитической субъединицы цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA; Promega Corp. Мадисон, штат Висконсин) и 10 mM NaF для ингибирования протеинфосфатаз, что предотвращало сокращение скорости потока. Потенциал пипетки поддерживали на уровне 80 мВ. Активность канала анализировали из мембранных пэтчей, содержащих ≤ 2 активных канала. Максимальное количество одновременных открытий определяло количество активных каналов в ходе эксперимента. Для определения амплитуды одноканального тока данные, записанные за 120 с активности F508del, фильтровали "в автономном режиме" при 100 Гц и затем использовали для построения гистограмм амплитуд по всем точкам, которые были оснащены мультигауссовыми функциями с помощью программного обеспечения Bio-Patch Analysis (Bio-Logic Comp. France). Общий микроскопический ток и открытую вероятность (P_o) определяли из 120 с активности канала. P_o определяли, применяя программное обеспечение Bio-Patch или из соотношения $P_o = I/i(N)$, где I = средний ток, i = амплитуда одноканального тока, N = количество активных каналов в пэтче.

Культура клеток.

Фибробласты мыши NIH3T3, стабильно экспрессирующие F508del, применяли для регистрации данных, полученных с помощью технологии "пэтч-кламп с иссеченной мембраной". Клетки поддерживали при 37°C в 5% CO₂ и при 90% влажности в среде Игла в модификации Дульбекко с добавлением 2 mM glutамин, 10% фетальной бычьей сыворотки, 1 XNEAA, β -МЕ, 1X пен./стреп. и 25 mM HEPES в культуральных флаконах 175 см². Для получения одноканальных данных на стеклянные покровные стекла, покрытые поли-L-лизин, высевали 2500-5000 клеток и культивировали в течение 18-24 ч в присутствии или отсутствии модуляторов при 37°C.

В. Хроматографическое определение сывороточного альбумина человека (HSA).

Хроматографическое определение значений сывороточного альбумина человека (HSA) проводили на системе UPLC-MS с применением колонки ChiralPak® HSA (номер по каталогу: 58469AST) от Sigma Aldrich. Подвижная фаза А состояла из 50 mM аммоний-ацетатного буфера в воде, доведенного до pH 7,4, а подвижная фаза В представляла собой 2-пропанол. Компартмент колонки выдерживали при постоянной температуре 30°C. Определение времени удерживания на колонке с HSA осуществляли путем введения 3 мл 0,5 mM соединения (в ДМСО) с использованием линейного градиента от 0 до 30% В за 2,5 мин с последующим удержанием при 30% В в течение 2 мин и конечным этапом уравнивания от 30 до 0% В за 1,5 мин для получения общего времени записи хроматограммы, составляющего 6 мин. Скорость потока поддерживалась постоянной в течение всего градиента и составляла 1,8 мл/мин. Время удерживания соединения на колонке с HSA было преобразовано в значения % HSA в соответствии с ранее опубликованным протоколом (Valko, et. al., 2003), сопоставляющим времена удерживания в колонке со стандартными значениями связывания с белками плазмы (PPB), полученными в результате диализных экспериментов. Данные HSA для некоторых соединений приведены в табл. 9. Valko, K., Nunhuck, S., Bevan, C., Abraham, M.H., Reynolds, D.P. Fast Gradient ВЭЖХ Method to Determine Compounds Binding to Human Serum Albumin. Relationships with Octanol/Water and Immobilized Artificial Membrane Lipophilicity. *J. of Pharm. Sci.* 2003, 92, 2236-2248.

С. Протокол эксперимента для ФК исследований на крысах с в/в и п/о приемом препарата.

Исследуемое соединение вводили самцам крыс Sprague-Dawley в виде разовой номинальной внутривенной дозы 3,0 мг/кг в форме раствора в 10% NMP, 10% солутол, 15% EtOH, 35% PEG400 и 30% D5W. Исследуемое соединение также вводили самцам крыс Sprague-Dawley в однократной номинальной пероральной дозе 3 мг/кг в форме раствора в 5% NMP, 30% PEG400, 10% TPGS, 5% PVP-K30 в объеме дозы 5 мл/кг. Анализы плазмы и доз препаратов выполняли с помощью ЖХ/МС/МС.

Профили концентрации исследуемого соединения в плазме у крыс Sprague-Dawley в зависимости от времени при запланированном (номинальном) времени отбора проб были проанализированы с помощью некомпартментных фармакокинетических способов с применением функции ФК в программном обеспечении Watson LIMS, версия 7.4.2 (Thermo Scientific Inc, Уолтем, штат Массачусетс). Значения AUC рассчитывали с применением линейного правила трапеции.

Д. Протокол эксперимента для анализа PXR.

Склонность к индукции CYP3A4, опосредованной PXR, оценивали с применением линии клеток DPX-2 *in vitro*. Указанная клеточная линия является лицензированной от компании PuracorpInc, и была получена из клеток HepG2 и стабильно трансфицирована генами, кодирующими PXR человека, а также модифицирована репортером люциферазы, связанным с промоторной областью CYP3A4 и соответствующими дистальными и проксимальными энхансерами.

Анализ проводили в 384-луночном формате, и каждое тестируемое изделие вводили в 11 дозах в диапазоне от 0,1 до 60 мкМ. В день 1 клетки DPX-2, которые ранее были размножены внутрилабораторно-

но и криоконсервированы, оттаивали и высевали в планшеты для тканевых культур. На следующий день среду меняли и клетки культивировали в среде, содержащей тестируемое изделие, носитель в качестве контроля или соединение положительного контроля, клинически подтвержденный индуктор CYP3A4 рифампицин. Клетки культивировали в присутствии тестируемого изделия в течение 48 ч, а затем оценивали жизнеспособность клеток с помощью флуоресцентного анализа (Cell Titer-Fluor, Promega) с применением планшет-ридера Envision (PerkinElmer). Впоследствии трансактивацию CYP3A4, которая являлась пропорциональной активности люциферазы, измеряли путем считывания люминесценции с помощью системы реагентов PromegaOne-Glo с применением того же планшет-ридера.

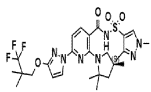
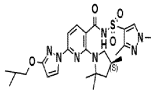
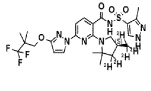
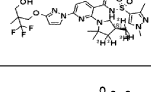
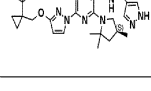
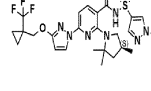
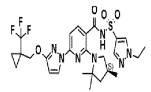
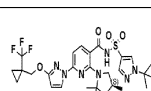
Обработка данных в программном комплексе Genedata позволила определить максимальную кратность индукции по сравнению с носителем в качестве контроля, значения EC_{50} для индукторов CYP3A4 и кривую зависимости "доза-эффект" для 11 введений. Лунки с жизнеспособностью клеток менее 70% не применяли для анализа, а о планшетах, в которых ответ положительного контроля с рифампицином выходил за пределы ожидаемого диапазона либо по активности, либо по максимальной кратности индукции, не сообщали.

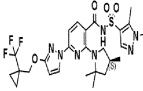
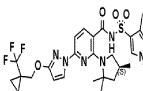
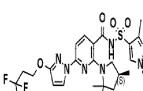
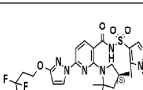
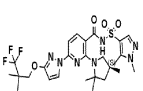
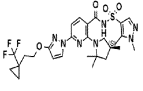
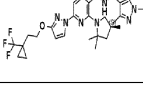
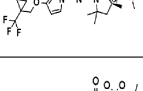
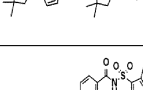
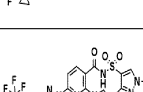
Е. Данные CFTR о соединениях.

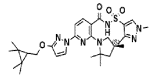
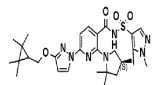
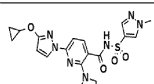
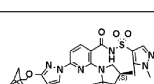
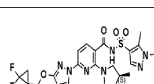
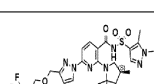
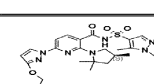
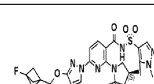
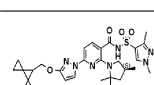
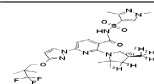
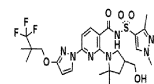
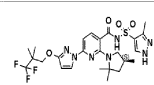
Соединения формулы (1) являются эффективными в качестве модуляторов активности CFTR. Приведенная табл. 9 иллюстрирует значения EC_{50} соединений по табл. 9, полученные с применением процедур, описанных выше (анализ, описанный выше в A1). В табл. 9 также приведены данные активности CFTR (CFTR dF508 EC_{50}), максимальной индукции PXR, в/в клиренса у крысы, п/о AUC у крысы и п/о данные крысы для некоторых соединений, описанных выше.

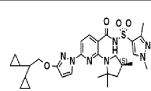
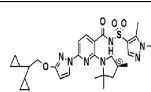
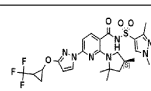
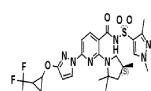
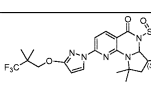
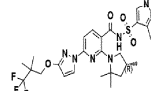
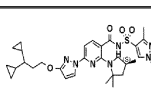
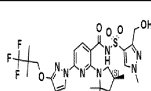
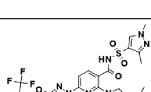
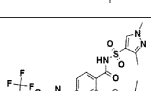
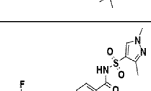
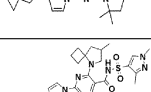
Таблица 9

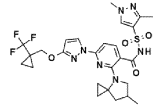
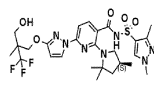
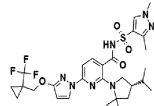
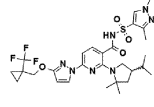
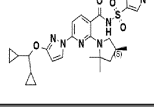
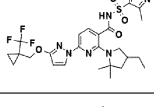
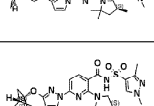
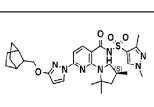
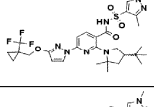
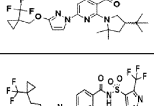
Данные активности CFTR и HAS

Соед. №	Молекула	CFTRdF508 Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508 MP 3T3 770 EC50 (мкМ)	Индукция CYP3A4 – PXR человека PXR внутренняя максимальная активность % (%)	MDCK-дикий тип- проницаемость 96 лунок +0,1% BSA Papp соединение (A- B) (10E-6 см/с)	Клиренс гепатоцит ов – гепатоцит ы крысы CL pct не измененны е (%)	ПЛАЗМА КРЫСЫ – СЫРЬЕ в/в болюс CL_drg (мл/мин/ кг)	ПЛАЗМА КРЫСЫ – СЫРЬЕ п/о F_drg (%)	ПЛАЗМА КРЫСЫ – СЫРЬЕ п/о AUC (0-inf) _drg (мкг*ч/ мл)
1		0,07	2	4,5	66	1,6	83	23,5
2								
3								
4								
5		1,3	0	0,3	33			
6		0,3	9	2,1	53			
7		0,65	4	3,1				
8		0,4	10	3,2	62			

9		0,42	7	6,1	30	1,7	99	23,4
10		0,22	4	7,1				
11		0,41	18					
12		0,86	33,5					
13		0,13	4	11,7	117	3	65	13,4
14		0,28	2	2,8	50	3,9	61	10,5
15		0,13	3	2,7	97	2,5	66	16,3
16		0,4	13	3,9	10			
17		0,17	3	3,8	19			
18		0,17	5	8	0			
19		0,09	1	8,8				

20		0,17	4	1,4	13	4,9	21	3
21		0,52	1	3	0	6,7	47	3,9
22		2,1						
23		0,54	4					
24		0,71	6					
25		0,44	6	1,3				
26		1	6	2,3				
27		1,4						
28		0,09	4	2,2	41	1,8	80	7,1
29		0,11						
30		0,95	4	0,6	39			
31		0,41	1	1,1	30			

32		0, 2	5	3, 8				
33		0, 37	5					
34		0, 61	6	7, 5	39			
35		1, 4	21	5, 5	54			
36								
37		0, 29	7	5, 1				
38		0, 11	2	1	56			
39		0, 46	1		39			
40		0, 08	13					
41		0, 12	4					
42		0, 61	16					
43		0, 22	4					

44		0,39					
45		0,56	9	1,2	49		
46		0,39					
47		0,06					
48		1	8	4,6			
49		0,19					
50		0,08	4	1,3	20		
51		0,15	6	2,9	29		
52		0,17	2	2	18		
53		0,39	7				
54		0,05	5	1,1	30		
55		0,1	9				

56			11					
57		30	13		35			
A		0,06	2	2,6	13	17,8	28	2,7
B		0,26	3	0,4	13			
C		0,12	9	1,5	6	29,2		
D		0,21	10		19			

F. Метаболиты.

Было установлено, что соединение 1 метаболизируется как *in vitro*, так и *in vivo*, главным образом в результате окислительного метаболизма. Соединения 30, 31, 36, 39, 45 и 57 являются метаболитами соединения 1.

Пример G. Эксперименты по изучению транспорта хлоридов.

В одном эксперименте применением камеры Уссинга с клетками F508del/F508del-HBE соединение 1 усиливало транспорт хлоридов. Влияние соединения 1 на транспорт хлорида было аддитивным к действию соединения II. Кроме того, F508del-CFTR, доставленный на поверхность клетки либо соединением 1 отдельно, либо в комбинации с соединением II, потенцировался соединением III. Тройная комбинация соединения 1/соединения II/соединения III обеспечивала значительное увеличение транспорта хлорида по сравнению с тремя двойными схемами при большинстве анализируемых условий.

Пример G2. Эксперименты по процессингу и миграции F508del-CFTR *in vitro*.

Комбинация соединения 1 и соединения II обуславливала более чем аддитивное улучшение процессинга и миграции CFTR по сравнению с любым из корректоров CFTR, применяемым отдельно, давая основание предполагать, что два корректора CFTR действуют через различные механизмы действия, проявляя синергизм и увеличивая количество F508del-CFTR, доставляемого на поверхность клетки.

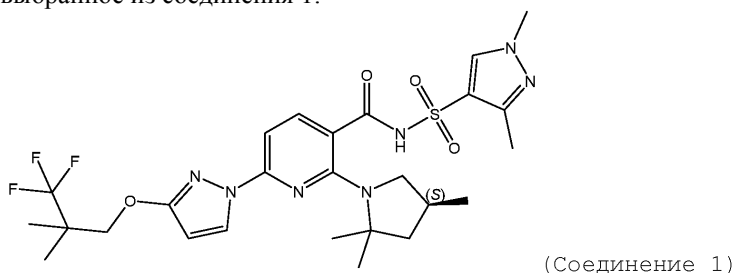
Кроме того, более чем аддитивный эффект комбинации соединения 1 и соединения II на процессинг и миграцию CFTR позволяет предположить, что два корректора CFTR действуют через разные механизмы, что приводит к доставке большего количества белка CFTR на поверхность клетки по сравнению с любым из корректоров CFTR, применяемым отдельно.

Другие варианты осуществления данного изобретения.

В предшествующем обсуждении изложены и описаны только типовые варианты осуществления данного изобретения. Специалисту в данной области техники не составит труда понять из обсуждения и из прилагаемых графических материалов и пунктов формулы изобретения, что в них могут быть внесены различные изменения, модификации и вариации, не отходя от сущности и объема данного изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

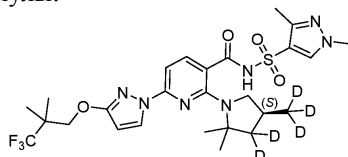
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из соединения 1:



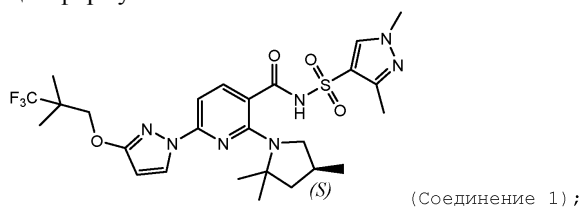
его дейтерированных производных и фармацевтически приемлемых солей.

2. Соединение следующей формулы:



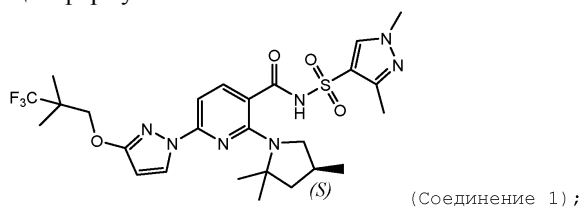
его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение следующей формулы:



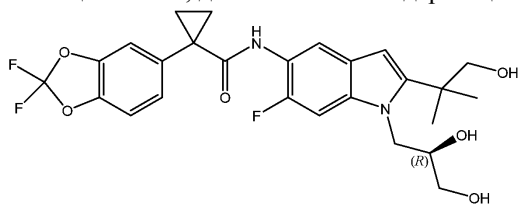
4. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(а) соединение следующей формулы:

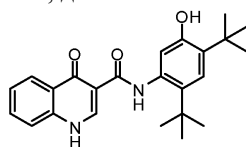


(b) фармацевтически приемлемый носитель.

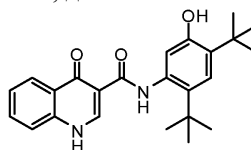
5. Фармацевтическая композиция по п.4, дополнительно содержащая соединение II:



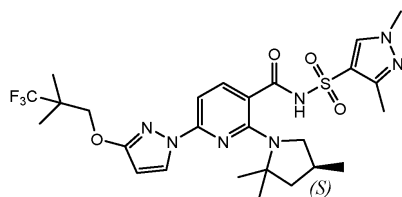
6. Фармацевтическая композиция по п.4, дополнительно содержащая соединение III:



7. Фармацевтическая композиция по п.5, дополнительно содержащая соединение III:



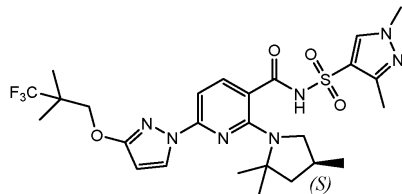
8. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения следующей формулы:



(Соединение 1);

9. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей:

(a) соединение следующей формулы:



(Соединение 1);

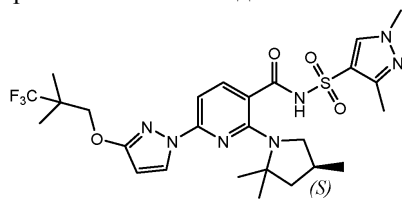
(b) фармацевтически приемлемый носитель.

10. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по п.5.

11. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по п.6.

12. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по п.7.

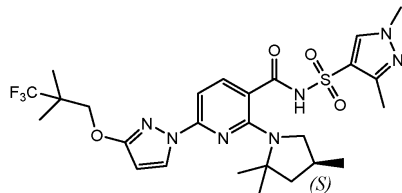
13. Фармацевтически приемлемая соль соединения 1:



(Соединение 1);

14. Фармацевтическая композиция, содержащая:

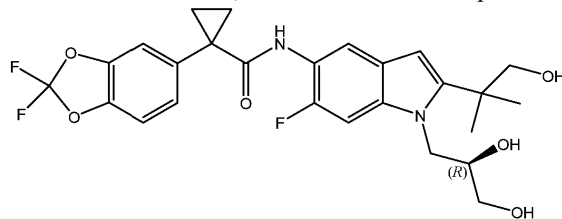
(a) фармацевтически приемлемую соль соединения 1:



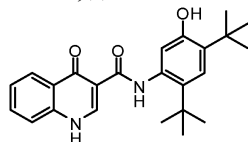
(Соединение 1);

(b) фармацевтически приемлемый носитель.

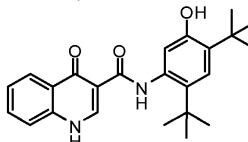
15. Фармацевтическая композиция по п.14, дополнительно содержащая соединение II:



16. Фармацевтическая композиция по п.14, дополнительно содержащая соединение III:

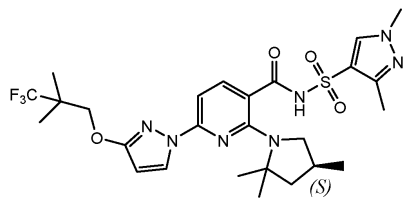


17. Фармацевтическая композиция по п.15, дополнительно содержащая соединение III:



18. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фар-

мацевтически приемлемой соли соединения 1:



(Соединение 1);

19. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по п.15.

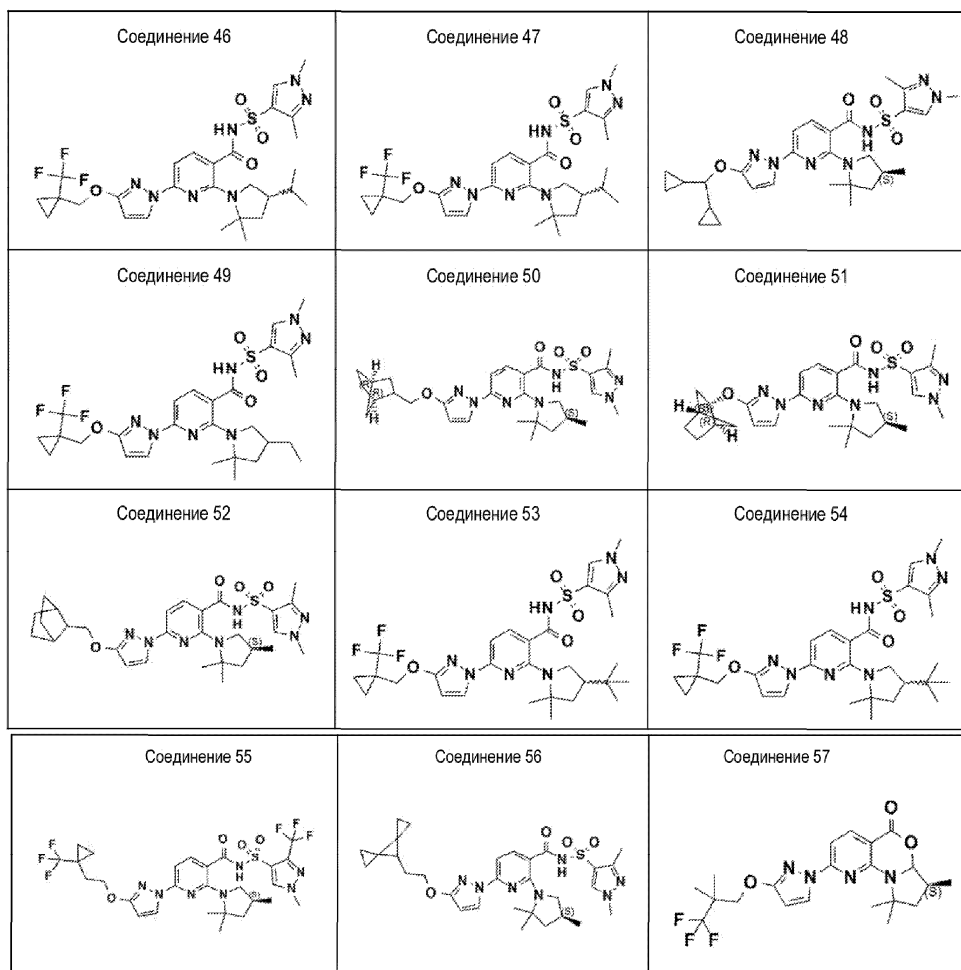
20. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по п.16.

21. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по п.17.

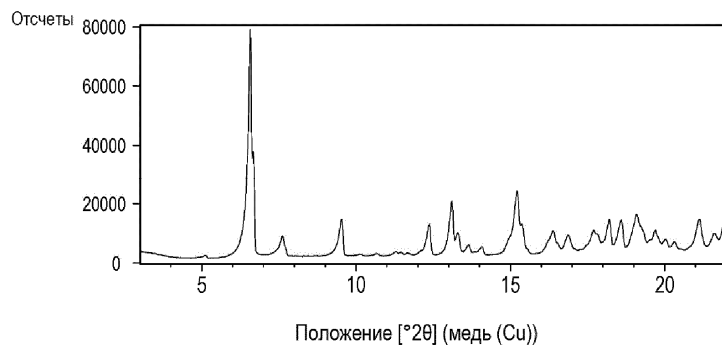
Соединение 1	Соединение 2	Соединение 3
Соединение 4	Соединение 5	Соединение 6
Соединение 7	Соединение 8	Соединение 9

Соединение 10	Соединение 11	Соединение 12
Соединение 13	Соединение 14	Соединение 15
Соединение 16	Соединение 17	Соединение 18
Соединение 19	Соединение 20	Соединение 21
Соединение 22	Соединение 23	Соединение 24
Соединение 25	Соединение 26	Соединение 27

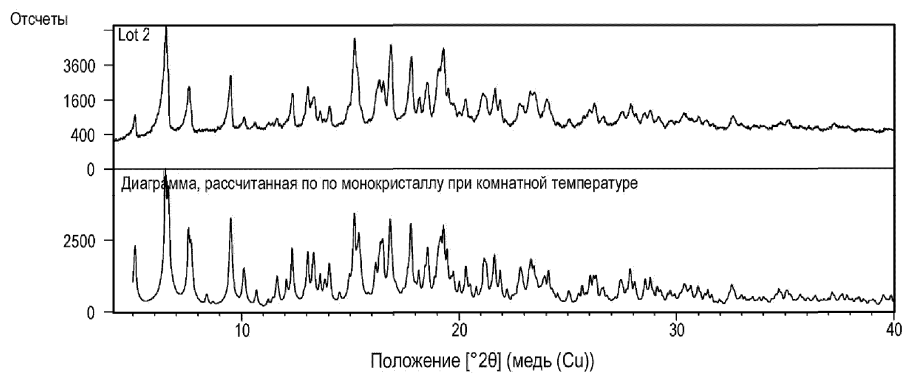
Соединение 28	Соединение 29	Соединение 30
Соединение 31	Соединение 32	Соединение 33
Соединение 34	Соединение 35	Соединение 36
Соединение 37	Соединение 38	Соединение 39
Соединение 40	Соединение 41	Соединение 42
Соединение 43	Соединение 44	Соединение 45



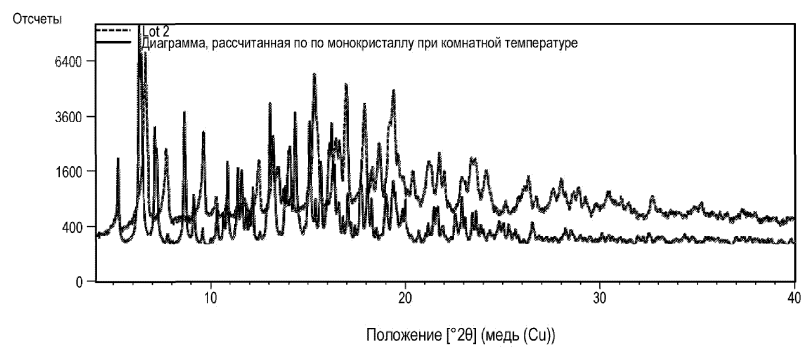
Фиг. 1



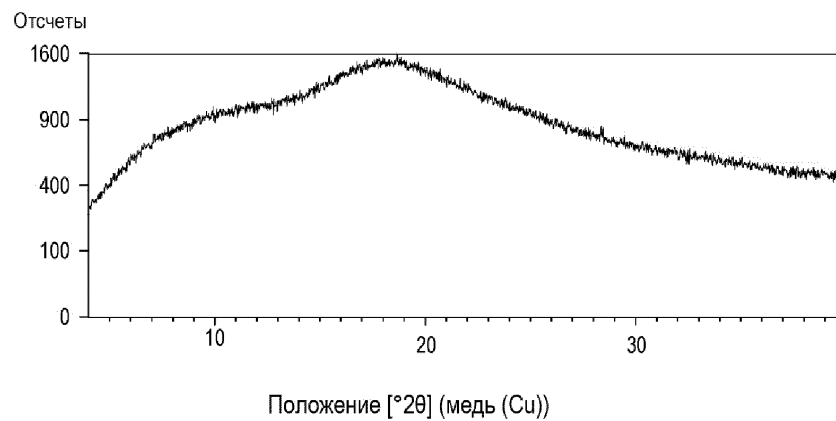
Фиг. 2



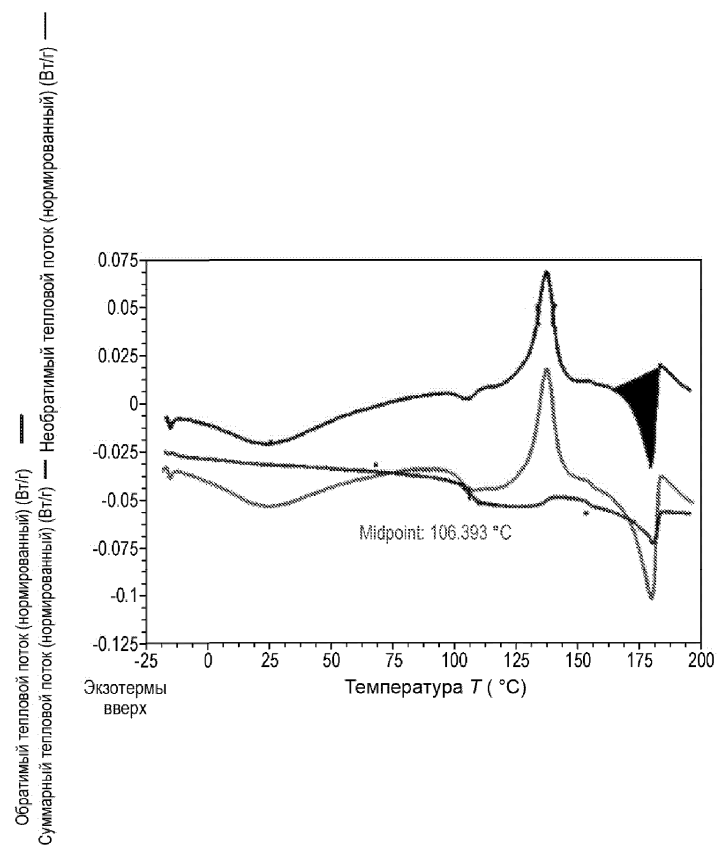
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

Название мутации кДНК	Название белка мутации	Устаревшее название мутации
c.1A>G	p.?(неизвестно)	M1V
c.54-5940_273+10250del121kb	p.Ser18ArgfsX16	CFTRdele2,3
c.91C>T	p.Arg31Cys	R31C
c.115C>T	p.Gln39X	Q39X
c.137C>A	p.Ala46Asp	A46Q
c.165-1G>A	Нет названия белка	297-1G->A
c.166G>A	p.Glu56Lys	E56K
c.174_175insA	p.Arg59LysfsX10	306insA
c.178G>T	p.Glu60X	E60X
c.200C>T	p.Pro67Leu	P67L
c.220C>T	p.Arg74Trp	R74W
c.223C>T	p.Arg75X	R75X
c.224G>A	p.Arg75Gln	R75Q
c.254G>A	p.Gly85Glu	G85E
c.262_263delTT	p.Leu88IlefsX22	394delTT
c.273-1G>A	Нет названия белка	405-1G->A
c.274-1G>A	Нет названия белка	406-1G->A
c.274G>A	p.Glu92Lys	E92K
c.274G>T	p.Glu92X	E92X
c.292C>T	p.Gln98X	Q98X
c.313delA	p.Ile105SerfsX2	444delA
c.325_327delTATinsG	p.Tyr109GlyfsX4	457TAT->G
c.328G>C	p.Asp110His	D110H
c.349C>T	p.Arg117Cys	R117C
c.350G>A	p.Arg117His	R117H
c.366T>A	p.Tyr122X	Y122X
c.442delA	p.Ile148LeufsX5	574delA
c.443T>C	p.Ile148Thr	I148T
c.489+1G>T	Нет названия белка	621+1G->T
c.531delT	p.Ile177MetfsX12	663delT
c.532G>A	p.Gly178Glu	G178R

c.543_546delTAGT	p.Leu183PhefsX5	675del4
c.579+1G>T	Нет названия белка	711+1G->T
c.579+3A>G	Нет названия белка	711+3A->G
c.579+5G>A	Нет названия белка	711+5G->A
c.580-1G>T	Нет названия белка	712-1G->T
C.59SOT	p.His199Tyr	H199Y
C.613CM	p.Pro205Ser	P205S
c.617T>G	p.Leu206Trp	L206W
C.6580T	p.Gln220X	Q220X
c.580T>G	p.Leu227Arg	L227R
c.720_741delAGGG AGAATGATGATGAA GTAC	p.Gly241GluX13	852del22
c.828C>A	p.Cys276X	C276X
c.948delT	p.Phe316LeufsX1 2	1078delT
c.988G>T	p.Gly330X	G330X
c.1000C>T	p.Arg334Trp	R334W
c.1007T>A	p.Ile336Lys	I336K
c.1013C>T	p.Thr338Ile	T338I
c.1021T>C	p.Ser341Pro	S341P
c.1022_1023insTC	p.Phe342HisfsX2 8	1154insTC
c.1040G>A	p.Arg347His	R347H
c.1040G>C	p.Arg347Pro	R347P
c.1055G>A	p.Arg352Gln	R352Q
c.[1075C>A, 10799C>A]	p.[Gln359Lys,Thr360Lys]	Q359K/T360K
c.1081delT	p.Trp361GlyfsX8	1213delT
c.1116+1G>A	Нет названия белка	1248+1G->A
c.1127_1128insA	p.Gln378AlafsX4	1259insA
c.1153_1154insAT	p.Asn386IlefsX3	1288insTA
c.1202G>A или c.1203G>A	p.Trp401X	W401X
c.1209+1G>A	Нет названия белка	I341+1G->A
c.1210-12[5]	Нет названия белка	5T

c.1210-12(7)	Нет названия белка	7T
c.1240C>T	p.Gln414X	Q414X
c.1329_1330insAGA T	p.Ile444ArgfsX3	I461ins4
c.1340delA	p.Lys447ArgfsX2	I471delA
c.1364C>A	p.Ala455Glu	A455E
c.1393-1G>A	Нет названия белка	I525-1G->A
c.1397C>A или c.1397C>G	p.Ser466X	S466X
c.1400T>C	p.Leu467Pro	L467P
c.1408A>G	p.Met470Val	M470V
c.1418delG	p.Gly473GlufsX54	I548delG
c.1466C>A	p.Ser489X	S489X
c.1475C>T	p.Ser492Phe	S492F
c.1477C>T	p.Gln493X	Q493X
c.1519_1521delATC	'p.Ile507del	I507del
c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	F508del
c.1545_1546delTA	p.Tyr515X	I677delTA
c.1558G>T	p.Val520Phe	V520F
c.1573C>T	p.Gln525X	Q525X
c.1585-8G>A	Нет названия белка	I717-8G->A
c.1585-1G>A	Нет названия белка	I717-1G->A
c.1624G>T	p.Gly542X	G542X
c.1645A>C или c.1G47T>G	p.Ser549Arg	S549R
c.1646G>A	p.Ser549Asn	S549N
c.1650delA	p.Gly551ValfsX8	I782delA
c.1651G>A	p.Gly551Ser	G551S
c.1652G>A	p.Gly551Asp	G551D
c.1654C>T	p.Gln552X	Q552X
c.1657C>T	p.Arg553X	R553X
c.1673T>C	p.Leu558Ser	L558S
c.1675G>A	p.Ala559Thr	A559T

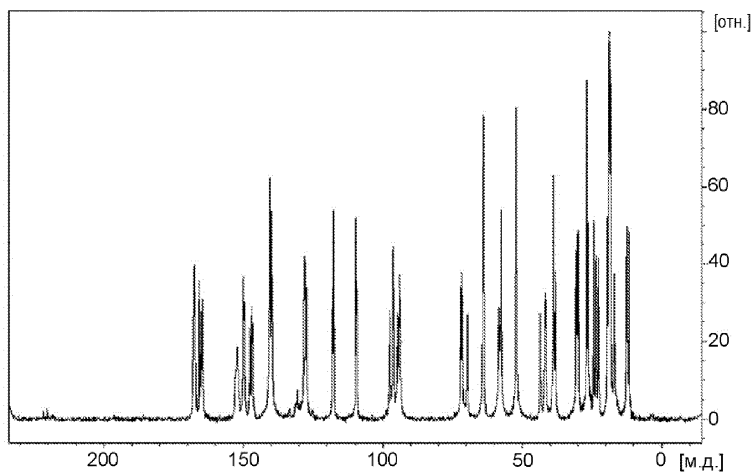
c.1679G>A	p.Arg560Lys	R560K
c.1679G>C	p.Arg560Thr	R560T
c.1679+1G>C	Нет названия белка	1811+1G->C
c.1679+1.6kbA>G	Нет названия белка	1811+1.6kbA->G
c.1680-1G>A	Нет названия белка	1812-1G->A
c.1682C>A	p.Ala561Glu	A561E
c.1692delA	p.Asp565MetfsX7	1824delA
c.1705T>G	p.Tyr569Asp	Y569D
c.1727G>C	p.Gly576Ala	G576A
c.1736A>G	p.Asp579Gly	D579G
c.1753G>T	p.Glu585X	E585X
c.1766+1G>A	Нет названия белка	1898+1G->A
c.1766+1G>C	Нет названия белка	1898+1G->C
c.1766+3A>G	Нет названия белка	1898+3A->G
c.1841A>G	p.Asp614Gly	D614G
c.1923_1931del9ins	p.Ser641ArgfsX5	2055del9->A
c.1973_1985del13insAGAAA	p.Arg658LysfsX4	2105-2117del13insAGAAA
c.1986_1989delAAC T	p.Thr663ArgfsX8	2118del4
c.2002C>T	p.Arg668Cys	R668C
c.2012delT	p.Leu671X	2143delT
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183AA->G+
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183delAA->G#
c.2052_2053insA	p.Gln685ThrfsX4	2184insA
c.2052delA	p.Lys684AsnfsX38	2184delA
c.21250T	p.Arg709X	R709X
c.2128A>T	p.Lys710X	K710X
c.2175_2176insA	p.Glu726ArgfsX4	2307insA
c.2195T>G	p.Leu732X	L732X
c.2215delG	p.Val739TyrfsX16	2347delG

c.2260G>A	p.Val754Met	V754M
c.2290C>T	p.Arg764X	R764X
c.2353C>T	p.Arg785X	R785X
c.2374C>T	p.Arg792X	R792X
c.2424_2425insAT	p.Ser809IlefsX13	2556insAT
c.2453delT	p.Leu818TrpfsX3	2585delT
c.2462_2463delGT	p.Ser821ArgfsX4	Нет названия
c.2464G>T	p.Glu822X	E822X
c.2490+1G>A	Нет названия белка	2622+1G->A
c.2491G>T	p.Glu831X	E831X
c.2537G>A или c.2538G>A	p.Trp846X	W846X
c.25470A	p.Tyr849X	Y849X
c.2551C>T	p.Arg851X	R851X
c.2583delT	p.Phe861LeufsX3	2711delT
c.2657+2_2657+3insA	Нет названия белка	2789+2insA
c.2657+5G>A	Нет названия белка	2789+5G->A
c.2658-1G>C	Нет названия белка	2790-1G->C
c.2668C>T	p.Gln890X	Q890X
c.2735C>A	p.Ser912X	S912X
c.2737_2738insG		2869insG
c.2739T>A	p.Tyr913X	Y913X
c.2764_2765insAG	p.Val922GlufsX2	2896insAG
c.2780T>C	p.Leu927Pro	L927P
c.2834C>T	p.Ser945Leu	S945L
c.2875delG	p.Ala959HisfsX9	3007delG
c.2908G>C	p.Gly970Arg	G970R
c.2930C>T	p.Ser977Phe	S977F
c.2988G>A	Нет названия белка	3120G->A
c.2988+1G>A	Нет названия белка	3120+1G->A
c.2989-977_3367+248del	Нет названия белка	3121-977_3499+248del2515
c.2989-1G>A	Нет названия белка	3121-1G->A

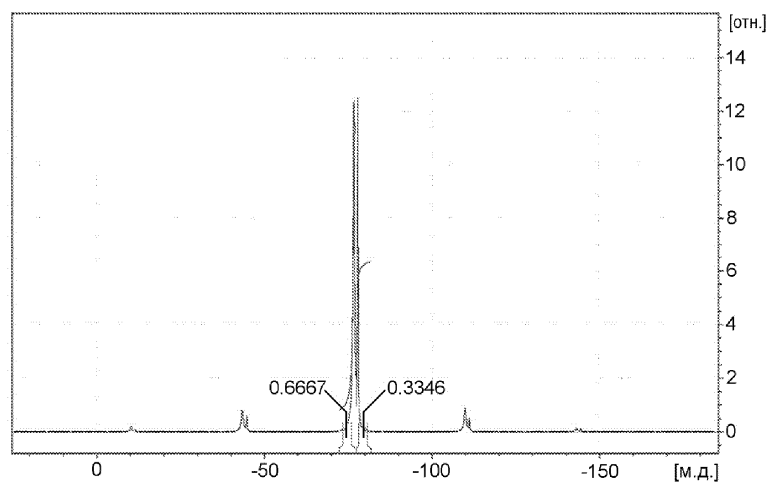
c.2991G>C		p.Leu997Phe	L997F
c.3002_3003delTG		p.Val1001AspfsX45	3132delTG
c.3080T>C		p.Ile1027Thr	I1027T
c.3140-26A>G		Нет названия белка	3272-26A->G
c.3154T>G		p.Phe1052Val	F1052V
c.3160C>G		p.His1054Asp	H1054D
c.3181G>C		p.Gly1061Arg	G1061R
c.3194T>C		p.Leu1065Pro	L1065P
c.3196C>T		p.Arg1066Cys	R1066C
c.3197G>A		p.Arg1066His	R1066H
c.3205G>A		p.Gly1069Arg	G1069R
c.3208C>T		p.Arg1070Trp	R1070W
c.3209G>A		p.Arg1070Gln	R1070Q
c.3222T>A		p.Phe1074Leu	F1074L
c.3230T>C		p.Leu1077Pro	L1077P
c.3266G>A		p.Trp1089X	W1089X
c.3276C>A c.3276C>G	или	p.Tyr1092X	Y1092X
c.3302T>A		p.Met1101Lys	M1101K
c.3310G>T		p.Glu1104X	E1104X
c.3454G>C		p.Asp1152His	D1152H
c.3472C>T		p.Arg1158X	R1158X
c.3484C>T		p.Arg1162X	R1162X
c.3485G>T		p.Arg1162Leu	R1162L
c.3528delC		p.Lys1177SerfsX15	3659delC
c.3535_3536insTCA A		p.Thr1179IlefsX17	3667ins4
c.3587C>G		p.Ser1196X	S1196X
c.3605delA		p.Asp1202AlafsX9	3737delA
c.3611G>A c.3612G>A	или	p.Trp1204X	W1204X
c.3659delC		p.Thr1220LysfsX8	3791delC

c.3691delT	p.Ser1231ProfsX4	3821delT
c.3700A>G	p.Ile1234Val	11234V
c.3705T>G	p.Ser1235Arg	S1235R
c.3717+12191C>T	Нет названия белка	3849+10kbC->T
c.371S-1G>A	Нет названия белка	3850-1G->A
c.3731G>A	p.Gly1244Glu	G1244E
c.3744delA	p.Lys1250ArgfsX9	3876delA
c.3752G>A	p.Ser1251Asn	S1251N
c.3763T>C	p.Ser1255Pro	S1255P
c.37640A	p.Ser1255X	S1255X
c.3773_3774insT	p.Leu1258PhefsX7	3905insT
c.3808G>A	p.Asp1270Asn	D1270N
c.3346G>A	p.Trp1282X	W1282X
c.3873+1G>A	No protein name	4005+1G->A
c.3883delA	p.Ile1295PhefsX3	4015delA
c.3884_3885insT	p.Ser1297PhefsX5	4016insT
c.3909C>G	p.Asn1303Lys	N1303K
c.3937C>T	p.Gln1313X	Q1313X
c.3964-78_4242+577del	NULL	CFTRdele22,23
c.4046G>A	p.Gly1349Asp	G1349D
c.4077_4080delTGT TinsAA	Нет названия белка	4209TGTT->AA
c.4111G>T	p.Glu1371X	E1371X
c.4196_4197delTC	p.Cys1400X	4326delTC
c.4234C>T	p.Gln1412X	Q1412X
c.4242+1G>T	Нет названия белка	4374+1G->T
c.4251delA	p.Glu1418ArgfsX14	4382delA
c.4296_4297insGA	p.Ser1435GlyfsX14	4428insGA

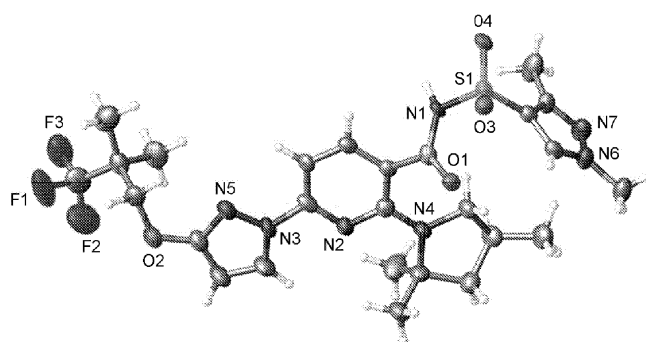
Фиг. 7



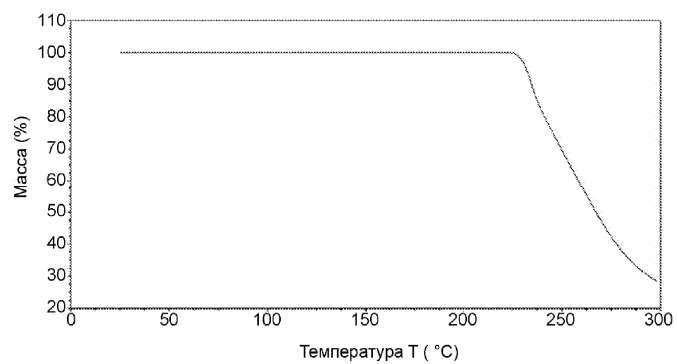
Фиг. 8



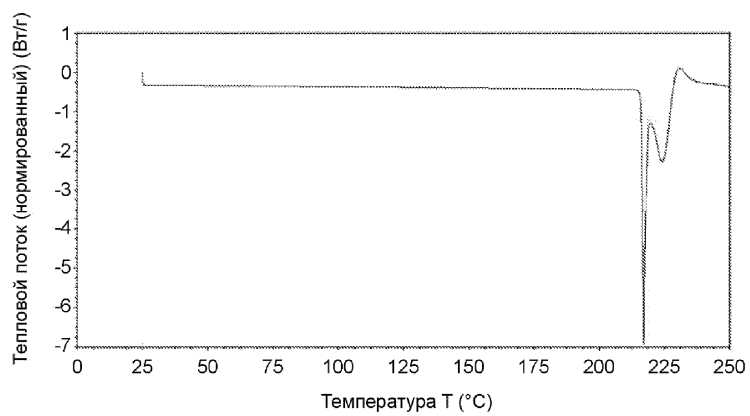
Фиг. 9



Фиг. 10

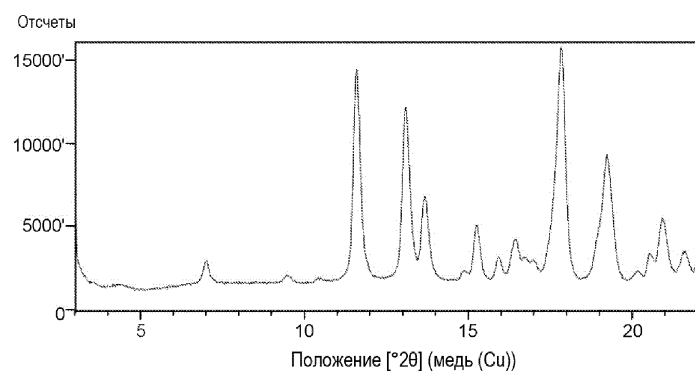


Фиг. 11

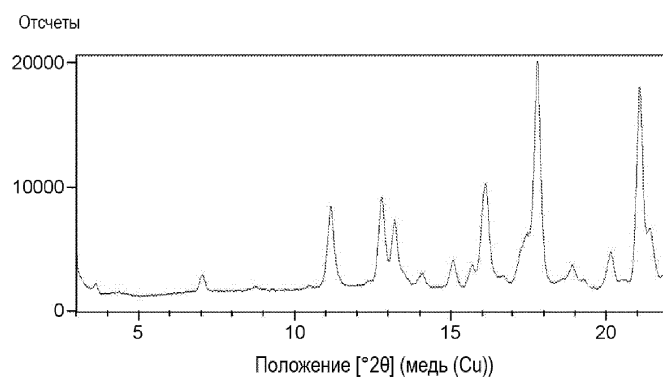


Фиг. 12

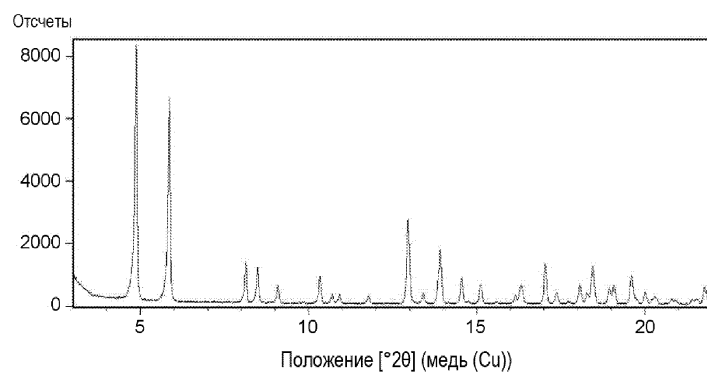
039280



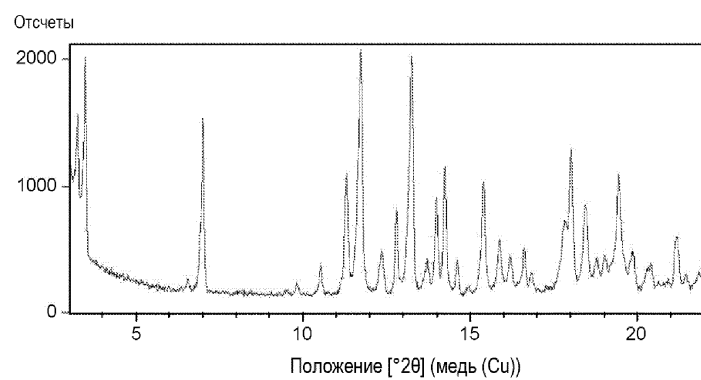
Фиг. 13



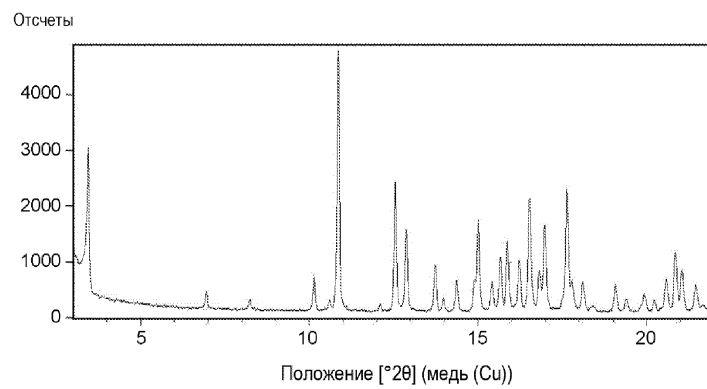
Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17

