

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 040454

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.06.06

(21) Номер заявки
201990850

(22) Дата подачи заявки
2017.09.29

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 11/12 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОР МУКОВИСЦИДОЗНОГО ТРАНСМЕМБРАННОГО РЕГУЛЯТОРА
ПРОВОДИМОСТИ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ
И СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ МОДУЛЯТОРА

(31) 62/402,838; 62/410,353; 62/415,409;
62/419,935

(32) 2016.09.30; 2016.10.19; 2016.10.31;
2016.11.09

(33) US

(43) 2019.09.30

(86) PCT/US2017/054611

(87) WO 2018/064632 2018.04.05

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

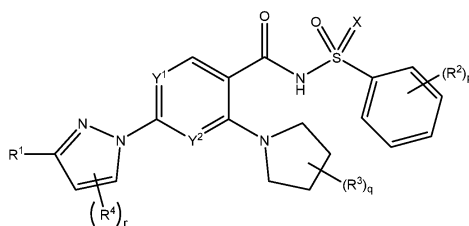
(72) Изобретатель:
Алкасио Тимоти, Бейк Минсон,
Гротенхейс Петер, Адида Руа Сара
Сабина, Хьюз Роберт М., Кесхаварз-

Схокри Али, Маколи-Аоки Рейчел,
Маккартни Джейсон, Миллер Марк
Томас, Ван Гор Фредрик, Чжан
Бэйли, Андерсон Кори, Кливленд
Томас, Фриман Брайан А., Кхатун
Харипада, Джоши Прамод Вирупакс,
Кренитски Пол Джон, Мелилло
Вито, Пьер Фабрис Жан Денис,
Термин Андреас П., Ю Джонни, Чжоу
Цзинлань, Абела Александр Расселл,
Буш Бретт Брэдли, Параселли
Прасуна, Сисел Дэвид Эндрю (US)

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

(56) US-A1-2016095858

(57) Описаны соединения формулы I



(I),

их фармацевтически приемлемые соли, их дейтерированные производные и их метаболиты. Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие их, способы лечения муковисцидоза с их применением, а также способы их получения.

B1

040454

040454

B1

В данном документе раскрыт модулятор муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), фармацевтические композиции, содержащие модулятор, способы лечения муковисцидоза и способ получения модулятора.

Муковисцидоз (CF) представляет собой рецессивное генетическое заболевание, которым страдают около 70000 детей и взрослых во всем мире. Несмотря на прогресс в лечении CF, методов излечения не существует.

У пациентов с CF мутации в CFTR, эндогенно экспрессируемые в респираторном эпителии, приводят к снижению апикальной секреции анионов, вызывая дисбаланс в транспорте ионов и жидкости. Возникающее в результате снижение транспорта анионов способствует накоплению слизи в легких и сопутствующим микробным инфекциям, которые в конечном итоге вызывают смерть у пациентов с CF. В дополнение к респираторным заболеваниям, пациенты с CF обычно страдают желудочно-кишечными заболеваниями и недостаточностью поджелудочной железы, которые, если их не лечить, приводят к смерти. Кроме того, большинство мужчин с муковисцидозом являются бесплодными, а у женщин с муковисцидозом снижается фертильность.

Анализ последовательностей 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 CF; в настоящее время база данных CFTR2 содержит информацию только о 322 из этих идентифицированных мутаций, и достаточно данных, чтобы определить 281 мутацию как вызывающие заболевание. Наиболее распространенной мутацией, вызывающей заболевание, является делеция фенилаланина в положении 508 аминокислотной последовательности CFTR, и ее обычно называют мутацией F508del. Данная мутация возникает примерно в 70% случаев муковисцидоза и связана с болезнью тяжелой степени.

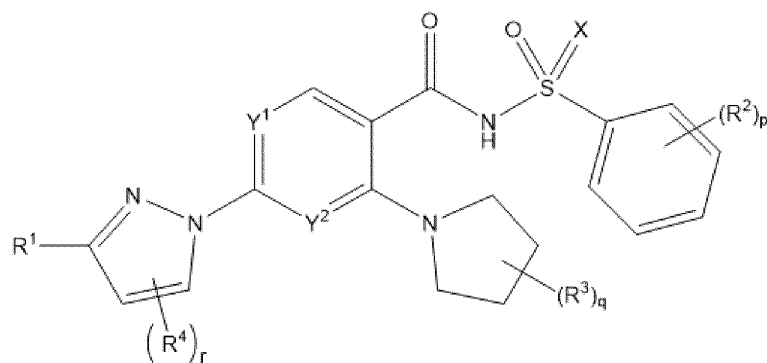
Удаление остатка 508 в CFTR препятствует правильному сворачиванию образующегося белка. Это приводит к неспособности мутантного белка покидать эндоплазматической ретикулум (ЭПР) и перемещаться к плазматической мембране. В результате число каналов CFTR для транспорта анионов, присутствующих в мембране, намного меньше, чем наблюдается в клетках, экспрессирующих CFTR дикого типа, то есть CFTR, не имеющих мутаций. В дополнение к нарушенному транспорту, мутация приводит к дефектным воротным механизмам ионных каналов. Вместе уменьшенное количество каналов в мембране и дефектные воротные механизмы ионных каналов приводят к уменьшению транспорта анионов и жидкости через эпителий. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Каналы, которые являются дефектными из-за мутации F508del, все еще являются функциональными, хотя и менее функциональными, 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 дефектному транспорту, синтезу и/или воротному механизму ионных каналов, могут быть снижены или повышены для изменения секреции анионов и изменения прогрессирования и/или степени тяжести заболевания.

CFTR представляет собой цАМФ/АТФ-опосредованный анионный канал, который экспрессируется в различных типах клеток, включая клетки всасывающего и секреторного эпителия, где 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 электролита по всему организму, включая респираторную и кишечную ткань. CFTR состоит из приблизительно 1480 аминокислот, которые кодируют белок, который состоит из tandemных повторов трансмембранных доменов, каждый из которых содержит шесть трансмембранных спиралей и нуклеотидсвязывающий домен. Два трансмембранных домена связаны между собой большим полярным регуляторным (R)-доменом с множественными сайтами фосфорилирования, которые регулируют активность каналов и клеточный транспорт.

Хлоридный транспорт осуществляется за счет скоординированной активности ENaC (эпителиальный натриевый канал) и CFTR, присутствующих на апикальной мембране и Na^+ - K^+ -АТФазном насосе и Cl^- каналах, экспрессируемых на базолатеральной поверхности клетки. Вторичный активный транспорт хлора с внутренней стороны приводит к накоплению внутриклеточного хлора, который затем может пассивно покинуть клетку через Cl^- каналы, что приводит к векторному транспорту. Расположение $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ котранспортера, Na^+ - K^+ -АТФазы и K^+ каналов базолатеральной мембраны на базолатеральной поверхности и CFTR на внутренней стороне координируют секрецию хлора через CFTR на внутренней стороне. Поскольку вода, вероятно, никогда активно не транспортируется сама, ее поток через эпителий зависит от небольших трансэпителиальных осмотических градиентов, генерируемых объемным потоком натрия и хлора.

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

В данном документе описаны новые соединения, включая соединения формул I-IV, их фармацевтически приемлемые соли или их дейтерированное производное. Например, соединения формулы I могут быть представлены следующим образом:



(I)

или их фармацевтически приемлемые соли, или их дейтерированное производное, где:

один из Y^1 и Y^2 представляет собой N, и другой представляет собой CH;

X выбран из O, NH и N(C₁-C₄ алкильной) группы;

R¹ представляет собой - (CR₂)_k-O-(CR₂)_m(CR)_n(Кольцо A)_{n+1},

где каждое Кольцо A представляет собой C₃-C₁₀ циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₂ алкильной группы, галогенированной C₁-C₂ алкильной группы и галогена, и

где каждый R независимо выбран из H, OH и C₁-C₂ алкильной группы, необязательно замещенной одним или более атомом галогеном;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂ алкильной группы, OH, C₁-C₂ алкоксигруппы, галогена и циано;

каждый R³ независимо выбран из C₁-C₂ алкильной группы, необязательно замещенной одной или более группами OH;

каждый R⁴ независимо выбран из атома галогена;

k равен 0 или 1;

г равен 0 или 1;

m равен 0, 1, 2 или 3;

n равен 0 или 1;

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

q равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

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 CFTR-опосредованного заболевания 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.

Также описаны способы лечения CFTR-опосредованного заболевания муковисцидоза, включающие введение по меньшей мере одного из новых соединений, описанных в данном документе, и/или по меньшей мере одной их фармацевтически приемлемой соли, (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 (соединения II) и N-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид (соединения III), необязательно в составе по меньшей мере одной фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один дополнительный компонент, пациенту, 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 порошковой рентгеновской дифракции ("ПРД") высушенной распылением дисперсии (SDD) 50% соединения 1 в HPMCAS-HG.

На фиг. 3 представлен спектр, демонстрирующий спектр модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии ("МДСК") высушенной распылением дисперсии (SDD) 50% соединения 1 в HPMCAS-HG.

На фиг. 4 представлен иллюстративный перечень генетических мутаций CFTR.

На фиг. 5 представлена диаграмма ПРД натриевой соли соединения 1, полученной так, как описано в примере получения натриевой соли соединения 1.

Определения

В данном контексте термин "алкил" относится к насыщенному, разветвленному или неразветвленному алифатическому углеводороду, содержащему атомы углерода (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,

11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода). Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

Термин "алкокси" в данном контексте относится к алкилу или циклоалкилу, ковалентно связанному с атомом кислорода. Алкокси-группы могут быть замещенными или незамещенными.

В данном контексте "циклоалкил" относится к циклическим, бициклическим, трициклическим или полициклическим неароматическим углеводородным группам, содержащим от 3 до 12 атомов углерода (например, 3-10 атомов углерода).

"Циклоалкильные" группы включают моноциклические, бициклические, трициклические, мостиковые, конденсированные и спиро-кольца, включая моноспиро- и диспиро-кольца. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп представляют собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, адамантил, норборнил и диспиро[2.0.2.1]гептан. Циклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

"Замещенный" с предшествующим термином "необязательно" или без него означает, что по меньшей мере один атом водорода в "замещенной" группе заменен на заместитель. Если не указано иное, то "необязательно замещенная" группа может содержать пригодный заместитель в каждом замещаемом положении этой группы, и если в любой данной структуре может быть замещено более одного положения более чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, то этот заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении.

В данном контексте "дейтерированное производное (производные)" 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 "корректор CFTR" относится к соединению, которое способствует процессингу и направленной миграции CFTR для увеличения количества CFTR на поверхности клетки. Соединения формул (I), (II), (III), (IV) и (V) и соединение II, а также их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, являются корректорами CFTR.

В данном контексте термин "усилитель CFTR" относится к соединению, которое увеличивает активность каналов белка CFTR, расположенного на клеточной поверхности, что приводит к усилению переноса ионов. Соединение III, описанное в данном документе, является усилителем 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. 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 "аморфный" относится к твердому материалу, не имеющему дальнего порядка расположения его молекул. Аморфные твердые вещества обычно представляют собой переохлажденные жидкости, в которых молекулы расположены случайным образом, так что отсутствует выраженная упорядоченность, например молекулярная упаковка, и дальний порядок. Аморфные твердые вещества обычно являются изотропными, т.е. имеют одинаковые свойства во всех направлениях и не имеют определенной температуры плавления. Например, аморфный материал представляет собой твердый материал, не имеющий острого характерного кристаллического пика(ов) на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) (т.е. не является кристаллическим, по результатам ПРД). Напротив, на его диаграмме ПРД присутствует один или несколько широких пиков (например, гало). Широкие пики характерны для аморфного твердого вещества. См., например, US 2004/0006237, где представлено сравнение ПРД аморфного материала и кристаллического материала.

В данном контексте термин "по существу аморфный" относится к твердому материалу, имеющему незначительный дальний порядок или не имеющему дальнего порядка расположения его молекул. Например, по существу аморфные материалы имеют менее 15% кристалличности (например, менее 10% кристалличности или менее 5% кристалличности). Также следует отметить, что термин "по существу аморфный" включает ключевое слово "аморфный", которое относится к материалам, не имеющим кристалличности (0%).

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", 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.

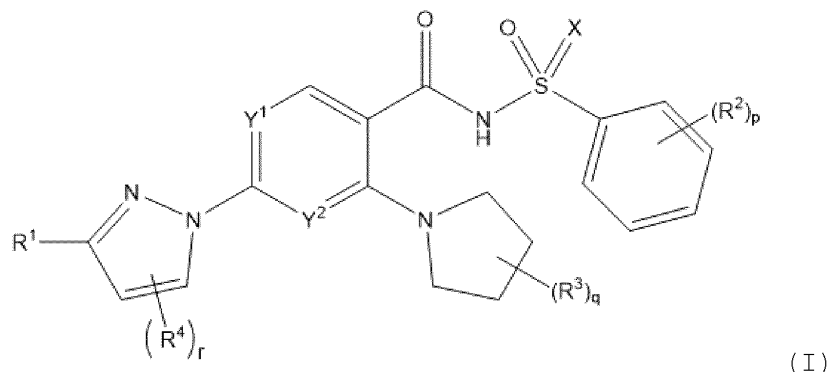
Термины "около" и "приблизительно", используемые в отношении доз, количеств или массовых процентов ингредиентов композиции или лекарственной формы, включают значение конкретной дозы, количества или массового процента, или диапазон дозы, количества или массового процента, который, с точки зрения специалиста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

Каждое из соединений формул (I), (II), (III), (IV) и (V) и соединений II, III, IV 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, выбранное из соединений формул (I), (II), (III), (IV) и (V), и их фармацевтически приемлемых солей, а также их дейтерированных производных, вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формул (I), (II), (III), (IV) и (V), и их фармацевтически приемлемых солей, а также их дейтерированных производных, вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации дейтерированное производное соединения II, III и/или IV или его фармацевтически приемлемую соль используют в любом из указанных вариантов реализации.

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 (I) и их фармацевтически приемлемых солей" включает 10 мг соединения формулы (I) и концентрацию фармацевтически приемлемой соли соединений формулы (I), эквивалентную 10 мг соединений формулы (I).

Как указано выше, в данном документе описаны соединения формулы (I):



их фармацевтически приемлемые соли, или их дейтерированное производное, где один из Y^1 и Y^2 представляет собой N и другой представляет собой CH;

X выбран из O, NH и N(C₁-C₄ алкильной) группы;

R¹ представляет собой - (CR₂)_k-O-(CR₂)_m(CR)_n(Кольцо A)_{n+1},

где каждое Кольцо A представляет собой C₃-C₁₀ циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₂ алкильной группы, галогенированной C₁-C₂ алкильной группы и галогена, и

где каждый R независимо выбран из H, OH и C₁-C₂ алкильной группы, необязательно замещенной одним или более атомом галогеном;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂ алкильной группы, OH, C₁-C₂ алкоксигруппы, галогена и циано;

каждый R³ независимо выбран из C₁-C₂ алкильной группы, необязательно замещенной одной или более группами OH;

каждый R⁴ независимо выбран из атома галогена;

k равен 0 или 1;

г равен 0 или 1;

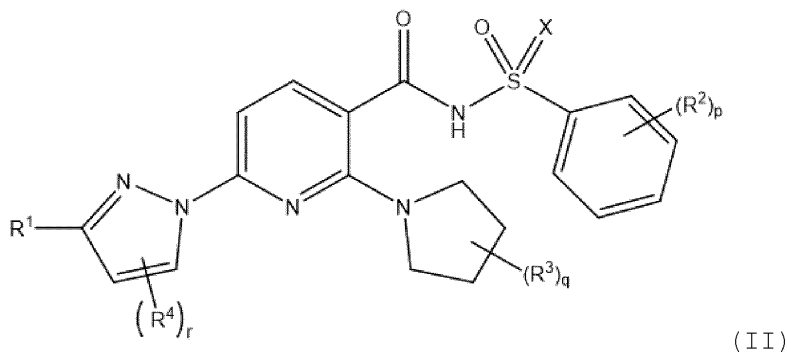
m равен 0, 1, 2 или 3;

n равен 0 или 1;

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

q равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

В данном документе описаны также соединения формулы (II):



их фармацевтически приемлемые соли, или их дейтерированное производное, где

X выбран из O, NH и N(C₁-C₄ алкильных) групп;

R¹ представляет собой - (CR₂)_k-O-(CR₂)_m(CR)_n(Кольцо A)_{n+1},

где каждое Кольцо A представляет собой C₃-C₁₀ циклоалкильную группу, необязательно замещен-

ную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, галогенированной C_1 - C_2 алкильной группы и галогена, и

где каждый R независимо выбран из H, OH и C_1 - C_2 алкильной группы, необязательно замещенной одним или более атомами галогена;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, OH, C_1 - C_2 алкоксигрупп, галогена и циано;

каждый R^3 независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, необязательно замещенной одной или более группами OH;

каждый R^4 независимо выбран из атома галогена;

k равен 0 или 1;

г равен 0 или 1;

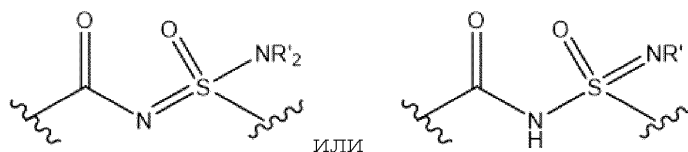
m равен 0, 1, 2 или 3;

n равен 0 или 1;

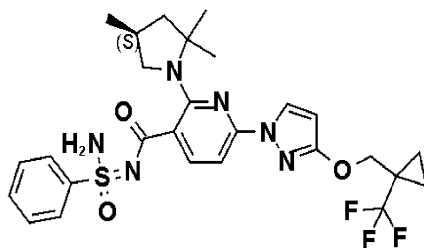
p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

q равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

В объем формул (I) и (II) входят соединения, содержащие группу

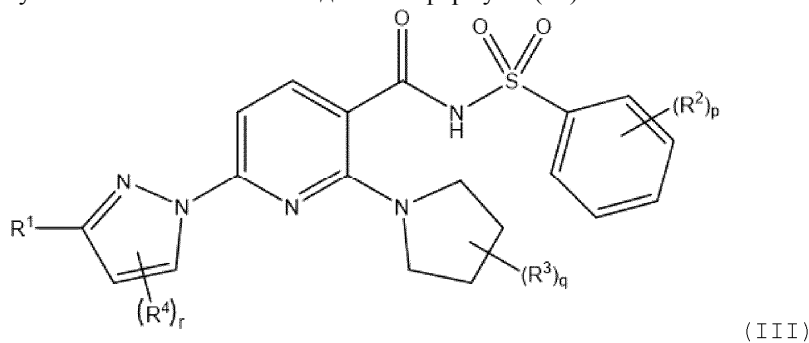


(где R' представляет собой H или C_1 - C_4 алкил), т.е. в которых X выбран из NH и N(C_1 - C_4 алкильных) групп. Неограничивающие примеры таких соединений включают соединения, имеющие следующую структуру:



и их фармацевтически приемлемые соли, либо в виде изомерной смеси, либо в виде энантиомерно обогащенных изомеров (например, э.и. >90%, э.и. >95% или э.и. >98%).

В данном документе описаны также соединения формулы (III)



и их фармацевтически приемлемые соли или их дейтерированное производное, где

R^1 выбран из групп - $(CR_2)_k$ -O- $(CR_2)_m$ (CR) $_n$ (Кольцо A) $_{n+1}$,

где каждое Кольцо A независимо выбрано из C_3 - C_{10} циклоалкильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, галогенированной C_1 - C_2 алкильной группы и атомов галогена, и

где каждый R независимо выбран из H, OH и C_1 - C_2 алкильной группы, необязательно замещенной одним или более атомами галогена;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, OH, C_1 - C_2 алкоксигрупп, галогена и циано;

каждый R^3 независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, необязательно замещенной одной или более группами OH;

каждый R^4 независимо выбран из атомов галогена;

k равен 0 или 1;

г равен 0 или 1;

m равен 0, 1, 2 или 3;

n равен 0 или 1;

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

q равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

В некоторых вариантах реализации, в соединениях формулы (I), (II), (III) и их фармацевтически приемлемых солях, если R^2 представляет собой циано, то R^2 находится в мета- или пара-положении относительно атома серы.

В некоторых вариантах реализации в соединениях формулы (I), (II), (III) и их фармацевтически приемлемых солях или их дейтерированных производных

каждое Кольцо А представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, галогенированной C_1 - C_2 алкильной группы и атомов галогена, и

каждый R независимо выбран из H и OH;

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, OH, C_1 - C_2 алкоксигруппы и галогена;

R^4 представляет собой F;

k равен 0;

r равен 0, 1 или 2;

q равен 0, 1, 2, 3 или 4;

г равен 0 или 1; и

причем m и n не равны 0 одновременно.

В некоторых вариантах реализации, в соединениях формулы (I), (II), (III) и их фармацевтически приемлемых солях или их дейтерированных производных

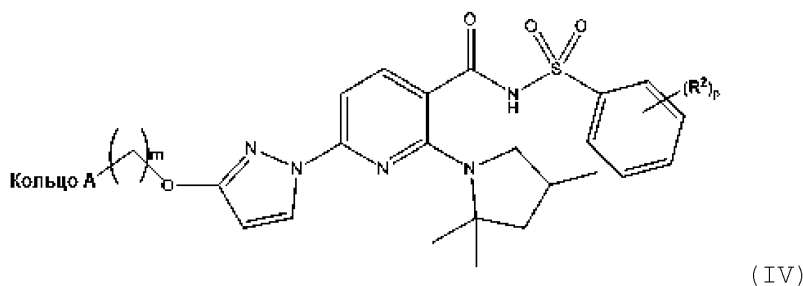
R^1 представляет собой $-O-(CR_2)_m$ -Кольцо А,

где Кольцо А представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, галогенированной C_1 - C_2 алкильной группы и атомов галогена, и

m равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации, в соединениях формулы (I), (II), (III) и их фармацевтически приемлемых солях и их дейтерированных производных каждый R^3 представляет собой метильную группу, и q равен 3 или 4.

В данном документе описаны также соединения формулы (IV)



их фармацевтически приемлемые соли и их дейтерированные производные, где

Кольцо А представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, галогенированной C_1 - C_2 алкильной группы и атомов галогена; и

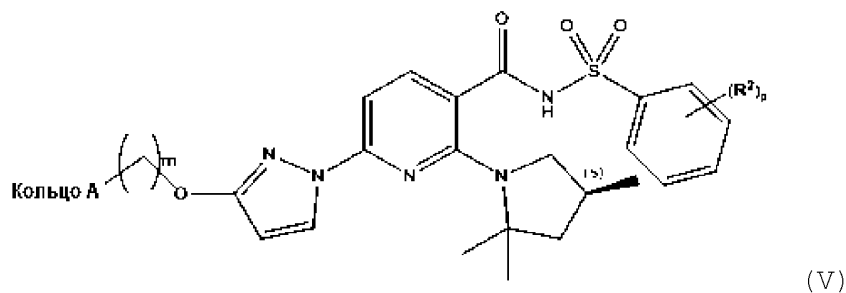
каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, OH, F, Cl и C_1 - C_2 алкоксигруппы;

m равен 1 или 2; и

r равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации r равен 0 или 1. В некоторых вариантах реализации r равен 0.

В данном документе описаны также соединения формулы V



их фармацевтически приемлемые соли и их дейтерированные производные, где

Кольцо А представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, галогени-

рованной C_1 - C_2 алкильной группы и атомов галогена; и

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, OH, F, Cl и C_1 - C_2 алкоксигруппы;

m равен 1 или 2; и

p равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации в соединениях формулы (I), (II), (III), (IV), (V), их фармацевтически приемлемых солях и их дейтерированных производных каждый R^2 независимо выбран из CH_3 , OH, F и $OSCH_3$. В некоторых вариантах реализации p равен 0 или 1. В некоторых вариантах реализации p равен 0.

В некоторых вариантах реализации в соединениях формулы (I), (II), (III), (IV), (V), их фармацевтически приемлемых солях и их дейтерированных производных Кольцо А представляет собой циклопропильную группу, замещенную галогенированной C_1 алкильной группой или галогенированной C_2 алкильной группой. В некоторых вариантах реализации Кольцо А представляет собой циклопропильную группу, замещенную группой CF_3 .

В некоторых вариантах реализации в соединениях формулы (I), (II), (III), (IV), (V), их фармацевтически приемлемых солях и их дейтерированных производных m равен 1, Кольцо А представляет собой циклопропильную группу, замещенную группой CF_3 , p равен 0 или 1, и R^2 , при его наличии, представляет собой метильную группу, гидроксигруппу или метоксигруппу. В некоторых вариантах реализации m равен 2, Кольцо А представляет собой циклопропильную группу, замещенную группой CF_3 , и p равен 0.

В некоторых вариантах реализации в соединениях формулы (I), (II), (III), (IV), (V), их фармацевтически приемлемых солях и их дейтерированных производных m равен 2, Кольцо А представляет собой C_3 циклоалкильную группу, замещенную группой CF_3 , p равен 0 или 1, и R^2 , при его наличии, представляет собой метильную группу, гидроксигруппу или метоксигруппу. В некоторых вариантах реализации m равен 2, Кольцо А представляет собой циклопропильную группу, замещенную группой CF_3 , и p равен 0.

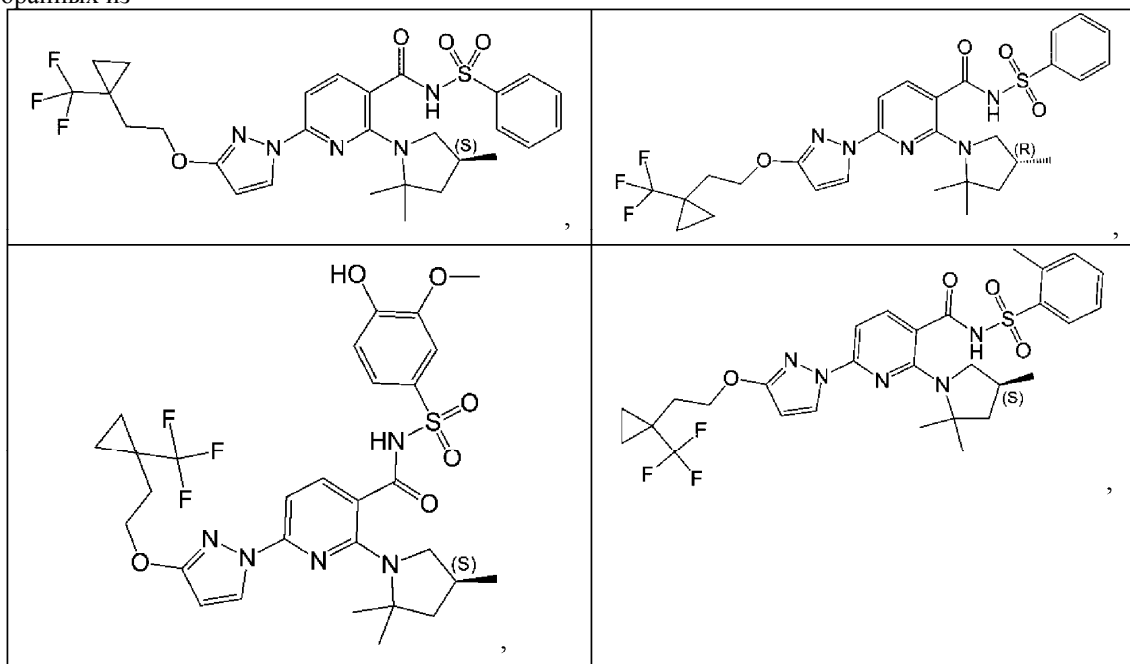
В некоторых вариантах реализации m равен 2, Кольцо А представляет собой циклопропильную группу, замещенную группой CF_3 , и p равен 0.

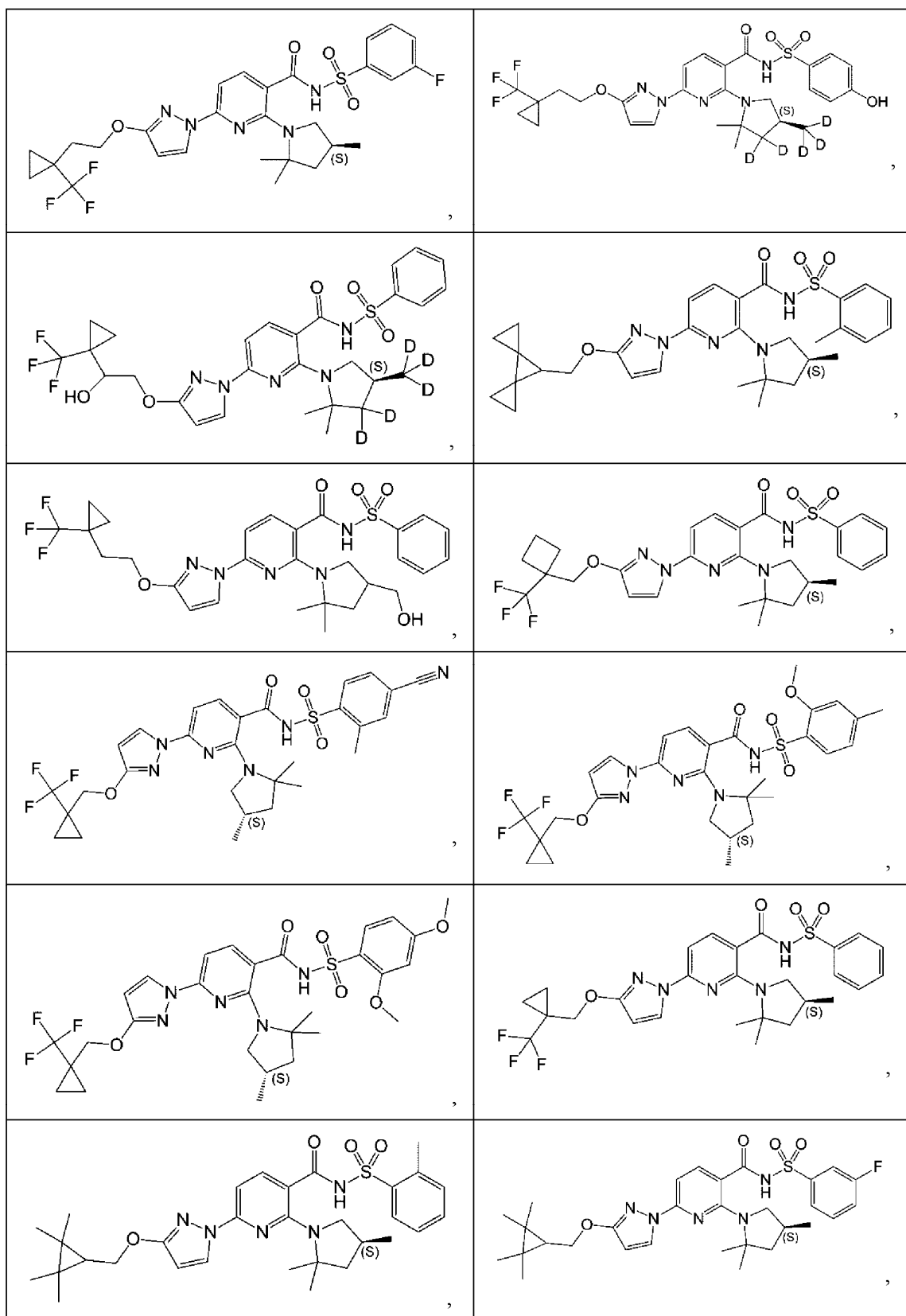
В некоторых вариантах реализации в соединениях формулы (I), (II), (III), (IV), (V), их фармацевтически приемлемых солях и их дейтерированных производных Кольцо А выбрано из C_5 бициклоалкильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, галогенированной C_1 - C_2 алкильной группы и атомов галогена.

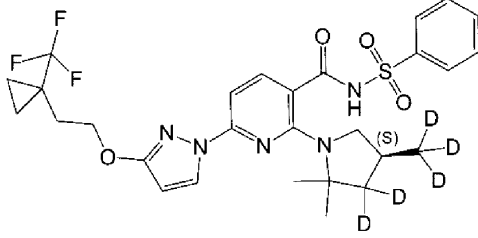
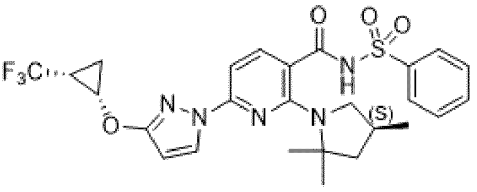
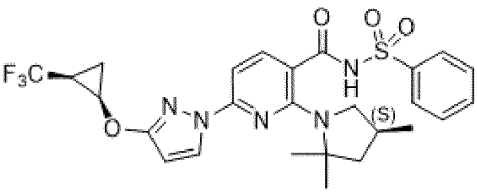
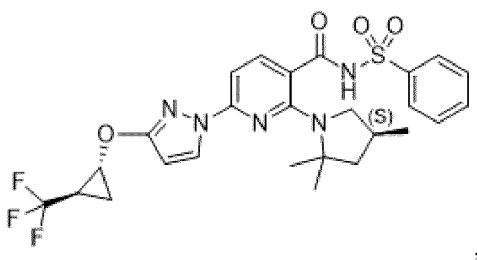
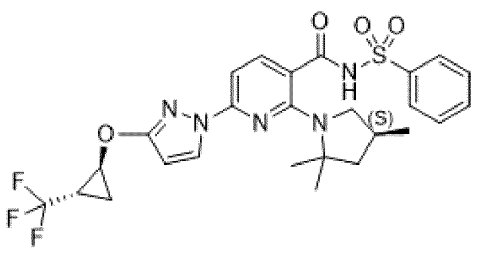
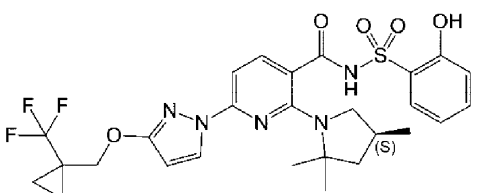
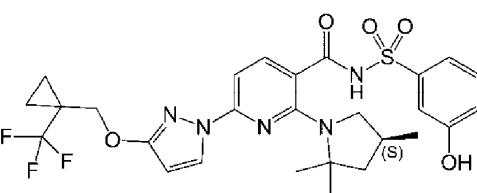
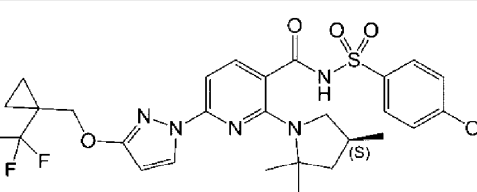
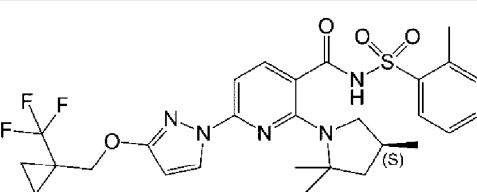
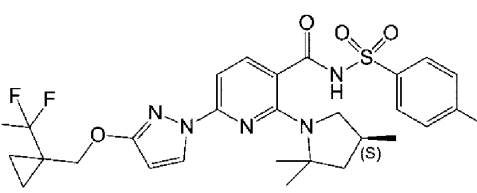
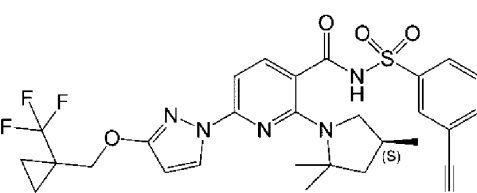
В некоторых вариантах реализации в соединениях формулы (I), (II), (III), (IV), (V), их фармацевтически приемлемых солях и их дейтерированных производных Кольцо А выбрано из C_7 бициклоалкильной группы и C_7 трициклоалкильной группы, каждая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, галогенированной C_1 - C_2 алкильной группы и атомов галогена.

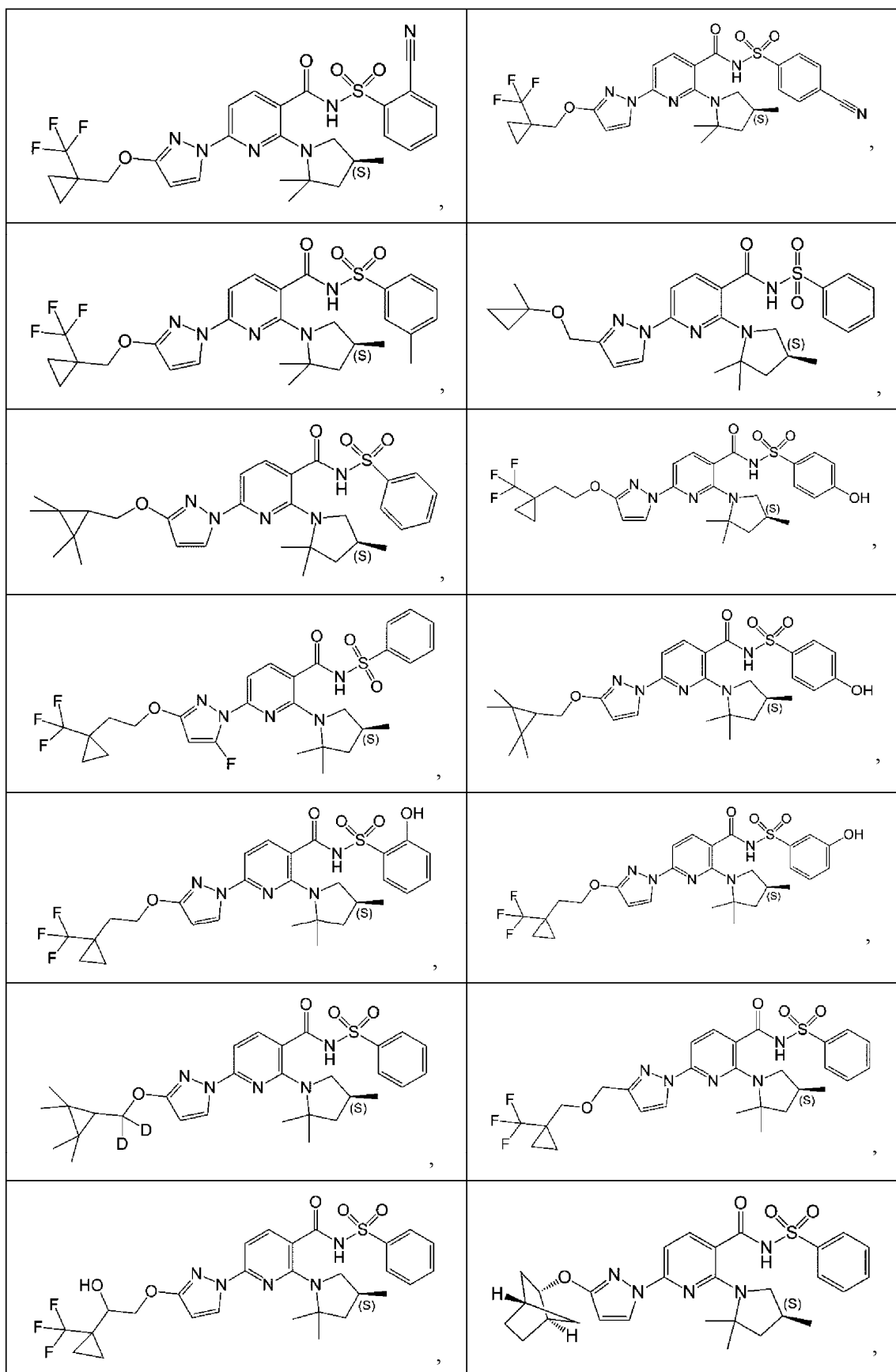
В некоторых вариантах реализации Кольцо А представляет собой незамещенную C_7 трициклоалкильную группу.

В данном документе также описаны соединения, имеющие формулу, выбранную из любых формул, выбранных из

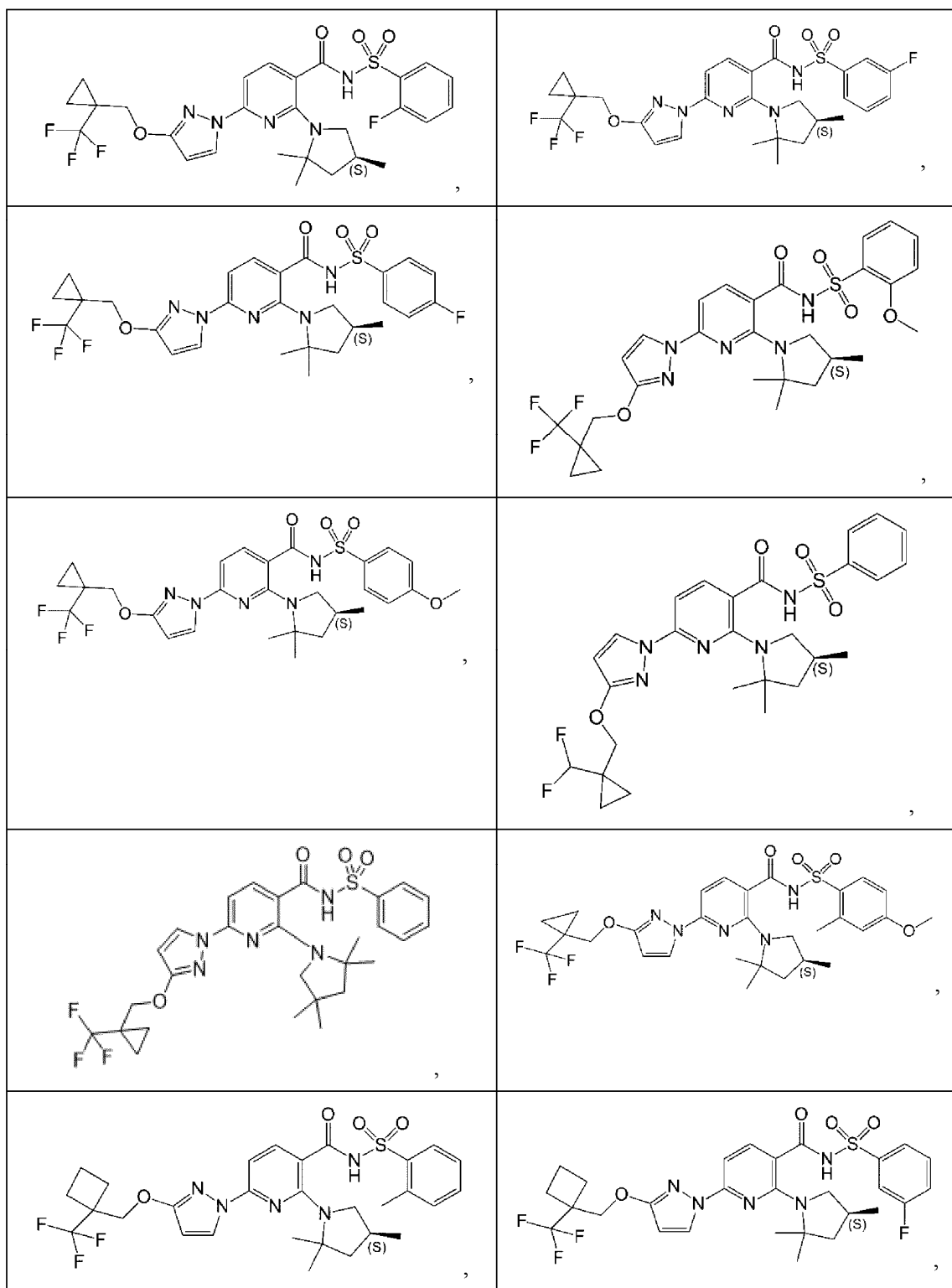


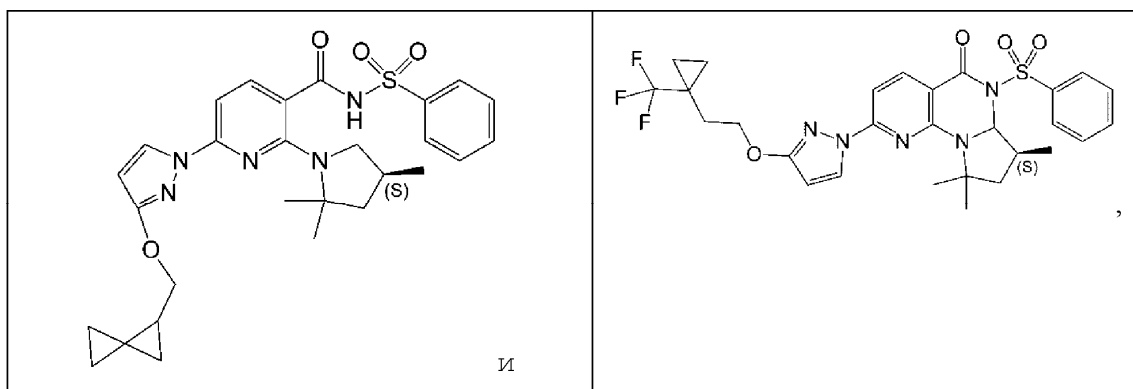




диастереомер 1	диастереомер 2





их фармацевтически приемлемые соли и их дейтерированные производные.

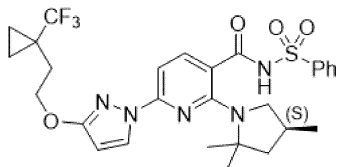
В данном документе описаны также соединения 1-5, 8, 10-16, 18-30, 32, 33, 35-37, 39-60, 63 и 64, их фармацевтически приемлемые соли и их дейтерированные производные.

В данном документе также описаны соединения 9, 31, 34, 38, 61, 62 и 65, их фармацевтически приемлемые соли и их дейтерированные производные.

В данном документе также описаны соединения 6, 7 и 17, их фармацевтически приемлемые соли и их дейтерированные производные.

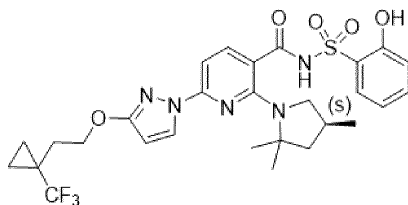
В данном документе также описаны дейтерированные производные любого из соединений 1-5, 8, 10-16, 18-65, их фармацевтически приемлемые соли и их дейтерированные производные.

В данном документе описано также соединение, имеющее следующую формулу:



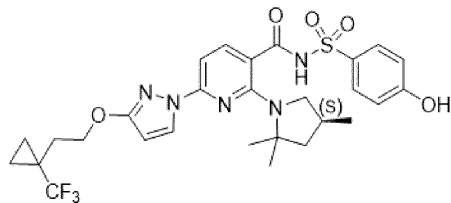
его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное.

В данном документе описано также соединение, имеющее следующую формулу:



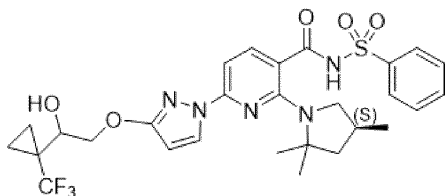
его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное.

В данном документе описано также соединение, имеющее следующую формулу:



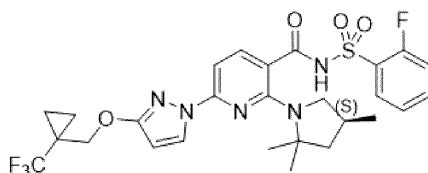
его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное.

В данном документе описано также соединение, имеющее следующую формулу:

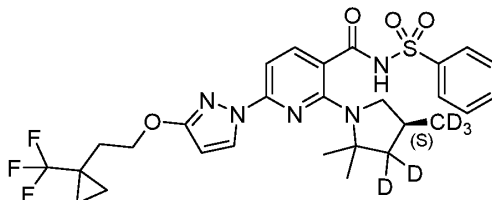


его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное.

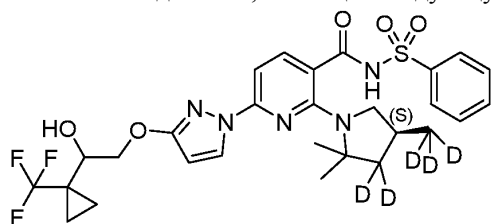
В данном документе описано также соединение, имеющее следующую формулу:



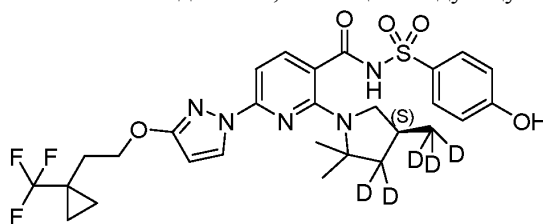
его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное.
В данном документе описано также соединение, имеющее следующую формулу:



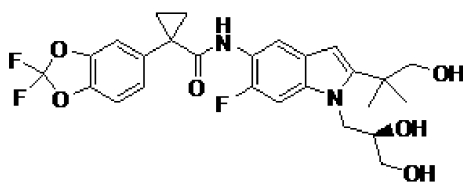
и его фармацевтически приемлемые соли.
В данном документе описано также соединение, имеющее следующую формулу:



и его фармацевтически приемлемые соли.
В данном документе описано также соединение, имеющее следующую формулу:

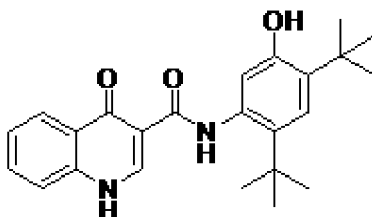


и его фармацевтически приемлемые соли.
В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно новое соединение (и/или по меньшей мере одну его фармацевтически приемлемую соль, и/или по меньшей мере одно дейтерированное производное такого соединения или соли) можно вводить в комбинации по меньшей мере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



его фармацевтически приемлемой соли или их дейтерированного производного;
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;
и

соединения III



его фармацевтически приемлемой соли или их дейтерированного производного;
химическое название соединения III: N-(5-гидрокси-2,4-ди-трет-бутилфенил)-4-оксо-1H-хинолин-3-

карбоксамид.

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	Изетионат	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	Мукат	Калий
Эдетат	Напзилат	Натрий
Эдизилат	Нитрат	Цинк
Эстолат	Памоат (эмбонат)	
Эзилат	Пантотенат	
Фумарат	Фосфат/дифосфат	
Глюцептат	Полигалактуронат	
Глюконат	Салицилат	
Глутамат	Стеарат	
Гликоллиларасанилат	Субацетат	
Гексилрезорцинат	Сукцинат	
Гидрабамин	Сульфат	
Гидробромид	Таннат	
Гидрохлорид	Тартрат	
Гидроксинафтоат	Теоклат	
	Триэтиодид	

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, толуолсульфонатные, ундеканатные и валератные соли. Фармацевтически приемлемые соли, получен-

ные из пригодных оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}алкил)_4$. 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 с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения II, его фармацевтически приемлемых солей и их дейтерированных производных. 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 и его фармацевтически приемлемых солей. 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, или его фармацевтически приемлемой солью, или его дейтерированным производным и по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения III, его фармацевтически приемлемых солей и их дейтерированных производных.

Любое из новых соединений, описанных в данном документе, таких как, например, соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (V) и их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных таких соединений и солей, может находиться в одной фармацевтической композиции или в разных фармацевтических композициях в комбинации с другим дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом(ми) (например, соединением II или III, или его фармацевтически приемлемой солью, или с дейтерированным производным такого соединения или соли). 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 его 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 III и его 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 его фармацевтически приемлемых солей, по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения III и его фармацевтически приемлемых солей, 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; то есть 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 издание, 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(ми) 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 натрия, 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 суппозиторий), 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.

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

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, соединения III и их фармацевтически приемлемых солей.

Любые пригодные фармацевтические композиции, известные в данной области техники, можно использовать для новых соединений, описанных в данном документе, соединения II, соединения III и их фармацевтически приемлемых солей. Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции соединения I и его фармацевтически приемлемых солей описаны в разделе "Примеры". Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции соединения II и его фармацевтически приемлемых солей представлены в публикациях WO 2011/119984 и WO 2014/015841, включенных в данный документ посредством ссылки. Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции соединения III и его фармацевтически приемлемых солей 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. Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции соединения IV и его фармацевтически приемлемых солей представлены в публикациях WO 2010/037066, WO 2011/127241, WO 2013/112804 и WO 2014/071122, 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 соединение II и соединение III, описаны в публикации РСТ № WO 2015/160787, включенной в данный документ посредством ссылки. Иллюстративный вариант реализации представлен в следующей таблице.

Таблица 2. Иллюстративная таблетка, содержащая
100 мг соединения II и 150 мг соединения III

	Ингредиент	Количество на одну таблетку (мг)
1. Внутригранулярный	2. Соединение II SDD (дисперсия, высушенная распылением) 3. (80% мас. Соединения II, 20; мас. HPMC)	4. 125
5.	6. Соединение III SDD 7. (80% мас. соединения III, 19,5% мас. HPMCAS- HG; 0,5% мас. Лаурилсульфата натрия)	8. 187,5
9.	10. Микрокристаллическая целлюлоза	11. 131,4
12.	13. Кроскармеллоза натрия	14. 29,6
15.	16. Всего	17. 473,5
18. Внегранулярный	19. Микрокристаллическая целлюлоза	20. 112,5
21.	22. Стеарат магния	23. 5,9
24.	25. Всего	26. 118,4
27. Всего в таблетке без покрытия	28.	29. 591,9
30. Пленочное покрытие	31. Опадрай	32. 17,7
33. Всего в таблетке с покрытием	34.	35. 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 следующей таблице.

Таблица 3. Ингредиенты для иллюстративной таблетки соединения III

Состав таблетки	Процентное содержание % мас./мас.	Доза (мг)	Партия (г)
36. 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 минитаблетки (диаметром ~2 мм, толщиной ~2 мм, масса каждой минитаблетки около 6,9 мг) составляли так, чтобы содержание соединения III на 26 минитаблеток составляло приблизительно 50 мг и содержание соединения III на 39 минитаблеток составляло приблизительно 75 мг, и для этого использовали количества ингредиентов, указанные ниже в табл. 4.

Таблица 4. Ингредиенты для минитаблеток с активностью 50 мг и 75 мг

Состав таблетки	Процентное содержание % мас./мас.	Доза (мг) активность 50 мг	Доза (мг) активность 75 мг	Партия (г)
37. 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 осуществления фармацевтические композиции представляют собой таблетки. В некоторых вариантах осуществления таблетки пригодны для перорального применения.

Данные комбинации полезны для лечения муковисцидоза.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества по меньшей мере одной фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как человек, причем указанный пациент имеет муковисцидоз и выбран из пациентов с генотипами F508del/минимальная функция (MF), пациентов с генотипами F508del/F508del, пациентов с генотипами F508del/воротный механизм и пациентов с генотипами F508del/остаточная функция (RF).

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую CF-вызывающую мутацию, и ожидается, что она будет и/или отвечает на любые комбинации (i) новых соединений, раскрытых в данном документе, таких как соединение I и (ii) соединение II и/или соединение III, генотипов на основании *in vitro* и/или клинических данных.

Пациенты с генотипом F508del/минимальная функция определяются как пациенты с гетерозиготным F508del-CFTR со вторым аллелем CFTR, содержащим мутацию, которая, как прогнозируют, приведет к белку 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 использованием 3 основных источников: биологического правдоподобия ответа мутации (то есть, класса мутации) сведений, подтверждающих клиническую тяжесть на популяционной основе (по регистру пациентов CFTR2; доступ был получен 15 февраля 2016 г.) среднее содержание хлорида натрия в потовой жидкости >86 ммоль/л, и распространенность недостаточности поджелудочной железы (PI)>50% тестирования *in vitro* мутации, приводящие к исходному хлоридному транспорту <10% CFTR дикого типа, считались минимальной функцией мутации, приводящие к хлоридному транспорту <10% CFTR дикого типа после добавления соединения II и/или соединения III, считались не отвечающими.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как человек, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR G551D. В некоторых вариантах осуществления пациент является гомозиготным по генетической мутации G551D. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетеромозиготным по генетической мутации G551D. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по генетической мутации G551D, имеет мутацию G551D на одном аллеле и любую другую мутацию, вызывающую CF, на другом аллеле. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по генетической мутации G551D на одном аллеле, а другая генетическая мутация, вызывающая CF, на другом аллеле 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 пациент является гетерозиготным по генетической мутации G551D, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой F508del. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по генетической мутации G551D, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой R117H.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR F508del. В некоторых вариантах осуществления пациент является гомозиготным по генетической мутации F508del. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по генетической мутации F508del, причем пациент имеет генетическую мутацию F508del по одному аллелю и любую генетическую мутацию, вызывающую CF, по другому аллелю. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, вызывающую CF, 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 пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой G551D. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой R117H.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, 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, 621+3A->G, 1949del184, 3141del19, 3195del16, 3199del16, 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 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 пациент имеет по меньшей мере одну комбинированную мутацию, выбранную из

1949del184, 3141del19, 3195del16, 3199del16, 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 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 в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V и G1069R. В некоторых вариантах осуществления данное раскрытие обеспечивает способ лечения CFTR, включающий введение соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (V) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, имеющему мутацию CFTR человека, выбранную из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R и S1251N. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из E193K, F1052V и G1069R. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает увеличение хлоридного транспорта по сравнению с исходным хлоридным транспортом у пациента.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N и D1152H. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает увеличение хлоридного транспорта выше исходного уровня хлоридного транспорта у пациента.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную 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 в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую 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 в данном документе раскрыт способ муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из 2789+5G->A и 3272-26A->G.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, 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, и мутацию CFTR человека, выбранную из F508del, R117H и G551D.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V и G1069R, и мутацию CFTR человека, выбранную из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R и S1251N, и мутацию CFTR человека, выбранную из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из E193K, F1052V и G1069R, и мутацию CFTR человека, выбранную из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает увеличение хлоридного транспорта по сравнению с исходным хлоридным транспортом у пациента.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N и D1152H, и мутацию CFTR человека, выбранную из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает увеличение хлоридного транспорта, которое превышает исходный хлоридный транспорт у пациента.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную

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,

и мутацию CFTR человека, выбранную из F508del, R117H, и G551D. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, та-

кому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из 1717-1G→A, 1811+1.6kbA→G, 2789+5G→A, 3272-26A→G и 3849+10kbC→T, и мутацию CFTR человека, выбранную из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из 2789+5G→A и 3272-26A→G, и мутацию CFTR человека, выбранную из F508del, R117H.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, 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,

и мутацию CFTR человека, выбранную из F508del, R117H и G551D.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V и G1069R. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R и S1251N. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из E193K, F1052V и G1069R. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает увеличение хлоридного транспорта по сравнению с исходным хлоридным транспортом у пациента.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N и D1152H. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает увеличение хлоридного транспорта, которое превышает исходный хлоридный транспорт у пациента.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную 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 в данном документе раскрыт способ лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую 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 в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из 2789+5G->A и 3272-26A->G.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, 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,

и мутацию CFTR человека, выбранную из F508del, R117H и G551D, и одну или более мутаций CFTR человека, выбранных из F508del, R117H и G551D.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V и G1069R, и одну или более мутаций CFTR человека, выбранных из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R и S1251N, и одну или более мутаций CFTR человека, выбранных из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из E193K, F1052V и G1069R, и одну или более мутаций CFTR человека, выбранных из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает увеличение хлоридного транспорта по сравнению с исходным хлоридным транспортом у пациента.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N и D1152H, и одну или более мутаций CFTR человека, выбранных из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает увеличение хлоридного транспорта, которое превышает исходный хлоридный транспорт у пациента.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную 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,

и одну или более мутаций CFTR человека, выбранных из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G и 3849+10kbC->T, и одну или более мутаций CFTR человека, выбранных из F508del, R117H и G551D. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из 2789+5G->A и 3272-26A->G, и одну или более мутаций CFTR человека, выбранных из F508del, R117H и G551D.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным, имеет одну мутацию, вызывающую CF, на одном аллеле и другую мутацию, вызывающую CF, на другом аллеле. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, вызывающую CF, включая, но не ограничиваясь этим, F508del на одном аллеле CFTR и мутацию CFTR на втором аллеле CFTR, которая связана с минимальной функцией CFTR, остаточной функцией CFTR или дефектом в активности воротного механизма ионного канала CFTR.

В некоторых вариантах осуществления мутацию, вызывающую CF, выбирают из табл. 5A. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным, имеет одну мутацию, вызывающую CF, на одном аллеле CFTR, выбранную из мутаций, перечисленных в таблице на фиг. 4, и другую мутацию, вызывающую CF, на другом аллеле CFTR выбирают из мутаций CFTR, перечисленных в табл. 5A.

Таблица 5А

Мутации CFTR

Q39X
W57X
E60X
R75X
E92X
Q98X
Y122X
L218X
Q220X
C276X
Q290X
G330X
W401X
Q414X
S434X
S466X
S489X
Q493X
W496X
Q525X
G542X
Q552X
R553X
E585X
G673X
R709X
K710X
L732X
R764X

R785X

R792X

E822X

W846X

R851X

Q890X

S912X

W1089X

Y1092X

E1104X

R1158X

R1162X

S1196X

W1204X

S1255X

W1282X

Q1313X

621+1G→T

711+1G→T

711+5G→A

712-1G→T

405+1G→A

405+3A→C

406-1G→A

621+1G→T

1248+1G→A

1341+1G→A

1717-1G→A

1811+1.6kbA→G

1811+1G→C

1812-1G→A

1898+1G→A

2622+1G→A

3120+1G→A

3120G→A

3850-1G→A

4005+1G→A

4374+1G→T

663delT

2183AA→G

CFTRdel2,3

3659delC

394delTT

2184insA

3905insT

2184delA

1078delT

1154insTC

2183delAA→G

2143delT

1677delTA

3876delA

2307insA

4382delA

4016insT

2347delG

3007delG

574delA

2711delT
3791delC
CFTRdele22-23
457TAT→G
2043delG
2869insG
3600+2insT
3737delA
4040delA
541delC

A46D
T338I
R347P
L927P
G85E
S341P
L467P
I507del
V520F
A559T
R560T
R560S
A561E
Y569D
L1065P
R1066C
R1066M
L1077P
H1085R
R117H
G178R
S549N
S549R
G551D

M1101K

N1303K

2789+5G→A

3849+10kbC→T

3272-26A→G

711+3A→G

E56K

P67L

R74W

D110E

D110H

R117C

L206W

R347H

R352Q

A455E

D579G

E831X

S945L

S977F

F1052V

R1070W

F1074L

D1152H

D1270N

G551S

G1244E

S1251N

S1255P

G1349D

Таблица 5В. Мутации CFTR

Критерии	Мутация				
Мутации усечением % PI >50% и/или SwCl ⁻ >86 ммоль/л неполноразмерный белок	S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
	G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X
	Q39X	G330X	Q552X	W846X	R1162X
	W57X	W401X	R553X	Y849X	S1196X
	E60X	Q414X	E585X	R851X	W1204X
	R75X	S434X	G673X	Q890X	L1254X
	E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X
	Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
	Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X
	E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X
Сплайсинговые мутации % PI >50% и/или SwCl ⁻ >86 ммоль/л отсутствие мРНК или незрелая мРНК	L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X
	Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X
	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+1 G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2 insT
	405+3A→C	1249- 1G→A	1811+1.6kbA →G	(G970R)	3850- 1G→A
	406-1G→A	1341+1 G→A	1812-1G→A	3120G→A	4005+1 G→A
	621+1G→T	1525- 2A→G	1898+1G→A	3120+1G→ A	4374+1 G→T
	711+1G→T	1525- 1G→A	1898+1G→C	3121- 2A→G	
Небольшие (≤3 нуклеотида)	182delT	1119de 1A	1782delA	2732insA	3876de 1A

инсерционные/делеционные (ins/del) мутации со сдвигом рамки считывания	306insA	1138insG	1824delA	2869insG	3878delG
% PI >50% и/или SwCl ⁻ >86 ммоль/л искаженный и/или усеченный белок	365-	1154insTC	2043delG	2896insA	3905insT
	366insT	1161delTC	2143delT	2942insT	4016insT
	394delTT	1213delT	2183AA→G ^a	2957delT	4021dupT
	442delA	1259insSA	2184delA	3007delG	4040delA
	444delA	1288insSTA	2184insA	3028delA	4279insSA
	457TAT→G	1471delA	2307insA	3171delC	4326delTC
	541delC	1497delGG	2347delG	3659delC	
	574delA	1548delG	2585delT	3737delA	
	663delT	1609delCA	2594delGT	3791delC	
	935delA	1677delTA	2711delT	3821delT	
Большие (>3 нуклеотида) инсерционные/делеционные (ins/del) мутации со сдвигом рамки считывания	CFTRdele2,3	1461ins4	2991del32		
% PI >50% и/или SwCl ⁻ >86 ммоль/л искаженный и/или усеченный белок	CFTRdele22,23	1924del7	3667ins4		
	124del123bp	2055del19→A	4010del14		
		2105-			
	852del122	2117del113insAGA	4209TGTT→AA		
		AA			
	991del15	2721del111			

Мутации класса II, III, IV, не отвечающие на соединение III отдельно или в комбинации с соединением II или соединением IV	A46D ^b	V520F	Y569D ^b	N1303K
% PI >50%	G85E	A559T ^b	L1065P	
и/или SwCl >86 ммоль/л	R347P	R560T	R1066C	
и не отвечающие in vitro на соединение III отдельно или в комбинации с соединением II или соединением IV	L467P ^b	R560S	L1077P ^b	
	I507del	A561E	M1101K	

Примечания:

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

SwCl: среднее содержание хлорида натрия в потовой жидкости F508del-CFTR гетерозиготных пациентов в регистре пациентов CFTR2

^a Также известная как 2183delAA→G

^b Неопубликованные данные

В табл. 5B выше включены некоторые иллюстративные мутации с минимальной функцией CFTR, которые обнаруживаются с помощью утвержденного FDA (Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США) генотипирования, но не включают исчерпывающий список.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента с генотипами F508del/MF (F/MF) (гетерозиготным по F508del и мутацией MF, которая, как ожидается, не будет отвечать на модуляторы CFTR, такие как соединение III); с генотипом F508del/F508del (F/F) (гомозиготный по F508del); и/или с генотипами F508del/воротный механизм (F/G) (гетерозиготными по F508del и мутацией воротного механизма, о которых известно, что они отвечают на модулятор CFTR (например, отвечают на соединение III)). В некоторых вариантах осуществления пациент с генотипами F508del/M.F (F/MF) имеет мутацию MF, которая, как ожидается, не будет отвечать на соединение II, соединение III, и на соединение II и соединение III одновременно. В некоторых вариантах осуществления пациент с генотипами F508del/MF (F/MF) имеет любую из мутаций MF в табл. 5B.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, вызывающую CF, включая мутации с усечением, сплайсинговые мутации, небольшие (≤ 3 нуклеотида) инсерционные или делеционные (ins/del) мутации со сдвигом рамки считывания; большие (> 3 нуклеотида) инсерционные или делеционные (ins/del) мутации со сдвигом рамки считывания; и мутации класса II, III, IV, не отвечающие на соединение III отдельно или в комбинации с соединением II.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой мутацию с усечением. В некоторых конкретных вариантах осуществления мутация с усечением представляет собой мутацию с усечением, указанную в табл. 5B.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой сплайсинговую мутацию. В некоторых конкретных вариантах осуществления сплайсинговая мутация представляет собой сплайсинговую мутацию, указанную в табл. 5B.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой небольшую (≤ 3 нуклеотида) инсерционную или делеционную (ins/del) мутацию со сдвигом рамки считывания. В некоторых конкретных вариантах осуществления небольшая (≤ 3 нуклеотида) инсерционная или делеционная (ins/del) мутация со сдвигом рамки считывания представляет собой небольшую (≤ 3 нуклеотида) инсерционную или делеционную (ins/del) мутацию со сдвигом рамки считывания, указанную в табл. 5B.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, вызывающую CF, которая, как ожидается, будет и/или отвечает, на основании данных in vitro и/или клинических данных, на любую комбинацию (i)

нового соединения, выбранного из тех, которые раскрыты в данном документе, (например, соединения формулы (I), (II), (III), (IV) или (V) и их фармацевтически приемлемые соли, и их дейтерированные производные), и (ii) соединения II и/или соединения III.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, вызывающую CF, которая, как ожидается, будет и/или отвечает, на основании данных *in vitro* и/или клинических данных, на трехкомпонентную комбинацию нового соединения, выбранного из тех, которые раскрыты в данном документе, (например, соединения формулы (I), (II), (III), (IV) или (V) и их фармацевтически приемлемые соли, и их дейтерированные производные), и соединения II, и соединения III.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой большую (>3 нуклеотида) инсерционную или делеционную (ins/del) мутацию со сдвигом рамки считывания. В некоторых конкретных вариантах осуществления большая (>3 нуклеотида) инсерционная или делеционная (ins/del) мутация со сдвигом рамки считывания представляет собой большую (>3 нуклеотида) инсерционную или делеционную (ins/del) мутацию со сдвигом рамки считывания, указанную в табл. 5B.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой мутации класса II, III, IV, не отвечающие на соединение III отдельно или в комбинации с соединением II. В некоторых конкретных вариантах осуществления мутации класса II, III, IV, не отвечающие на соединение III, отдельно или в комбинации с соединением II, представляют собой мутации класса II, III, IV, не отвечающие на соединение III отдельно или в комбинации с соединением II, указанным в табл. 5B.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, указанную в табл. 5B.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, указанную в табл. 5A, 5B, и на фиг. 4.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, указанную в таблице 5A. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, указанную в табл. 5B. В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным по F508del, а другая генетическая мутация CFTR представляет собой любую мутацию, указанную на фиг. 4.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гомозиготным по F508del.

В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным, имеет одну мутацию, вызывающую CF, на одном аллеле CFTR, выбранную из мутаций, перечисленных в табл. на фиг. 4, и другую мутацию, вызывающую CF, на другом аллеле CFTR выбирают из мутаций CFTR, перечисленных в табл. 5B.

Пациенты с мутантным генотипом F508del/воротный механизм определяются как пациенты с гетерозиготным F508del-CFTR со вторым аллелем CFTR, которые содержат мутацию, связанную с дефектом воротного механизма и клинически доказанную как отвечающую на соединение III. Примеры таких мутаций включают G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P и G1349D.

Пациенты с генотипом F508del/остаточная функция определяются как пациенты с гетерозиготным F508del-CFTR со вторым аллелем CFTR, которые содержат мутацию, которая приводит к снижению количества или функции белка на поверхности клетки, что может привести к частичной активности CFTR. Известно, что мутации гена CFTR, приводящие к фенотипу остаточной функции, включают в некоторых вариантах осуществления 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 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 мутацию остаточной функции CFTR выбирают из R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K или A1067T.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения муковисцидоза у пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции согласно данному изобретению пациенту, такому как млекопитающее, причем пациент имеет генетическую мутацию CFTR, выбранную из мутаций, перечисленных на фиг. 4.

В некоторых вариантах осуществления композиция, раскрытая в данном описании, полезна для лечения муковисцидоза у пациентов, которые проявляют остаточную активность CFTR на апикальной мембране респираторного и нереспираторного эпителия. Присутствие остаточной активности CFTR на поверхности эпителия может быть легко обнаружено с использованием способов, известных в данной области техники, например стандартных электрофизиологических, биохимических или гистохимических

методов. Такие методы идентифицируют активность CFTR с использованием электрофизиологических методов *in vivo* или *ex vivo*, при помощи измерения концентрации Cl^- в поте или слюне, или биохимических, или гистохимических методов *ex vivo* для измерения плотности клеточной поверхности. Используя такие методы, 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 другим мутациям, таким как мутация G551D, или мутация R117H. В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в данном описании, полезны для лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациентов, которые проявляют незначительную или нулевую активность остаточного CFTR. В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в данном описании, полезны для лечения, уменьшения степени тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациентов, которые проявляют незначительную или нулевую остаточную активность CFTR в апикальной мембране респираторного эпителия.

В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в данном документе, полезны для лечения муковисцидоза у пациентов, которые проявляют остаточную активность CFTR, с использованием фармакологических методов. Такие способы увеличивают количество CFTR, присутствующего на поверхности клетки, тем самым индуцируя ранее отсутствующую активность CFTR у пациента или увеличивая существующий уровень остаточной активности CFTR у пациента.

В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в данном документе, полезны для лечения муковисцидоза у пациентов с определенными генотипами, проявляющими остаточную активность CFTR.

В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в данном документе, полезны для лечения муковисцидоза у пациентов с определенными клиническими фенотипами, например с клиническим фенотипом от легкой до средней степени тяжести, который обычно коррелирует с количеством остаточной активности CFTR в апикальной мембране эпителия. Такие фенотипы включают пациентов, проявляющих недостаточность поджелудочной железы.

В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в данном документе, полезны для лечения пациентов, у которых диагностирована недостаточность поджелудочной железы, идиопатический панкреатит и врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков или заболевание легких легкой степени тяжести, причем у пациента проявляется остаточная активность CFTR.

Точное количество требуемой фармацевтической композиции будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, степени тяжести заболевания, конкретного агента, способа его введения и тому подобного. Соединения согласно данному изобретению могут быть составлены в виде единичной дозированной формы для удобства применения и однородности дозы. Используемое в данном документе выражение "единичная дозированная форма" относится к физически дискретной единице агента, подходящей для пациента, подлежащего лечению. Следует понимать, однако, что общая суточная доза соединений и композиций данного изобретения будет определяться лечащим врачом по результатам тщательной медицинской оценки. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента или организма будет зависеть от множества факторов, включая расстройство, которое лечат, и степень тяжести расстройства; активность конкретного используемого соединения; конкретный используемый состав; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету пациента; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного используемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в медицине. Термин "пациент", используемый в данном документе, означает животное, такое как млекопитающее, и еще 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 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 относительно 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. Высокая

метаболическая стабильность приводит непосредственно к увеличению периода полувыведения *in vivo* или снижению 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 незаменяемом 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, 3595-3611, 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).

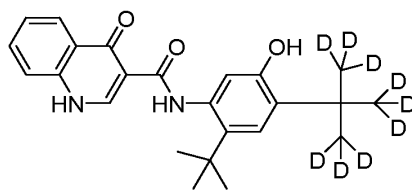
При обнаружении и разработке терапевтических агентов специалисты в данной области техники стремятся оптимизировать фармакокинетические параметры при сохранении требуемых свойств *in vitro*. Может быть целесообразно предположить, что многие соединения с неудовлетворительными фармакокинетическими профилями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

В некоторых вариантах реализации соединение III' в данном контексте включает дейтерированное соединение, описанное в патенте США № 8865902 (включенном в данный документ посредством ссылки), и СТР-656.

В некоторых вариантах реализации соединение III' представляет собой

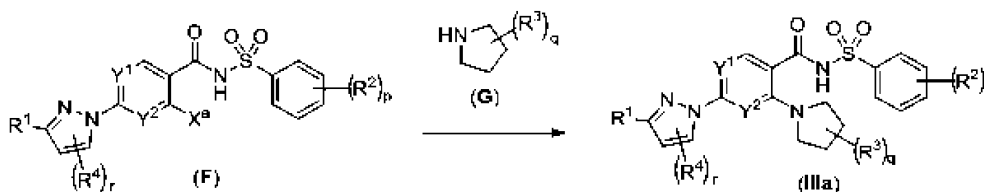


Иллюстративные варианты реализации данного описания включают новые соединения, описанные в данном документе (например, соединения формул (I)-(V), их фармацевтически приемлемые соли и их дейтерированные производные, включая соединения на фиг. 1 и соединения, специально изображенные в данном документе), 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 формул (I)-(V) и их фармацевтически приемлемые соли можно получать таким же образом, как соединения формул (I)-(V) и их фармацевтически приемлемые соли, 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 соединения формул (III), (IV) и (V) и их фармацевтически приемлемые соли, а также их дейтерированные производные получают так, как показано на схемах 1-2, где все переменные независимо являются такими, как для формул (I), (II), (III), (IV) или (V), описанных выше, и где каждый R^a независимо выбран из C_1 - C_4 алкильных групп; и каждый X^a независимо выбран из F или Cl. Для каждой стадии, изображенной на схемах, можно использовать пригодное условие (условия), известное в данной области техники. В некоторых вариантах реализации каждый X^a для формул B, C, D, F, B-1, C-1, D-1 и F-1 на схемах 2-4 независимо представляет собой Cl. В некоторых вариантах реализации каждый X^a для формул D, L, O и P на схеме 6 независимо представляет собой F.

В некоторых вариантах реализации, как показано на схеме 1, предложенные способы включают приведение во взаимодействие соединения формулы (F) или его соли с соединением формулы (G) или его солью с получением соединения формулы (IIIa), его фармацевтически приемлемой соли или их дейтерированного производного.

Схема 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 соединения формулы (IIIa), их фармацевтически приемлемые соли или их дейтерированные производные, где Y^2 представляет собой N и Y^1 представляет собой CH в каждой из формул (F), (G) и (IIIa), получают способами, представленными на схеме 1.

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

Соединение формулы (F) или его соль и соединение формулы (G) или его соль можно получать любым пригодным способом, известным в данной области техники, например, описанным в WO 2016/57572, и способом, описанным в иллюстративных синтезах, приведенных ниже в разделе "Примеры".

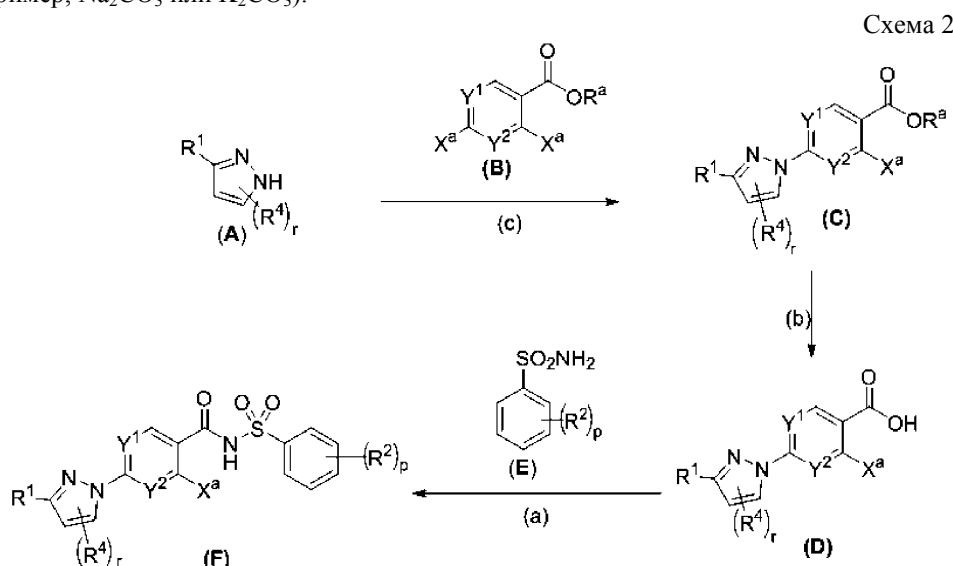
В некоторых вариантах реализации, как показано на схеме 2, соединения формулы (F), его фармацевтически приемлемую соль или их дейтерированное производное получают способом, включающим приведение во взаимодействие соединения формулы (D) или его соли с соединением формулы (E) или его солью. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (D), их соли или их дейтерированные производные получают способом, который включает приведение во взаимодействие соединения формулы (A) или его соли с соединением формулы (B) или его солью с получением соединения формулы (C); и гидролиз $-C(O)OR^a$ в соединении формулы (C) с получением соединения формулы (D) или его соли. На стадиях (a), (b) и (c) 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 сульфонида на стадии (a), условия для гидролиза сложного эфира на стадии (b) и условия нуклеофильной реакции амина на стадии (c).

В некоторых вариантах реализации стадию (a) приведенной ниже схемы 2 осуществляют в присутствии основания. В некоторых конкретных вариантах реализации стадию (a) проводят в присутствии ненуклеофильного основания. В некоторых вариантах реализации на стадии (a) реакция соединения формулы (D) или его соли с соединением формулы (E) или его солью включает приведение во взаимодействие соединения формулы (D) или его соли со связывающим реагентом, таким как карбонилдиимидозол (CDI), а затем с соединением формулы (E) или его солью в присутствии основания, такого как не-

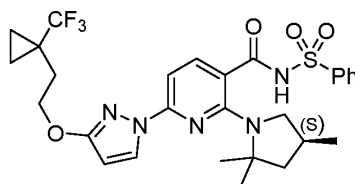
нуклеофильное основание. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (D) или его соль подвергают взаимодействию с CDI до реакции с соединением формулы (E) или его солью, а затем с соединением формулы (E) или его солью в присутствии основания, такого как DBU (1,8-диазабисцикло(5.4.0)ундец-7-ен).

В некоторых вариантах реализации стадию (b) приведенной ниже схемы 2 осуществляют в присутствии основания. В некоторых вариантах реализации стадию (b) проводят в присутствии водного основания, такого как водный гидроксид. В некоторых вариантах реализации стадию (b) проводят в присутствии водного гидроксида металла, такого как водный NaOH.

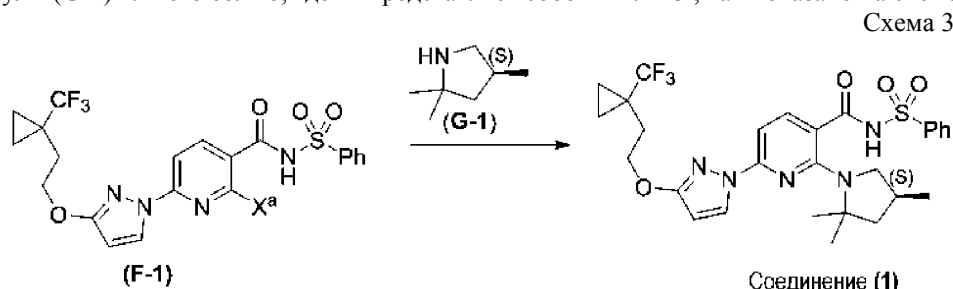
В некоторых вариантах реализации стадию (c) приведенной ниже схемы 2 осуществляют в присутствии основания. В некоторых вариантах реализации стадию (c) проводят в присутствии карбоната металла (например, Na_2CO_3 или K_2CO_3).



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



или его фармацевтически приемлемой соли, или их дейтерированного производного. 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 3.



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 3, 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 2016/57572, и способом, описанным в иллюстративных синтезах, приведенных ниже в разделе "Примеры".

В некоторых вариантах реализации, как показано на схеме 4, соединение формулы (F-1), или его соль, или их дейтерированное производное получают способом, включающим приведение во взаимодей-

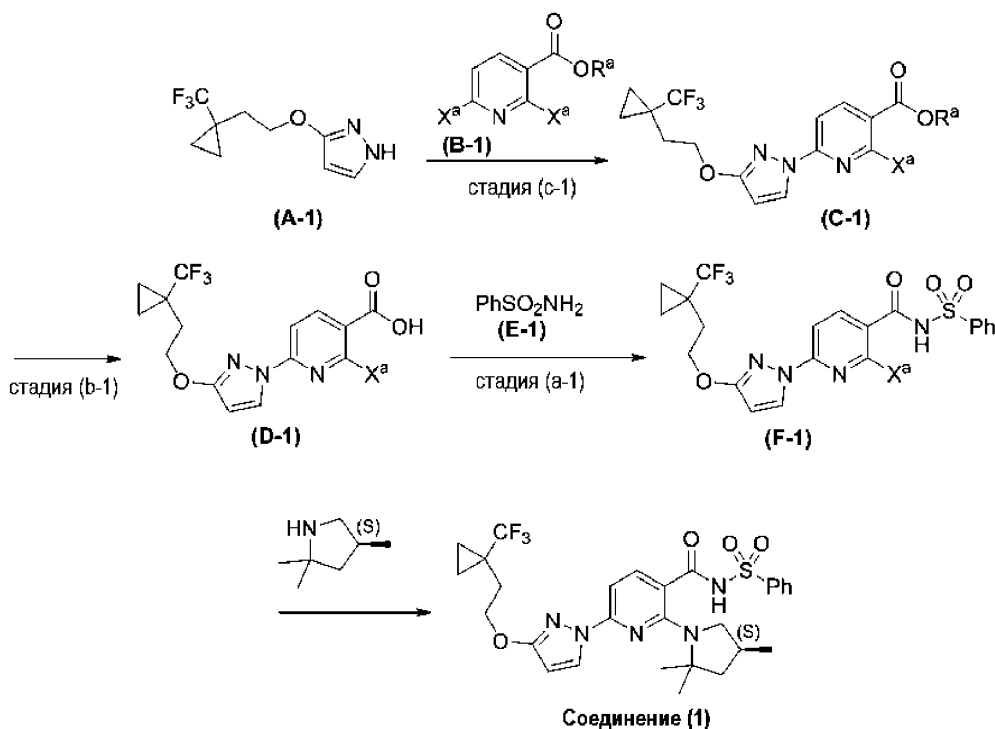
ствие соединения формулы (D-1) или его соли с соединением формулы (E-1) или его солью. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (D-1), или их соли, или их дейтерированные производные получают способом, который включает приведение во взаимодействие соединения формулы (A-1) или его соли с соединением формулы (B-1) или его солью с получением 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 4, 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 4 осуществляют в присутствии основания. В некоторых вариантах реализации стадию (a-1) приведенной ниже схемы 4 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 4 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) проводят в присутствии водного гидроксида металла, такого как водный NaOH.

В некоторых вариантах реализации стадию (c-1) приведенной ниже схемы 4 осуществляют в присутствии основания. В некоторых вариантах реализации стадию (c-1) проводят в присутствии карбоната металла (например, Na_2CO_3 или K_2CO_3).

Схема 4



На схеме 4 R^a выбран из C_1 - C_4 алкильных групп; и каждый X^a независимо выбран из 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 их дейтерированного производного включают 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 5 и 6.

Схема 5

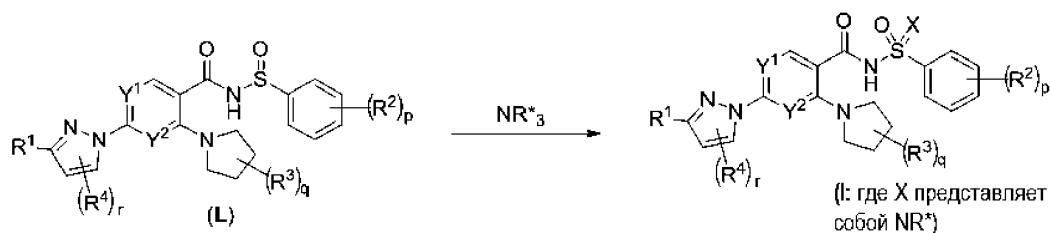
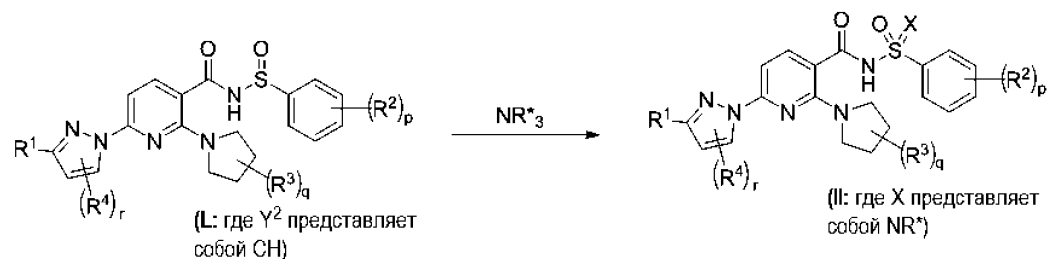


Схема 6

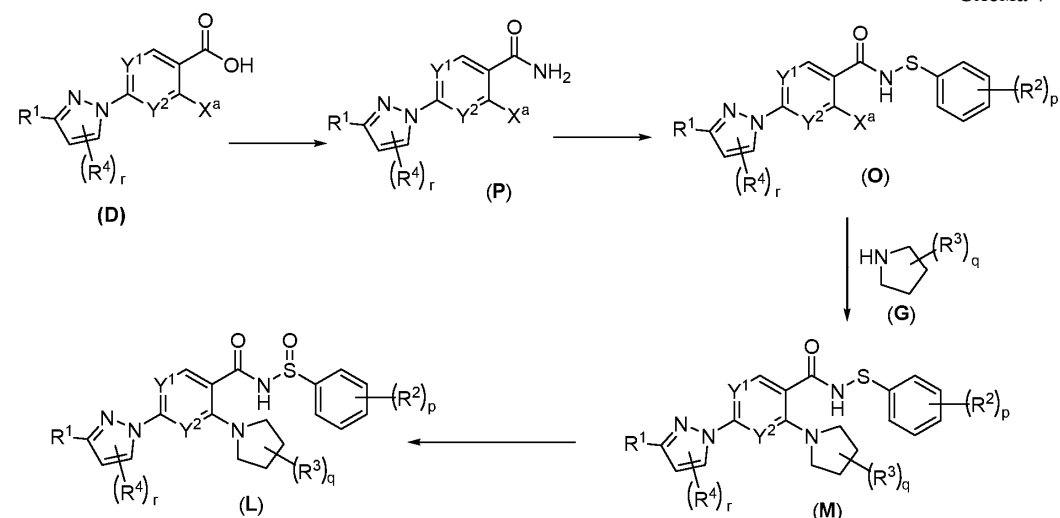


Для реакции сульфоксаминирования можно использовать любые пригодные условия, известные в данной области техники, например условия для электрофильного присоединения с применением аминов. В некоторых вариантах реализации реакцию сульфоксаминирования проводят в присутствии хлорирующего или окислительного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

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (L) или его соль получают способом,

включающим окисление серного звена в группе соединения формулы (M) или его соли, как показано ниже на схеме 7.

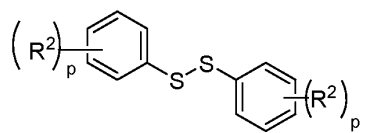
Схема 7



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

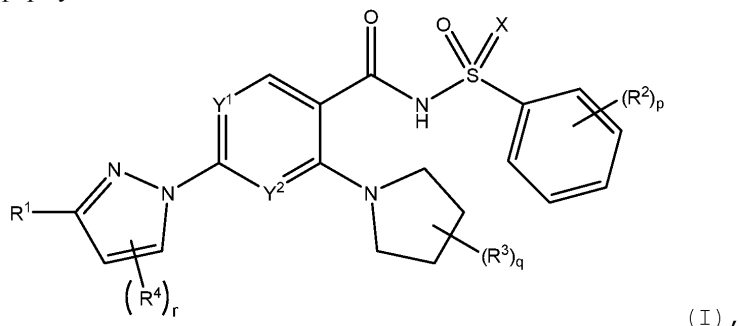


В некоторых вариантах реализации соединение формулы (P) или его соль получают амидированием

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 следующее.

1. Соединение формулы I



его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, где один из Y^1 и Y^2 представляет собой N и другой представляет собой CH ;

X выбран из O, NH и $N(C_1-C_4 \text{ алкильной})$ группы;

R^1 представляет собой $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n(\text{Кольцо A})_{n+1}$,

где каждое Кольцо A представляет собой C_3-C_{10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_2 алкильной группы, галогенированной C_1-C_2 алкильной группы и галогена, и

где каждый R независимо выбран из H, OH и C_1-C_2 алкильной группы, необязательно замещенной одним или более атомом галогеном;

каждый R^2 независимо выбран из C_1-C_2 алкильной группы, OH, C_1-C_2 алкоксигруппы, галогена и циано;

каждый R^3 независимо выбран из C_1-C_2 алкильной группы, необязательно замещенной одной или более группами OH;

каждый R^4 независимо выбран из атома галогена;

k равен 0 или 1;

г равен 0 или 1;

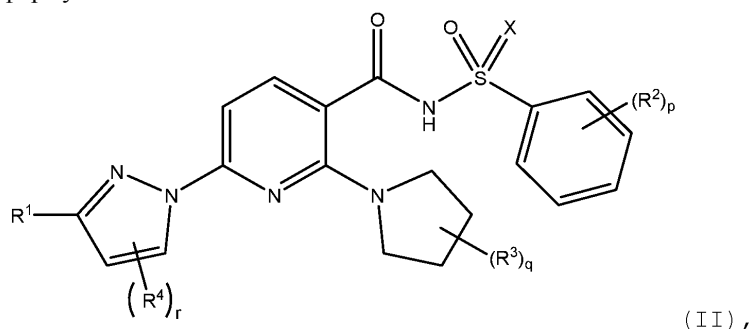
m равен 0, 1, 2 или 3;

n равен 0 или 1;

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

q равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

2. Соединение формулы II



его фармацевтически приемлемая соль, или их дейтерированное производное, где

X выбран из O, NH и $N(C_1-C_4 \text{ алкильных})$ групп;

R^1 представляет собой $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n(\text{Кольцо A})_{n+1}$,

где каждое Кольцо A представляет собой C_3-C_{10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_2 алкильной группы, галогенированной C_1-C_2 алкильной группы и галогена, и

где каждый R независимо выбран из H, OH и C_1-C_2 алкильной группы, необязательно замещенной одним или более атомами галогена;

каждый R^2 независимо выбран из C_1-C_2 алкильной группы, OH, C_1-C_2 алкоксигрупп, галогена и циано;

каждый R^3 независимо выбран из C_1-C_2 алкильной группы, необязательно замещенной одной или более группами OH;

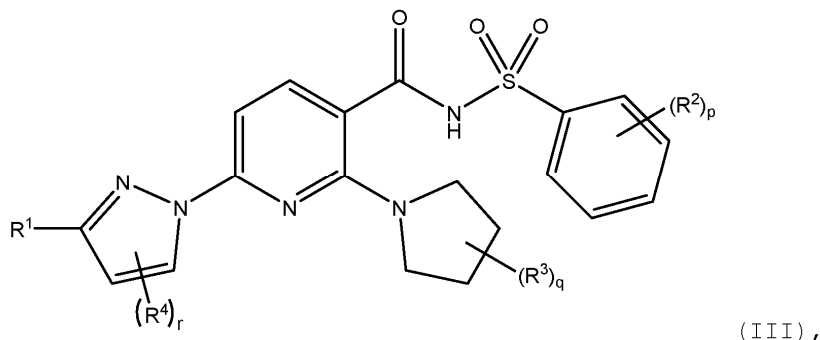
каждый R^4 независимо выбран из атома галогена;

k равен 0 или 1;

г равен 0 или 1;

m равен 0, 1, 2 или 3;

n равен 0 или 1;
 p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и
 q равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.
 3. Соединение формулы III



его фармацевтически приемлемая соль, или их дейтерированное производное, где R^1 выбран из групп $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n(\text{Кольцо } A)_{n+1}$, где каждое Кольцо А независимо выбрано из C_3 - C_{10} циклоалкильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, галогенированной C_1 - C_2 алкильной группы и атомов галогена, и где каждый R независимо выбран из H, OH и C_1 - C_2 алкильной группы, необязательно замещенной одним или более атомами галогена; каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, OH, C_1 - C_2 алкоксигруппы, галогена и циано; каждый R^3 независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, необязательно замещенной одной или более группами OH; каждый R^4 независимо выбран из атомов галогена; k равен 0 или 1; r равен 0 или 1; m равен 0, 1, 2 или 3; n равен 0 или 1; p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и q равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

4. Соединение по любому из вариантов реализации 1-3, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, отличающееся тем, что если R^2 представляет собой циано, то указанный R^2 находится в мета- или пара-положении относительно атома серы.

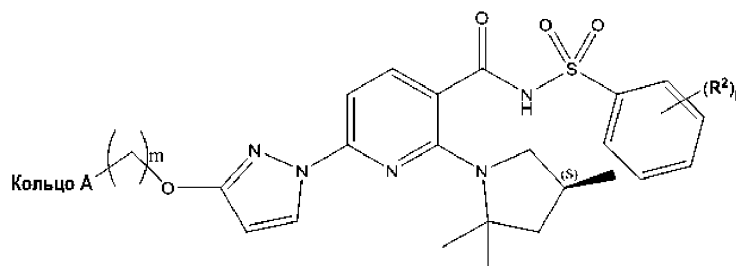
5. Соединение по любому из вариантов реализации 1-3, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, отличающееся тем, что каждое Кольцо А представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, галогенированной C_1 - C_2 алкильной группы и атомов галогена, и каждый R независимо выбран из H и OH; каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, OH, C_1 - C_2 алкоксигруппы и галогена; R^4 представляет собой F; k равен 0; p равен 0, 1 или 2; q равен 0, 1, 2, 3 или 4; r равен 0 или 1; и причем m и n не равны 0 одновременно.

6. Соединение по варианту реализации 5, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $-O-(CR_2)_m$ -Кольцо А, где Кольцо А представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, галогенированной C_1 - C_2 алкильной группы и атомов галогена, и m равен 1 или 2.

7. Соединение по варианту реализации 6, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, отличающееся тем, что каждый R^3 представляет собой метильную группу, и q равен 3 или 4.

8. Соединение по варианту реализации 7, имеющее формулу IV

11. Соединение по варианту реализации 8, имеющее формулу V



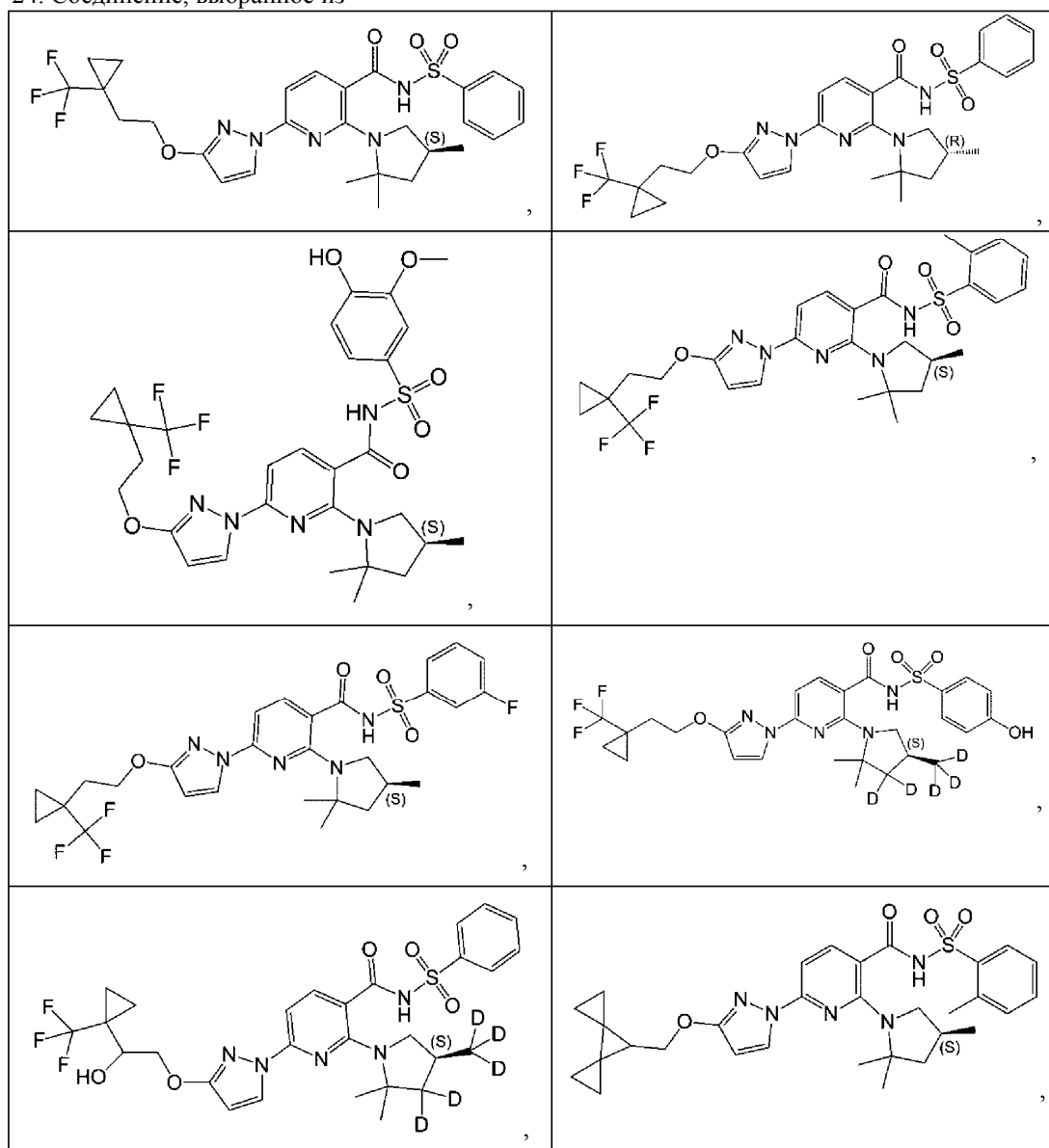
20. Соединение по варианту реализации 11, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, отличающееся тем, что Кольцо А выбрано из C_5 бициклоалкильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, галогенированной C_1 - C_2 алкильной группы и атомов галогена.

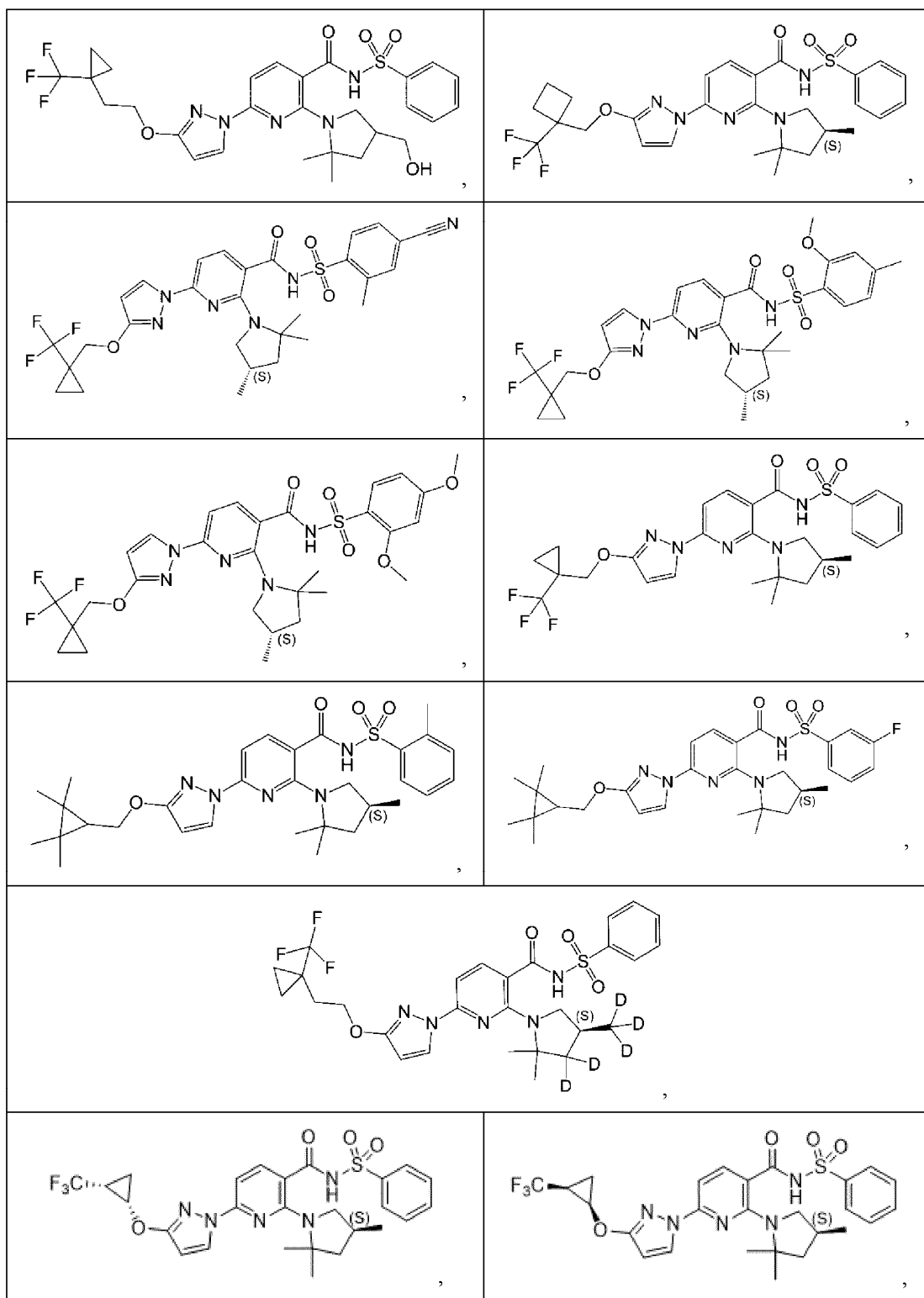
21. Соединение по варианту реализации 20, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, отличающееся тем, что Кольцо А представляет собой C_5 бициклоалкильную группу, необязательно замещенную галогеном.

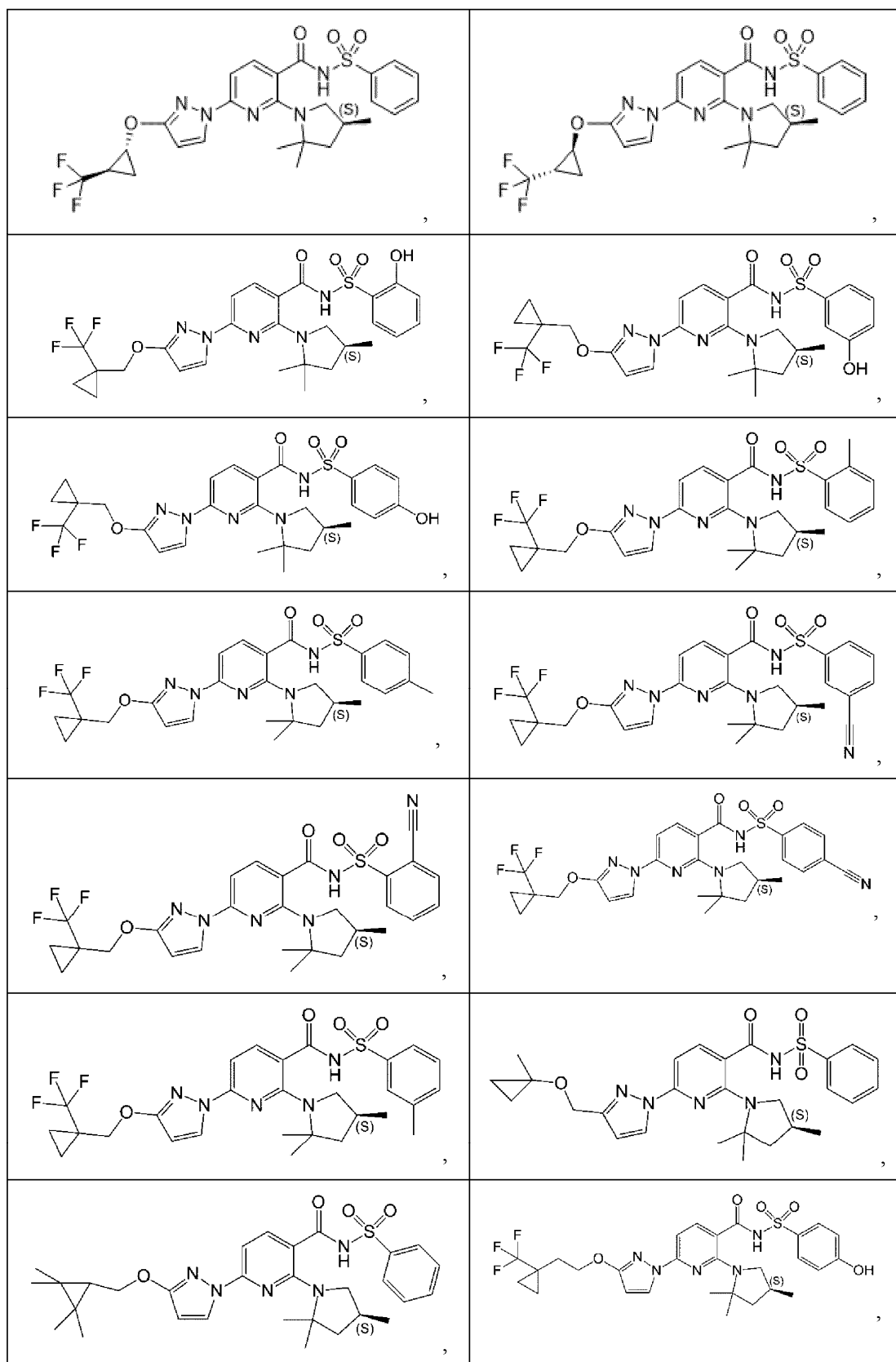
22. Соединение по варианту реализации 11, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, отличающееся тем, что Кольцо А выбрано из C_7 бициклоалкильной группы и C_7 трициклоалкильной группы, каждая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, галогенированной C_1 - C_2 алкильной группы и атомов галогена.

23. Соединение по варианту реализации 22, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, отличающееся тем, что Кольцо А представляет собой незамещенную C_7 трициклоалкильную группу.

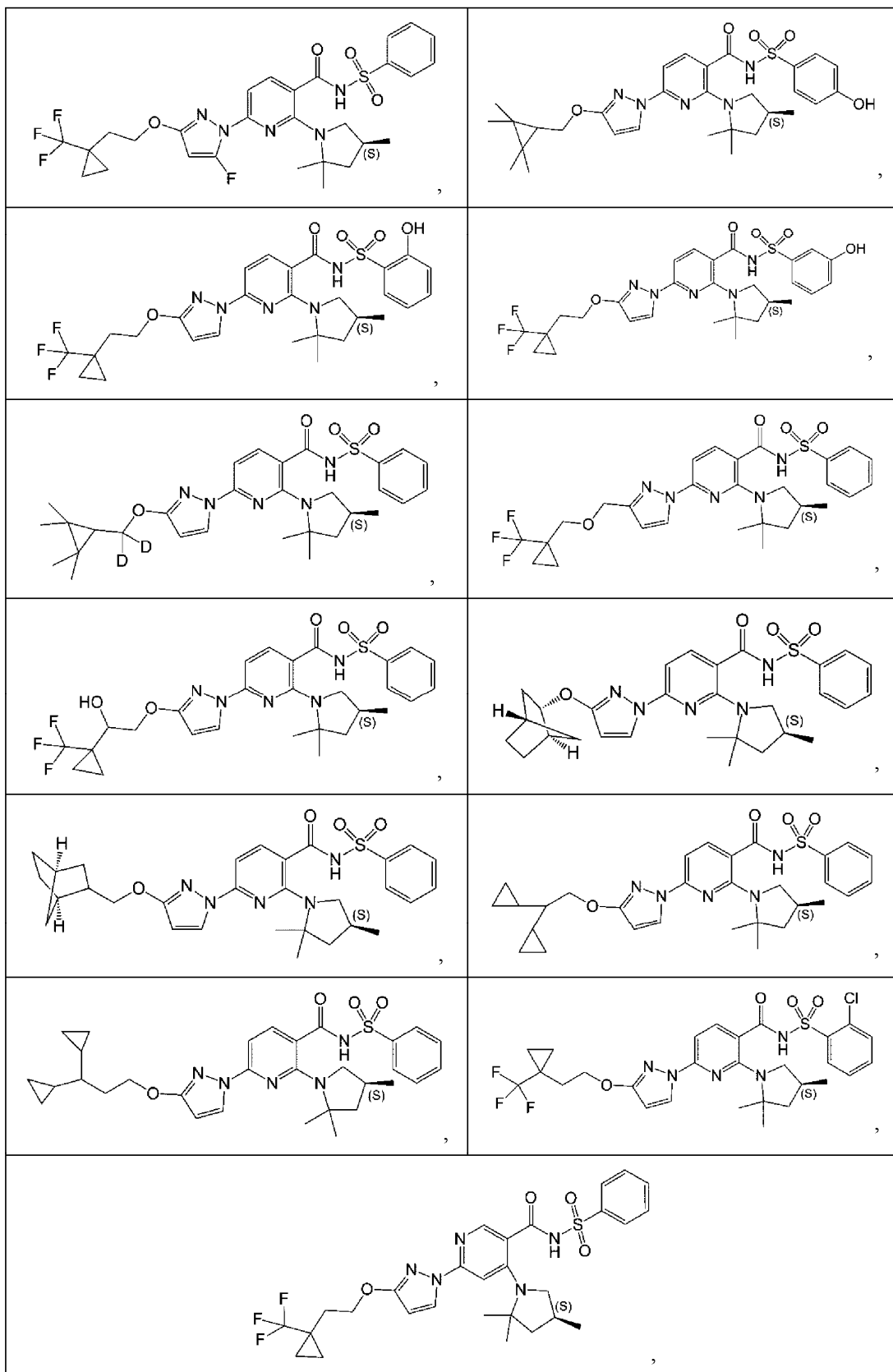
24. Соединение, выбранное из

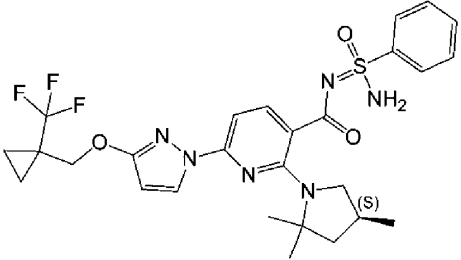
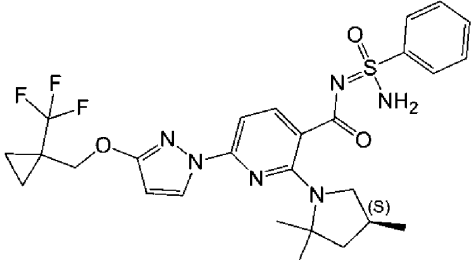
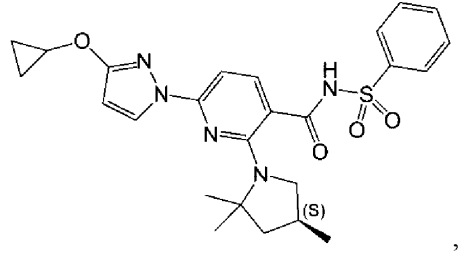
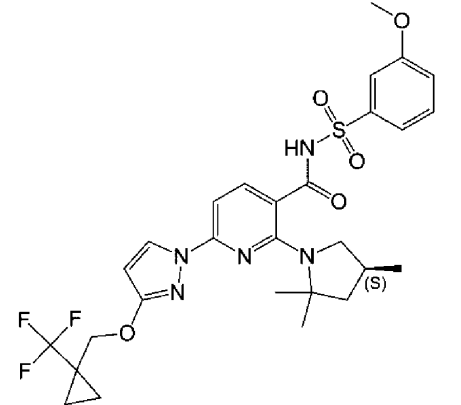
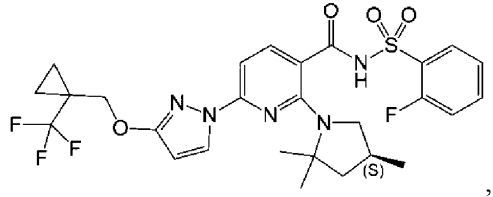
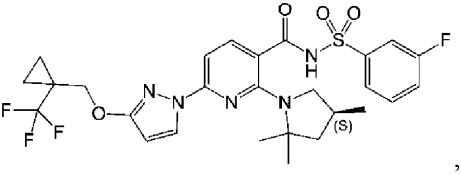
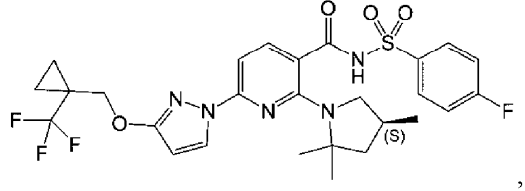
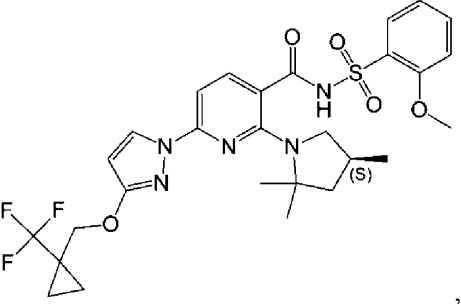


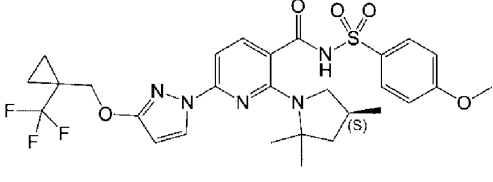
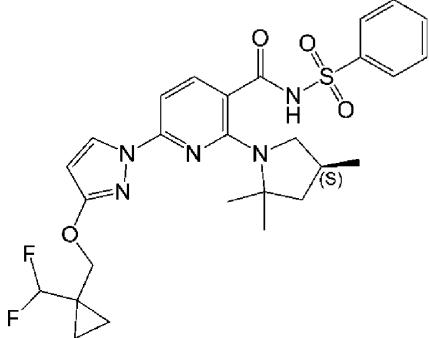
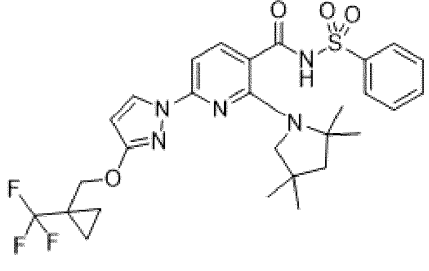
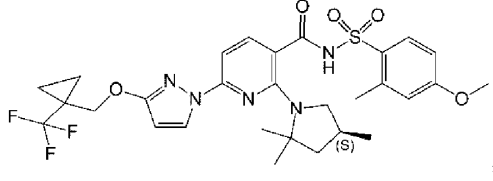
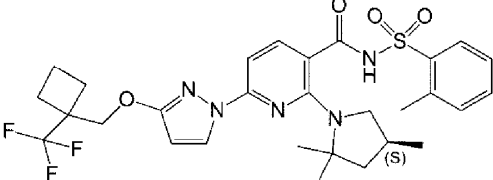
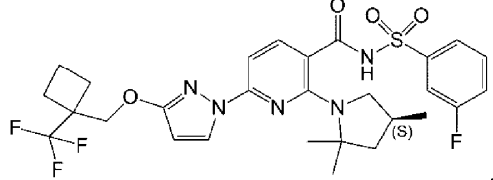
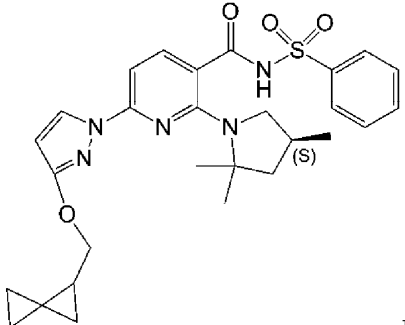
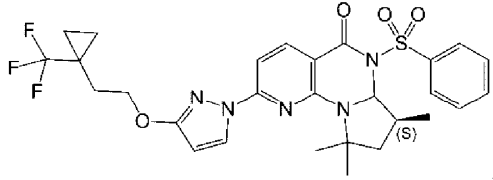




040454

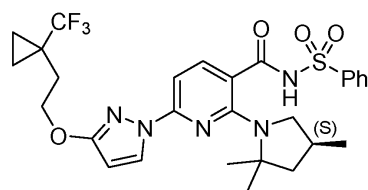


 диастереомер 1	 диастереомер 2
	
	
	

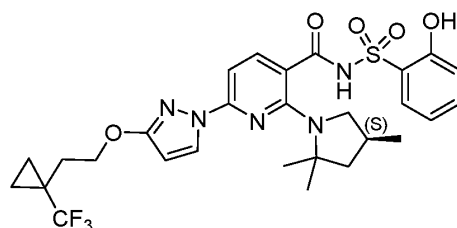
его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное.

25. Соединение по варианту реализации 1, имеющее следующую формулу:



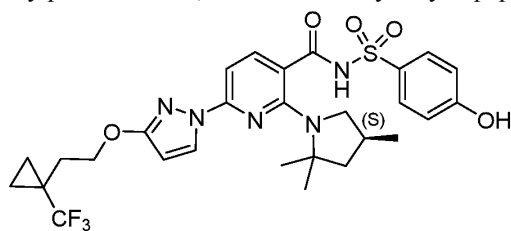
его фармацевтически приемлемая соль, или их дейтерированное производное.

26. Соединение по варианту реализации 1, имеющее следующую формулу:



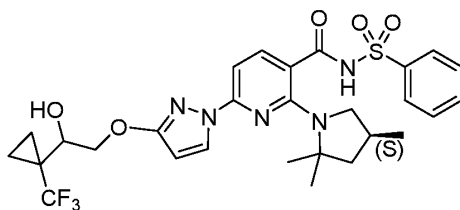
его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное.

27. Соединение по варианту реализации 1, имеющее следующую формулу:



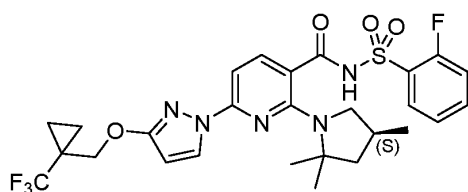
его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное.

28. Соединение по варианту реализации 1, имеющее следующую формулу:



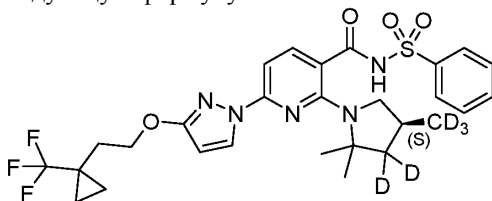
его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное.

29. Соединение по варианту реализации 1, имеющее следующую формулу:



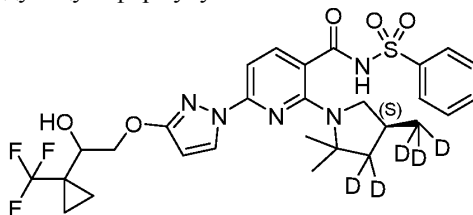
его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное.

30. Соединение, имеющее следующую формулу:



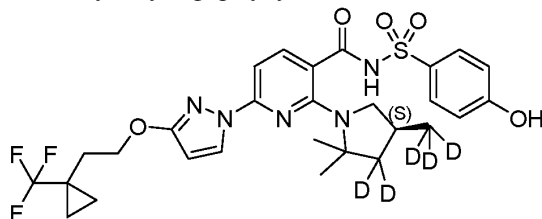
или его фармацевтически приемлемая соль. 31.

Соединение, имеющее следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

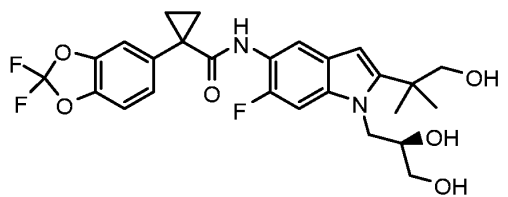
32. Соединение, имеющее следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

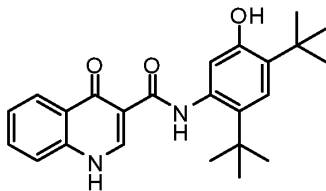
33. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений по любому из вариантов реализации 1-32, их фармацевтически приемлемых солей или их дейтерированных производных, и фармацевтически приемлемый носитель и необязательно одно или более из

(a) соединения II



его фармацевтически приемлемой соли или их дейтерированного производного; и

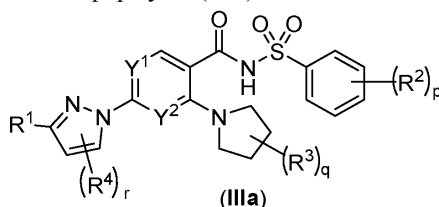
(b) соединения III



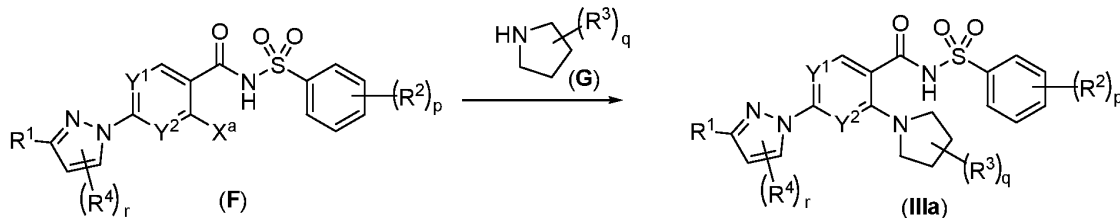
его фармацевтически приемлемой соли или их дейтерированного производного.

34. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по варианту реализации 33.

35. Способ получения соединения формулы (IIIa)



его фармацевтически приемлемой соли или их дейтерированного производного, включающий введение во взаимодействие соединения формулы (F), его соли или их дейтерированного производного с соединением формулы (G), его солью или их дейтерированного производного



где в каждой из указанных формул

один из Y^1 и Y^2 представляет собой N, и другой представляет собой CH;

X выбран из O, NH и N(C₁-C₄ алкильной) группы;

R^1 представляет собой -(CR₂)_k-O-(CR₂)_m-(CR₂)_n-(Кольцо A)_{p+1},

где каждое Кольцо A представляет собой C₃-C₁₀ циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₂ алкильной группы, галогенированной C₁-C₂ алкильной группы и галогена, и

где каждый R независимо выбран из H, OH и C₁-C₂ алкильной группы, необязательно замещенной одним или более атомом галогеном;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂ алкильной группы, OH, C₁-C₂ алкоксигруппы, галогена и циано;

каждый R³ независимо выбран из C₁-C₂ алкильной группы, необязательно замещенной одной или более группами OH;

каждый R⁴ независимо выбран из атома галогена;

k равен 0 или 1;

г равен 0 или 1;

m равен 0, 1, 2 или 3;

n равен 0 или 1;

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

q равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

36. Способ по варианту реализации 35, отличающийся тем, что

каждый Y^2 независимо представляет собой N; и

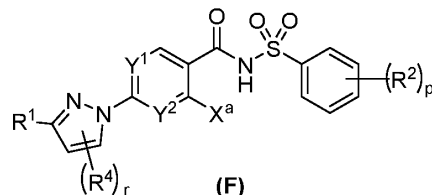
каждый Y^1 независимо представляет собой CH.

37. Способ по варианту реализации 35 или 36, отличающийся тем, что указанное взаимодействие соединения формулы (F) или его соли с соединением формулы (G) или его солью осуществляют в присутствии основания, выбранного из карбонатов металлов.

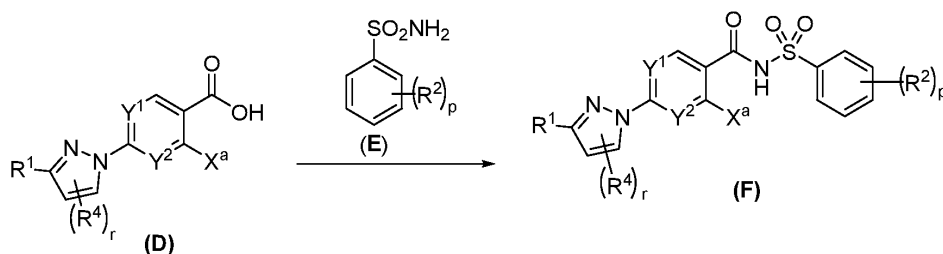
38. Способ по любому из вариантов реализации 35-37, отличающийся тем, что используют соль соединения формулы (G).

39. Способ по варианту реализации 38, отличающийся тем, что указанная соль соединения формулы (G) представляет собой HCl соль соединения формулы (G).

40. Способ получения соединения формулы (F), или его соли:



или их дейтерированного производного, включающий приведение во взаимодействие соединения формулы (D), его соли или их дейтерированного производного с соединением формулы (E), его солью или их дейтерированным производным



где в каждой из указанных формул

один из Y^1 и Y^2 представляет собой N и другой представляет собой CH;

X выбран из O, NH и N(C₁-C₄ алкильной) группы;

R¹ представляет собой -(CR₂)_k-O-(CR₂)_m(C(кольцо A))_n,
где каждое Кольцо A представляет собой C₃-C₁₀ циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₂ алкильной группы, галогенированной C₁-C₂ алкильной группы и галогена, и

где каждый R независимо выбран из H, OH и C₁-C₂ алкильной группы, необязательно замещенной одним или более атомом галогеном;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂ алкильной группы, OH, C₁-C₂ алкоксигруппы, галогена и циано;

каждый R³ независимо выбран из C₁-C₂ алкильной группы, необязательно замещенной одной или более группами OH;

каждый R⁴ независимо выбран из атома галогена;
k равен 0 или 1;

г равен 0 или 1;

m равен 0, 1, 2 или 3;

n равен 0 или 1;

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

q равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

41. Способ по варианту реализации 40, отличающийся тем, что

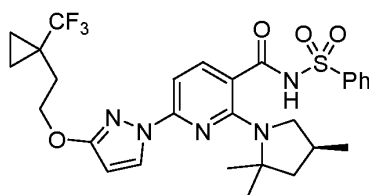
каждый Y^2 независимо представляет собой N; и

каждый Y^1 независимо представляет собой CH.

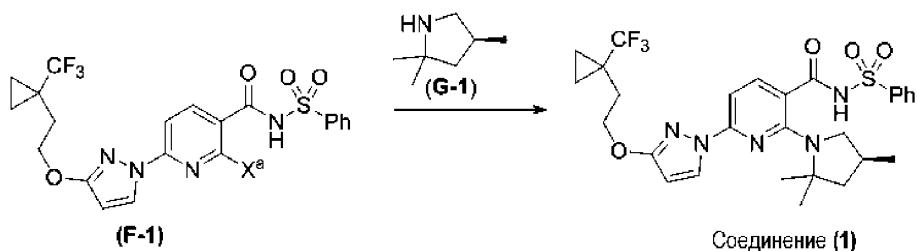
42. Способ по варианту реализации 40 или 41, отличающийся тем, что указанное взаимодействие соединения формулы (D) или его соли с соединением формулы (E) или его солью осуществляют в присутствии основания, выбранного из ненуклеофильных оснований.

43. Способ по варианту реализации 40 или 41, отличающийся тем, что указанное взаимодействие соединения формулы (D) или его соли с соединением формулы (E), его солью или их дейтерированным производным включает приведение во взаимодействие соединения формулы (D) с амидным связывающим реагентом, представляющим собой карбонилдиимидазол (CDI), и затем с соединением формулы (E), или его солью, или их дейтерированным производным, в присутствии основания, выбранного из ненуклеофильных оснований.

44. Способ получения соединения следующей формулы:



его фармацевтически приемлемой соли или их дейтерированного производного, включающий приведение во взаимодействие соединения формулы (F-1), его соли или их дейтерированного производного, где X^a выбран из F или Cl, с соединением формулы (G-1) или его солью, с получением указанного соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или их дейтерированного производного:

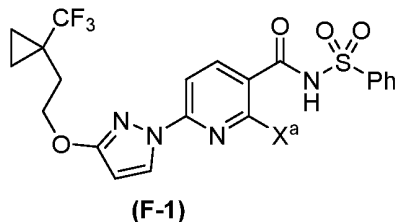


45. Способ по варианту реализации 44, отличающийся тем, что указанное взаимодействие соединения формулы (F-1) или его соли с соединением формулы (G-1) или его солью осуществляют в присутствии основания, выбранного из карбонатов металлов.

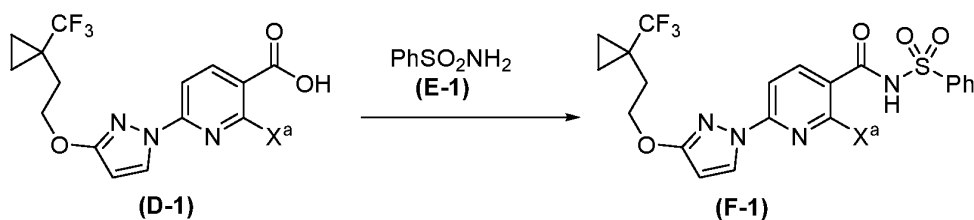
46. Способ по варианту реализации 44 или 45, отличающийся тем, что используют соль соединения формулы (G-1).

47. Способ по варианту реализации 46, отличающийся тем, что указанная соль соединения формулы (G-1) представляет собой HCl соль соединения формулы (G-1).

48. Способ получения соединения формулы (F-1), или его соли:



или их дейтерированного производного, включающий приведение во взаимодействие соединения формулы (D-1) или его дейтерированного производного с соединением формулы (E-1) или его дейтерированным производным с получением соединения формулы (F-1) или его соли

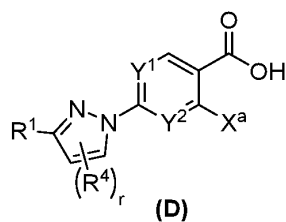


где каждый X^a независимо выбран из F или Cl.

49. Способ по варианту реализации 48, отличающийся тем, что указанное взаимодействие соединения формулы (D-1) или его соли с соединением формулы (E-1) или его солью осуществляют в присутствии основания, выбранного из ненуклеофильных оснований.

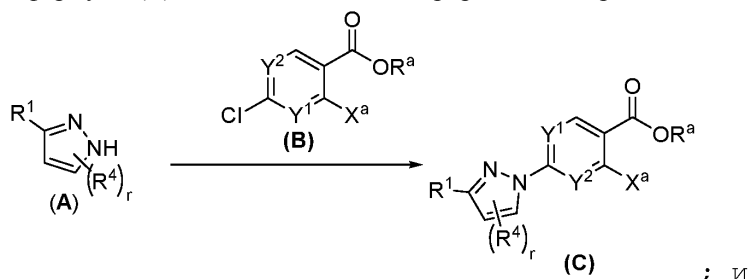
50. Способ по варианту реализации 48, отличающийся тем, что указанное взаимодействие соединения формулы (D-1) или его соли с соединением формулы (E-1) или его солью включает приведение во взаимодействие соединения формулы (D-1) с амидным связующим реагентом, представляющим собой карбонилдиимидазол (CDI), и затем с соединением формулы (E-1) в присутствии основания, выбранного из ненуклеофильных оснований.

51. Способ получения соединения формулы (D), или его соли:



или их дейтерированного производного, включающий

(i) приведение во взаимодействие соединения формулы (A), или его соли, или их дейтерированного производного с соединением формулы (B), или его солью, или их дейтерированным производным с получением соединения формулы (C), его соли или их дейтерированного производного



(ii) гидролиз группы $-C(O)OR^a$ в соединении формулы (C), причем в каждой указанной формуле один из Y^1 и Y^2 представляет собой N и другой представляет собой CH;

X выбран из O, NH и $N(C_1-C_4 \text{ алкильной})$ группы;

каждый R^a независимо выбран из C_1-C_4 алкила;

каждый X^a независимо выбран из F или Cl;

R^1 представляет собой $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n(\text{Кольцо A})_{n+1}$,

где каждое Кольцо A представляет собой C_3-C_{10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_2 алкильной группы, галогенированной C_1-C_2 алкильной группы и галогена, и

где каждый R независимо выбран из H, OH и C_1-C_2 алкильной группы, необязательно замещенной одним или более атомом галогеном;

каждый R^2 независимо выбран из C_1-C_2 алкильной группы, OH, C_1-C_2 алкоксигруппы, галогена и циано;

каждый R^3 независимо выбран из C_1-C_2 алкильной группы, необязательно замещенной одной или более группами OH;

каждый R^4 независимо выбран из атома галогена;

k равен 0 или 1;

г равен 0 или 1;

m равен 0, 1, 2 или 3;

n равен 0 или 1;

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

q равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

52. Способ по варианту реализации 51, отличающийся тем, что

каждый Y^2 независимо представляет собой N; и

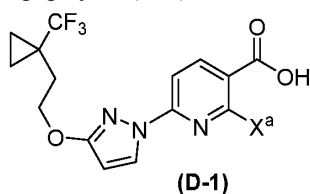
каждый Y^1 независимо представляет собой CH.

53. Способ по варианту реализации 51 или 52, отличающийся тем, что гидролиз группы $-C(O)OR^a$ проводят в присутствии основания, выбранного из водных оснований.

54. Способ по любому из вариантов реализации 51-53, отличающийся тем, что указанное взаимодействие соединения формулы (A) или его соли с соединением формулы (B) или его солью осуществляют в присутствии основания, выбранного из карбонатов металлов.

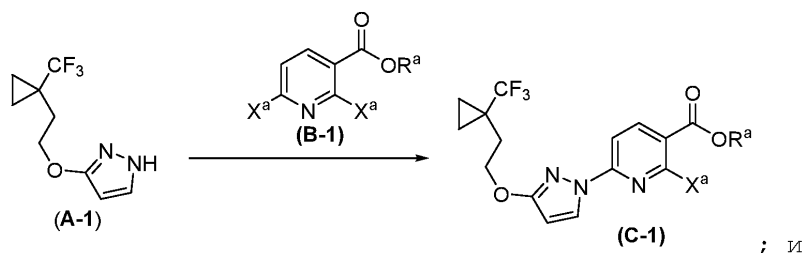
55. Способ по любому из вариантов реализации 51-54, отличающийся тем, что R^a представляет собой этил или трет-бутил.

56. Способ получения соединения формулы (D-1), или его соли:



или их дейтерированного производного, включающий

(i) приведение во взаимодействие соединения формулы (A-1) или его соли или их дейтерированного производного с соединением формулы (B-1) или его солью с получением соединения формулы (C-1) или его соли или их дейтерированным производным:



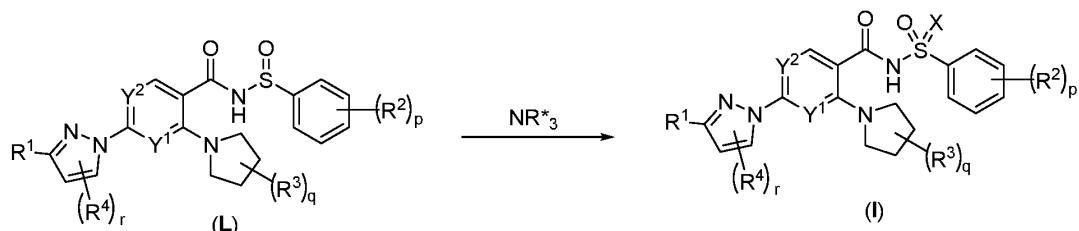
(ii) гидролиз группы $-C(O)OR^a$ в соединении формулы (C-1) или его соли с получением соединения формулы (D-1), его соли или их дейтерированного производного, где каждый R^a независимо выбран из C_1 - C_4 алкила; и каждый $-X^a$ независимо выбран из F или Cl.

57. Способ по варианту реализации 56, отличающийся тем, что гидролиз группы $-C(O)OR^a$ проводят в присутствии основания, выбранного из водных оснований.

58. Способ по варианту реализации 56 или 57, отличающийся тем, что указанное взаимодействие соединения формулы (A-1) или его соли с соединением формулы (B-1) или его солью осуществляют в присутствии основания, выбранного из карбонатов металлов.

59. Способ по любому из вариантов реализации 56-59, отличающийся тем, что R^a представляет собой этил или трет-бутил.

60. Способ получения соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или их дейтерированного производного, включающий приведение во взаимодействие соединения формулы (L), или его соли, или их дейтерированного производного с NR^*_3 :



где в каждой из указанных формул

X представляет собой NH или $N(C_1-C_4 \text{ алкил})$;

R^* представляет собой H или C_1-C_4 алкил;

X^a выбран из F или Cl;

один из Y^1 и Y^2 представляет собой N, и другой представляет собой CH;

R^1 представляет собой $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n(\text{Кольцо A})_{n+1}$,

где каждое Кольцо A представляет собой C_3-C_{10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_2 алкильной группы, галогенированной C_1-C_2 алкильной группы и галогена, и

где каждый R независимо выбран из H, OH и C_1-C_2 алкильной группы, необязательно замещенной одним или более атомом галогеном;

каждый R^2 независимо выбран из C_1-C_2 алкильной группы, OH, C_1-C_2 алкоксигруппы, галогена и циано;

каждый R^3 независимо выбран из C_1-C_2 алкильной группы, необязательно замещенной одной или более группами OH;

каждый R^4 независимо выбран из атома галогена;

k равен 0 или 1;

г равен 0 или 1;

m равен 0, 1, 2 или 3;

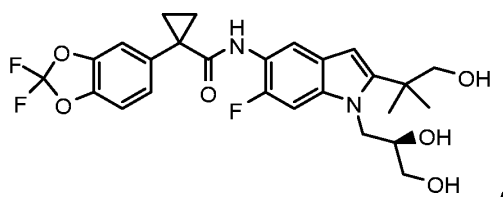
n равен 0 или 1;

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

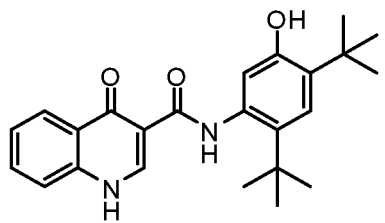
q равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

63. Применение по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений по любому из вариантов реализации 1-32, их фармацевтически приемлемых солей или их дейтерированных производных, и необязательно одного или более из

(a) соединения II

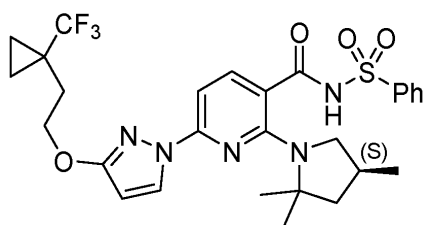


его фармацевтически приемлемой соли или их дейтерированного производного; и
(b) соединения III



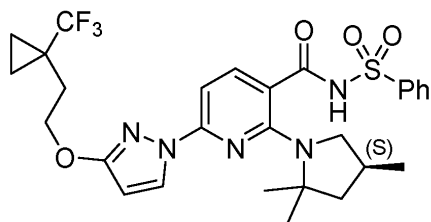
его фармацевтически приемлемой соли или их дейтерированного производного;
для лечения муковисцидоза.

62. Соединение формулы



в форме фармацевтически приемлемой соли.

63. Соединение формулы

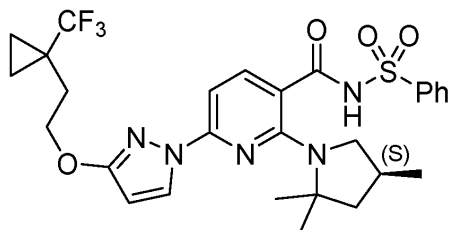


64. Фармацевтическая композиция для лечения муковисцидоза, включающая эффективное количество соединения по варианту реализации 25.

65. Фармацевтическая композиция для лечения муковисцидоза, включающая эффективное количество соединения по варианту реализации 64.

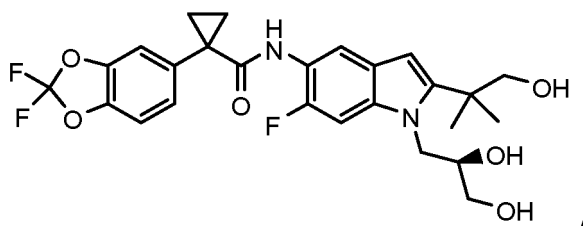
66. Фармацевтическая композиция для лечения муковисцидоза, включающая эффективное количество соединения по варианту реализации 65.

67. Фармацевтическая композиция, включающая соединение следующей формулы:

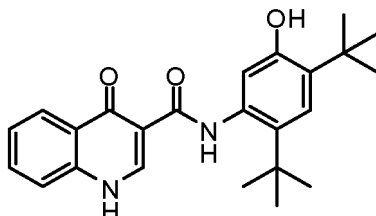


его фармацевтически приемлемую соль или их дейтерированное производное; фармацевтически приемлемый носитель; и одно из

(a) соединение II:

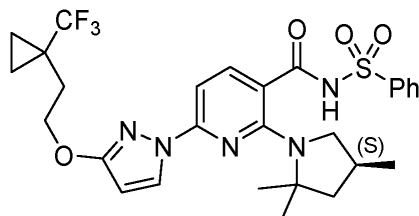


его фармацевтически приемлемую соль или их дейтерированное производное;
(b) соединение III:



его фармацевтически приемлемую соль или их дейтерированное производное.

68. Фармацевтическая композиция по варианту реализации 67, где соединение, имеющее формулу



находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

69. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из вариантам реализации 25, 62 или 63 или фармацевтической композиции по любому из вариантам реализации 64-68.

Способы получения соединений

Общие экспериментальные способы

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 ^{13}C 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 C^{18} (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 нм, 254 нм). Масс-спектры низкого разрешения записывали в формате частиц $[\text{M}+\text{H}]^+$, 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-(3DEXcst (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.

Пример 1. Получение высушенной распылением дисперсии (SDD) соединения 1.

Высушенную распылением дисперсию соединения 1 получали с помощью миниатюрной распылительной сушилки Buchi B290. НРMCAS-HG (6,0 г) растворяли в 200 мл смеси MeOH (метанола)/ДХМ (дихлорметана) (1/1), добавляли соединение 1 (6,0 г) и перемешивали в течение 30 мин с получением прозрачного раствора. Полученный раствор сушили распылением при следующих условиях с получением 50% высушенной распылением дисперсии соединения 1/50% НРMCAS-HG (выход: 80%, содержание твердого вещества 6%).

	Условия
Температура на входе (°C)	77
Температура на выходе (°C)	39
Давление азота (фунт/кв.дюйм) (кПа)	95
Аспиратор (%)	100
Насос (%)	30
Ротаметр (мм)	60
Давление на фильтре (мбар)	-50
Температура холодильника (°C)	-10

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 быстродействующий 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° градусах 2 тета с шагом 0,017° градусов и временем шага сканирования 15,5 с.

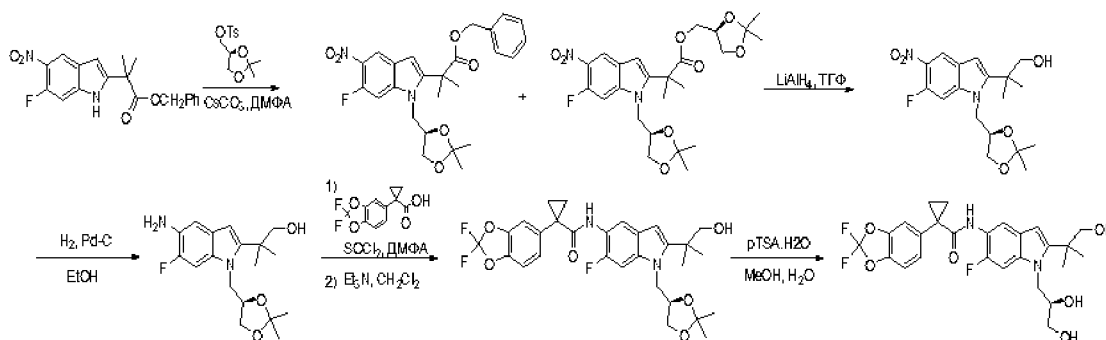
На фиг. 2 представлен спектр ПРД SDD 50% соединения 1 в HPMCAS-HG, и показано, что соединение 1 является аморфным в SDD.

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°C до 210°C со скоростью нагрева 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. 3 представлен МДСК спектр SDD 50% соединения 1 в HPMCAS-HG, и показано, что SDD имеет температуру начала при около 75,6°C, температуру середины при около 82,7°C и температуру окончания при около 89,7°C.

Пример 2. 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-метилбензолсульфоната (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 расч. 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 расч. 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 (А), растворяли в ТГФ (тетрагидрофуран) (42 мл) и охлаждали на бане с ледяной водой. По каплям добавляли $LiAlH_4$ (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% смесь этилацетата и гексанов) 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 расч. 366,4, найдено 367,3 ($M+1$)⁺. Время удерживания 1,68 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) 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. ($DMCO$ - 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 N_2 . Затем добавляли Pd-C (250 мг, 5 мас.%). Реакционную смесь снова продували азотом и затем перемешивали в атмосфере H_2 (атм.). Через 2,5 ч, по данным ЖХМС, наблюдали лишь частичное превращение в продукт. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Остаток повторно подвергали условиям, описанным 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 расч. 336,2, найдено 337,5 ($M+1$)⁺. Время удерживания 0,86 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,17 (д, $J=12,6$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,79-4,76 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,37-4,31 (м, 3H), 4,06 (дд, $J=6,1, 8,3$ Гц, 1H), 3,70-3,67 (м, 1H), 3,55-3,52 (м, 2H), 1,41 (с, 3H), 1,32 (с, 6H) 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.

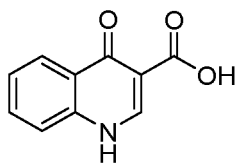
ДМФА (3 капли) добавляли к перемешиваемой смеси 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (1,87 г, 7,7 ммоль) и тионилхлорида (1,30 мл, 17,9 ммоль). Через 1 ч получали прозрачный раствор. Раствор концентрировали под вакуумом, затем добавляли толуол (3 мл) и снова концентрировали смесь. Стадию с толуолом повторяли еще раз и помещали остаток под высокий вакуум на 10 мин. Затем хлорангидрид кислоты растворяли 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 1 н. раствором HCl, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением продукта (3 г, 100%). ИЭР-МС m/z расч. 560,6, найдено 561,7 ($M+1$)⁺. Время удерживания 2,05 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,31 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,42-7,40 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 3H), 6,24 (с, 1H), 4,51-4,48 (м, 1H), 4,39-4,34 (м, 2H), 4,08 (дд, $J=6,0, 8,3$ Гц, 1H), 3,69 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,58-3,51 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H), 1,39 (с, 3H), 1,34-1,33 (м, 6H), 1,18 (с, 3H) 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 34 мин. Раствор концентрировали и затем разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Этилацетатный слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (50-100% смесь этилацетата и гексанов) с получением продукта. (1,3 г, 47%, э.и. >98% по СЖХ). ИЭР-МС m/z расч. 520,5, найдено 521,7 ($M+1$)⁺. Время удерживания 1,69 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,31 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,33-7,30 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 5,01 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,90 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,75 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,40 (дд, $J=2,6, 15,1$ Гц, 1H), 4,10 (дд, $J=8,7, 15,1$ Гц, 1H), 3,90 (с, 1H), 3,65-3,54 (м, 2H), 3,48-3,33 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 2H), 1,35 (с, 3H), 1,32 (с, 3H) и 1,14-1,11 (м, 2H) м.д.

Пример 3. 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 диэтилового эфира 2-фениламинометиленмалоновой кислоты в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 11,00 (д, 1H), 8,54 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 7,36-7,39 (м, 2H), 7,13-7,17 (м, 3H), 4,17-4,33 (м, 4H), 1,18-1,40 (м, 6H).

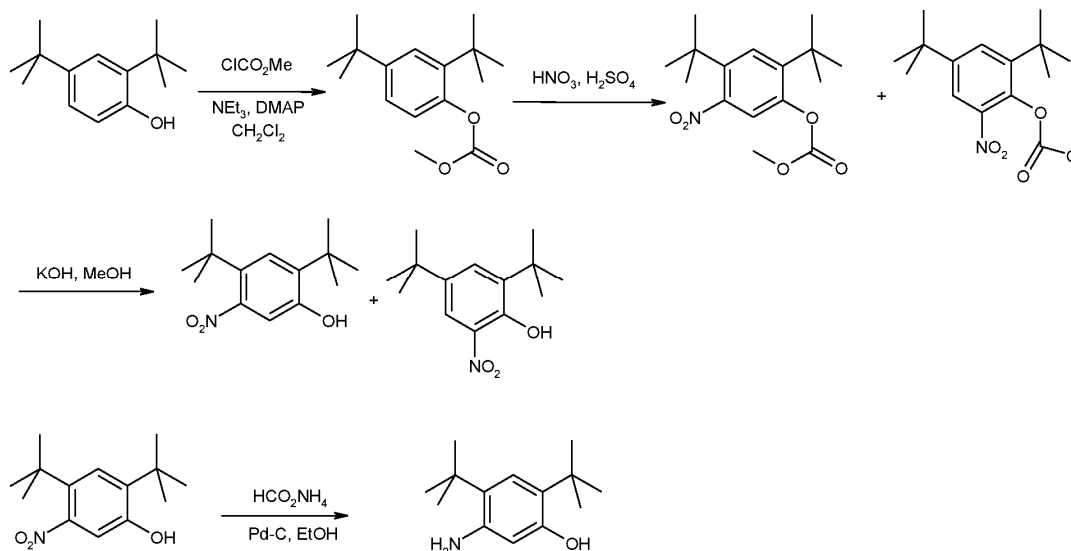
Стадия 2. Этиловый эфир 4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты.

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 фосорилхлорид (750 г). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Остаток обрабатывали водным раствором Na_2CO_3 , фильтровали, промывали водой и сушили. Получали этиловый эфир 4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты 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 (2 н., 150 мл) и перемешивали в течение 2 ч при кипении с обратным холодильником. После охлаждения смесь фильтровали и подкисляли фильтрат до pH 4 с помощью 2 н. HCl. Полученный осадок собирали фильтрованием, 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 (ДМСО- d_6) δ 15,34 (с, 1H), 13,42 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,28 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,81 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,60 (м, 1H).

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



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

Метилхлорформиат (58 мл, 750 ммоль) по каплям добавляли к раствору 2,4-ди-трет-бутилфенола (103,2 г, 500 ммоль), Et_3N (139 мл, 1000 ммоль) и DMAP (3,05 г, 25 ммоль) в дихлорметане (400 мл), охлажденном на бане с ледяной водой до 0°C. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, перемешивая в течение ночи, затем фильтровали через силикагель (около 1 л), используя 10% смесь этилацетата и гексанов (~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- d_6) 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 конц. 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 к ледяной воде и экстрагировали в диэтиловый эфир. Эфирный слой сушили (MgSO_4), концентрировали и очищали колоночной хроматографией (0-10% смесь этилацетата и гексанов) 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.

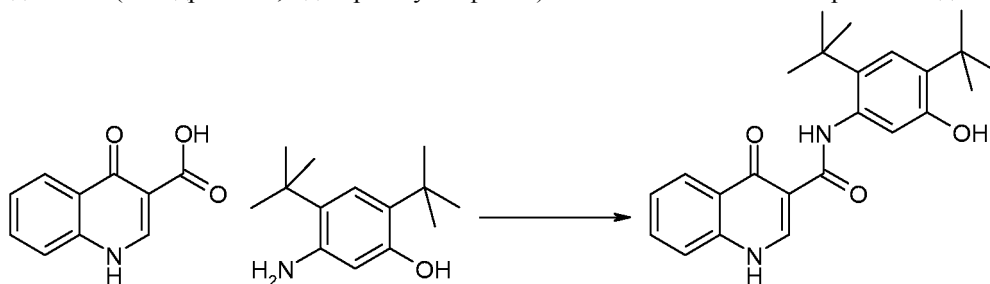
Стадия 3. 2,4-ди-трет-Бутил-5-нитрофенол и 2,4-ди-трет-бутил-6-нитрофенол.

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 конц. HCl , и разделяли между водой и диэтиловым эфиром. Эфирный слой сушили (MgSO_4), концентрировали и очищали колоночной хроматографией (0-5% смесь этилацетата и гексанов) 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, DMSO-d_6) 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, CDCl_3) 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 кипении 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, DMSO-d_6) δ 8,64 (с, 1H, OH), 6,84 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,39 (с, 2H, NH_2), 1,27 (м, 18H); ВЭЖХ, время удерживания 2,72 мин., 10-99% CH_3CN , хроматографирование 5 минут; ИЭР-МС 222,4 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

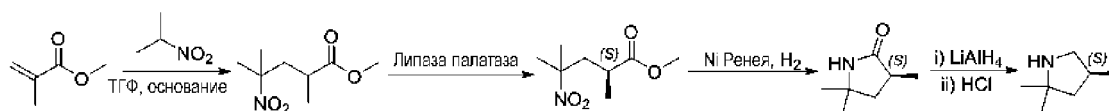


К суспензии 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (35,5 г, 188 ммоль) и NBtU (85,7 г, 226 ммоль) в ДМФА (280 мл) добавляли Et_3N (63,0 мл, 451 ммоль) при комнатной температуре. Смесь становилась однородной, и ее оставляли перемешиваться на 10 мин, затем небольшими частями добавляли 5-амино-2,4-ди-трет-бутилфенол (50,0 г, 226 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. В процессе реакции смесь становилась однородной. После того как вся кислота была израсходована (анализ ЖХ-МС, MH^+ 190, 1,71 мин), растворитель удаляли *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 устанавливая систему под вакуум. Смесь фильтровали и собранное твердое вещество промывали гексанами с получением белого твердого вещества, которое представляло собой кристаллический осадок с EtOH . К твердому веществу, полученному выше, добавляли Et_2O (диэтиловый эфир) до получения суспензии. Смесь перемешивали на ротационном испарителе (температура бани 25°C) в течение 15 мин, не устанавливая систему под вакуум. Смесь фильтровали и собирали твердое вещество. Описанный 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-1H-хинолин-3-карбоксамид (38 г, 52%). ВЭЖХ, время удерживания 3,45 мин, 10-99% CH_3CN , хроматографирование 5 мин; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,88 (с, 1H), 11,83 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,33 (д, $J=8,2$, 1,0 Гц, 1H), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,76 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,37 (с, 9H); ИЭР-МС m/z расч. 392,21; найдено 393,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

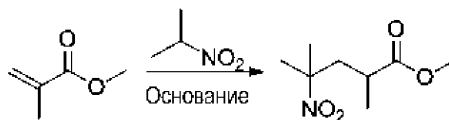
Пример 4. Синтез соединений 1-65.

Синтетический пример 1. Синтез N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпириролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (соединение 1).

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



Стадия 1. Синтез метил-2,4-диметил-4-нитропентаноата.



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-дизабицикло[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. Реакционную смесь поддерживали при температуре, равной или около 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 промыточные HCl растворы снова объединяли и перемешивали с МТБЭ (3 л) в течение 5 мин. Водный слой удаляли и объединяли все органические слои 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. Его сушили с помощью $MgSO_4$ 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).

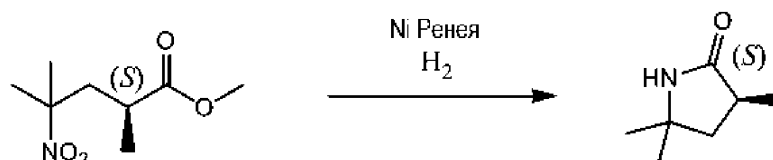
Стадия 2. Синтез метил-(2S)-2,4-диметил-4-нитропентаноата.



В реактор загружали очищенную воду (2090 л; 10 об.) и затем одноосновный фосфат калия (27 кг, 198,4 моль; 13 г/л для данного объема воды). pH содержимого реактора доводили 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 палатазу 20000L (13 л, 15,8 кг; 0,06 об.).

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

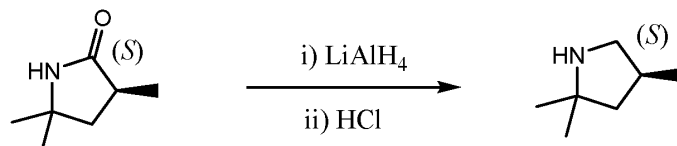
Стадия 3. Синтез (3S)-3,5,5-триметилпирролидин-2-она.



Реактор объемом 20 л продували N_2 . В реактор последовательно загружали промытый деионизированной водой, влажный катализатор Ренея Raney® Ni (марка 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 и продували реактор H_2 , и поддерживали при давлении $\sim 2,5$ бар. Затем реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали для удаления никеля Ренея и твердый осадок на фильтре промывали этанолом (3,5 л, 2 об.). Этанольный раствор продукта объединяли со второй партией такого же размера и концентрировали *in vacuo* до минимального объема этанола ($\sim 1,5$ объема). Добавляли гептан (2,5 л) и снова концентрировали суспензию до $\sim 1,5$ объемов. Описанный 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 лотки 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 (дк, 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).

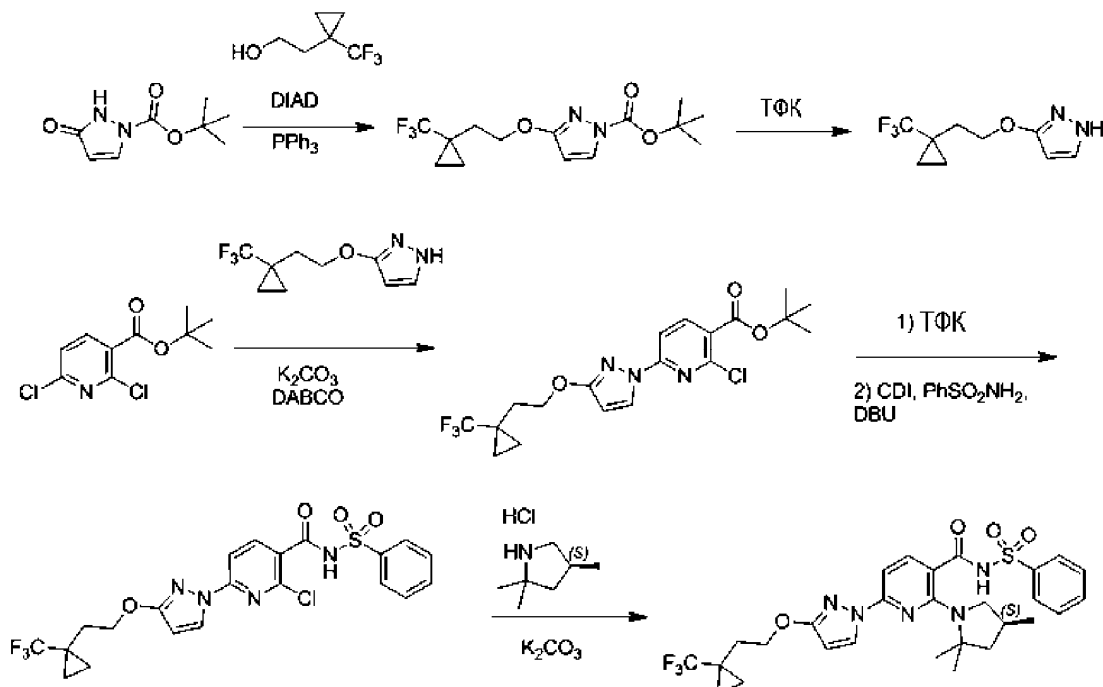
Стадия 4. Синтез (4S)-2,2,4-триметилпирролидина гидрохлорида.



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 от 30 до 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 раствором гидроксида 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 фильтрованием и промывали ТГФ (3×25 л). Фильтрат и промывочные растворы объединяли и обрабатывали 5,0 л (58 моль) водного 37% раствора HCl (1,05 экв.), поддерживая температуру ниже 30°C. Полученный раствор концентрировали вакуумной перегонкой до суспензии.

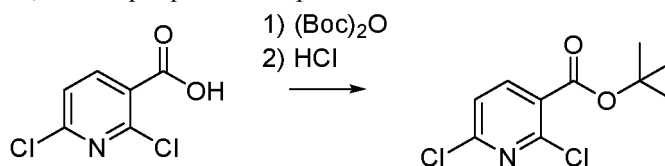
Добавляли изопропанол (8л) и концентрировали раствор вакуумной перегонкой почти досуха. Добавляли изопропанол (4 л) и суспендировали продукт, нагревая до около 50°C. Добавляли МТБЭ (6 л) и охлаждали суспензию до 2-5°C. Продукт собирали фильтрованием и промывали, используя 12 л МТБЭ, и сушили в вакуумной печи (55°C/300 торр/поток N₂), получая (4S)-2,2,4-триметилпирролидин"НCl 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. Синтез N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.



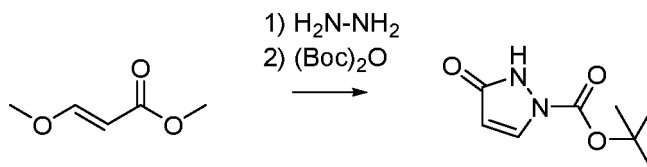
Синтез исходных материалов

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-бутилдикарбонатом (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 1 н. HCl (400 мл) и энергично перемешивали смесь в течение около 10 мин. Продукт экстрагировали этилацетатом (2×300 мл), объединенные органические слои промывали 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 расч. 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).

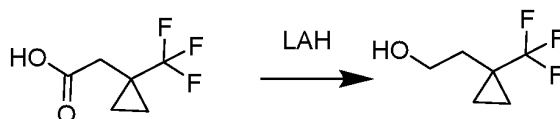
Синтез трет-бутил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксилата.



Использовали реактор объемом 50 л и устанавливали рубашку на 20°C при перемешивании при 150 об/мин, с обратным холодильником (10°C) и потоком азота для продувания. Добавляли MeOH (2,860 л) и метил-(Е)-3-метоксипроп-2-еноат (2,643 кг, 22,76 моль) и закрывали реактор. Реакционную смесь нагревали до внутренней температуры 40°C, и поддерживали рубашку системы при температуре 40°C. По частям добавляли гидразингидрат (1300 г, 55% мас./мас., 22,31 моль) 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 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 небольшое количество продукта выпадало в осадок. Водный слой сливали в чистый контейнер и фильтровали границу раздела и гептановый слой для выделения твердого вещества (продукта). Водный слой переносили обратно в реактор и собранное твердое вещество помещали обратно в реактор и смешивали с водным слоем. К реактору присоединяли капельную воронку, в которую загружали уксусную кислоту (1,474 кг, 1,396 л, 24,54 моль) и добавляли в реактор по каплям. Рубашку устанавливали на 0°C для поглощения экзотермы гашения. После завершения добавления (pH=5) реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой (7,150 л) и промывали водой второй раз (3,575 л). Кристаллическое вещество переносили в колбу ротационного испарителя объемом 20 л и добавляли гептан (7,150 л). Смесь суспендировали при 45°C в течение 30 мин и отгоняли 1-2 объема растворителя. Суспензию в колбе 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-1H-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).

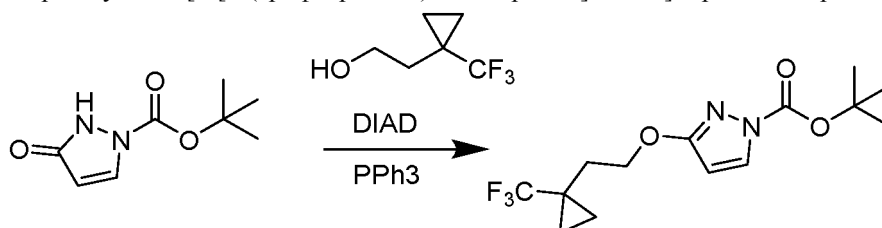
Синтез 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанола.



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 раствора, 1,784 ммоль) и

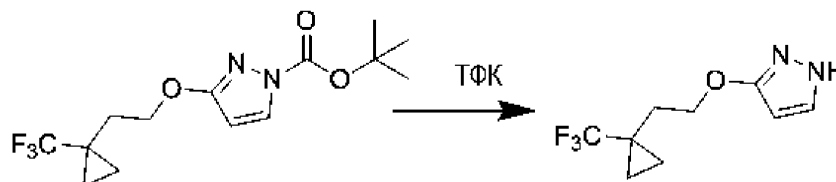
затем водой (884,0 мкл, 49,07 ммоль) с получением гранулированного твердого вещества в смеси. Твердое вещество отфильтровывали через целит и промывали осадок эфиром. Фильтрат дополнительно сушили с помощью $MgSO_4$ и фильтровали, и концентрировали *in vacuo* с получением продукта с остаточным ТГФ и эфиром. Смесь напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

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



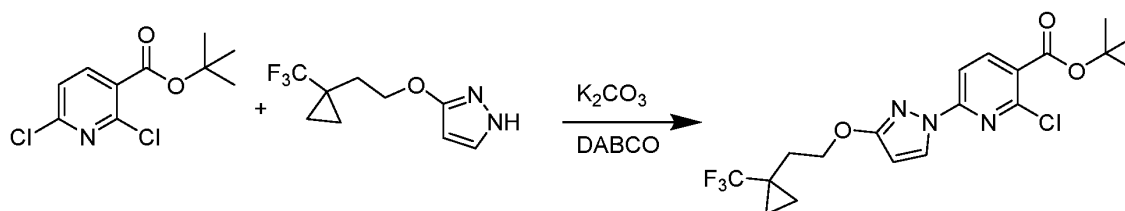
трет-Бутил-5-оксо-1H-пиразол-2-карбоксилат (1,043 г, 5,660 ммоль), 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанол (916 мг, 5,943 ммоль) и трифенилфосфин (1,637 г, 6,243 ммоль) объединяли в ТГФ (10,48 мл) и охлаждали реакционную смесь на ледяной бане. К реакционной смеси по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,288 г, 1,254 мл, 6,368 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры в течение 16 ч. Смесь выпаривали и полученный материал разделяли между этилацетатом (30 мл) и 1 н. раствором гидроксида натрия (30 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал 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 расч. 320,13, найдено 321,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,72 мин.

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



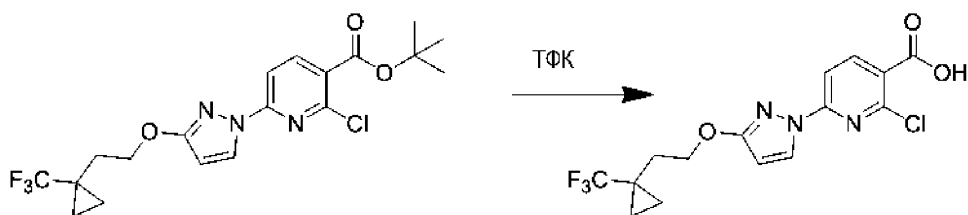
трет-Бутил-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-карбоксилат (1,03 г, 3,216 ммоль) растворяли в дихлорметане (10,30 мл) с трифторуксусной кислотой (2,478 мл, 32,16 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали и полученное маслянистое вещество разделяли между этилацетатом (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1H-пиразола (612 мг, 86%). ИЭР-МС m/z расч. 220,08, найдено 221,0 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,5 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,86 (с, 1H), 7,50 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,63 (т, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,14 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,01 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 0,96-0,88 (м, 2H), 0,88-0,81 (м, 2H).

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



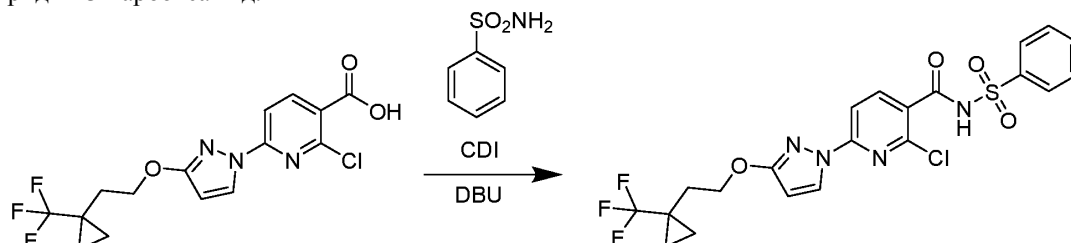
трет-Бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (687 мг, 2,770 ммоль), 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1H-пиразол (610 мг, 2,770 ммоль) и свежемолотый карбонат калия (459 мг, 3,324 ммоль) объединяли в безводном ДМСО (13,75 мл). Добавляли 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (DABCO) (1,4-дизабицикло[2.2.2]октан), 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 расч. 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.



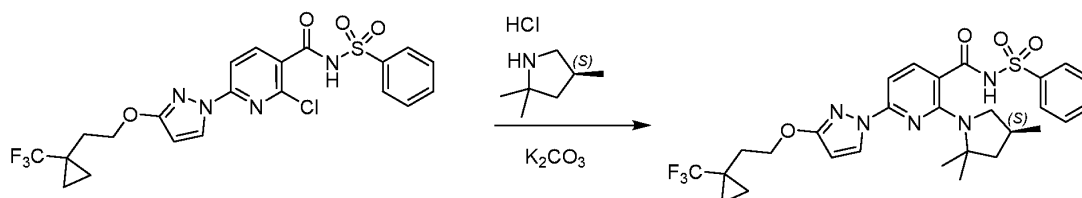
трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (1,01 г, 2,339 ммоль) и трифторуксусную кислоту (1,8 мл, 23,39 ммоль) объединяли в дихлорметане (10 мл) и нагревали при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали. Добавляли гексаны и снова концентрировали смесь с получением 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (873 мг, 99%) ИЭР-МС m/z расч. 375,06, найдено 376,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,69 мин.

Стадия 5. N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.



Раствор 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,15 г, 0,3992 ммоль) и карбонилдиимидазола (77 мг, 0,4790 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) перемешивали в течение 1 ч и добавляли бензолсульфонамид (81 мг, 0,5190 ммоль) и DBU (72 мкл, 0,4790 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, подкисляли 1 М водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом метанола в дихлорметане (0-5%), с получением N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (160 мг, 78%). ИЭР-МС m/z расч. 514,07, найдено 515,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,74 мин.

Стадия 6. N-(Бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.



Смесь N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (160 мг, 0,3107 ммоль), гидрохлоридной соли (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (139 мг, 0,9321 ммоль) и карбоната калия (258 мг, 1,864 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) перемешивали при 130°C в течение 17 ч. Реакционную смесь подкисляли 1 М водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 10-99% ацетонитрила в 5 mM водном растворе HCl, с получением N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (87 мг, 47%). ИЭР-МС m/z расч. 591,21, найдено 592,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,21 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,04-7,96 (м, 2H), 7,81 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,70-7,62 (м, 2H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,10 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,31 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,42 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,28 (дд, J=10,2, 7,0 Гц, 1H), 2,17-2,01 (м, 3H), 1,82 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,52 (д, J=9,4 Гц, 6H), 1,36 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,01-0,92 (м, 2H), 0,92-0,85 (м, 2H), 0,65 (д, J=6,3 Гц, 3H). pKa: 4,95±0,06.

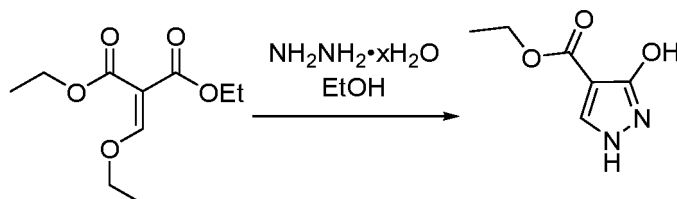
Синтез натриевой соли N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (натриевой соли соединения 1).

N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (1000 мг, 1,679 ммоль) растворяли в этаноле (19,87 мл) при нагревании, фильтровали через шприцевой фильтр (0,2 мкм), промывали теплым этанолом (10 мл) и

обрабатывали теплый раствор 1 М раствором NaOH (1,679 мл, 1,679 ммоль). Раствор выпаривали при 30-35°C, 3 раза выпаривали вместе с этанолом (~20 мл) с получением твердого вещества, которое сушили в течение ночи под вакуумом в сушильном шкафу при 45°C под потоком азота с получением 951 мг твердого вещества кремового цвета. Твердое вещество дополнительно сушили под вакуумом в сушильном шкафу при 45°C под потоком азота в течение выходных дней. Получали 930 мг (89%) натриевой соли N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида в виде грязновато-белого аморфного вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,15 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=6,7$, 3,1 Гц, 2H), 7,61 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,39 (дд, $J=4,9$, 2,0 Гц, 3H), 6,74 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,01 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 4,29 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,93-2,78 (м, 2H), 2,07 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,78 (дд, $J=11,8$, 5,6 Гц, 1H), 1,52 (д, $J=13,6$ Гц, 6H), 1,33 (т, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,00-0,92 (м, 2H), 0,89 (к, $J=5,3$, 4,6 Гц, 2H), 0,71 (д, $J=6,3$ Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 591,2127, найдено 592,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,28 мин. ПРД (см. фиг. 5).

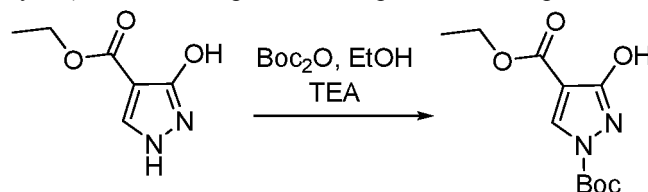
Альтернативный синтез 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты.

Стадия 1. Этил-3-гидрокси-1H-пиразол-4-карбоксилат.



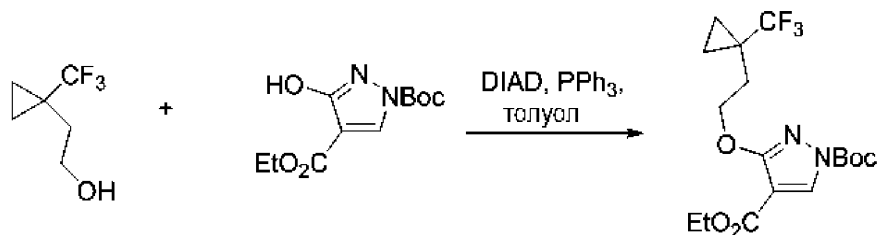
Смесь EtOH (20,00 л, 10 об.) и диэтил-2-(этоксиметилен)пропандиоата (2000 г, 9,249 моль, 1,0 экв.) добавляли под потоком азота в реактор объемом 50 л, оснащенный обратным холодильником (10°C) и рубашкой, установленной на 40°C. Смесь перемешивали и затем по частям добавляли гидразингидрат (538,9 г, 55% мас./мас., 523,7 мл, 55% мас./мас., 9,249 моль, 1,00 экв.) через капельную воронку. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 75°C в течение 22 ч с получением раствора этил-3-гидрокси-1H-пиразол-4-карбоксилата, который напрямую использовали на следующей стадии.

Стадия 2. 1-(трет-Бутил)-4-этил-3-гидрокси-1H-пиразол-1,4-дикарбоксилат.



Раствор этил-3-гидрокси-1H-пиразол-4-карбоксилата охлаждали с 75°C до 40°C, затем добавляли триэтиламин (TEA) (46,80 г, 64,46 мл, 462,5 ммоль, 0,05 экв.). В реактор за 35 мин добавляли раствор Вос-ангидрида (2,119 кг, 9,711 моль, 1,05 экв.) в EtOH (2,000 л, 1 экв.). Смесь перемешивали в течение 4 ч до завершения реакции; затем добавляли воду (10,00 л, 5,0 об.) за 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 20°C для завершения кристаллизации продукта. Кристаллы оставляли созреть на 1 ч, затем отфильтровывали смесь. Твердое вещество промывали смесью EtOH (4,000 л, 2,0 об.) и воды (2,000 л, 1,0 об.). Затем твердое вещество сушили in vacuo с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-3-гидрокси-1H-пиразол-1,4-дикарбоксилата (1530 г, 65%) в виде бесцветного кристаллического вещества в форме мелких игл. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,61 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 4,20 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,56 (с, 9H), 1,25 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

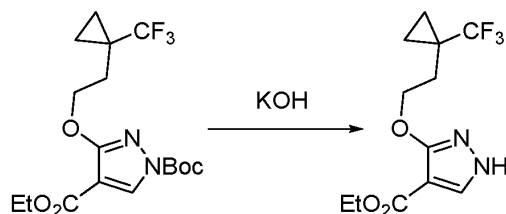
Стадия 3. 1-(трет-Бутил)-4-этил-3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1H-пиразол-1,4-дикарбоксилат.



Использовали реактор объемом 5 л, оснащенный рубашкой, установленной на 40°C, при перемешивании при 450 об/мин, с обратным холодильником при комнатной температуре и потоком азота для продувания. В реактор загружали толуол (1,0 л, 10,0 об.), 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанол (100,0 г, 648,8 ммоль, 1,0 экв.) и 1-(трет-бутил)-4-этил-3-гидрокси-1H-пиразол-1,4-дикарбоксилат (166,3 г, 648,8 ммоль) и перемешивали смесь. В реакционную смесь загружали трифенилфосфин (195,7 г, 746,1 ммоль, 1,15 экв.), затем реактор устанавливали на поддержание внутренней температуры 40°C. В

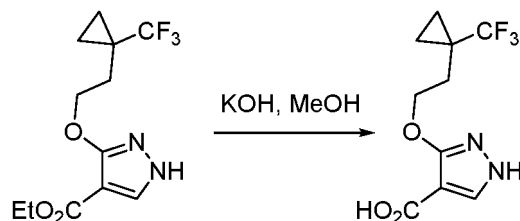
капельную воронку загружали азодикарбоксилат (150,9 г, 746,1 ммоль, 1,15 экв.), который добавляли в реакционную смесь, поддерживая температуру реакции от 40 до 50°C (добавление было экзотермическим, контролировали экзотерму добавления), и перемешивали в целом 2,5 ч. После завершения реакции, по данным ВЭЖХ добавляли гептан (400 мл, 4 об.), раствор охлаждали до 20°C за 60 мин, и в осадок выпадали кристаллы комплекса трифенилфосфиноксида-DIAD (TPPO-DIAD). Смесь фильтровали при комнатной температуре, промывали твердое вещество гептаном (400 мл, 4,0 об.) и сушили. Фильтрат использовали на следующей стадии в виде раствора в смеси толуола и гептана без дополнительной очистки.

Стадия 4. Этил-3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1Н-пиразол-4-карбоксилат.



Использовали реактор объемом 500 мл, оснащенный рубашкой, установленной на 40°C, при перемешивании при 450 об/мин, с обратным холодильником при комнатной температуре и потоком азота для продувания. В реактор загружали толуольный раствор, состоящий из около 160 ммоль, 65,0 г 1-(трет-бутил)-4-этил-3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1Н-пиразол-1,4-дикарбоксилата в 3 объемах толуола (полученный посредством концентрирования на ротационном испарителе 25% части фильтрата из предшествующей реакции до 4 объемов). Реакционную смесь поддерживали при внутренней температуре 40°C и одной порцией добавляли KOH (33,1 г, 1,5 экв. 45% водного раствора KOH), и такое добавление вызывало умеренную экзотермическую реакцию с образованием CO₂ при удалении защитной группы. Реакцию проводили в течение 1,5 ч, контролируя по ВЭЖХ, и в ходе реакции продукт частично кристаллизовался. К реакционной смеси добавляли гептан (160 мл, 2,5 об.) и охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры за 30 мин. Полученную смесь фильтровали и промывали твердое вещество гептаном (80,00 мл, 1,25 об.), сушили, затем сушили in vacuo (55°C, вакуум). Получали 52,3 г этил-3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1Н-пиразол-4-карбоксилата в виде неочищенного бесцветного твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

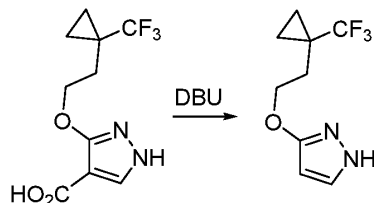
Стадия 5. 3-(2-(1-(Трифторметил)циклопропил)этокси)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота.



Использовали реактор объемом 500 мл, оснащенный рубашкой, установленной на 40°C, при перемешивании при 450 об/мин, с обратным холодильником при комнатной температуре и потоком азота для продувания. В реактор загружали метанол (150,0 мл, 3,0 об.), раствор этил-3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (50,0 г, 171,1 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь для суспендирования твердого вещества. Реактор настраивали для поддержания внутренней температуры 40°C. К смеси по частям добавляли KOH (96 г 45% водного раствора KOH, 1,71 моль, 10,0 экв.), поддерживая внутреннюю температуру <50°C. После завершения добавления реакционную смесь поддерживали при температуре 50°C и продолжали реакцию в течение 23 ч, контролируя по ВЭЖХ. После завершения реакции смесь охлаждали до 10°C, затем частично концентрировали на ротационном испарителе для удаления большей части MeOH. Полученный раствор разбавляли водой (250 мл, 5,0 об.) и 2-Ме-ТГФ (150 мл, 3,0 об.) и переносили в реактор, перемешивали при комнатной температуре, затем прекращали перемешивание и оставляли слои разделяться. Слои анализировали и установили, что в органическом слое остался комплекс TPPO-DIAD, а в водном слое - продукт. Водный слой снова промывали 2-Ме-ТГФ (100 мл, 2,0 об.), слои разделяли и возвращали водный слой в реакционный сосуд. Включали мешалку и устанавливали на 450 об/мин, а рубашку реактора устанавливали на 0°C. pH доводили до кислотного значения pH, по частям добавляя 6 М водный раствор HCl (427 мл, 15 экв.), поддерживая внутреннюю температуру от 10 до 30°C. При pH, близком к нейтральному, продукт начал кристаллизоваться, что сопровождалось бурным выделением газа, и поэтому кислоту добавляли медленно и затем, после прекращения выделения газа, продолжали добавление до достижения pH 1. К полученной суспензии добавляли 2-Ме-ТГФ (400 мл, 8,0 об.) и оставляли продукт растворяться в органическом слое. Перемешивание прекращали, слои разделяли и возвращали водный слой в реактор, перемешивали и повторно экстрагировали с 2-Ме-ТГФ (100 мл, 2,0 об.). Органические слои объединяли в реакторе и

перемешивали при комнатной температуре, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл, 2 об.), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали через целит и промывали твердое вещество 2-Ме-ТГФ (50 мл, 1,0 об.). Фильтрат переносили в чистую колбу ротационного испарителя, перемешивали, нагревали до 50°C и добавляли гептан (200 мл, 4,0 об.), и затем частично концентрировали с добавлением гептана (300 мл, 6,0 об.), и затем вносили затравку 50 мг 3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, и при удалении растворителя происходила кристаллизация продукта. Перегонку прекращали после отгонки основной части 2-Ме-ТГФ. Выключали нагреватель бани, убирали вакуум и оставляли смесь перемешиваться и остывать до комнатной температуры. Смесь фильтровали (с низкой скоростью) и промывали твердое вещество гептаном (100 мл, 2,0 об.), и собирали твердое вещество, и сушили *in vacuo* (50°C , ротационный испаритель). Получали 22,47 г 3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты в виде грязновато-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,45 (с, 2Н), 8,01 (с, 1Н), 4,26 (т, $J=7,0$ Гц, 2Н), 2,05 (т, $J=7,0$ Гц, 2Н), 0,92 (м, 4Н).

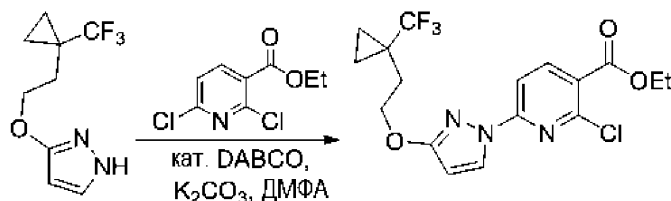
Стадия 6. 3-(2-(1-(Трифторметил)циклопропил)этокси)-1Н-пиразол.



Смесь толуола (490,0 мл), 3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (70,0 г, 264,9 ммоль) и DMCO (70,00 мл) загружали в реактор и нагревали до 100°C при перемешивании. В реактор добавляли DBU (около 20,16 г, 19,80 мл, 132,4 ммоль) за 15 мин. Смесь перемешивали в течение 20 ч до завершения реакции, а затем охлаждали до 20°C . Смесь промывали водой (350,0 мл), затем 0,5 н. водным раствором HCl (280,0 мл), затем водой ($2 \times 140,0$ мл) и, наконец, насыщенным соевым раствором (210,0 мл). Органический слой сушили с помощью Na_2SO_4 и затем к перемешанной суспензии добавляли активированный древесный уголь (5 г, Darco 100 меш). Высушенную смесь фильтровали через целит, промывали твердое вещество толуолом (140,0 мл) и затем сушили.

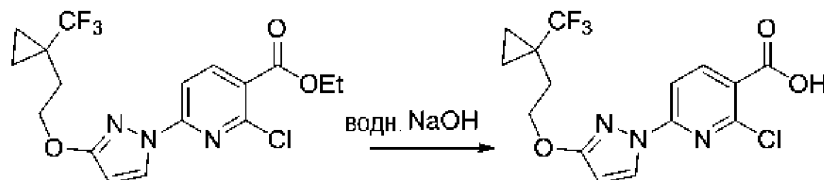
Фильтрат концентрировали на ротационном испарителе (50°C , вакуум) с получением 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1Н-пиразола (30,89 г, 53%) в виде маслянистого вещества янтарного цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,87 (с, 1Н), 7,50 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 5,63 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 4,23-4,06 (м, 2Н), 2,01 (т, $J=7,1$ Гц, 2Н), 1,00-0,77 (м, 4Н).

Стадия 7. Этил-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат.



Смесь DMFA (180,0 мл), этил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (около 29,97 г, 136,2 ммоль), 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1Н-пиразола (30,0 г, 136,2 ммоль) и K_2CO_3 (325 меш, приблизительно 24,48 г, 177,1 ммоль) добавляли при перемешивании в реактор при 20°C . Затем в реактор добавляли DABCO (около 2,292 г, 20,43 ммоль) и перемешивали смесь при 20°C в течение 1 ч, а затем повышали температуру до 30°C и перемешивали смесь в течение 24 ч до завершения реакции. Смесь охлаждали до 20°C ; затем медленно добавляли воду (360 мл). Затем смесь сливали из реактора и выделяли твердое вещество фильтрованием. Затем твердое вещество промывали водой (2×150 мл), затем сушили твердое вещество под вакуумом при 55°C с получением этил-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (51,37 г, 93%) в виде тонкодисперсного твердого вещества бежевого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,44 (д, $J=2,9$ Гц, 1Н), 8,41 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 7,75 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 6,21 (д, $J=2,9$ Гц, 1Н), 4,34 (м, 4Н), 2,09 (т, $J=7,1$ Гц, 2Н), 1,34 (т, $J=7,1$ Гц, 3Н), 1,00-0,84 (м, 4Н).

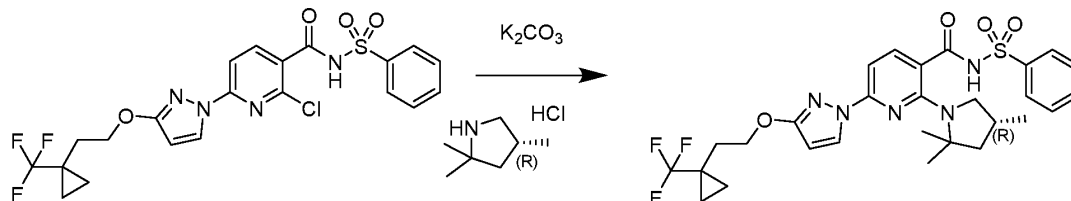
Стадия 8. 2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота.



Раствор этил-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (50,0 г, 123,8 ммоль) в ТГФ (300,0 мл) получали в реакторе при 20°C. Добавляли EtOH (150,0 мл), затем водный раствор NaOH (около 59,44 г 10% мас./мас. раствора, 148,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч до завершения реакции; затем медленно добавляли 1 н. водный раствор HCl (750,0 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин при 10°C, и затем выделяли твердое вещество фильтрованием. Твердое вещество промывали водой (150 мл, затем 2×100 мл) и затем сушили под вакуумом. Затем твердое вещество дополнительно сушили под вакуумом при нагревании с получением 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (42,29 г, 91%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,63 (с, 1H), 8,48-8,35 (м, 2H), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,20 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,35 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,09 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,01-0,82 (м, 4H).

Синтетический пример 2.

Синтез соединения 2, (R)-N-(фенилсульфонил)-6-(3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1H-пиразол-1-ил)-2-(2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)никотинамида.

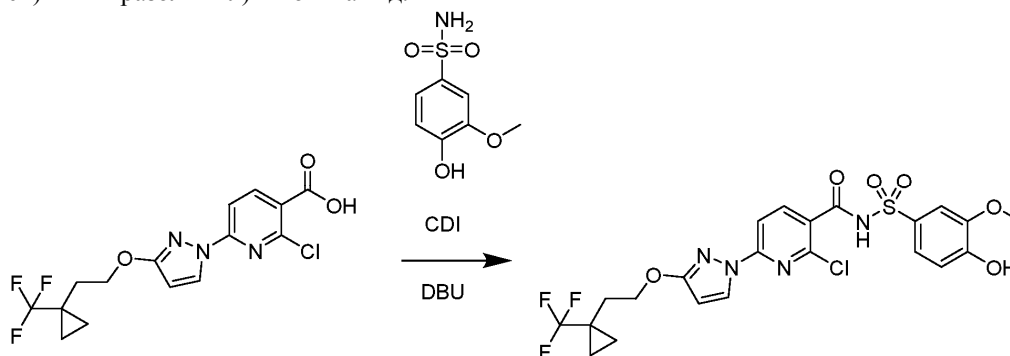


(R)-N-(Фенилсульфонил)-6-(3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1H-пиразол-1-ил)-2-(2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)никотинамид синтезировали таким же образом, как соединение 1, используя N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (1,5 г, 2,91 ммоль), карбонат калия (2,0 г, 14,56 ммоль), (4R)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (1,0 г, 6,7 ммоль) в NMP (N-метил-2-пирролидоне) (7,5 мл) и 1,2-диэтоксиэтано (1,5 мл), с получением N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4R)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (1,38 г, 79%). ИЭР-МС m/z расч. 591,2127, найдено 592,0 (M+1)⁺; время удерживания 2,3 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,51 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,03-7,96 (м, 2H), 7,81 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,66 (дд, J=8,3, 6,7 Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,31 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,41 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,27 (т, J=8,7 Гц, 1H), 2,07 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,82 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,52 (д, J=9,4 Гц, 6H), 1,36 (т, J=12,1 Гц, 1H), 0,99-0,92 (м, 2H), 0,88 (тт, J=3,9, 1,6 Гц, 2H), 0,64 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Синтетический пример 3.

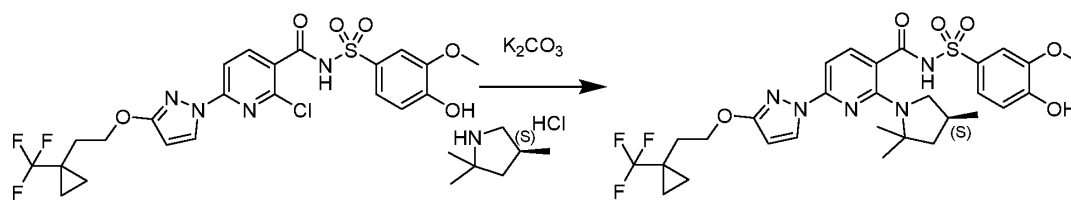
Синтез соединения 3, (S)-N-((4-гидрокси-3-метоксифенил)сульфонил)-6-(3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1H-пиразол-1-ил)-2-(2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)никотинамида.

Стадия А. 2-Хлор-N-((4-гидрокси-3-метоксифенил)сульфонил)-6-(3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1H-пиразол-1-ил)никотинамид.



Раствор 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,843 г, 2,24 ммоль) и карбонилдимидазола (434 мг, 2,68 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) перемешивали в течение 2,5 ч и добавляли 4-гидрокси-3-метоксибензолсульфонамид (0,500 г, 2,46 ммоль) и DBU (0,5 мл, 3,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 21 ч, разбавляли этилацетатом (5 мл), подкисляли 1 н. водным раствором хлористоводородной кислоты (10 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом этилацетата в гексанах (50-100%), с получением 2-хлор-N-((4-гидрокси-3-метоксифенил)сульфонил)-6-(3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1H-пиразол-1-ил)никотинамида (906 мг, 72%). ИЭР-МС m/z расч. 560,07, найдено 515,1 (M+1)⁺; время удерживания 0,74 мин.

Стадия В. (S)-N-((4-Гидрокси-3-метоксифенил)сульфонил)-6-(3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1H-пиразол-1-ил)-2-(2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)никотинамид.

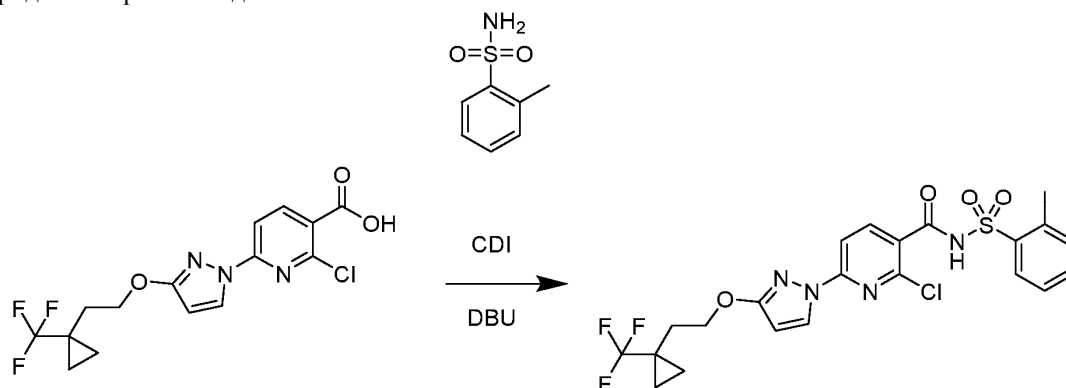


Смесь 2-хлор-N-((4-гидрокси-3-метоксифенил)сульфонил)-6-(3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1H-пиразол-1-ил)никотинамида (906 мг, 1,62 ммоль), гидрохлорида (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (545 мг, 3,64 ммоль) и карбоната калия (1,29 г, 9,33 ммоль) в ДМСО (5,5 мл) перемешивали при 120°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя 15 мл воды и 5 мл этилацетата. Затем реакционную смесь подкисляли 6 н. водным раствором хлористоводородной кислоты и разделяли слои. Водный слой экстрагировали, используя 10 мл этилацетата. Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата в гексанах, с получением (S)-N-((4-гидрокси-3-метоксифенил)сульфонил)-6-(3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1H-пиразол-1-ил)-2-(2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)никотинамида (470 мг, 45%). ИЭР-МС m/z расч. 637,2, найдено 638,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 10,07 мин.

Синтетический пример 4.

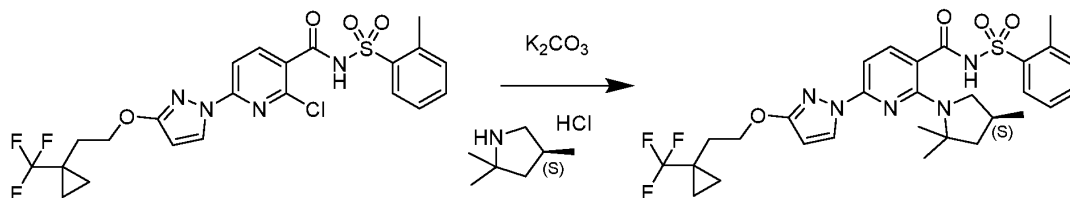
Синтез соединения 4, N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия А. 2-Хлор-N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



К 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоте (196 мг, 0,5217 ммоль) в ТГФ (1,739 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (около 106,6 мг, 0,6573 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Добавляли 2-метилбензолсульфонамид (около 89,32 мг, 0,5217 ммоль), затем 1,8-дизабицикло(5.4.0)ундец-7-ен (DBU) (около 262,2 мг, 257,6 мкл, 1,722 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и 1 М водным раствором лимонной кислоты и разделяли слои. Органические слои сушили и концентрировали, и полученный твердый 2-хлор-N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (около 252 мг) использовали на следующей стадии без получения характеристик.

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



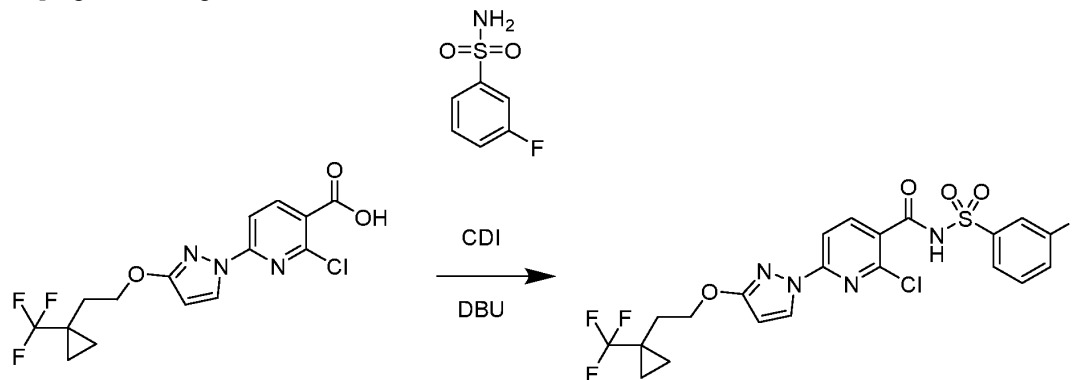
К 2-хлор-N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамиду (около 252 мг) и карбонату калия (392 мг, 2,84 ммоль) в 0,4 мл ДМСО добавляли (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (212 мг, 1,42 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом и 1 М водным раствором лимонной кислоты и разделяли слои. Органические слои сушили, концентрировали и очищали полученный остаток на силикагеле (24 г), элюируя 0-14% градиентом метанола в дихлорметане, с получением N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (60, 6 мг, 19%). ¹H ЯМР (400 МГц,

ДМСО- d_6) δ 12,63 (с, 1H), 8,19 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,04 (дд, $J=7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,58 (тд, $J=7,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 6,93 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,10 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,31 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,39 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 2,16 (ддт, $J=11,8, 9,0, 4,5$ Гц, 1H), 2,08 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,82 (дд, $J=11,9, 5,6$ Гц, 1H), 1,52 (с, 6H), 1,35 (т, $J=12,1$ Гц, 1H), 1,00-0,93 (м, 2H), 0,92-0,84 (м, 2H), 0,69 (д, $J=6,2$ Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 605,23, найдено 606,4 ($M+1$)⁺; время удерживания 1,92 мин.

Синтетический пример 5.

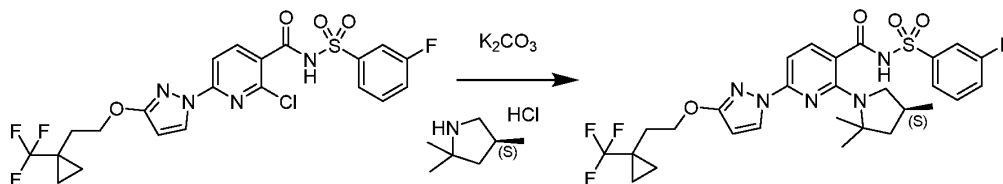
Синтез соединения 5, N-(3-фторфенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия А. 2-Хлор-N-(3-фторфенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.



К 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоте (0,200 г, 0,532 ммоль) в ТГФ (1,7 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (108,8 мг, 0,6707 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Добавляли 3-фторбензолсульфонамид (93,25 мг, 0,5323 ммоль), затем 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен (DBU) (267,5 мг, 262,8 мкл, 1,757 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и 1 М водным раствором лимонной кислоты и разделяли слои. Органические слои сушили и концентрировали, и полученный твердый 2-хлор-N-(3-фторфенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (около 259 мг) использовали на следующей стадии без получения характеристик.

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

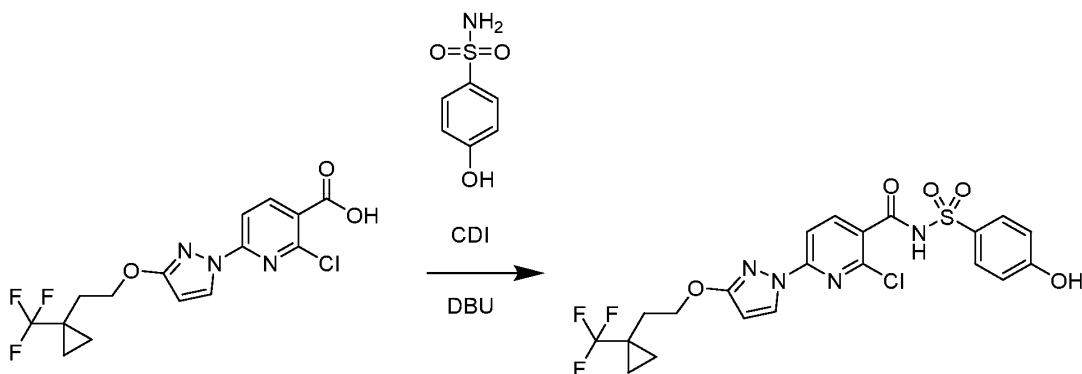


К 2-хлор-N-(3-фторфенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамиду (около 259 мг, 0,486 ммоль) и карбонату калия (389,6 мг, 2,819 ммоль) в 0,4 мл ДМСО добавляли (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (211,0 мг, 1,41 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом и 1 М водным раствором лимонной кислоты и разделяли слои. Органические слои сушили, концентрировали и очищали полученный остаток на силикагеле (24 г), элюируя 0-14% градиентом метанола в дихлорметане, с получением N-(3-фторфенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (50,0 мг, 15%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,23 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,96-7,89 (м, 1H), 7,87-7,77 (м, 2H), 7,65 (тд, $J=8,1, 5,3$ Гц, 1H), 7,46 (тдд, $J=8,5, 2,5, 1,0$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,37 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,34 (с, 1H), 2,68 (т, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,56-2,48 (м, 1H), 2,28-2,16 (м, 1H), 2,10 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,89 (дд, $J=11,9, 5,7$ Гц, 1H), 1,59 (д, $J=9,7$ Гц, 6H), 1,48 (т, $J=12,1$ Гц, 1H), 1,02-0,96 (м, 2H), 0,86-0,77 (м, 5H). ИЭР-МС m/z расч. 609,2, найдено 610,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,81 мин.

Синтетический пример 6.

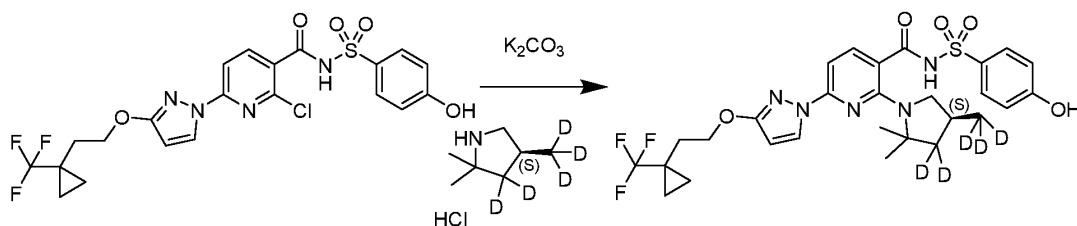
Синтез соединения 6, 2-[(4S)-3,3-дидейтерио-2,2-диметил-4-(тридейтериометил)пирролидин-1-ил]-N-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия А. 2-Хлор-N-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (0,100 г, 0,266 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. Добавляли 4-гидроксibenзолсульфонамид (около 50,69 мг, 0,2927 ммоль), затем DBU (около 54,41 мг, 0,3574 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 10 мл 1 М водного раствора лимонной кислоты и экстрагировали тремя порциями этилацетата по 10 мл. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением белого твердого вещества, 2-хлор-N-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (128 мг, 91%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расч. 530,1, найдено 531,0 ($M+1$)⁺; Время удерживания 0,69 мин.

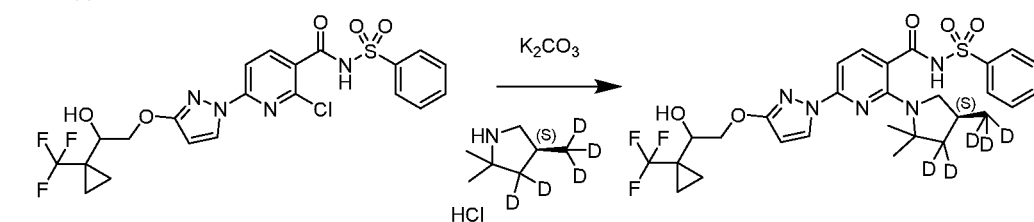
Стадия В. 2-[(4S)-3,3-Дидейтерио-2,2-диметил-4-(тридейтериометил)пирролидин-1-ил]-N-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.



2-Хлор-N-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (1,0 г, 1,9 ммоль), гидрохлоридную соль (S)-2,2-диметил-4-(метил-d₃) пирролидин-3,3-d₂ (0,892 г, 5,66 ммоль) и карбонат калия (1,55 г, 11,2 ммоль) объединяли в ДМСО (6 мл) и нагревали до 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (10 мл). После перемешивания в течение 15 мин к смеси добавляли этилацетат (50 мл). Смесь подкисляли 1 М водным раствором лимонной кислоты (pH~3-4) (30 мл) и разделяли слои. Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (24 г силикагеля), используя градиент 0-30% этилацетата в гептане. Отдельные фракции анализировали с помощью ВЭЖХ и фракции, которые соответствовали требуемым параметрам чистоты, объединяли, выпаривали и растирали в смеси 9:1 этилацетата/МТБЭ. Органические слои выпаривали до 10%, отфильтровывали полученное твердое вещество и сушили в течение ночи под высоким вакуумом с получением 2-[(4S)-3,3-дидейтерио-2,2-диметил-4-(тридейтериометил)пирролидин-1-ил]-N-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (0,38 г, 32%). ИЭР-МС m/z расч. 612,2, найдено 613,7 ($M+1$)⁺; время удерживания 1,40 мин.

Синтетический пример 7.

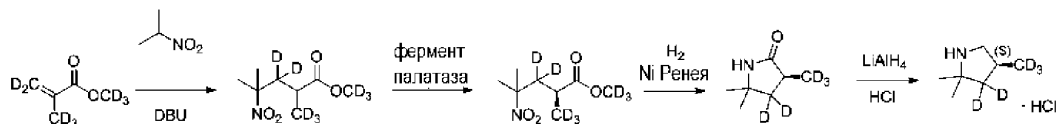
Синтез соединения 7, N-(бензолсульфонил)-2-[(4S)-3,3-дидейтерио-2,2-диметил-4-(тридейтериометил)пирролидин-1-ил]-6-[3-[2-гидрокси-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.



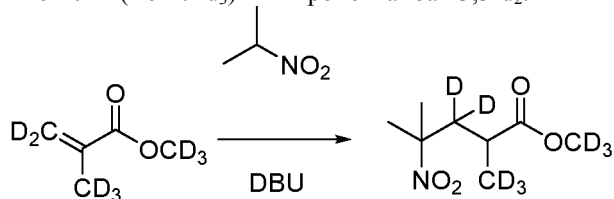
В реакционную емкость загружали N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[2-гидрокси-2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (0,500 г, 0,942 ммоль), (4S)-3,3-дидейтерио-2,2-диметил-4-(тридейтериометил)пирролидин (гидрохлоридную соль) (320 мг, 2,07 ммоль), NMP (3,000 мл) и 1,2-диэтоксиэтан (500,0 мкл) в атмосфере азота. Добавляли карбонат калия (650,8 мг, 4,709 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 130°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (2,000 мл) и доводили pH до <3 с помощью водного раствора HCl (1,3 мл 6 М раствора, 7,800 ммоль), которую добавляли по каплям. Затем pH доводили с помощью хлороводорода (146,0 мкл 6 М раствора, 0,8760 ммоль). Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом (4 мл) и объединенные органические слои дважды промывали водой, насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Затем органический слой концентрировали до остатка, который очищали на силикагеле, используя градиент 0-60% этилацетата в гексанах. Затем полученный материал растирали в смеси гептанов и МТБЭ с получением N-(бензолсульфонил)-2-[(4S)-3,3-дидейтерио-2,2-диметил-4-(тридейтериометил)пирролидин-1-ил]-6-[3-[2-гидрокси-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (266 мг, 46%). ИЭР-МС m/z расч. 612,2, найдено 613,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,67 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,51 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,05-7,94 (м, 2H), 7,81 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,65 (т, J=7,6 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,12 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=5,5, 2,7 Гц, 1H), 4,42-4,28 (м, 1H), 4,23-4,09 (м, 1H), 3,89 (д, J=4,9 Гц, 1H), 2,39 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,37-2,22 (м, 1H), 2,06 (дд, J=10,6, 7,0 Гц, 1H), 1,52 (д, J=9,7 Гц, 6H), 1,04-0,83 (м, 4H).

Синтез (4S)-3,3-дидейтерио-2,2-диметил-4-(тридейтериометил)пирролидина гидрохлорида.



Стадия А. Метил-d₃-4-метил-2-(метил-d₃)-4-нитропентаноат-3,3-d₂.



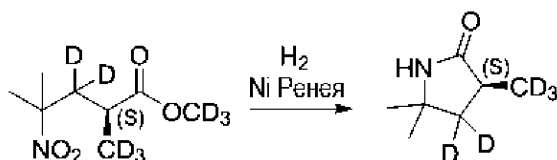
В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, оснащенную магнитной мешалкой, линией подачи азота и термопарой J-Kem с колбонагревателем, загружали 2-нитропропан (34,3 г, 385 ммоль), d₈-метилметакрилат (50,0 г, 460 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре, после чего одной порцией добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 1,47 г, 9,62 ммоль). Реакционный раствор демонстрировал экзотермическую реакцию с 20 до ~40°C и его оставляли перемешиваться без нагревания или охлаждения в течение 16 ч. Реакция была лишь частично завершена (ВЭЖХ), поэтому раствор нагревали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли МТБЭ (170 мл), промывали 1 М раствором HCl (15 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали (29 дюймов (736 мм) рт.ст. при 60°C) для удаления растворителя и остаточных исходных материалов с получением продукта в виде светло-желтого маслянистого вещества (75 г, 99%). Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки посредством перегонки.

Стадия В. 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 колбонагревателем, загружали метил-d₃-4-метил-2-(метил-d₃)-4-нитропентаноат-3,3-d₂ (75 г, 380 ммоль) и 2000 мл Na-фосфатного буфера при 0,8 М с pH 7,5. К полученной смеси добавляли липазу из *Rhizomucor miehei* (Sigma L4277, палатаза - у компании 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% гептан /2% IPA) показала соотношение энантиомеров 99,8/0,2. Реакционную смесь дважды экстрагировали МТБЭ (каждый раз по 1 л). Органические слои содержали 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 желтого маслянистого вещества (32,5 г, выход 43%).

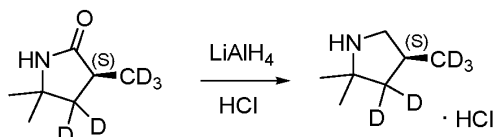
Стадия С. (S)-5,5-Диметил-3-(метил-d₃)пирролидин-2-он-4,4-d₂.



Реактор высокого давления (смесительную колбу Парра, 500 мл) продували и поддерживали в атмосфере N_2 . В реактор последовательно загружали промытый (3 раза) деионизированной водой влажный катализатор Ренея Raney®2800 Ni (6,1 г), метил- d_3 -(S)-4-метил-2-(метил- d_3)-4-нитропентаноат-3,3- d_2 (32,5 г, 165 ммоль) и этанол (290 мл). Реактор закрывали и вакуумировали/наполняли N_2 (3 раза). Затем реактор без перемешивания вакуумировали и наполняли H_2 (30 фунт/кв.дюйм (207 кПа)). Колбу Парра встряхивали при нагревании содержимого до 60°C и поддерживали давление H_2 при 30 фунт/кв.дюйм (207 кПа) в течение 8 ч. Реактор вакуумировали/наполняли N_2 (3 раза) и удаляли содержимое вакуумным фильтрованием (через слой целита; в атмосфере N_2). Колбу/слой фильтра промывали этанолом (3×50 мл).

После последнего промывания влажный от растворителя осадок на фильтре переносили в другой приемник и закрывали водой для утилизации. Примечание: катализатор нельзя полностью высушивать (необходимо сохранять влажным в процессе фильтрации). Фильтрат и промывочные растворы объединяли и концентрировали (40°C/40 торр (5,3 кПа)) с получением (S)-5,5-диметил-3-(метил- d_3)пирролидин-2-он-4,4- d_2 в виде белого твердого вещества (20 г, 92%).

Стадия D. (4S)-3,3-Дидейтерио-2,2-диметил-4-(тридейтериометил)пирролидина гидрохлорид.

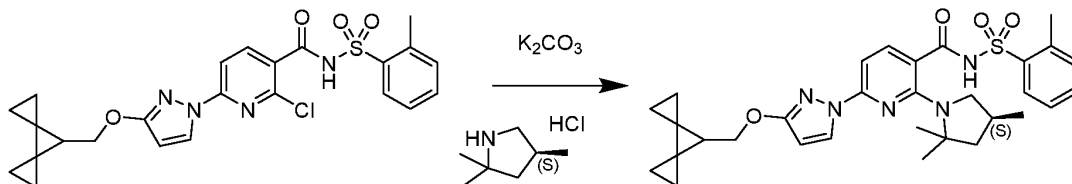


В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, оснащенную верхнеприводной механической мешалкой, линией подачи азота и термпарой J-Kem, загружали гранулы алюмогидрида лития (7,6 г, 202 ммоль) в ТГФ (80 мл, 4 об.), нагретые с 20 до 36°C (теплота перемешивания). К суспензии добавляли раствор (S)-5,5-диметил-3-(метил- d_3)пирролидин-2-он-4,4- d_2 (20 г, 150 ммоль) в ТГФ (120 мл, 6 об.) в течение 30 мин, оставляя реакционную смесь нагреваться до ~60°C. Температуру реакции повышали примерно до температуры кипения (~68°C) и поддерживали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры ниже 40°C и разбавляли, используя 200 мл (10 об.) МТБЭ. Смесь гасили, добавляя медленно, по каплям насыщенный водный раствор сульфата натрия (1 об.) в течение 2 ч. Примечание: наблюдали бурное выделение газа (H_2), смесь становилась густой, затем разжижалась, и темно-серая смесь становилась белой. После завершения добавления реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество удаляли фильтрованием (через слой целита) и промывали этилацетатом (4 об.). При внешнем охлаждении и под защитным слоем N_2 фильтрат и промывочные растворы объединяли и обрабатывали, добавляя по каплям безводный 4 М раствор 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, затем собирали твердое вещество фильтрованием под защитным слоем N_2 . Твердое вещество сушили с отсосом N_2 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 весьма гигроскопичным, поэтому работы с ним проводили в атмосфере азота.

Синтетический пример 8.

Синтез соединения 8, 6-[3-(диспиро [2.0.2⁴.1³]гептан-7-илметокси)пирразол-1-ил]-N-(о-толилсульфонил)пиридин-3-карбоксамид-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

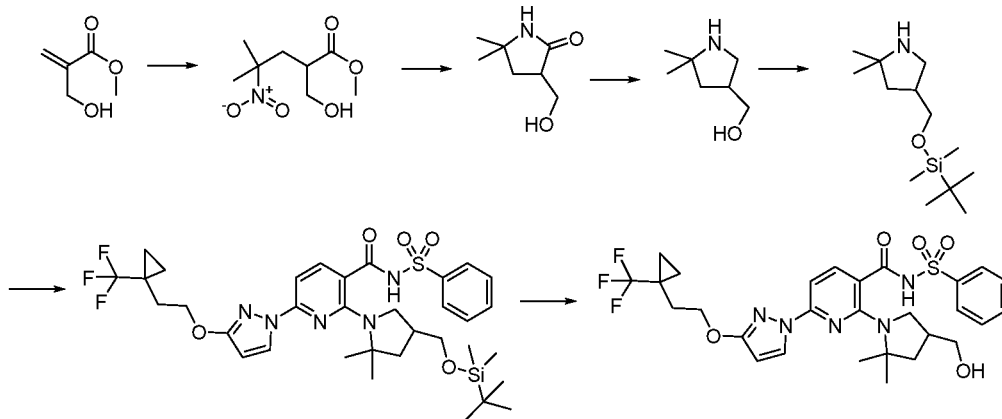


2-Хлор-6-[3-(диспиро [2.0.2⁴.1³]гептан-7-илметокси)пирразол-1-ил]-N-(о-толилсульфонил)пиридин-3-карбоксамид (0,170 г, 0,341 ммоль) и (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (0,116 г, 1,02 ммоль) объединяли и растворяли в ДМСО (2 мл). Добавляли тонкоизмельченный карбонат калия (95 мг, 0,68 ммоль). Реакционную смесь закрывали и нагревали в течение ночи до 130°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (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.

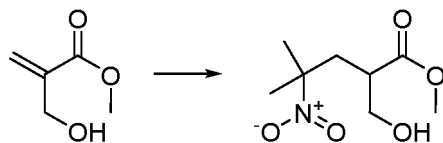
Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-20% метанола в дихлорметане на силикагелевой колонке массой 12 г, с получением 6-[3-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]-N-(о-толилсульфонил)-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (0,030 г, 15%). ИЭР-МС m/z расч. 575,26, найдено 576,36 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,46 мин.

Синтетический пример 9.

Синтез соединения 9, N-(бензолсульфонил)-2-[4-(гидроксиметил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

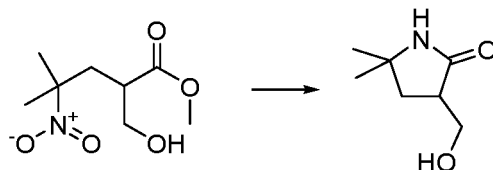


Стадия А. 2-Гидроксиметил-4-метил-4-нитропентановой кислоты метиловый эфир.



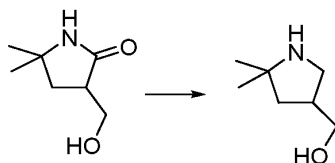
1,8-Диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (3,6 мл, 24 ммоль) добавляли к 2-нитропропану (26,5 мл, 292 ммоль). Полученную смесь нагревали до 65°C и выключали нагрев, и по каплям добавляли метил-2-(гидроксиметил)акрилат (25 мл, 243 ммоль). Затем снова включали нагрев при 80°C. После нагревания в течение 1 ч нагрев выключали 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 раствором хлороводорода (2×125 мл), водным раствором бикарбоната (125 мл) и насыщенным соевым раствором (125 мл). Смесь продуктов реакции хроматографировали на силикагелевой колонке массой 330 г, используя смесь 0-60% гексанов:эфира, продукт элюировали 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 расч. 205,21, найдено 206,1 ($M+1$)⁺. Время удерживания: 1,67 мин. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) м.д. 1,50-1,59 (м, 6H) 1,85-1,98 (м, 1H) 2,10-2,23 (м, 1H) 2,36-2,50 (м, 1H) 2,60 (д, J=5,71 Гц, 1H) 3,66-3,77 (с, 3H).

Стадия В. 3-Гидроксиметил-5,5-диметилпирролидин-2-он.



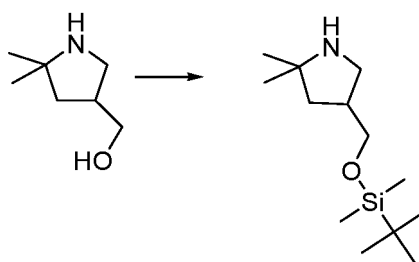
Метиловый эфир гидроксиметил-4-метил-4-нитропентановой кислоты (4,45 г, 21,7 ммоль) добавляли к абсолютному этанолу (60 мл), затем добавляли никель Ренея (1,7 г, ~15 мас.%). Реакционную смесь нагревали при 60°C в атмосфере H₂ (2 бар) в течение ночи. Добавляли дополнительное количество никеля Ренея (1,0 г, ~50 мас.%) и нагревали реакционную смесь при 60°C в атмосфере H₂ (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, добавляя H₂ для поддержания давления 5 бар. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом. Неочищенную реакционную смесь хроматографировали на силикагеле и использовали 0-10% смесь дихлорметана:метанола, продукт элюировали при 10% с получением 3-гидроксиметил-5,5-диметилпирролидин-2-она (3,69 г, 63%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) 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, 2 H) 5,93 (шс, 1H).

Стадия С. (5,5-Диметилпирролидин-3-ил)метанол.



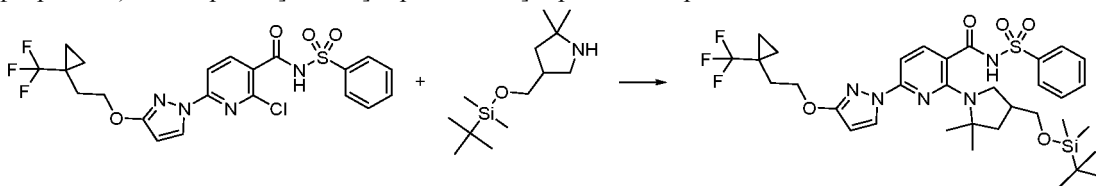
Алюмогидрид лития (3,90 г, 103,00 ммоль) суспендировали в тетрагидрофуране (60 мл). Затем по каплям добавляли гидроксиметил-5,5-диметилпирролидин-2-он (3,69 г, 25,77 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) и нагревали реакционную смесь при 65°C в течение 40 ч. Реакционную смесь разбавляли 2-метилтетрагидрофураном (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, CDCl₃) δ м.д. 1,06-1,24 (м, 6 H) 1,29 (дд, J=12,58, 7,20 Гц, 2 H) 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 D. 4-(трет-Бутил-диметилсиланилоксиметил)-2,2-диметилпирролидин.



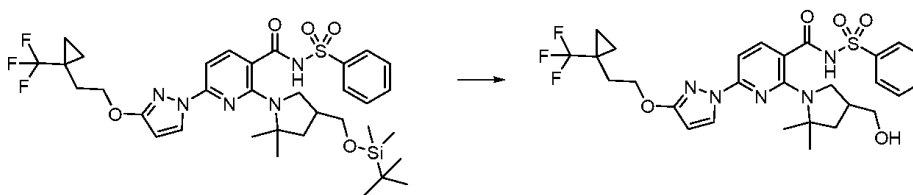
К (5,5-диметилпирролидин-3-ил)метанола (3,08 г, 23,8 ммоль), трет-бутилдиметилсиланхлориду (4,31 г, 28,6 ммоль) в ацетонитриле (24 мл) добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (5,3 мл, 35,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 ч. Реакционную смесь разбавляли хлороформом (250 мл) и промывали водой (125 мл) и насыщенным соевым раствором (125 мл), затем сушили над сульфатом натрия. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле и элюировали смесью дихлорметана/метанола, элюируя при 15-35% метанола, с получением 4-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-2,2-диметилпирролидина (3,88 г, 67%) в виде желтого маслянистого вещества после пропускания через две колонки. ИЭР-МС m/z расч. 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 Е. N-(Бензолсульфонил)-2-[4-(гидроксиметил)-2,2-диметил-пирролидин-1-ил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (25 мг, 0,04855 ммоль), трет-бутил-[(5,5-диметилпирролидин-3-ил)метокси]диметилсилан (около 35,45 мг, 0,1456 ммоль) и K₂CO₃ (около 33,56 мг, 0,2428 ммоль) объединяли в ДМСО (0,5 мл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между 1 М раствором лимонной кислоты и этилацетатом и отделяли органические слои. Органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, с получением N-(бензолсульфонил)-2-[4-[[трет-бутил (диметил)силан]оксиметил]-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (15 мг, 43%). ИЭР-МС m/z расч. 721,2941, найдено 722,4 (M+1)⁺, время удерживания 0,97 мин.

Стадия F. N-(Бензолсульфонил)-2-[4-(гидроксиметил)-2,2-диметил-пирролидин-1-ил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

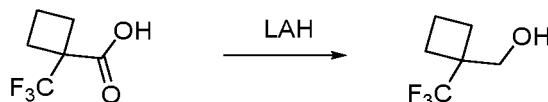


N-(Бензолсульфонил)-2-[4-[[трет-бутил (диметил)силил]оксиметил]-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (15 мг, 43%) растворяли в ТГФ (1 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли тетра-н-бутиламмония фторид в ТГФ (300 мкл 1 М раствора, 0,3000 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 слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, с получением N-(бензолсульфонил)-2-[4-(гидроксиметил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (8,5 мг, 29%). ИЭР-МС m/z расч. 607,20764, найдено 608,4 ($M+1$)⁺; время удерживания 1,9 мин.

Синтетический пример 10.

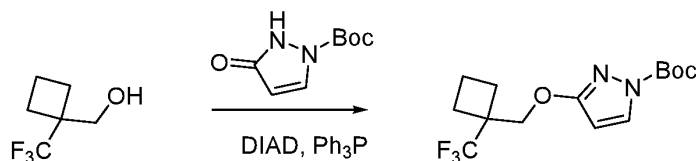
Синтез соединения 10, N-(бензолсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[4(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

(1-Трифторметилциклобутил)метанол.



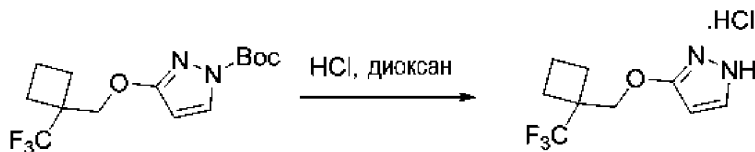
1-Трифторметилциклобутанкарбоновую кислоту (5,0 г, 30 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (60 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли алюмогидрид лития (38,66 мл, 1М в диэтиловом эфире) и оставляли раствор нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до 0°C при перемешивании и добавляли декагидрат сульфата натрия, в результате чего наблюдали постепенное выделение газа. Добавление по частям продолжали до прекращения видимого 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 небольшое количество остаточного диэтилового эфира (36%, по результатам ЯМР интегрирования). 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).

3-(1-Трифторметилциклобутилметокси)-пиразол-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир.



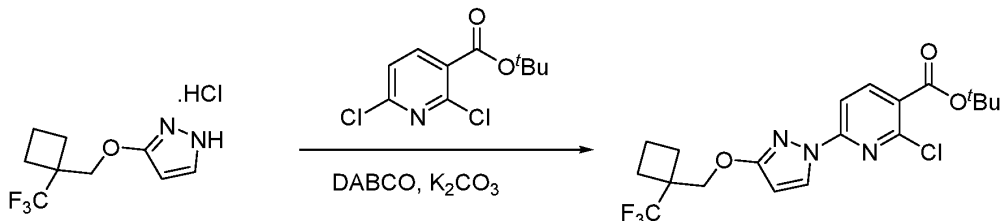
1-Трифторметилциклобутилметанол (1,50 г, 9,73 ммоль) и трет-бутиловый эфир 3-оксо-2,3-дигидропиразол-1-карбоновой кислоты (1,63 г, 8,85 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (32 мл). Раствор дегазировали посредством обработки ультразвуком и продували газообразным азотом. Затем по каплям добавляли трифенилфосфин (2,55 г, 9,73 ммоль) и 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 слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное желтое маслянистое вещество очищали флэш-хроматографией, используя градиентный метод с 0-10% смесью 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 расч. 320,31, найдено 321,1 ($M+1$)⁺. Время удерживания 3,74 мин.

3-(1-Трифторметилциклобутилметокси)-1Н-пиразол, гидрохлоридная соль.



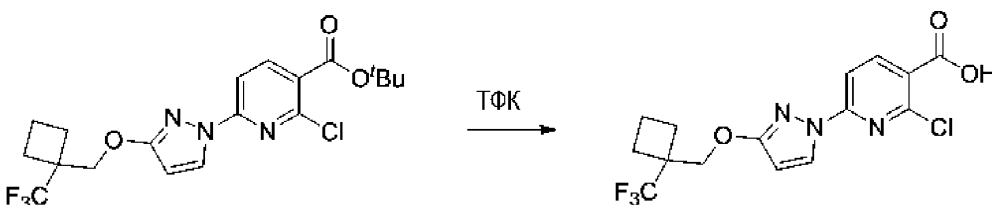
Трет-бутиловый эфир 3-(1-трифторметилциклобутилметокси)пиразол-1-карбоновой кислоты (2,48 г, 7,74 ммоль) растворяли в 4 М растворе хлороводорода в диоксане (77 мл). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем удаляли летучие вещества при пониженном давлении с получением гидрохлоридной соли 3-(1-трифторметил-циклобутилметокси)-1Н-пиразола (1,95 г, 98%) в виде белого порошка. ИЭР-МС m/z расч. 220,20, найдено 221,2 ($M+1$)⁺. Время удерживания 2,67 мин.

трет-Бутил-2-хлор-6-(3-((1-(трифторметил)циклобутил)метокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинат.



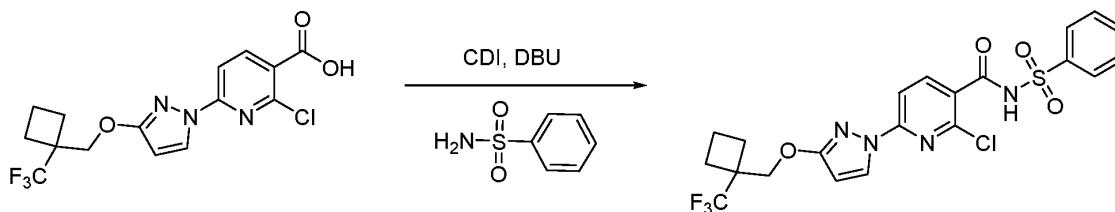
Гидрохлоридную соль 3-(1-трифторметилциклобутилметокси)-1Н-пиразола (1,95 г, 7,61 ммоль) и трет-бутиловый эфир 2,6-дихлорникотиновой кислоты (1,89 г, 7,62 ммоль) растворяли в диметилформамиде (15 мл) и добавляли карбонат калия (4,21 г, 30,5 ммоль), затем 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (0,43 г, 3,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли воду (150 мл) и экстрагировали водный слой 4:1 смесью этилацетата:гексанов (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 градиентный метод с 0-10% смесью 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 расч. 431,85, найдено 432,2 ($M+1$)⁺. Время удерживания 4,61 мин.

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 расч. 375,74, найдено 376,2 ($M+1$)⁺. Время удерживания 3,57 мин.

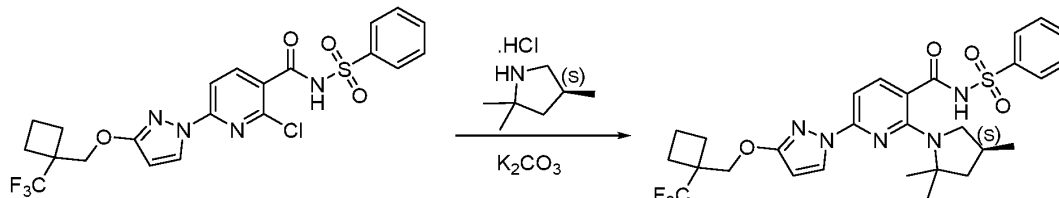
Синтез N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксиамида.



К перемешанному раствору 2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,150 г, 0,399 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (3,0 мл) добавляли CDI (78 мг, 0,4810 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем одной порцией добавляли твердый бензолсульфонамид (76 мг, 0,48 ммоль), затем DBU (183 мг, 1,20 ммоль) и перемешивали раствор чайного цвета при комнатной температуре еще 2 ч. К реакционной смеси медленно добавляли лимонную кислоту (2,5 мл 1,0 М раствора, 2,500 ммоль), затем

насыщенный солевой раствор (5 мл). После перемешивания в течение 10 мин гомогенный материал экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. После высушивания под вакуумом в течение 1 ч получали N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (181 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. Он содержал небольшое количество примеси исходной кислоты, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расч. 514,0689, найдено 515,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 1,98 мин.

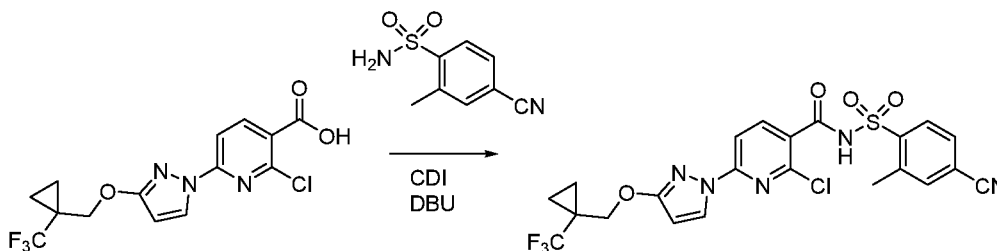
Синтез N-(бензолсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



Смесь N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (0,160 г, 0,311 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (гидрохлоридной соли) (139 мг, 0,932 ммоль) и карбоната калия (215 мг, 1,554 ммоль) перемешивали в безводном диметилсульфоксиде (2,7 мл) в атмосфере азота при 130°C в течение 18 ч. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и разбавляли водой (15 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали 1 М водным раствором лимонной кислоты (310 мкл 1,0 М раствора, 0,3107 ммоль) и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного желтого материала. Его очищали на системе CombiFlashRf, используя золотую колонку с силикагелем массой 40 г и элюируя 0-5% смесью метанола в метилхлориде (за 45 мин). Продукт получали через 25 мин (при 2,6% метанола). Требуемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении. После дальнейшего высушивания в течение ночи под высоким вакуумом получали N-(бензолсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (HCl соль, 40 мг, 20%). ИЭР-МС m/z расч. 591,2127, найдено 592,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,25 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,49 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=8,2, 2,1 Гц, 2H), 7,82 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,72 (тт, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,65 (дт, J=8,2, 2,0 Гц, 2H), 6,95 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 2,42 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,36-2,22 (м, 3H), 2,11 (тд, J=12,1, 5,7 Гц, 4H), 1,95 (дк, J=9,7, 4,3 Гц, 1H), 1,83 (дд, J=12,0, 5,6 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,37 (т, J=12,2 Гц, 1H), 0,65 (д, J=6,3 Гц, 3H).

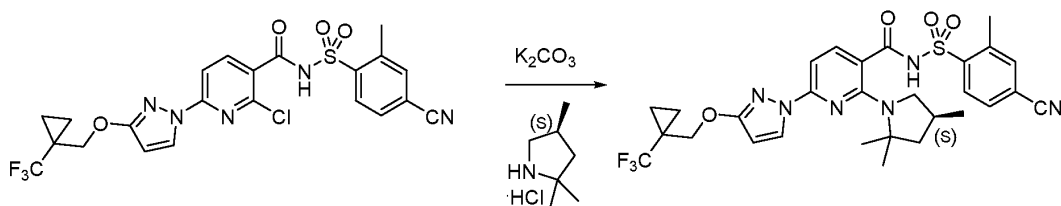
Синтетический пример 11. Синтез соединения 11, N-(4-циано-2-метилфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

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



Раствор 2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (186,4 мг, 0,5 ммоль) и 1,1'-карбонилдимидазола (97,29 мг, 0,60 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) перемешивали в течение 30 мин и добавляли 4-циано-2-метилбензолсульфонамид (127,5 мг, 0,65 ммоль) и 1,8-дизабицикло(5.4.0)ундец-7-ен (DBU) (89,7 мкл, 0,60 ммоль). Через 16 ч реакционную смесь разбавляли 1 М водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя 0-5% смесь метанола в дихлорметане, с получением 2-хлор-N-(4-циано-2-метилфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (270 мг, 100%). ИЭР-МС m/z расч. 539,06, найдено 540,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,73 мин.

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

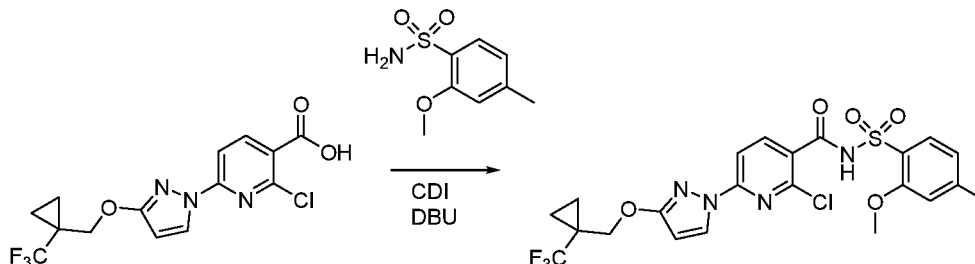


Смесь 2-хлор-N-(4-циано-2-метилфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (270 мг, 0,50 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (гидрохлоридной соли) (168,1 мг, 1,123 ммоль) и карбоната калия (310,4 мг, 2,246 ммоль) в ДМСО (1,87 мл) перемешивали при 130°C в течение 15 ч. Реакционную смесь подкисляли 1 М водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя 0-5% смесь метанола в дихлорметане, с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт повторно очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС, используя колонку Luna C18 (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), доступную в продаже у компании Phenomenex (номер издателя: 00C-4252-U0-AX), и двойным хроматографированием с градиентом 1-99% подвижной фазы В за 15,0 мин. Подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl). Подвижная фаза В=CH₃CN. Скорость потока=50 мл/мин, и температура колонки=25°C, с получением N-(4-циано-2-метилфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (150 мг, 48%). ИЭР-МС m/z расч. 616,21, найдено 617,3 (M+1)⁺; время удерживания 2,06 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,96 (с, 1H), 8,23-8,18 (м, 2H), 8,03 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,16 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,43-4,32 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,27 (д, J=3,5 Гц, 1H), 2,25 (с, 1H), 2,17 (дд, J=11,3, 5,7 Гц, 1H), 1,83 (дд, J=11,9, 5,3 Гц, 1H), 1,52 (д, J=4,4 Гц, 6H), 1,36 (с, 1H), 1,09 (дт, J=5,5, 1,6 Гц, 4H), 0,70 (д, J=6,0 Гц, 3H).

Синтетический пример 12.

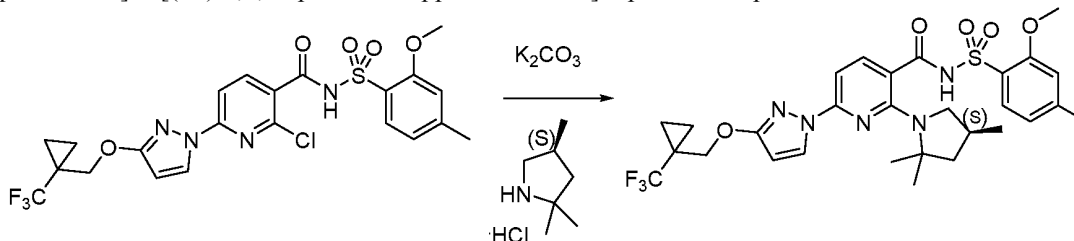
Синтез соединения 12, N-(2-метокси-4-метилфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

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



Раствор 2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (18 6,4 мг, 0,5 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (97,29 мг, 0,60 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) перемешивали в течение 30 мин и добавляли 2-метокси-4-метилбензолсульфонамид (130,8 мг, 0,65 ммоль) и 1,8-дизабицикло(5.4.0)ундец-7-ен (DBU) (89,7 мкл, 0,60 ммоль). Через 16 ч реакцию смесь разбавляли 1 М водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя 0-5% смесь метанола в дихлорметане, с получением 2-хлор-N-(2-метокси-4-метилфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (210 мг, 77%). ИЭР-МС m/z расч. 544,1, найдено 545,1 (M+1)⁺; время удерживания 0,73 мин, в виде бесцветного твердого вещества.

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



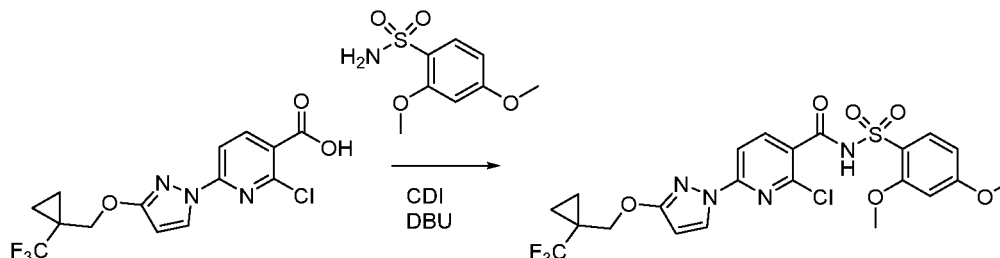
Смесь 2-хлор-N-(2-метокси-4-метилфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (210 мг, 0,3854 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидина

(гидрохлоридной соли) (168,1 мг, 1,123 ммоль) и карбоната калия (310,4 мг, 2,246 ммоль) в ДМСО (1,87 мл) перемешивали при 130°C в течение 15 ч. Реакционную смесь подкисляли 1 М водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя 0-5% смесь метанола в дихлорметане, с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт повторно очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС, используя колонку Luna C18 (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), доступную в продаже у компании Phenomenex (номер изделия: 00C-4252-U0-AX), и двойным хроматографированием с градиентом 1-99% подвижной фазы В за 15,0 мин. Подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl). Подвижная фаза В=CH₃CN. Скорость потока=50 мл/мин, и температура колонки=25°C, с получением N-(2-метокси-4-метилфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (95 мг, 39,25%). ИЭР-МС m/z расч. 621,2, найдено 622,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,19 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,39 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,78 (т, J=8,5 Гц, 2H), 7,10 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=10,1, 8,1 Гц, 2H), 6,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,43-4,30 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,49-2,38 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,21 (дд, J=11,2, 6,1 Гц, 1H), 1,85 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,53 (д, J=11,0 Гц, 6H), 1,37 (с, 1H), 1,12-1,04 (м, 4H), 0,78 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтетический пример 13.

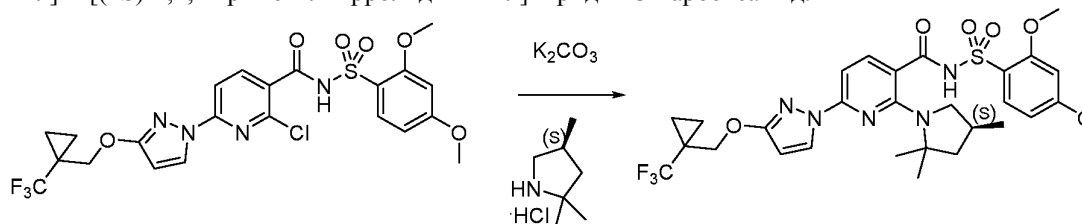
Синтез соединения 13. N-(2,4-диметоксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

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



Раствор 2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (186,4 мг, 0,5 ммоль) и 1,1'-карбонилдимидазола (97,29 мг, 0,60 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) перемешивали в течение 30 мин и добавляли 2,4-диметоксибензолсульфонамид (141,2 мг, 0,65 ммоль) и 1,8-дизабицикло(5.4.0)ундец-7-ен (DBU) (89,7 мкл, 0,60 ммоль). Через 16 ч реакцию смесь разбавляли 1 М водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя 0-5% смесь метанола в дихлорметане, с получением 2-хлор-N-(2,4-диметоксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (210 мг, 75%). ИЭР-МС m/z расч. 560,1, найдено 561,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,71 мин, в виде бесцветного твердого вещества.

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

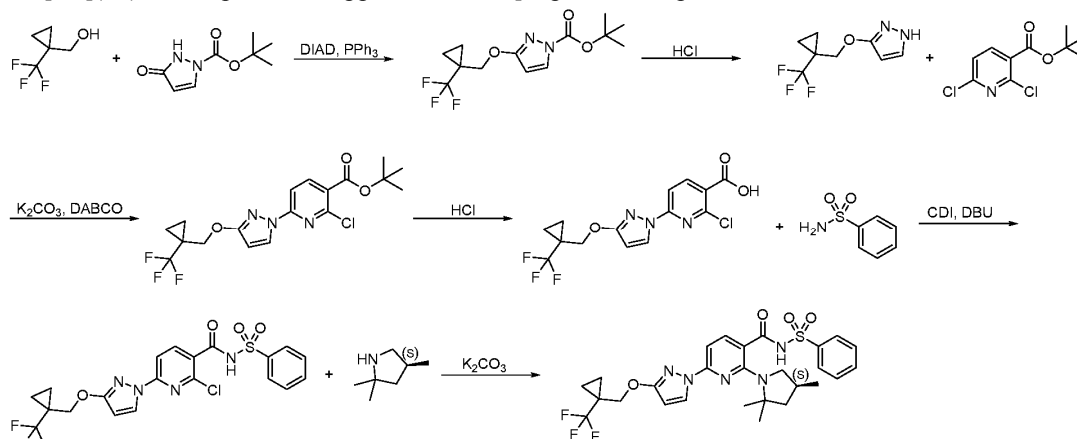


Смесь 2-хлор-N-(2,4-диметоксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (210 мг, 0,3744 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (гидрохлоридной соли) (168,1 мг, 1,123 ммоль) и карбоната калия (310,4 мг, 2,246 ммоль) в ДМСО (1,87 мл) перемешивали при 130°C в течение 15 ч. Реакционную смесь подкисляли 1 М водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя 0-5% смесь метанола в дихлорметане, с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт повторно очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС, используя колонку Luna C18 (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), доступную в продаже у компании Phenomenex (номер изделия: 00C-4252-U0-AX), и двойным хроматографированием с градиентом 1-99% подвижной фазы В за 15,0 мин. Подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl). Подвижная фаза В=CH₃CN. Скорость потока=50 мл/мин, и температура колонки=25°C, с получением N-(2,4-диметоксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-

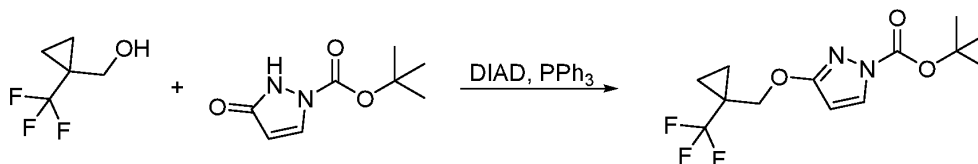
карбоксиамида (110 мг, 46%). ИЭР-МС m/z расч. 637,2, найдено 638,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,14 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,34 (с, 1H), 8,20 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,70 (дд, $J=8,8, 2,3$ Гц, 1H), 6,15 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,43-4,31 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 2,54 (с, 1H), 2,42 (дд, $J=10,5, 7,0$ Гц, 1H), 2,21 (дд, $J=11,6, 5,9$ Гц, 1H), 1,85 (дд, $J=11,9, 5,5$ Гц, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,38 (с, 1H), 1,09 (дт, $J=5,9, 1,6$ Гц, 4H), 0,80 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).

Синтетический пример 14.

Синтез соединения 14. N-(бензолсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксиамида.

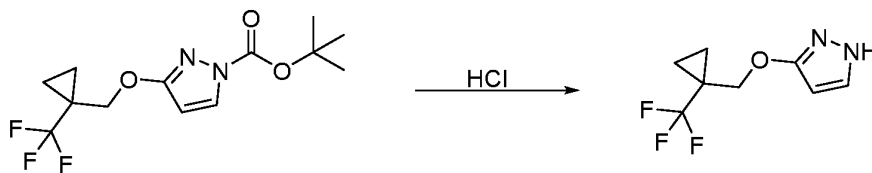


Стадия А. трет-Бутил-3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-карбоксилат.



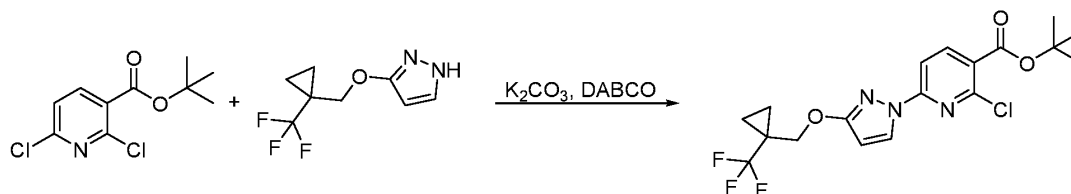
Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл оснащали механической мешалкой, колбонагревателем, термодатчиком/регулятором J-Кет и капельной воронкой, обратным холодильником с водяным охлаждением и подачей/отводом азота. В колбу в атмосфере азота загружали трет-бутил-5-оксо-1H-пиразол-2-карбоксилат (70 г, 0,3800 моль) и тетрагидрофуран (840 мл, 12 мл/г) с получением прозрачно-бледно-желтого раствора. Начинали перемешивание и записывали температуру в реакторе, 19°C. Затем в реактор загружали [1-(трифторметил)циклопропил]метанол (58,56 г, 0,4180 моль), который добавляли одной порцией в неразбавленном виде, затем добавляли 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, с получением плавной экзотермы до 40°C и прозрачного раствора светло-янтарного цвета. Затем реакционную смесь нагревали до температуры в реакторе 50°C и поддерживали в таких условиях в течение 2 ч, когда анализ ЖХ/МС показал полное расходование 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, и за это время в осадок выпадало твердое вещество (трифенилфосфиноксид, MW=278,28). Густую суспензию отфильтровывали через воронку Бюхнера со стеклянным фильтром и промывали осадок на фильтре методом вытеснения, используя толуол (150 мл), а затем сушили 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 (твердая набивка на колонке из целита массой 1,5 кг), элюируя градиентом от 100% гексана до 20% EtOAc в гексане и собирая фракции объемом 450 мл. Продукт элюировали примерно при 5% EtOAc в гексане. Требуемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного бледно-желтого маслянистого вещества, которое представляло собой требуемый продукт, трет-бутил-3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-карбоксилат (81 г, 0,264 моль, 70%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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 расч. 306,11914, найдено 259,0 ($M-48$)⁺; время удерживания 1,76 мин.

Стадия В. 3-[[1-(Трифторметил)циклопропил]метокси]-1Н-пиразол.



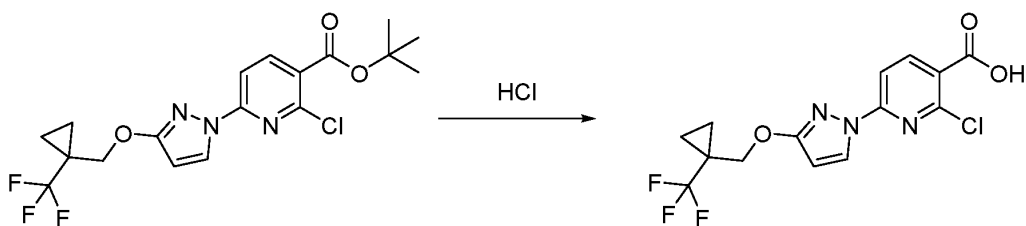
Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл оснащали механической мешалкой, колбонагревателем, датчиком температуры J-Kem, обратным холодильником с водяным охлаждением, капельной воронкой и подачей/отводом азота. В реактор в атмосфере азота загружали трет-бутил-3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-карбоксилат (80 г, 0,2612 моль), дихлорметан (320 мл, 4 мл/г) и метиловый спирт (320 мл, 4 мл/г) с получением прозрачного бледно-желтого раствора. Начинали перемешивание и записывали температуру в реакторе, 19°C. В капельную воронку загружали 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (195,9 мл, 0,7836 моль), который затем по каплям вливали в течение 1 ч с получением плавной экзотермы до 30°C. Полученный прозрачный бледно-желтый раствор нагревали до температуры в реакторе 45°C и поддерживали при этих условиях 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 остаток растворяли в метил-трет-бутиловом эфире (640 мл) и затем переносили в делительную воронку, и разделяли с помощью 2 М раствора гидроксида натрия (391,8 мл, 0,7836 моль). Органический слой удаляли, а остаточный водный слой экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (2×200 мл). Объединенные органические слои 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%), которое представляло собой требуемый продукт, 3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]-1Н-пиразол. 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 расч. 206,0667, найдено 207,0 (M+1)⁺; время удерживания 1,07 мин.

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



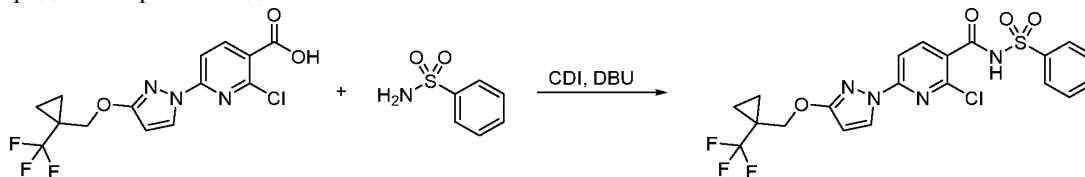
Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл оснащали механической мешалкой, охлаждающей баней, используемой в качестве вторичной защитной оболочки, температурным датчиком J-Kem, обратным холодильником с водяным охлаждением, капельной воронкой и подачей/отводом азота. В реактор в атмосфере азота загружали 3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]-1Н-пиразол (45 г, 0,2183 моль) и N,N-диметилформамид (540 мл, 12 мл/г) с получением прозрачного бледно-желтого раствора. Начинали перемешивание и записывали температуру в реакторе, 17°C. Затем в реактор загружали трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (54,16 г, 0,2183 моль) в виде твердого вещества, одной порцией. Затем полученный прозрачный бледно-желтый раствор обрабатывали карбонатом калия (39,22 г, 0,2838 моль), который добавляли одной порцией в виде твердого вещества, затем 1,4-дизабицикло[2.2.2]октаном (3,67 г, 0,03274 моль), который добавляли одной порцией в виде твердого вещества. Полученную бледно-желтую суспензию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до 10°C на охлаждающей бане из дробленого льда/воды. В капельную воронку загружали воду (540 мл), которую по каплям вводили 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, используя воду (2×500 мл), и затем сушили на воронке Бюхнера с отсосом в течение 2 ч. Затем вещество оставляли сушиться на воздухе в течение ночи с получением (73 г, 0,175 моль, 80%) белого гранулированного твердого вещества, представляющего собой трет-бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат. ИЭР-МС m/z расч. 361,0441, найдено 361,9 (M+1)⁺; время удерживания 2,27 мин.

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



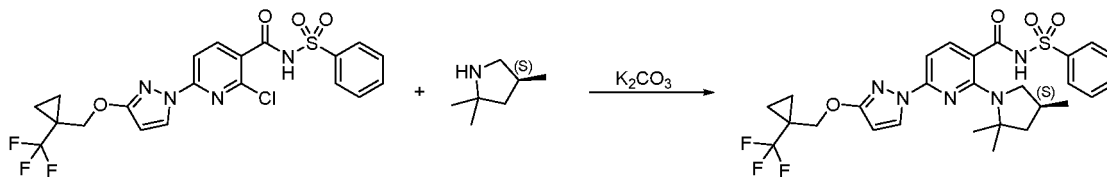
Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл оснащали механической мешалкой, колбонагревателем, температурным датчиком/регулятором J-Kem, капельной воронкой, обратным холодильником с водяным охлаждением и подачей/отводом азота. В реактор в атмосфере азота загружали трет-бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (70 г, 0,1675 моль) и 2-пропанол (350 мл) с получением грязновато-белой суспензии. Начинали перемешивание и записывали температуру в реакторе, 19°C. В капельную воронку загружали 6 М водным раствор HCl (139,6 мл, 0,8375 моль), который затем по каплям вводили в течение 10 мин с получением экзотермы до 30°C. Затем полученную суспензию нагревали до кипения (температура в реакторе ~82°C). При нагревании суспензия становилась прозрачным раствором бледно-желтого цвета (в этот момент времени температура в реакторе составляла ~75°C). После перемешивания при кипении в течение ~30 мин в осадок начинало выпадать твердое вещество. Суспензию продолжали перемешивать при кипении еще 30 мин, и в это время по каплям добавляли воду (210 мл) в течение 15 мин. Затем нагрев прекращали и продолжали перемешивать суспензию, и оставляли медленно остывать до комнатной температуры. Материал собирали вакуумной фильтрацией на воронке Бюхнера со стеклянным фильтром и промывали осадок на фильтре методом вытеснения, используя 1:1 смесь воды/2-пропанола (100 мл), затем водой (2×100 мл) и затем сушили на воронке Бюхнера с отсосом 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, DMSO-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 расч. 361,0441, найдено 361,9 (M+1)⁺; время удерживания 3,23 мин.

Стадия Е. N-(Бензолсульфонил)-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 (150 мг, 0,4144 ммоль) растворяли в ТГФ (2,000 мл). Добавляли CDI (около 80,64 мг, 0,4973 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли бензолсульфонамид (около 84,68 мг, 0,5387 ммоль), затем DBU (около 126,2 мг, 124,0 мкл, 0,8288 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре еще на 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали до половины объема, разбавляли дихлорметаном и напрямую вводили в силикагелевую колонку массой 12 г, и элюировали градиентом 0-10% метанола в дихлорметане; продукт элюировали при 10%. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали. N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (168 мг, 81%) получали в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС m/z расч. 500,05328, найдено 501,0 (M+1)⁺; время удерживания 1,92 мин (время хроматографирования 3 мин).

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

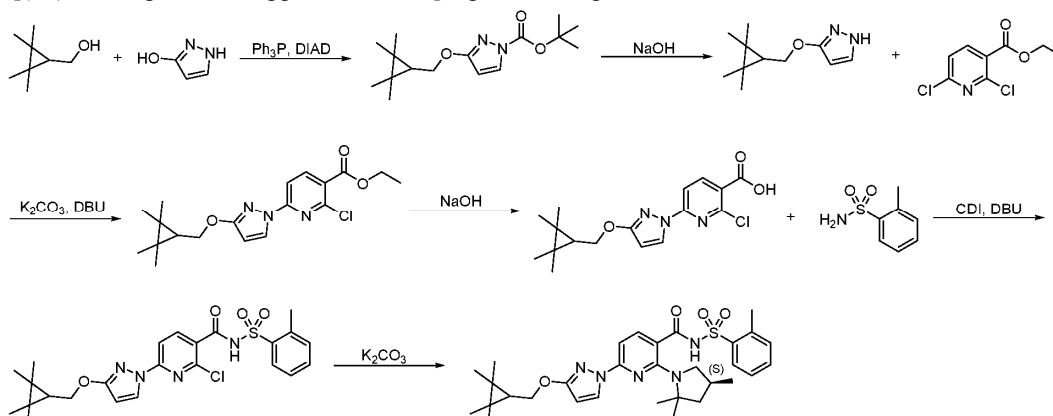


N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (168 мг, 0,3354 ммоль) и (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (около 150,6 мг, 1,006 ммоль) объединяли и растворяли в ДМСО (0,5 мл). Добавляли тонкоизмельченный карбонат калия (около 278,1 мг, 2,012 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 130°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали 1 М водным раствором лимонной кислоты (2×50 мл) и насыщенным солевым раствором (1×50 мл). Органический слой сушили над

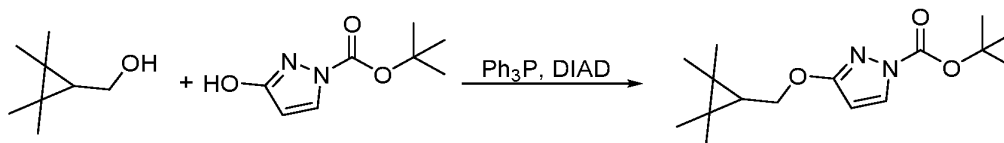
сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле: силикагелевая колонка массой 24 г, градиент 0-5% MeOH/ДХМ; продукт элюировали при 2,5%. Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении и перегоняли азеотропной перегонкой с MeOH с получением N-(бензолсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (74,9 мг, 39%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,51 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,05-7,95 (м, 2H), 7,82 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,78-7,70 (м, 1H), 7,66 (дд, J=8,3, 6,7 Гц, 2H), 6,92 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,43-4,30 (м, 2H), 2,40 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,26 (т, J=8,6 Гц, 1H), 2,09 (дт, J=12,3, 6,4 Гц, 1H), 1,82 (дд, J=12,0, 5,6 Гц, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,36 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,15-1,04 (м, 4H), 0,64 (д, J=6,2 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 577,1971, найдено 578,3 (M+1) $^+$; время удерживания: 2,16 мин (время хроматографирования 3 мин).

Синтетический пример 15.

Синтез соединения 15. N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

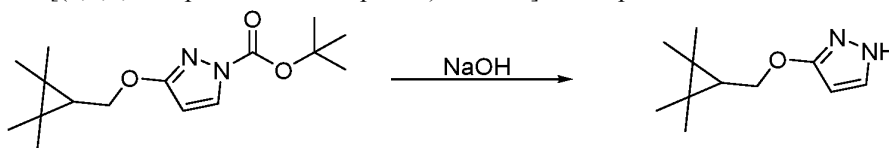


Стадия А. трет-Бутил-3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил) метокси] пиразол-1-карбоксилат.



К дегазированному раствору Ph_3P (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 этой смеси по каплям добавляли раствор (2,2,3,3-тетраметилциклопропил) метанола (около 29,84 г 70% мас./мас. раствора, 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 и 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 3Х, используя 100 мл гептана. Фильтрат концентрировали in vacuo с получением густого желтого маслянистого вещества. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке массой 750 г, насыщенной дихлорметаном, элюируя 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 расч. 294,19434, найдено 295,0 (M+1) $^+$; время удерживания 2,19 мин.

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

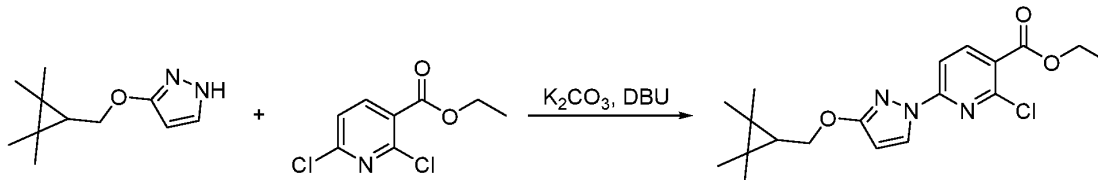


К раствору трет-бутил-3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-карбоксилата (127 г, 431,4 ммоль) в ТГФ (317,5 мл) и этиловом спирте (635,0 мл) медленно добавляли гидроксид натрия (около 431,4 мл 2 М раствора, 862,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Большую часть 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) и снова один

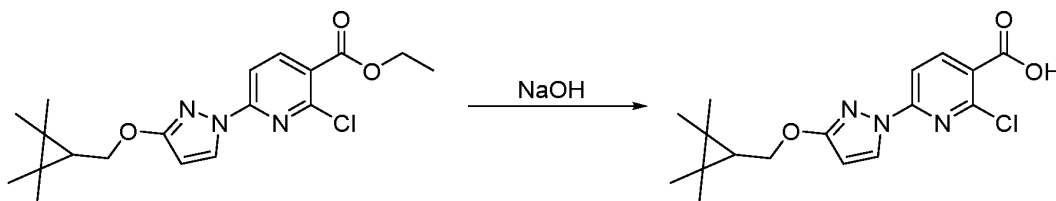
раз экстрагировали водные фазы метил-третбутиловым эфиром (250 мл). Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и выпаривали с получением 3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]-1Н-пиразола (75 г, 89%) в виде вязкого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,78 (с, 1Н), 7,48 (т, $J=2,1$ 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 расч. 194,1419, найдено 195,0 ($M+1$) $^+$; время удерживания 1,43 мин.

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



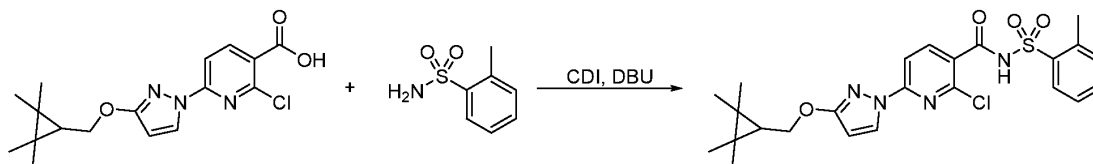
К этил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилату (16,8 г, 76,35 ммоль) и 3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]-1Н-пиразолу (около 14,83 г, 76,35 ммоль) в ДМФА (201,6 мл) добавляли карбонат калия (около 13,72 г, 99,26 ммоль), затем DABCO (около 1,284 г, 11,45 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Тонкую 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, используя спеченный фильтр средней зернистости, и 3 раза промывали 25 мл воды. Твердое вещество сушили на воздухе в течение 30 мин и затем сушили *in vacuo*, используя азотроп 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 расч. 377,1506, найдено 378,37 ($M+1$) $^+$; время удерживания 2,47 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 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 D. 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 раствора, 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 большим количеством воды и сушили в сушильном шкафу под вакуумом при 45°C под 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 расч. 349,11932, найдено 350,0 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 2,11 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 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 E. 2-Хлор-N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

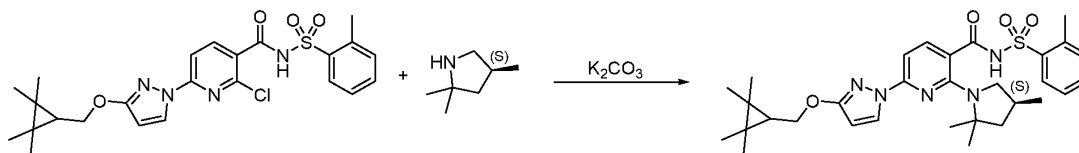


2-Хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (150 мг, 0,429 ммоль) растворяли/суспендировали в ТГФ (2 мл) и добавляли карбонилдиимидазол (64,2 мг, 0,396 ммоль). Суспензию оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 1,5 ч. Затем добавляли 2-метилбензолсульфонамид (73,4 мг, 0,429 ммоль), затем DBU (59,2 мкл, 0,396 ммоль). Затем полученный раствор перемешивали еще 1,5 ч. Летучие вещества выпаривали. Оставшийся остаток растворяли в дихлорметане (2 мл) и промывали 1 М водным раствором лимонной кислоты (1x2 мл).

Органический слой вводили в силикагелевую колонку для хроматографирования: силикагелевая

колонка массой 12 г, градиент 0-10% MeOH/ДХМ. Получали 2-хлор-N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (115 мг, 53%). ИЭР-МС m/z расч. 502,14417, найдено 503,0 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,25 мин.

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

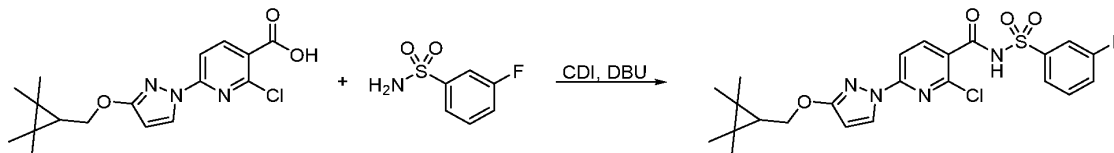


2-Хлор-N-метилсульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (115 мг, 0,229 ммоль) и (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (106 мг, 0,935 ммоль) объединяли и растворяли в ДМСО (1 мл). Добавляли тонкоизмельченный карбонат калия (258 мг, 1,87 ммоль). Реакционную смесь закрывали и нагревали в течение ночи при 130°C. 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, элюируя градиентом 0-5% MeOH/ДХМ на силикагелевой колонке массой 12 г. Получали N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (57,2 мг, 42%). ИЭР-МС m/z расч. 579,2879, найдено 580,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,52 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,62 (с, 1H), 8,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,59 (тд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,13 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,24 (д, J=7,8 Гц, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,38 (д, J=8,8 Гц, 2H), 2,16 (д, J=10,3 Гц, 1H), 1,82 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,52 (д, J=1,6 Гц, 6H), 1,35 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,10 (с, 6H), 1,04 (д, J=1,1 Гц, 6H), 0,77-0,67 (м, 4H).

Синтетический пример 16.

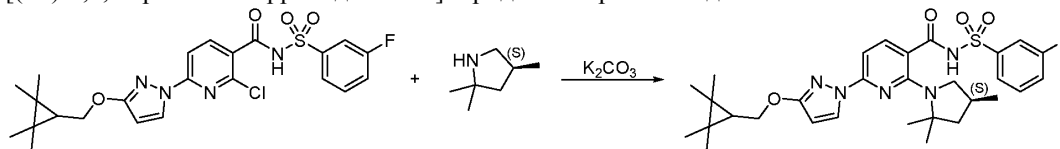
Синтез соединения 16. N-(3-фторфенил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

Стадия A. 2-Хлор-N-(3-фторфенил)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 (150 мг, 0,429 ммоль) растворяли/сuspендировали в ТГФ (2 мл) и добавляли карбонилдиимидазол (64,2 мг, 0,396 ммоль). Суспензию оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 1,5 ч. Затем добавляли 3-фторбензолсульфонамид (75,1 мг, 0,429 ммоль), затем DBU (59,2 мкл, 0,396 ммоль). Затем полученный раствор перемешивали еще 1,5 ч. Летучие вещества выпаривали. Оставшийся остаток растворяли в дихлорметане (2 мл) и промывали 1 М водным раствором лимонной кислоты (1×2 мл). Органический слой вводили в силикагелевую колонку для очистки хроматографией: силикагелевая колонка массой 12 г, градиент 0-10% MeOH/ДХМ. Получали 2-хлор-N-(3-фторфенил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (150 мг, 70%). ИЭР-МС m/z расч. 506,11908, найдено 507,0 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,24 мин.

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

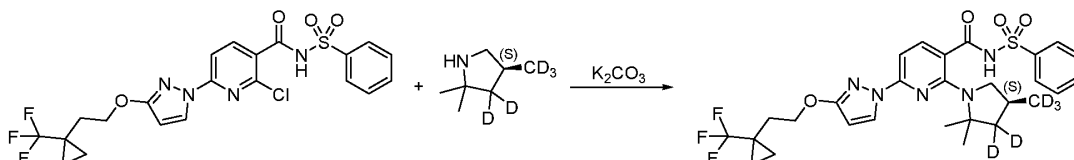


2-Хлор-N-(3-фторфенил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (158 мг, 0,312 ммоль) и (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (105,9 мг, 0,935 ммоль) объединяли и растворяли в ДМСО (1 мл). Добавляли тонкоизмельченный карбонат калия (258 мг, 1,87 ммоль). Реакционную смесь закрывали и нагревали в течение ночи при 130°C. 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, элюируя градиентом 0-5%

MeOH/ДХМ на силикагелевой колонке массой 12 г. Получали N-(3-фторфенил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (28,4 мг, 16%). ИЭР-МС m/z расч. 583,2629, найдено 584,6 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,46 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,61 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,87-7,81 (м, 2H), 7,79-7,71 (м, 2H), 7,63 (тдд, J=8,6, 2,6, 1,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,13 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,24 (д, J=7,7 Гц, 2H), 2,44 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,36-2,26 (м, 1H), 2,13 (тд, J=11,8, 6,0 Гц, 1H), 1,84 (дд, J=11,8, 5,5 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,39 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,10 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), 0,74 (д, J=7,7 Гц, 1H), 0,70 (т, J=6,6 Гц, 3H).

Синтетический пример 17.

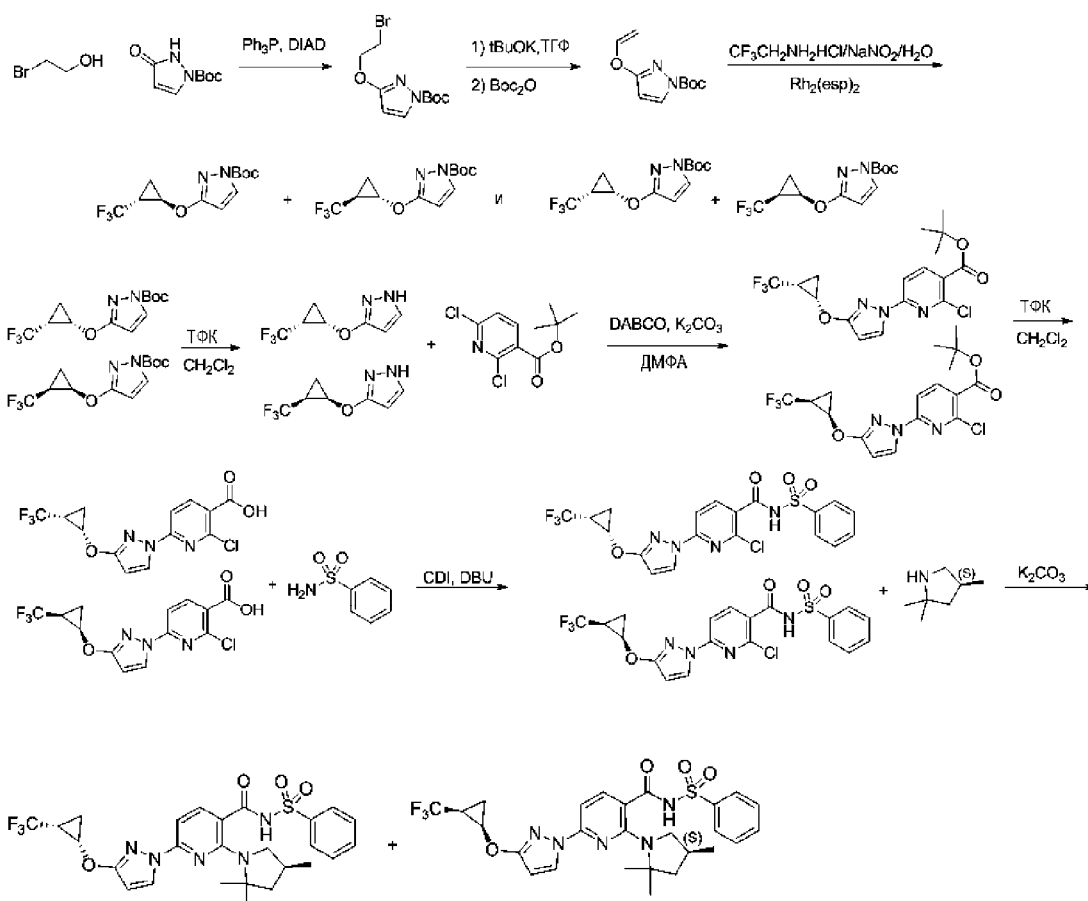
Синтез соединения 17. N-(бензолсульфонил)-2-[(4S)-3,3-дидейтерио-2,2-диметил-4-(тридейтериометил)пирролидин-1-ил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



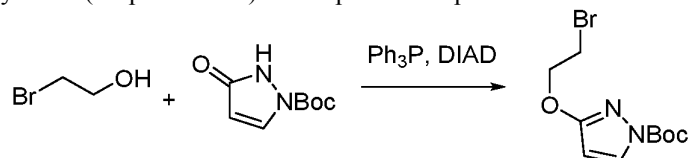
N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (2 г, 3,884 ммоль) растворяли в NMP (10,00 мл) и добавляли 1,2-диэтоксиэтан (2,000 мл). Добавляли карбонат калия (около 2,684 г, 19,42 ммоль) и (4S)-3,3-дидейтерио-2,2-диметил-4-(тридейтериометил)пирролидин (гидрохлоридную соль) (около 1,502 г, 9,710 ммоль) и нагревали полученную суспензию до 130°C, и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и выливали в быстро перемешиваемый лед (60,00 мл) с уксусной кислотой (около 3,499 г, 3,313 мл, 58,26 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин с получением достаточно однородно текучего твердого вещества, твердое вещество отфильтровывали и промывали водой. Осадок на фильтре растворяли в дихлорметане и отделяли водную выжимку. Дихлорметановый слой дважды промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Добавляли этанол (20 мл) и концентрировали раствор до нескольких миллилитров. Очень медленно, по каплям добавляли воду. Образовавшуюся суспензию нагревали до образования тонкодисперсной суспензии и оставляли остывать в течение 30 мин. Кристаллическое твердое вещество отфильтровывали и промывали небольшим количеством этанола с получением N-(бензолсульфонил)-2-[(4S)-3,3-дидейтерио-2,2-диметил-4-(тридейтериометил)пирролидин-1-ил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (600 мг, 26%). ИЭР-МС m/z расч. 596,24, найдено 597,0 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,29 мин.

Синтетический пример 18.

Синтез соединения 18. N-(бензолсульфонил)-6-[3-[(цис)-2-(трифторметил)циклопропокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

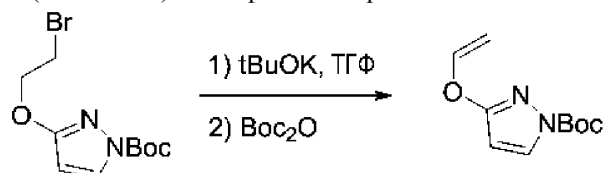


Стадия А. трет-Бутил-3-(2-бромэтоксипиридин-1-ил)-пиразол-1-карбоксилат.



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 градиентный метод со смесью гексанов и этилацетата (от 0 до 15% этилацетата), с получением трет-бутил-3-(2-бромэтоксипиридин-1-ил)-пиразол-1-карбоксилата (2,56 г, 78%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) 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 расч. 292,0, найдено 292,9 ($M+1$) $^+$; время удерживания 4,91 мин.

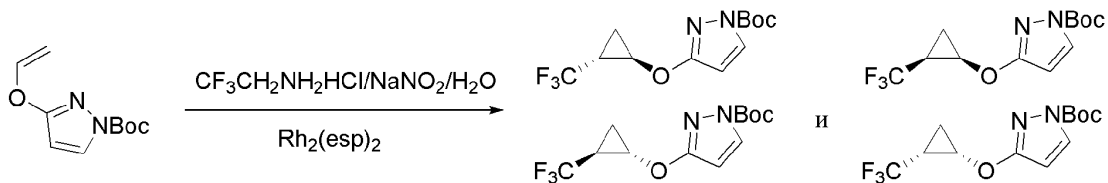
Стадия В. трет-Бутил-3-(винилокси)-1H-пиразол-1-карбоксилат.



К раствору трет-бутил-3-(2-бромэтоксипиридин-1-ил)-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 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,

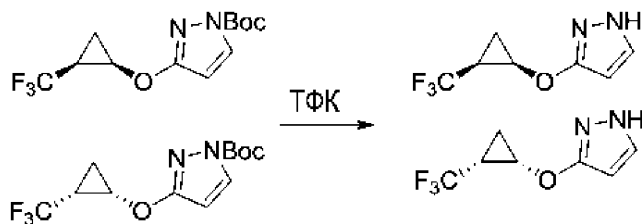
используя градиентный метод со смесью гексанов и этилацетата (от 0 до 10% этилацетата) с получением трет-бутил-3-(винилокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (1,10 г, 60%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 7,89 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=6, 13,5$ Гц, 1H), 5,95 (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 расч. 210,1, найдено 211,0 ($M+1$) $^+$. Время удерживания 4,74 мин.

Стадия С. трет-Бутил-3-(2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилат.



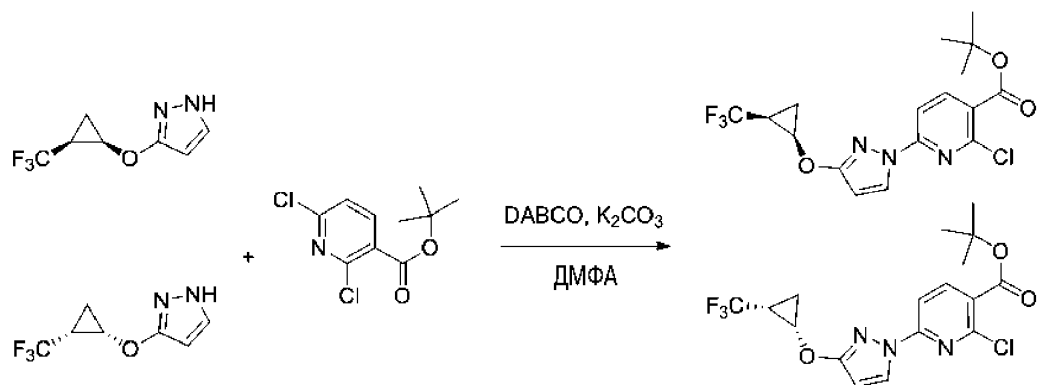
К трет-бутил-3-(винилокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилату (1,10 г, 5,23 ммоль) в грушевидной колбе (100 мл) добавляли воду (20 мл) и пропускали аргон в течение 5 мин, затем добавляли ацетат натрия (85,8 мг, 1,05 ммоль), затем 2,2,2-трифторэтиламина гидрохлорид (3,57 г, 26,17 ммоль) и концентрированную серную кислоту (51,3 мг, 0,523 ммоль). Через раствор пропускали аргон еще 5 мин, затем добавляли бис[родий ($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -тетраметил-1,3-бензолдипропионовую кислоту)] (397 мг, 0,523 ммоль). Реакционный раствор держали в атмосфере аргона из баллона, добавляя через шприцевой фильтр 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 соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиентный метод с гексанами и дихлорметаном (от 0 до 100% дихлорметана). Полученный остаток снова подвергали хроматографии на силикагеле (гексаны и этилацетат, градиент от 0 до 10% этилацетата) с получением трет-бутил-3-(1,2-транс-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилата и трет-бутил-3-(1,2-цис-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилата. трет-Бутил-3-(1,2-транс-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилат: (366 мг, 24%); белое твердое вещество. ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 7,84 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,91 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,49 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,62 (с, 9H), 1,56-1,25 (м, 2H). ИЭР-МС m/z расч. 292,1, найдено 293,1 ($M+1$) $^+$. Время удерживания: 5,22 мин. трет-Бутил-3-(1,2-цис-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилат: (314 мг, 21%); белое твердое вещество. ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 7,90 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,92 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,49 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 1,62 (с, 9H), 1,30 (м, 2H). ИЭР-МС m/z расч. 292,1, найдено 293,1 ($M+1$) $^+$. Время удерживания 5,48 мин.

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



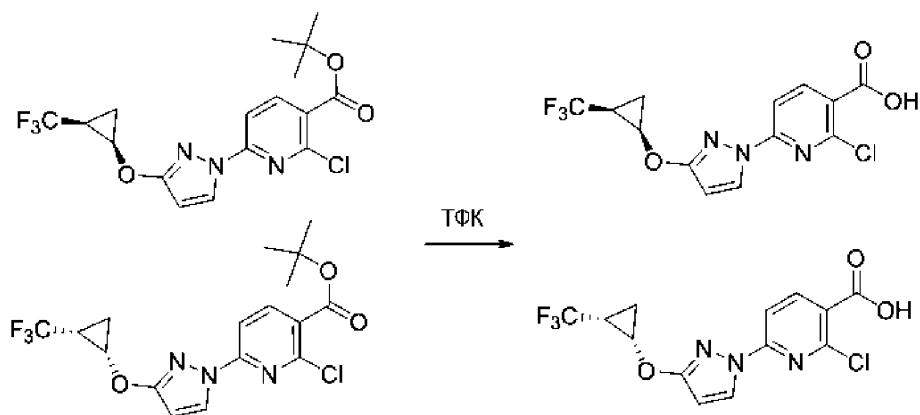
Трифторуксусную кислоту (2,76 г, 24,3 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-3-(1,2-цис-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (708 мг, 2,43 ммоль) в безводном дихлорметане (24 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционному раствору добавляли 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-(1,2-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 расч. 192,1, найдено 193,0 ($M+1$) $^+$. Время удерживания 3,26 мин.

Стадия Е. трет-Бутил-6-(3-(1,2-цис-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)-2-хлорпиридин-3-карбоксилат.



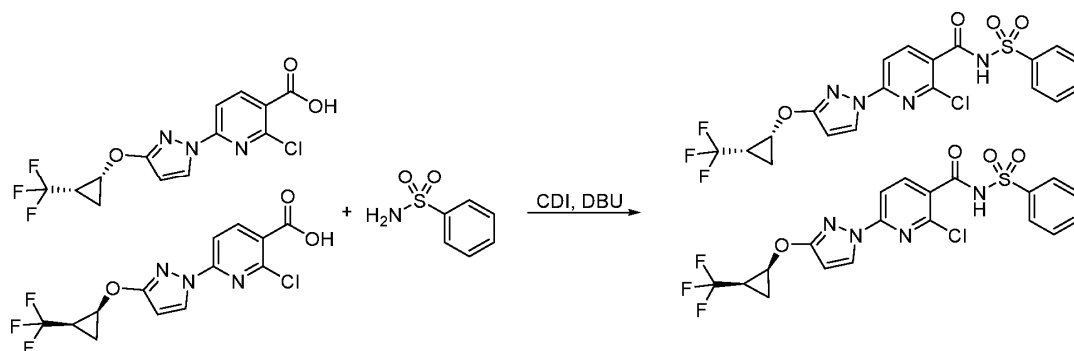
К раствору неочищенного 3-(1,2-дис-2-(трифторметил)циклопропокси)-1H-пиразола (461 мг, 2,43 ммоль) в диметилформамиде (8 мл) добавляли трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (659 мг, 2,67 ммоль), карбонат калия (669 мг, 4,85 ммоль) и 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (55 мг, 0,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционный 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 градиентный метод с гексанами и дихлорметаном (от 0 до 100% дихлорметана), с получением трет-бутил-6-(3-(1,2-дис-2-(трифторметил)циклопропокси)-1H-пиразол-1-ил)-2-хлорпиридин-3-карбоксилата (731 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,39 (д, J=2, 8 Гц, 1H), 8,22 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,01 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,33 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,62 (с, 9H), 1,45-1,26 (м, 2H). ИЭР-МС m/z расч. 403,1, найдено 404,1 (M+1)⁺. Время удерживания 7,29 мин.

Стадия F. 6-(3-(1,2-дис-2-(Трифторметил)циклопропокси)-1H-пиразол-1-ил)-2-хлорпиридин-3-карбоновая кислота.



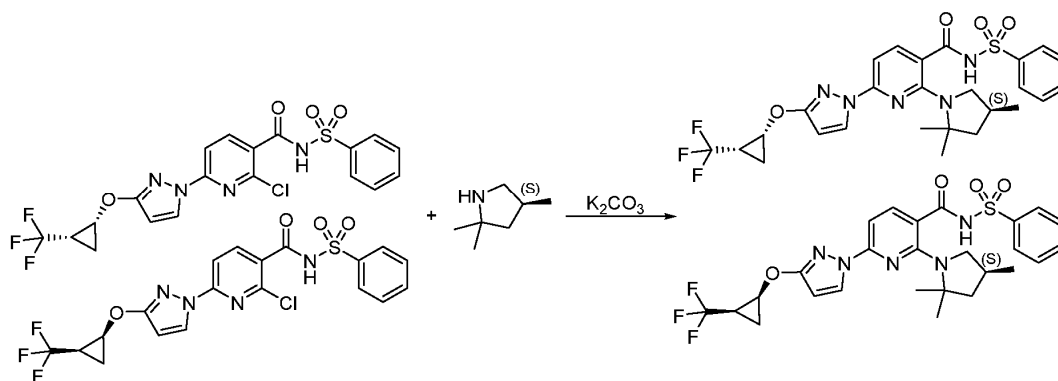
Трифторуксусную кислоту (2,03 г, 17,8 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-6-(3-(1,2-дис-2-(трифторметил)циклопропокси)-1H-пиразол-1-ил)-2-хлорпиридин-3-карбоксилата (718 мг, 1,78 ммоль) в безводном дихлорметане (18 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционному 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 105 этиловым эфиром в гексанах (10 мл), и сушили под высоким вакуумом с получением 6-(3-(1,2-дис-2-(трифторметил)циклопропокси)-1H-пиразол-1-ил)-2-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты (517 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ (м.д.): 13,6 (шс, 1H), 8,47 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,42 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,27 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,46 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 1,47 (м, 1H), 1,32 (м, 1H). ИЭР-МС m/z расч. 347,0, найдено 347,9 (M+1)⁺. Время удерживания 5,20 мин.

Стадия G. N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[(цис)-2-(трифторметил)циклопропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



6-(3-(1,2-Цис-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)-2-хлорпиридин-3-карбоновую кислоту (125 мг, 0,360 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл). Добавляли 1,1'-карбонилдимидазол (75,6 мг, 0,431 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли бензолсульфонамид (67,8 мг, 0,431 ммоль), затем DBU (64,5 мкл, 0,431 ммоль). Конечную 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. Получали N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[(цис)-2-(трифторметил)циклопропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (201 мг). ИЭР-МС m/z расч. 486,03763, найдено 486,9 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,67 мин (время хроматографирования 1 мин).

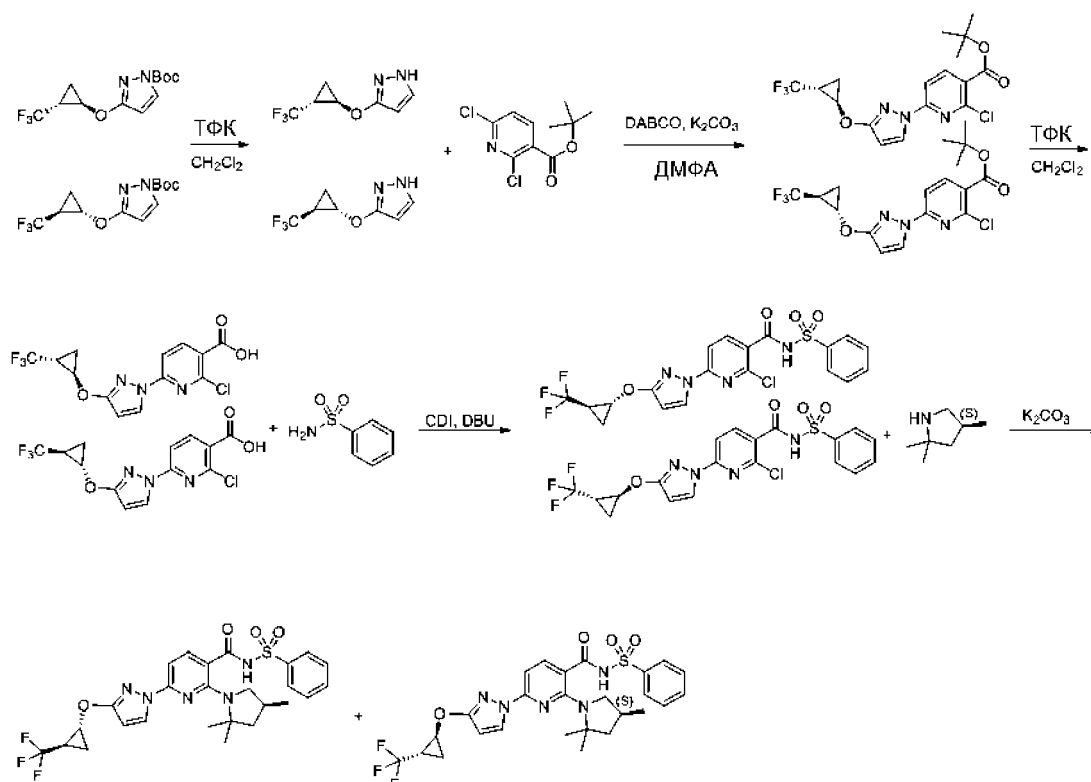
Стадия Н. N-(Бензолсульфонил)-6-[3-[(цис)-2-(трифторметил)циклопропокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



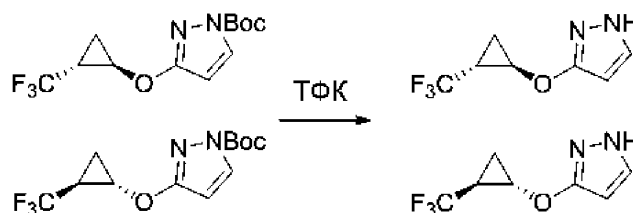
N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[(цис)-2-(трифторметил)циклопропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (175 мг, 0,3595 ммоль) растворяли в ДМСО (1 мл). Добавляли (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (161 мг, 1,08 ммоль), затем карбонат калия (298 мг, 2,16 ммоль). Реакционную смесь оставляли 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. Получали N-(бензолсульфонил)-6-[3-[(цис)-2-(трифторметил)циклопропокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (114,3 мг, 56%). ИЭР-МС m/z расч. 563,1814, найдено 564,5 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,08 мин.

Синтетический пример 19.

Синтез соединения 19. N-(бензолсульфонил)-6-[3-[(транс)-2-(трифторметил)циклопропокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

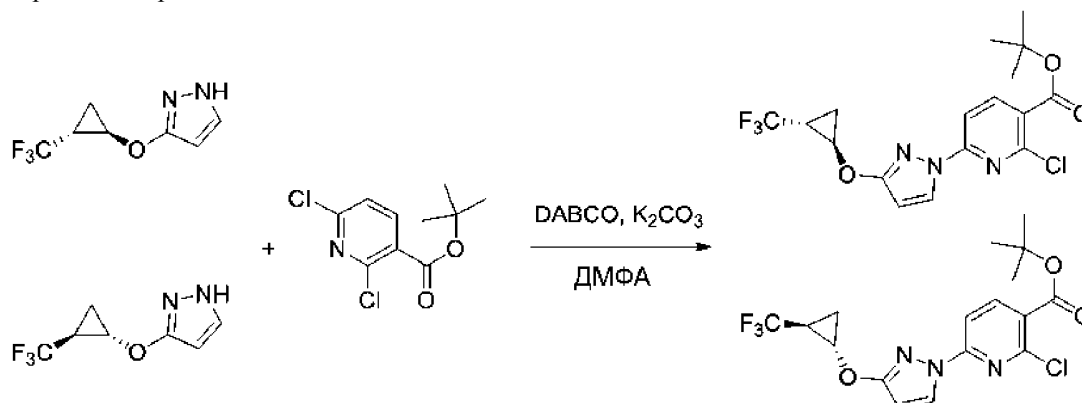


Стадия А. 3-(1,2-транс-2-(Трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол.



Трифторуксусную кислоту (3,15 г, 27,64 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутил-3-(1,2-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-(1,2-транс-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразола (525 мг, 99%) в виде желто-коричневого маслянистого вещества. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расч. 192,1, найдено 193,0 ($M+1$)⁺. Время удерживания 2,97 мин.

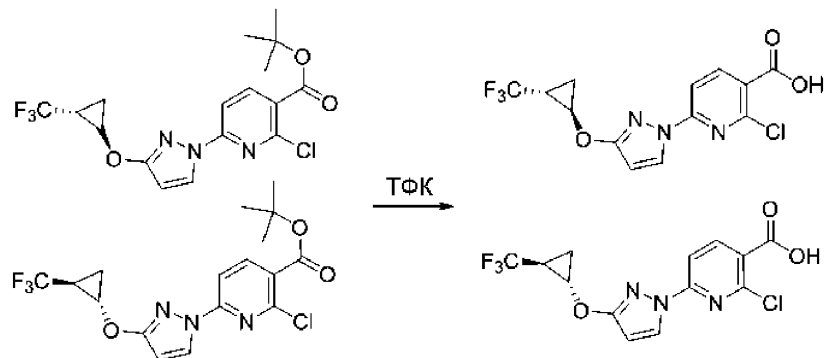
Стадия В. трет-Бутил-6-(3-(1,2-транс-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)-2-хлорпиридин-3-карбоксилат.



К раствору неочищенного 3-(1,2-транс-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразола (525 мг,

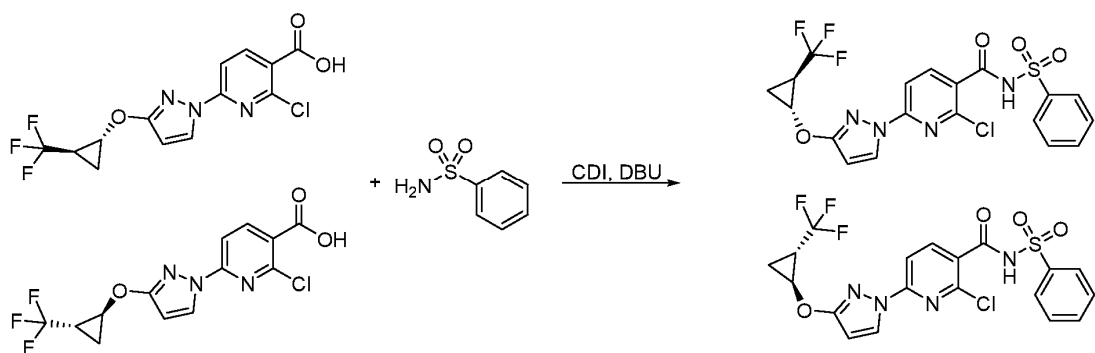
2,76 ммоль) в диметилформамиде (9,2 мл) добавляли трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (751 мг, 3,04 ммоль), карбонат калия (763 мг, 5,53 ммоль) и 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (62 мг, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционный раствор разбавляли 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 градиентный метод с гексанами и дихлорметаном (от 0 до 100% дихлорметана), с получением трет-бутил-6-(3-(1,2-транс-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)-2-хлорпиридин-3-карбоксилата (314 мг, 21%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС m/z расч. 403,1, найдено 404,1 ($M+1$)⁺. Время удерживания: 6,92 мин. ¹Н ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,38 (д, $J=3,0$ Гц, 1Н), 8,20 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 7,73 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 6,03 (д, $J=3,0$ Гц, 1Н), 4,39 (м, 1Н), 1,77 (м, 1Н), 1,62 (с, 9Н), 1,44 (м, 1Н), 1,31 (м, 1Н).

Стадия С. 6-(3-(1,2-Транс-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)-2-хлорпиридин-3-карбоновая кислота.



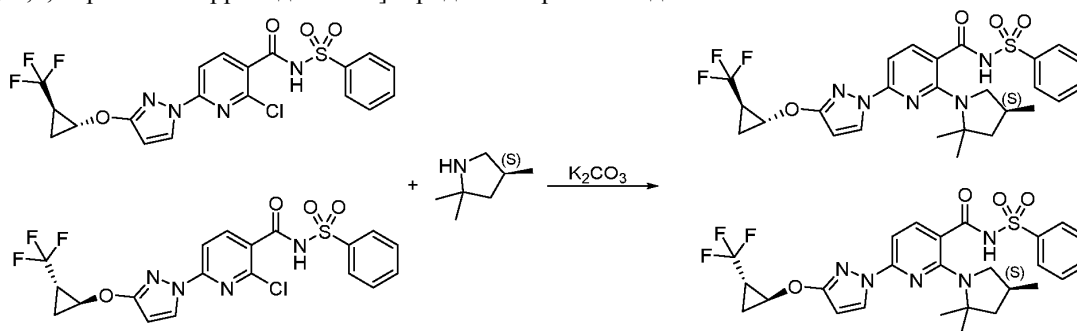
Трифторуксусную кислоту (2,39 г, 21,0 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-6-(3-(1,2-транс-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)-2-хлорпиридин-3-карбоксилата (847 мг, 2,10 ммоль) в безводном дихлорметане (21 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. К 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% этиловым эфиром в гексанах (10 мл), гексанами (10 мл) и сушили под высоким вакуумом с получением 6-(3-(1,2-транс-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)-2-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты (600 мг, 82%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расч. 347,0, найдено 347,9 ($M+1$)⁺. Время удерживания 4,91 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO) δ (м.д.): 8,46 (д, $J=2,8$ Гц, 1Н), 8,41 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,74 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 6,30 (д, $J=2,8$ Гц, 1Н), 4,46 (м, 1Н), 2,15 (м, 1Н), 1,40 (м, 1Н), 1,34 (м, 1Н).

Стадия D. N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[(транс)-2-(трифторметил)циклопропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



6-(3-(1,2-Транс-2-(трифторметил)циклопропокси)-1Н-пиразол-1-ил)-2-хлорпиридин-3-карбоновую кислоту (125 мг, 0,360 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл). Добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (75,6 мг, 0,431 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли бензолсульфонамид (67,8 мг, 0,431 ммоль), затем DBU (64,5 мкл, 0,431 ммоль). Конечную реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. 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. Получали N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[(транс)-2-(трифторметил)циклопропокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (199 мг). ИЭР-МС m/z расч. 486,0, найдено 486,9 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,65 мин (время хроматографирования 1 мин).

Стадия Е. N-(Бензолсульфонил)-6-[3-[(транс)-2-(трифторметил)циклопропокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

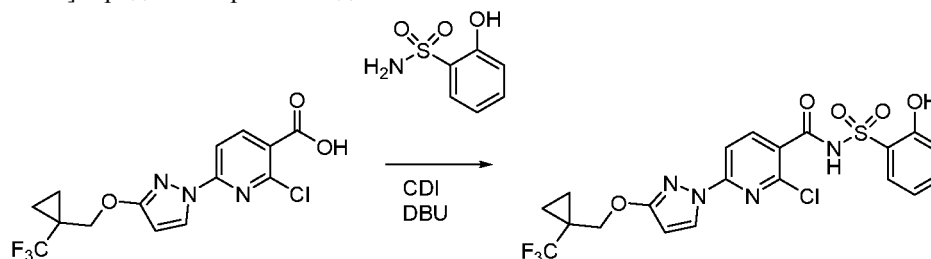


N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[(транс)-2-(трифторметил)циклопропокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (175 мг, 0,3595 ммоль) растворяли в ДМСО (1 мл). Добавляли (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (161 мг, 1,08 ммоль), затем карбонат калия (298 мг, 2,16 ммоль). Реакционную смесь оставляли 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. Получали N-(бензолсульфонил)-6-[3-[(транс)-2-(трифторметил)циклопропокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (115,7 мг, 57%). ИЭР-МС m/z расч. 563,1814, найдено 564,5 (M+1)⁺; время удерживания 2,01 мин.

Синтетический пример 20.

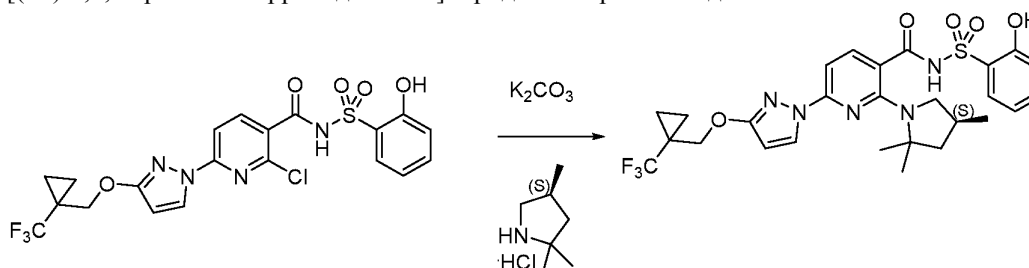
Синтез соединения 20. N-(2-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид

Стадия А. 2-Хлор-N-(2-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



Раствор 2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (181 мг, 0,5 ммоль) и карбонилдиимидазола (около 97,3 мг, 0,60 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) перемешивали в течение 30 мин. Раствор 2-гидроксифенилсульфонамида (около 113 мг, 0,65 ммоль) и гексаметилдисилазида натрия (около 600 мкл 1 М раствора, 0,60 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) перемешивали в течение 30 мин. Два раствора объединяли и перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляли, используя 10 мл 1 М водного раствора лимонной кислоты, и экстрагировали, используя 10 мл этилацетата. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-5% метанола в дихлорметане, с получением 2-хлор-N-(2-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (82 мг, 32%). ИЭР-МС m/z расч. 516,0, найдено 517,2 (M+1)⁺; время удерживания 0,67 мин.

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



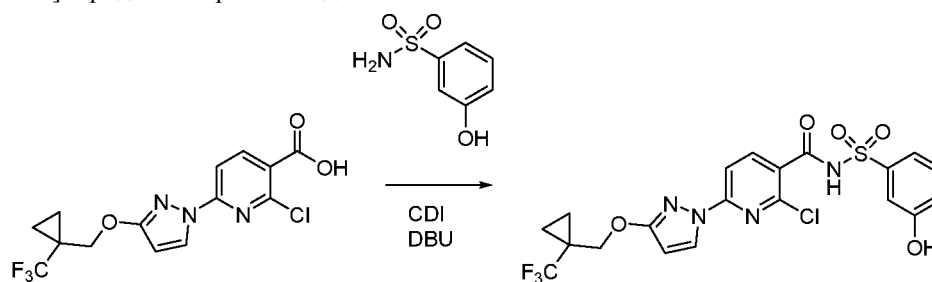
2-Хлор-N-(2-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (82 мг, 0,16 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль)

(около 71 мг, 0,48 ммоль) и карбонат калия (около 132 мг, 0,95 ммоль) объединяли в ДМСО (793 мкл) и нагревали при 130°C в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС, используя колонку Luna C18 (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), доступную в продаже у компании Phenomenex (номер изделия: 00C-4252-U0-AX), и двойное хроматографирование с градиентом 30-99% подвижной фазы В за 15,0 мин (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl); подвижная фаза В=ацетонитрил; скорость потока=50 мл/мин, и температура колонки=25°C) с получением N-(2-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (44 мг, 46%). ИЭР-МС m/z расч. 593,2, найдено 594,3 (M+1)⁺; время удерживания 2,07 мин.

Синтетический пример 21.

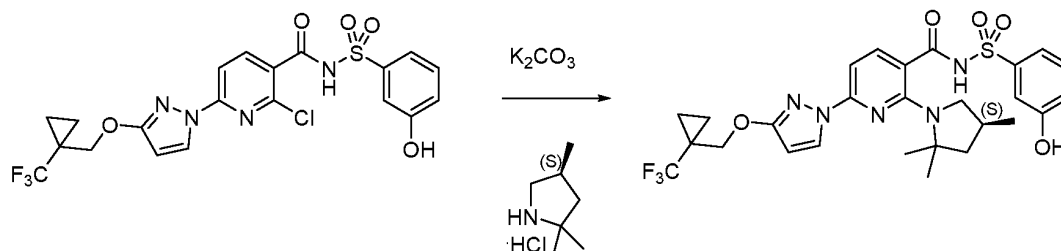
Синтез соединения 21. N-(3-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия А. 2-Хлор-N-(3-гидроксифенил)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 (181 мг, 0,50 ммоль) и карбонилдиимидазол (около 97 мг, 0,60 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) перемешивали в течение 30 мин. 3-Гидроксифенилсульфонамид (около 113 мг, 0,65 ммоль) и NaH (около 24,0 мг, 60 % мас./мас., 0,60 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) перемешивали в течение 30 мин. Два раствора объединяли и перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляли, используя 10 мл 1 М водного раствора лимонной кислоты, и экстрагировали, используя 10 мл этилацетата. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-8% метанола в дихлорметане, с получением 2-хлор-N-(3-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (250 мг, 97%). ИЭР-МС m/z расч. 516,0482, найдено 517,2 (M+1)⁺; время удерживания 0,67 мин.

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

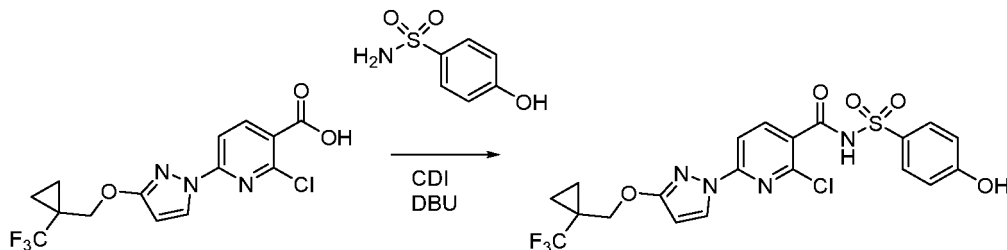


2-Хлор-N-(3-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (290 мг, 0,56 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (около 252 мг, 1,68 ммоль) и карбонат калия (около 465 мг, 3,37 ммоль) в ДМСО (2,80 мл) нагревали при 130°C в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС, используя колонку Luna C18 (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), доступную в продаже у компании Phenomenex (номер изделия: 00C-4252-U0-AX), и двойным хроматографированием с градиентом 30-99% подвижной фазы В за 15,0 мин [подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl); подвижная фаза В=ацетонитрил; скорость потока=50 мл/мин, и температура колонки=25°C] с получением N-(3-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (37 мг, 11%). ИЭР-МС m/z расч. 593,2, найдено 594,3 (M+1)⁺; время удерживания 1,98 мин.

Синтетический пример 22.

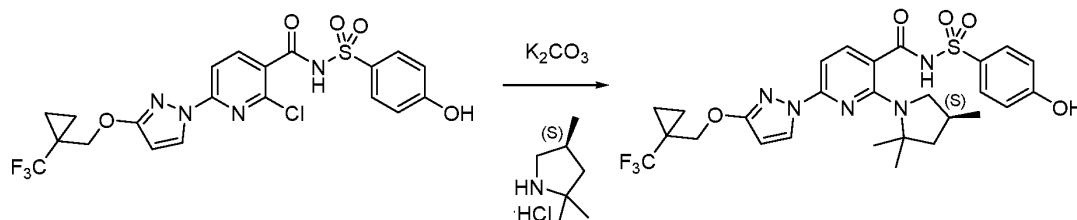
Синтез соединения 22. N-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия А. 2-Хлор-N-(4-гидроксифенил)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 (181 мг, 0,50 ммоль) и карбонилдиимидазол (около 97 мг, 0,60 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) перемешивали в течение 30 мин. 4-Гидроксibenзолсульфонамид (около 113 мг, 0,65 ммоль) и NaH (около 24,0 мг, 60% мас./мас., 0,60 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) перемешивали в течение 30 мин. Два раствора объединяли и перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляли, используя 10 мл 1 М водной лимонной кислоты, и экстрагировали, используя 10 мл этилацетата. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-8% метанола в дихлорметане, с получением 2-хлор-N-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (210 мг, 81%). ИЭР-МС m/z расч. 516,0, найдено 517,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,64 мин.

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

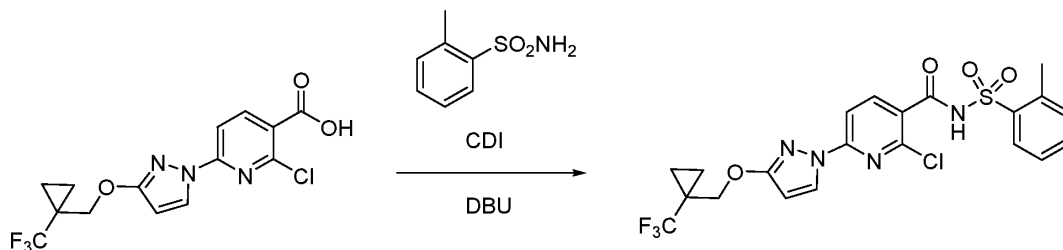


2-Хлор-N-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (220 мг, 0,42 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (около 191 мг, 1,28 ммоль) и карбонат калия (около 353 мг, 2,56 ммоль) в ДМСО (2,13 мл) нагревали при 130°C в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС, используя колонку Luna C18 (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), доступную в продаже у компании Phenomenex (номер изделия: 00C-4252-U0-AX), и двойным хроматографированием с градиентом 30-99% подвижной фазы В за 15,0 мин [подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl); подвижная фаза В=ацетонитрил; скорость потока=50 мл/мин, и температура колонки=25°C] с получением N-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (48 мг, 19%). ИЭР-МС m/z расч. 593,2, найдено 594,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 1,98 мин.

Синтетический пример 23.

Синтез соединения 23. N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия А. 2-Хлор-N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

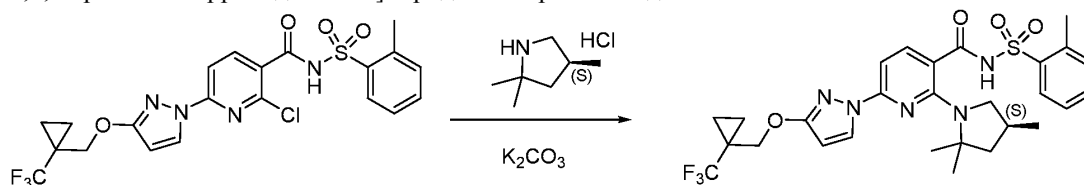


2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,5529 ммоль) и CDI (около 107,6 мг, 0,6635 ммоль) объединяли в ТГФ (960 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 2-метилбензолсульфонамид (около 123,1 мг, 0,7188 ммоль), затем DBU (около 101,0 мг, 99,21 мкл, 0,6635 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 16 ч при комнатной температуре.

Добавляли 1 М раствор лимонной кислоты (1 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 20 мин. Полученное твердое вещество собирали вакуумным фильтрованием (промывая водой) и сушили

под вакуумом с получением белого порошка, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 2-Хлор-N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (280 мг, 98%), ИЭР-МС m/z расч. 514,1, найдено 515,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,73 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,56-12,55 (с, 1H), 8,42 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,63 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,23 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 1,12-1,06 (м, 4H).

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

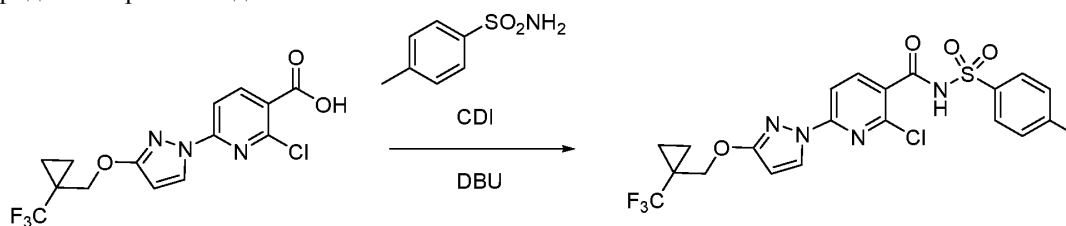


2-Хлор-N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (114,7 мг, 0,2227 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (100 мг, 0,6682) и K_2CO_3 (184,6 мг, 1,336 ммоль) объединяли в ДМСО (0,5 мл) в колбе с винтовой крышкой и нагревали до 130°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли, используя 20 мл этилацетата и 10 мл воды, и переносили в делительную воронку. Добавляли 15 мл 1 М водного раствора лимонной кислоты и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали еще два раза, используя 15 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% метанола в дихлорметане, с получением N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (101 мг, 77%). ИЭР-МС m/z расч. 591,21, найдено 592,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,22 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,74 (с, 1H), 8,38 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,33-8,22 (м, 2H), 8,21 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 6,93 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,15 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,41-4,31 (м, 2H), 3,36-3,29 (м, 3H), 2,40 (т, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,27 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 2,11 (тт, $J=12,1$, 6,3 Гц, 1H), 1,88-1,81 (м, 1H), 1,53 (д, $J=9,8$ Гц, 6H), 1,39 (т, $J=12,1$ Гц, 1H), 1,09 (дт, $J=6,7$, 2,2 Гц, 4H), 0,68 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

Синтетический пример 24.

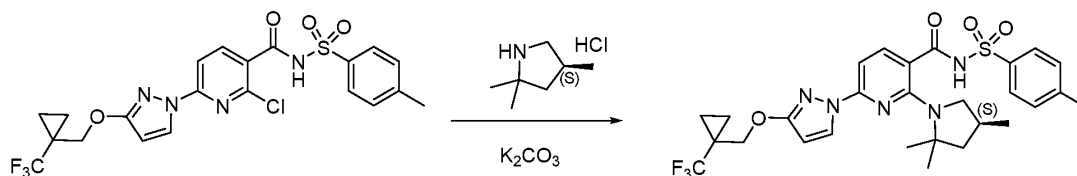
Синтез соединения 24. N-(п-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида

Стадия А. 2-Хлор-N-(п-толилсульфонил)-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 4-метилбензолсульфонамид (около 123,1 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 водным раствором лимонной кислоты и водой, затем экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали, используя 10 мл 1 М раствора лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали, затем очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола/дихлорметана, с получением 2-хлор-N-(п-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (262 мг, 92%). ИЭР-МС m/z расч. 514,0689, найдено 515,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,74 мин.

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



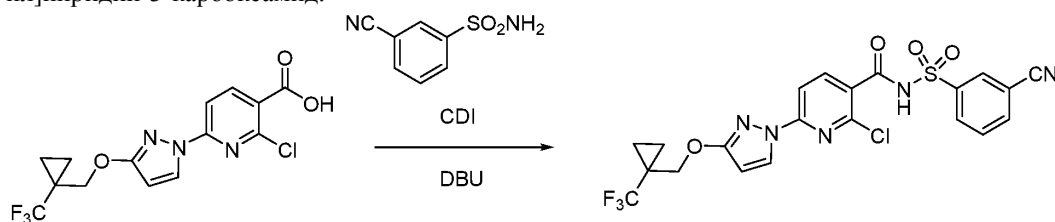
2-Хлор-N-(п-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (114,7 мг, 0,2227), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (100 мг, 0,6682) и K_2CO_3 (184,6 мг, 1,336 ммоль) объединяли в ДМСО (0,5 мл) в колбе с винтовой крышкой и нагревали до 130°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли 20 мл этилацетата и 10 мл воды и переносили в делительную воронку.

Добавляли 15 мл 1 М раствора лимонной кислоты и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали еще два раза, используя 15 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% метанола в дихлорметане, с получением N-(п-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (65 мг, 49%). ИЭР-МС m/z расч. 591,21, найдено 592,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,25 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,74 (с, 1H), 8,38 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,33-8,22 (м, 2H), 8,21 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,90 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,41-4,31 (м, 2H), 3,36-3,29 (м, 3H), 2,40 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,27 (т, J=8,6 Гц, 1H), 2,11 (тт, J=12,1, 6,3 Гц, 1H), 1,88-1,81 (м, 1H), 1,53 (д, J=9,8 Гц, 6H), 1,39 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,09 (дт, J=6,7, 2,2 Гц, 4H), 0,68 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтетический пример 25.

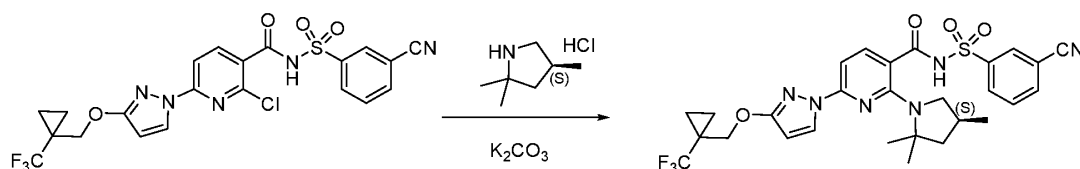
Синтез соединения 25. N-(3-цианопенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия А. 2-Хлор-N-(3-цианопенил)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 3-цианобензолсульфонамид (около 131,0 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 водным раствором лимонной кислоты и водой и экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали, используя 10 мл 1 М раствора лимонной кислоты, затем насыщенным солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, концентрировали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 2-Хлор-N-(3-цианопенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (228 мг, 78%), ИЭР-МС m/z расч. 525,0485, найдено 526,0 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,7 мин.

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



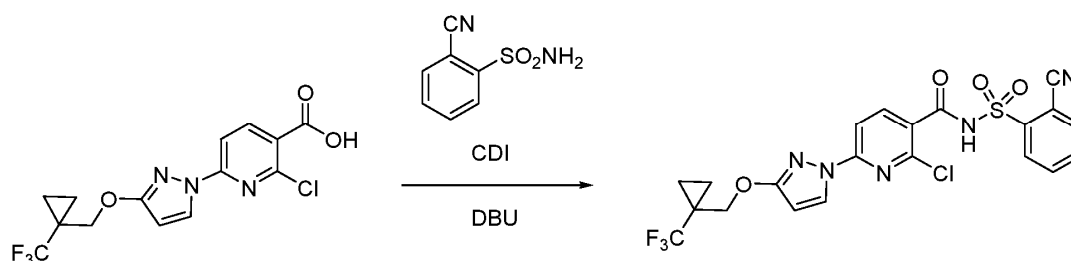
2-Хлор-N-(3-цианопенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (117,1 мг, 0,2227), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (100 мг, 0,6682) и K_2CO_3 (184,6 мг, 1,336 ммоль) объединяли в ДМСО (0,5 мл) в колбе с винтовой крышкой и нагревали до 130°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли, используя 20 мл этилацетата и 10 мл воды, и переносили в делительную воронку. Добавляли 15 мл 1 М водного раствора лимонной кислоты и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали еще два раза, используя 15 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный не-

очищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% метанола в дихлорметане, с получением N-(3-цианопенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (73 мг, 54%). ИЭР-МС m/z расч. 602,19, найдено 603,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,04 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,74 (с, 1H), 8,38 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,30 (ддд, J=8,1, 1,9, 1,1 Гц, 1H), 8,24 (дт, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,92-7,84 (м, 2H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,42-4,31 (м, 2H), 2,40 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,27 (т, J=8,6 Гц, 1H), 2,11 (тт, J=12,1, 6,3 Гц, 1H), 1,89-1,78 (м, 1H), 1,53 (д, J=9,8 Гц, 6H), 1,39 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,09 (дт, J=6,7, 2,2 Гц, 4H), 0,68 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтетический пример 26.

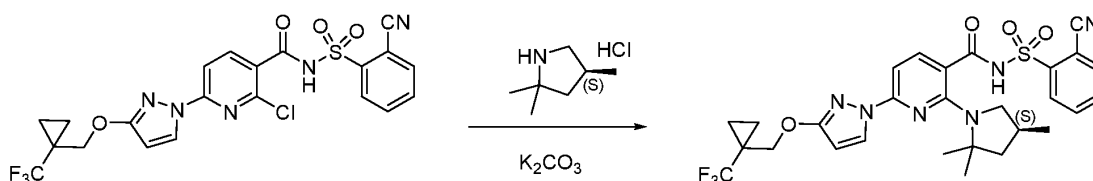
Синтез соединения 26. N-(2-цианопенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия А. 2-Хлор-N-(2-цианопенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.



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 2-цианобензолсульфонамид (около 131,0 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. Добавляли 1 М раствор лимонной кислоты (1 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 20 мин. Полученный твердый осадок собирали вакуумным фильтрованием (промывая водой) с получением белого твердого вещества, которое сушили под высоким вакуумом и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, 2-хлор-N-(2-цианопенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (279 мг, 96%), ИЭР-МС m/z расч. 525,0485, найдено 526,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,69 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,23 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,46-8,39 (м, 1H), 8,35 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,21-8,13 (м, 1H), 7,96-7,90 (м, 2H), 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,27 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 1,11 (дт, J=7,6, 2,2 Гц, 4H).

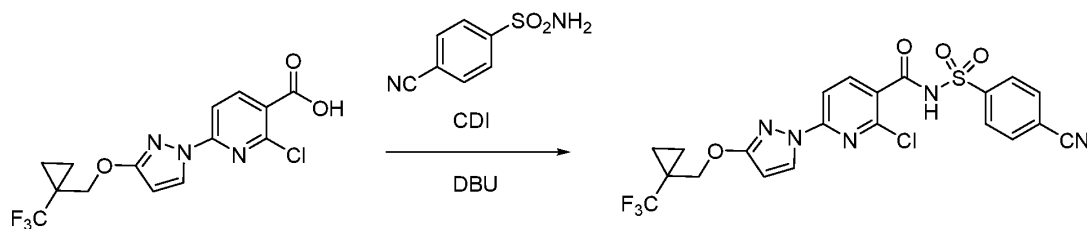
Стадия В. N-(2-Цианопенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.



2-Хлор-N-(2-цианопенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (117,1 мг, 0,2227), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (100 мг, 0,6682) и K₂CO₃ (184,6 мг, 1,336 ммоль) объединяли в ДМСО (0,5 мл) в колбе с винтовой крышкой и нагревали до 130°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли, используя 20 мл этилацетата и 10 мл воды, и переносили в делительную воронку. Добавляли 15 мл 1 М водного раствора лимонной кислоты и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали еще два раза, используя 15 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% метанола в дихлорметане, с получением N-(2-цианопенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (41 мг, 31%). ИЭР-МС m/z расч. 602,19, найдено 603,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,12 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,77 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,29 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,17-8,11 (м, 1H), 8,06 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,94-7,87 (м, 2H), 6,97 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,44-4,32 (м, 2H), 3,07-2,91 (м, 2H), 2,32 (д, J=19,0 Гц, 1H), 1,98 (к, J=5,9, 5,5 Гц, 1H), 1,67 (с, 3H), 1,63 (с, 3H), 1,57 (т, J=10,4 Гц, 1H), 1,13-1,06 (м, 4H), 1,02 (д, J=6,3 Гц, 3H).

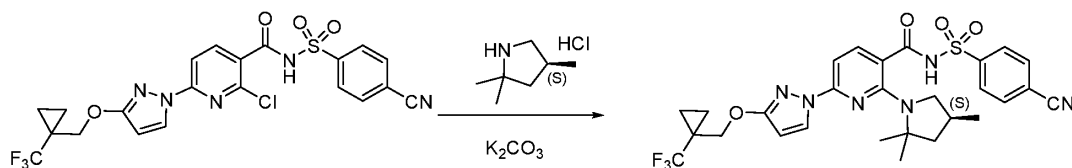
Синтетический пример 27. Синтез соединения 27: N-(4-цианопенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

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



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (150 мг, 0,4147 ммоль) и CDI (81 мг, 0,4995 ммоль) объединяли в ТГФ (900,0 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 4-цианобензолсульфонамид (98 мг, 0,5379 ммоль), затем DBU (75 мкл, 0,5015 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество DBU (80 мкл, 0,5350 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще один час при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли, используя 20 мл 1 М раствора лимонной кислоты и воду, и экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали, используя 10 мл 1 М лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный материал дополнительно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% метанола в дихлорметане, с получением белого твердого вещества; 2-хлор-N-(4-цианопенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (192 мг, 88%), ИЭР-МС m/z расч. 525,0485, найдено 526,0 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,71 мин.

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

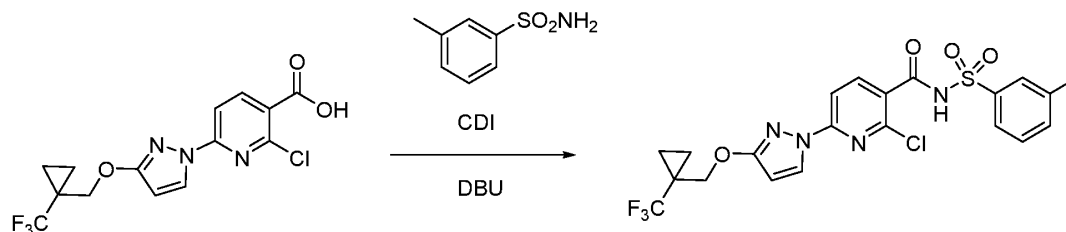


2-Хлор-N-(4-цианопенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (117,1 мг, 0,2227), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (100 мг, 0,6682) и K₂CO₃ (184,6 мг, 1,336 ммоль) объединяли в ДМСО (0,5 мл) в колбе с винтовой крышкой и нагревали до 130°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли, используя 20 мл этилацетата и 10 мл воды, и переносили в делительную воронку. Добавляли 15 мл 1 М водного раствора лимонной кислоты и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали еще два раза, используя 15 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% метанола в дихлорметане, с получением N-(4-цианопенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (62 мг, 46%). ИЭР-МС m/z расч. 602,19, найдено 603,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,04 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,77 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 4H), 7,87 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,50-4,17 (м, 2H), 2,33 (т, J=10,3 Гц, 1H), 2,20 (дд, J=10,2, 6,9 Гц, 1H), 2,11 (тт, J=11,9, 6,4 Гц, 1H), 1,83 (дд, J=11,8, 5,4 Гц, 1H), 1,52 (д, J=5,6 Гц, 6H), 1,37 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,13-1,05 (м, 4H), 0,66 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтетический пример 28.

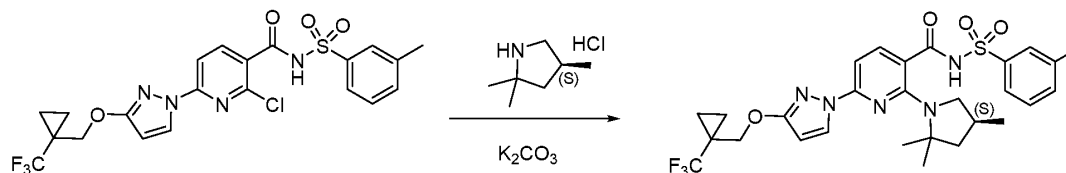
Синтез соединения 28. N-(м-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия А. 2-Хлор-N-(м-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-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 (964,9 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 3-метилбензолсульфонамид (около 123,1 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 водным раствором лимонной кислоты и водой и экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали, используя 10 мл 1 М лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и окончательно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола/дихлорметана, с получением белого твердого вещества, 2-хлор-N-(м-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (178 мг, 63%). ИЭР-МС m/z расч. 514,0689, найдено 515,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,74 мин.

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

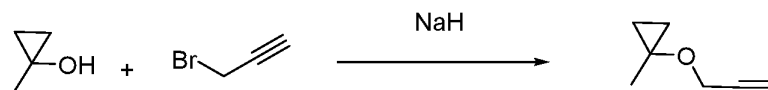


2-Хлор-N-(м-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (114,7 мг, 0,2227 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (100 мг, 0,6682) и K₂CO₃ (184,6 мг, 1,336 ммоль) объединяли в ДМСО (0,5 мл) в колбе с винтовой крышкой и нагревали до 130°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли, используя 20 мл этилацетата и 10 мл воды, и переносили в делительную воронку. Добавляли 15 мл 1 М водного раствора лимонной кислоты и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали еще два раза, используя 15 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% метанола в дихлорметане, с получением N-(м-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (45 мг, 34%). ИЭР-МС m/z расч. 591,2, найдено 592,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,24 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,41 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,79 (тт, J=6,0, 2,5 Гц, 3H), 7,57-7,50 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,48-4,24 (м, 2H), 2,46 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,29 (т, J=8,8 Гц, 1H), 2,11 (дт, J=13,2, 6,5 Гц, 1H), 1,83 (дд, J=11,8, 5,5 Гц, 1H), 1,53 (д, J=12,0 Гц, 6H), 1,38 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,09 (дд, J=4,5, 3,2 Гц, 4H), 0,66 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтетический пример 29.

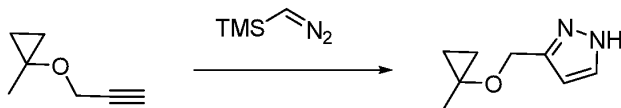
Синтез соединения 29: синтез N-(бензолсульфонил)-6-[3-[(1-метилциклопропокси)метил]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия А. (1-Метил-1-(проп-2-ин-1-илокси)циклопропан.



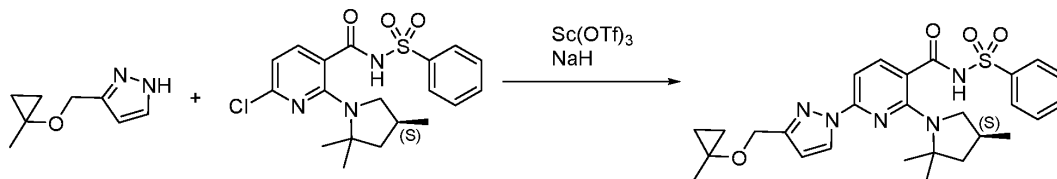
1-Метилциклопропан-1-ол (1,0 г, 13,9 ммоль) растворяли в Et₂O (50 мл) и охлаждали до 0°C. По частям добавляли NaH (50% в масле, 0,67 г, 13,9 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C, затем по каплям добавляли пропаргилбромид (80% в толуоле, 3,1 г, 20,9 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Поскольку реакция не шла, добавляли ДМФА (20 мл). смесь перемешивали еще один час при 0°C и гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. Смесь экстрагировали Et₂O (2×50 мл). Объединенные органические слои дважды промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали (при 40°C, 500 мбар) с получением неочищенного (1-метил-1-(проп-2-ин-1-илокси)циклопропана, который использовали в таком виде на следующей стадии. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 0,39 (м, 2H); 0,85 (м, 2H); 1,40 (с, 3H); 2,37 (с, 1H); 4,10 (с, 2H).

Стадия В. 3-((1-Метилциклопропокси)метил)-1Н-пиразол.



Неочищенный (1-метил-1-(проп-2-ин-1-илокси)циклопропан из нескольких партий (не более 27,8 ммоль, 3,0 г) смешивали с триметилсилилдиазометаном (2,0 М в гексане, 10 мл, 20 ммоль) и перемешивали в закрытой колбе при 115°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до 40°C и гасили MeOH (20 мл), и концентрировали. После колоночной хроматографии (диоксид кремния; гептаны/EtOAc 2:1) получали 3-((1-метилциклопропокси)метил)-1Н-пиразол в виде бесцветного маслянистого вещества (1,2 г, 28% за две стадии). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 0,44 (м, 2H); 0,85 (м, 2H); 1,44 (с, 3H); 4,60 (с, 2H); 6,23 (с, 1H); 7,51 (с, 1H). ¹³C-ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 13,4, 20,3, 58,4, 61,9, 103,9, 132,9 (один четвертичный атом углерода не показан).

Стадия С. N-(Бензолсульфонил)-6-[3-[(1-метилциклопропокси)метил]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

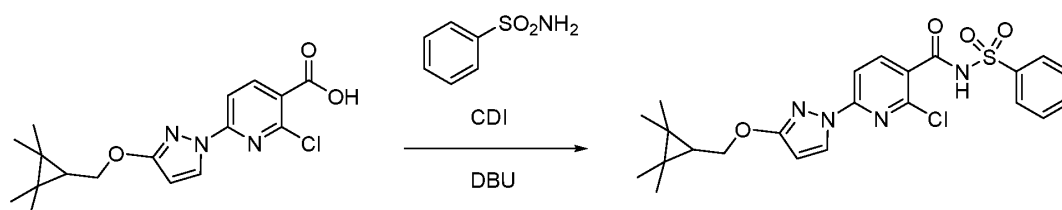


N-(Бензолсульфонил)-6-хлор-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (83 мг, 0,2035 ммоль), 3-[(1-метилциклопропокси)метил]-1Н-пиразол (62 мг, 0,4074 ммоль) и трифлат скандия (10 мг, 0,02032 ммоль) объединяли в ДМСО (1,660 мл). Добавляли NaH (41 мг, 60% мас./мас., 1,025 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 15 мин, затем закрывали и нагревали до 160°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и разделяли между этилацетатом и 1 М раствором лимонной кислоты. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Затем органическое вещество выпаривали при пониженном давлении и очищали неочищенный материал препаративной ВЭЖХ (1-99 CH₃CN в воде с 5 mM HCl), за 30 мин. Фракции, содержащие продукт, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом с получением после концентрирования N-(бензолсульфонил)-6-[3-[(1-метилциклопропокси)метил]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (10 мг, 9%) ИЭР-МС m/z расч. 523,22534, найдено 524,2 (M+1)⁺; время удерживания 2,04 мин.

Синтетический пример 30.

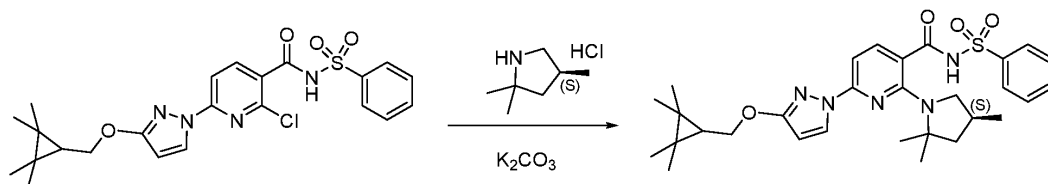
Синтез соединения 30. N-(бензолсульфонил)-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия А. N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-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 (200 мг, 0,5717 ммоль) и CDI (111 мг, 0,6846 ммоль) объединяли в ТГФ (1,2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли бензолсульфонамид (117 мг, 0,7443 ммоль), затем DBU (102 мкл, 0,6821 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 1 М раствором лимонной кислоты и водой и экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали, затем очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% метанола в дихлорметане, с получением белого порошка. N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (250 мг, 89%), ИЭР-МС m/z расч. 488,1285, найдено 489,2 (M+1)⁺; время удерживания 0,81 мин.

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

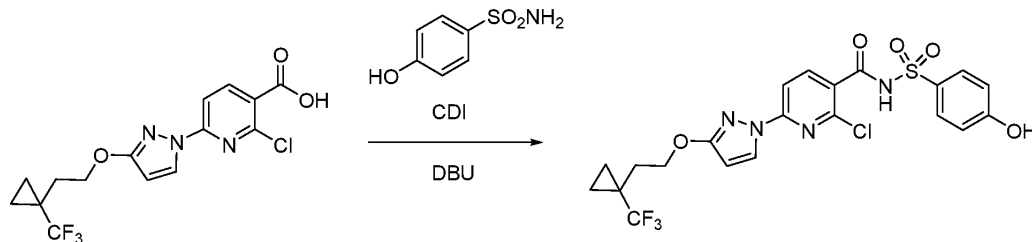


N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (115 мг, 0,2352 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (около 105,9 мг, 0,7077 ммоль) и карбонат калия (около 195,6 мг, 1,415 ммоль) объединяли в ДМСО (575,0 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 15 мл воды, 15 мл 1 М раствора лимонной кислоты и 30 мл этилацетата. Водный и органический слой разделяли, и водный слой экстрагировали еще два раза, используя 30 мл этилацетата, органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, и затем дополнительно очищали хроматографией на диоксиде кремния, используя 0-100% этилацетата в дихлорметане, с получением N-(бензолсульфонил)-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (43 мг, 32%). ИЭР-МС m/z расч. 565,2723, найдено 566,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,43 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,47 (с, 1H), 8,18 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,02-7,95 (м, 2H), 7,79 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,68-7,62 (м, 2H), 6,92 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,13 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,24 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 2,42 (т, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,28 (дд, $J=10,2$, 7,1 Гц, 1H), 2,17-2,03 (м, 1H), 1,82 (дд, $J=11,8$, 5,5 Гц, 1H), 1,52 (д, $J=9,4$ Гц, 6H), 1,36 (т, $J=12,1$ Гц, 1H), 1,10 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), 0,73 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 0,65 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

Синтетический пример 31.

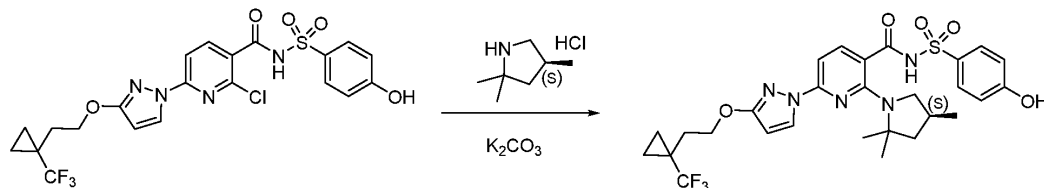
Синтез соединения 31. N,N-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия А. 2-Хлор-N-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-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. Добавляли 4-гидроксибензолсульфонамид (около 50,69 мг, 0,2927 ммоль), затем DBU (около 53,45 мкл, 0,3574 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли, используя 10 мл 1 М раствора лимонной кислоты, и 3 раза экстрагировали по 10 мл этилацетата. Объединенные органические слои 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-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (128 мг, 91%), ИЭР-МС m/z расч. 530,06384, найдено 531,0 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,69 мин.

Стадия В. N-(4-Гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

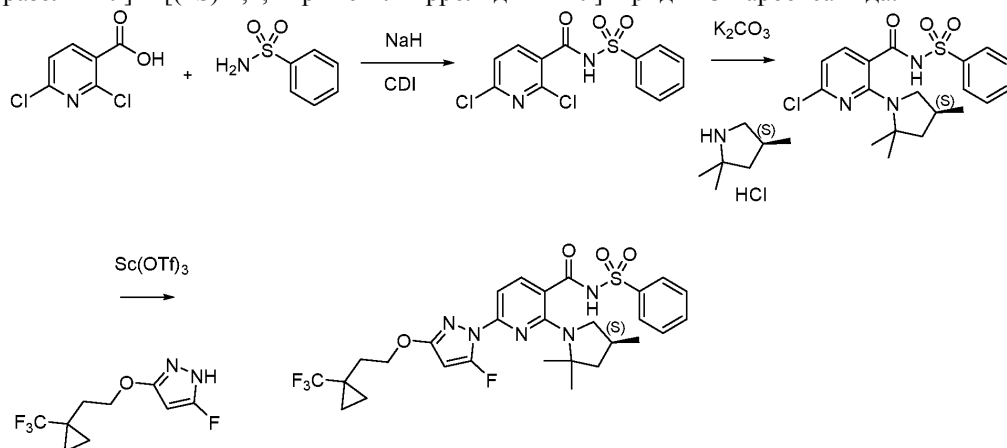


2-Хлор-N-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (134 мг, 0,2524 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (113 мг, 0,7550 ммоль) и карбонат калия (210 мг, 1,519 ммоль) объединяли в диметилсульфоксиде (670,0 мкл) и нагревали 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 оседать, жид-

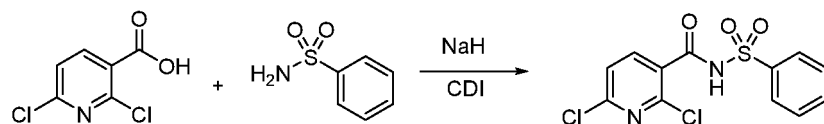
кую часть удаляли пипеткой, а оставшееся твердое вещество растворяли в 20 мл этилацетата. Органическое вещество промывали, используя 15 мл 1 М раствора лимонной кислоты. Водный и органический слои разделяли, и водный слой экстрагировали еще два раза, используя 15 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное неочищенное твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, с получением N-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (43 мг, 28%). ИЭР-МС m/z расч. 607,20764, найдено 608,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,07 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,25 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 8,19 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,87-7,79 (м, 2H), 7,75 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,97-6,91 (м, 2H), 6,89 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,10 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,31 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,44 (т, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,16-2,09 (м, 1H), 2,26 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 2,07 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,82 (дд, $J=11,9$, 5,5 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,38 (т, $J=12,1$ Гц, 1H), 1,00-0,93 (м, 2H), 0,91-0,86 (м, 2H), 0,69 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

Синтетический пример 32.

Синтез соединения 32. N-(бензолсульфонил)-6-[5-фтор-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.



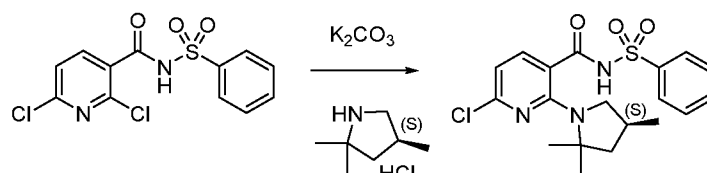
Стадия А. N-(бензолсульфонил)-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксамида.



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл оснащали механической мешалкой, охлаждающей баней, температурным датчиком/регулятором J-Kem, обратным холодильником с водяным охлаждением, капельной воронкой и линией подачи/отвода азота. В емкость в атмосфере азота загружали 60 мас.% гидрид натрия в минеральном масле (26,04 г, 0,6510 моль). Затем в емкость медленно загружали N,N-диметилформамид (200 мл). Начинали перемешивание и записывали температуру в реакторе, 19°C. Затем в капельную воронку загружали раствор бензолсульфонамида (102,3 г, 0,6510 моль) в N, N-диметилформамиде (868 мл, ~8,5 мл/г, 0,75 М), и потребовалось небольшое осторожное нагревание для получения однородного раствора. Затем полученный бледно-желтый раствор бензолсульфонамида по каплям добавляли в течение 1 ч в круглодонную колбу, в результате чего наблюдали небольшое вспенивание и выделение газа. После завершения добавления зарегистрированная температура реактора составляла 28°C. Затем реактор оснащали колбонагревателем и нагревали сероватую смесь до 60°C. Перемешивание смеси продолжали при 60°C в течение 1 ч, и в это время наблюдали прекращение выделения газа. Перемешивание смеси продолжали, охлаждая смесь до комнатной температуры. В то же время 3-горлую круглодонную колбу объемом 1000 мл оснащали механической мешалкой, колбонагревателем, температурным датчиком/регулятором J-Kem, обратным холодильником с водяным охлаждением и линией подачи/отвода азота. В емкость в атмосфере азота загружали 2,6-дихлорпиридин-3-карбоновую кислоту (100 г, 0,5208 моль) и N,N-диметилформамид (500 мл, 5 мл/г), в результате чего получали прозрачный светло-желтый раствор. Начинали перемешивание и записывали температуру в реакторе, 17°C. Затем в реактор по частям, в течение 10 мин загружали карбонилдиимидазол (84,45 г, 0,5208 моль) в виде твердого вещества, в результате чего наблюдали небольшое вспенивание и образование газа, без экзотермы. Перемешивание полученного прозрачного раствора светло-янтарного цвета продолжали при комнатной температуре в течение 1 ч. В колбу, содержащую полученную ранее натриевую соль бензолсульфонамида в N,N-диметилформамиде, по каплям, в течение 45 мин добавляли прозрачный янтарный раствор промежуточного (2,6-дихлорпиридин-3-ил)(1H-имидазол-1-ил)метанона. После завершения добавления емкость оснащали колбонагревателем и нагревали смесь до 60°C, и поддерживали в таких ус-

ловиях в течение 1 ч, когда анализ ЖХ/МС показал полное расходование промежуточного соединения. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и затем выливали в ледяной 6 М раствор HCl (500 мл). Полученную смесь дополнительно разбавляли водой (500 мл) и затем переносили в делительную воронку и разделяли с этилацетатом (1000 мл). Органический слой удаляли, а оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (3×500 мл), сушили над сульфатом натрия (300 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянным фильтром. Прозрачный бледно-желтый раствор концентрировали при пониженном давлении до объема около 200 мл. Прозрачное остаточное маслянистое вещество разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (1000 мл) и затем снова концентрировали при пониженном давлении, и в это время начинал образовываться осадок твердого вещества. Объем уменьшали до около 200 мл. Полученную суспензию оставляли стоять при комнатной температуре в течение 30 мин, и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянным фильтром. Осадок на фильтре фильтровали методом вытеснения, используя метил-трет-бутиловый эфир (2×150 мл) и затем оставляли на воронке Бюхнера с отсосом на 30 мин. Полученный материал дополнительно сушили в вакуумной печи при 45°C в течение 2 ч с получением белого твердого вещества (101 г, 0,305 моль, выход 58%) в качестве требуемого продукта, N-(бензолсульфонил)-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксамида. ИЭР-МС m/z расч. 329,96326, найдено 330,9 (M+1)⁺; время удерживания 1,22 мин.

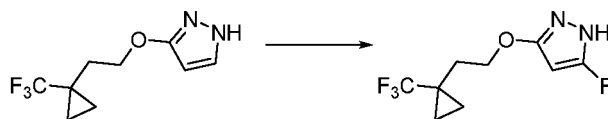
Стадия В. N-(Бензолсульфонил)-6-хлор-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.



Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл оснащали механической мешалкой, колбонагревателем, температурным датчиком/регулятором J-Kem, обратным холодильником с водяным охлаждением и линией подачи/отвода азота. В колбу в атмосфере азота загружали N-(бензолсульфонил)-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксамида (100 г, 0,3020 моль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидина гидрохлорид (54,24 г, 0,3624 моль) и диметилсульфоксид (500 мл, 5 мл/г) с получением прозрачного бледно-желтого раствора. Начинали перемешивание и записывали температуру реакции, 19°C. Затем в реактор по частям, за 10 мин загружали порошок карбоната калия (167 г, 1,208 моль, 325 меш) в виде твердого вещества, в результате чего наблюдали небольшое выделение газа и вспенивание. Полученную грязновато-белую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем нагревали до температуры реакции 115°C и поддерживали при этих условиях в течение 24 ч. Анализ ЖХ/МС показал завершение реакции, и суспензию янтарного цвета оставляли остывать до комнатной температуры. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл оснащали механической мешалкой, охлаждающей баней и температурным датчиком J-Kem. В реактор загружали 2 М раствор HCl (1057 мл, 2,114 моль) и начинали перемешивание на высокой скорости. В охлаждающую баню загружали дробленый лед/воду и понижали температуру реакции до 0°C. Затем медленно, по частям, в течение 30 мин добавляли реакционную смесь в виде суспензии янтарного цвета, что приводило к образованию твердого осадка и экзотермы до 8°C. Примечание: умеренное вспенивание в процессе добавления. После завершения добавления полученную суспензию продолжали перемешивать при ~5°C в течение 1 ч и затем подвергали вакуумной фильтрации на воронке Бюхнера со стеклянным фильтром. Осадок на фильтре промывали вытеснением, используя воду (4×500 мл), и затем оставляли на воронке Бюхнера с отсосом на 2 ч с получением белого твердого вещества (150 г). Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл оснащали механической мешалкой, колбонагревателем, температурным датчиком/регулятором J-Kem, обратным холодильником с водяным охлаждением и линией подачи/отвода азота. В емкость в атмосфере азота загружали выделенный продукт (150 г) и 2-пропанол (1050 мл, 7 мл/г) с получением бледно-желтой суспензии. Начинали перемешивание и записывали температуру реакции, 19°C. Температуру реакции повышали до кипения (~82°C) и поддерживали при этих условиях в течение 10 мин с получением прозрачного раствора бледно-янтарного цвета. Перемешивание раствора продолжали и оставляли раствор медленно остывать до комнатной температуры, и в течение этого времени начинало образовываться твердое вещество. Перемешивание суспензии продолжали и оснащали реактор охлаждающей баней, в которую загружали дробленый лед/воду. Температуру реакции понижали до 0°C и продолжали перемешивание густой суспензии при 0°C в течение 1 ч. Материал собирали вакуумным фильтрованием на воронке Бюхнера со стеклянным фильтром, и осадок на фильтре промывали вытеснением, используя ледяной 2-пропанол (2×50 мл), и затем оставляли на воронке Бюхнера с отсосом на 30 мин. Материал дополнительно сушили в вакуумной печи при 45°C в течение 15 ч с получением белого твердого вещества (100 г, 0,245 моль, выход 81%) в качестве продукта, N-(бензолсульфонил)-6-хлор-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида в форме сольвата с 2-пропанолом с содержанием 2-пропанола 11 мас.% ИЭР-МС m/z расч.

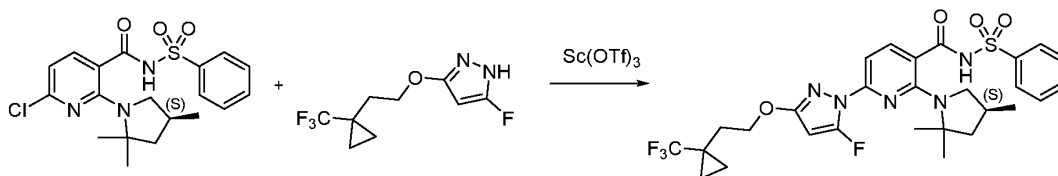
407,10703, найдено 4 0 8,1 (M+1)⁺; время удерживания 1,9 мин.

Стадия С. 5-Фтор-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1Н-пиразол.



Раствор 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1Н-пиразола (0,68 г, 3,088 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дизониабицикло[2.2.2]октана дитетрафторбората (1,3 г, 3,7 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) перемешивали при 50°C в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали водой, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-30% этилацетата в гексанах, с получением все еще содержащего примеси продукта в виде коричневого маслянистого вещества, которое дополнительно очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС, используя колонку Luna C18 (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), доступную в продаже у компании Phenomenex (номер изделия: 00С-4252-U0-AX), и двойным хроматографированием с градиентом 1-99% подвижной фазы В за 15,0 мин (подвижная фаза А=Н₂О (5 мМ НСl), подвижная фаза В=СН₃CN. Скорость потока=50 мл/мин, и температура колонки=25°C) с получением 5-фтор-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1Н-пиразола (90 мг) в виде светло-коричневого маслянистого вещества. ИЭР-МС m/z расч. 238,07292, найдено 239,1 (M+1)⁺; время удерживания 0,56 мин. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,30-4,16 (м, 2H), 2,04 (т, J=7,1 Гц, 2H), 0,97-0,91 (м, 2H), 0,88-0,81 (м, 2H).

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

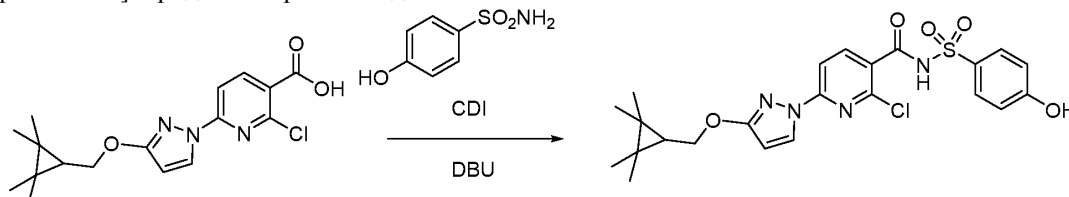


Смесь 5-фтор-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]-N-(бензолсульфонил)-6-хлор-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (87 мг, 0,3653 ммоль), N-(бензолсульфонил)-6-хлор-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (79 мг, 0,19 ммоль), трифлата скандия (10 мг, 0,020 ммоль) и гидрида натрия (38 мг, 60% мас./мас., 0,95 ммоль) в ДМСО (0,92 мл) перемешивали при 160°C в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС, используя колонку Luna C18 (2) (75×30 мм, размер частиц 5 мкм), доступную в продаже у компании Phenomenex (номер изделия: 00C-4252-U0-AX), и двойным хроматографированием с градиентом 50-99% подвижной фазы В за 15,0 мин (подвижная фаза А=Н₂О (5 мМ НСl), подвижная фаза В=СН₃CN. Скорость потока=50 мл/мин, и температура колонки=25°C) с получением N-(бензолсульфонил)-6-[5-фтор-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (11 мг, 10%). ИЭР-МС m/z расч. 60 9,2 033, найдено 610,3 (M+1)⁺; время удерживания 2,3 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,53 (с, 1H), 8,26 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,00 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,2, 6,7 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 2,38 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,29-2,21 (м, 1H), 2,10 (к, J=7,0 Гц, 3H), 1,82 (дд, J=12,0, 5,5 Гц, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,36 (с, 1H), 0,96 (дд, J=3,7, 2,4 Гц, 2H), 0,89 (дт, J=3,7, 1,9 Гц, 2H), 0,64 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Синтетический пример 33.

Синтез соединения 33. N-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метоксипиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

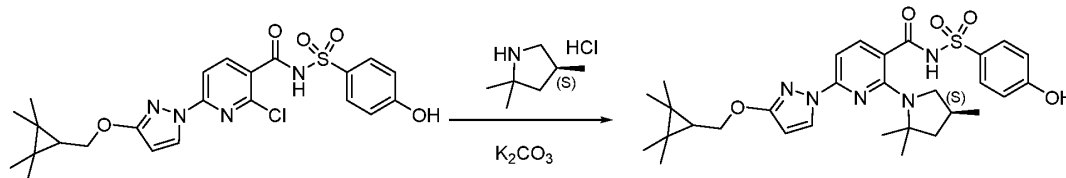
Стадия А. 2-Хлор-N-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



2-Хлор-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (150 мг, 0,4288 ммоль) и CDI (83 мг, 0,5119 ммоль) объединяли в ТГФ (750 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 4-гидроксibenзолсульфонамид (86 мг, 0,4966 ммоль), затем DBU (90 мкл, 0,6018 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 10 мл 1 М раствора лимонной кислоты и экстрагировали 3×10 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали водой, промывали насыщенным соевым рас-

твором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 2-Хлор-N-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (235 мг, 94%), ИЭР-МС m/z расч. 504,1234, найдено 505,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,75 мин.

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

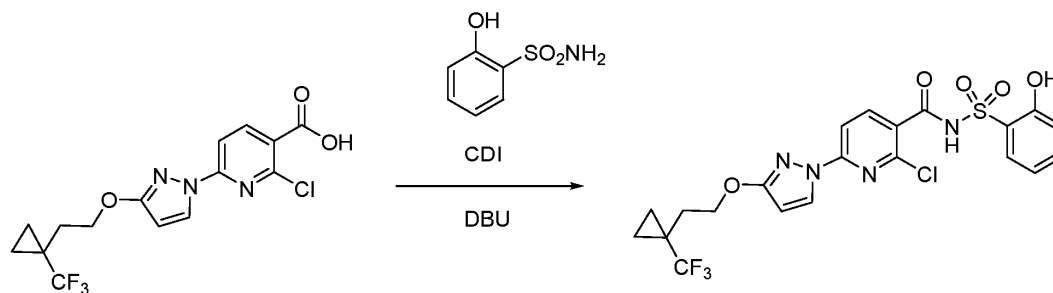


2-Хлор-N-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (235 мг, 0,4654 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (около 209,2 мг, 1,398 ммоль) и карбонат калия (около 387,4 мг, 2,803 ммоль) объединяли в ДМСО (775,7 мкл) и 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 оседать, жидкую часть удаляли пипеткой, а оставшееся твердое вещество растворяли в 20 мл этилацетата, затем промывали 15 мл 1 М раствора лимонной кислоты. Водный и органический слои разделяли, и водный слой экстрагировали еще два раза, используя 15 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, с получением N-(4-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (30 мг, 11%). ИЭР-МС m/z расч. 581,2672, найдено 582,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,26 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,24 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 8,18 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,86-7,78 (м, 2H), 7,74 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,97-6,92 (м, 2H), 6,90 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,13 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 4,23 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 2,43 (т, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,26 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 2,10 (дт, $J=13,1$, 6,8 Гц, 1H), 1,82 (дд, $J=11,9$, 5,4 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,37 (т, $J=12,1$ Гц, 1H), 1,10 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), 0,73 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 0,69 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

Синтетический пример 34.

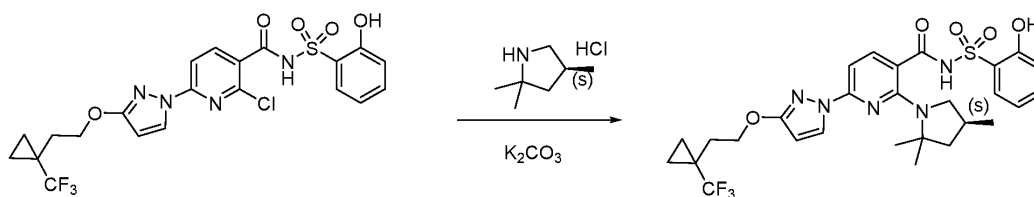
Синтез соединения 34. N-(2-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия А. 2-Хлор-N-(2-гидроксифенил)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 (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. Добавляли 2-гидроксibenзолсульфонамид (51 мг, 0,2945 ммоль), затем DBU (55 мкл, 0,3678 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли, используя 10 мл 1 М раствора лимонной кислоты, и экстрагировали 3×10 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 2-Хлор-N-(2-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (132 мг, 93%), ИЭР-МС m/z расч. 530,06384, найдено 531,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,7 мин.

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

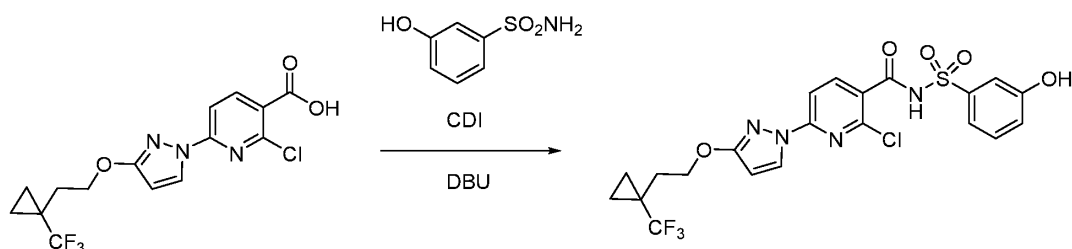


2-Хлор-N-(2-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (132 мг, 0,2486 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (190 мг, 1,270 ммоль) и карбонат калия (345 мг, 2,496 ммоль) объединяли в ДМСО (660,0 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 мл воды. Через 15 мин перемешивания содержимое колбы оставляли оседать, жидкую часть удаляли пипеткой, а оставшееся твердое вещество растворяли в 20 мл этилацетата, затем промывали 15 мл 1 М раствора лимонной кислоты. Водный и органический слои разделяли, и водный слой экстрагировали еще два раза, используя 15 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество дополнительно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, с получением N-(2-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (51 мг, 31%). ИЭР-МС m/z расч. 607,20764, найдено 608,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,14 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,41 (с, 1H), 10,89 (с, 1H), 8,20 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=8,1, 2,1$ Гц, 2H), 7,56-7,43 (м, 1H), 7,07-6,95 (м, 2H), 6,88 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,11 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,31 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,64 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 2,58 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 2,19 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 2,08 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,85 (дд, $J=11,9, 5,6$ Гц, 1H), 1,54 (д, $J=8,1$ Гц, 6H), 1,39 (т, $J=12,1$ Гц, 1H), 1,00-0,92 (м, 2H), 0,90 (д, $J=10,8$ Гц, 2H), 0,82 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).

Синтетический пример 35.

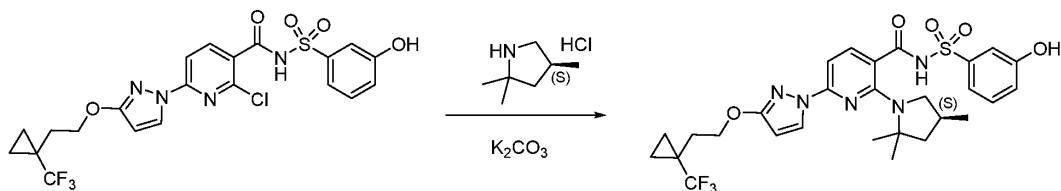
Синтез соединения 35. N-(3-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

Стадия А. 2-Хлор-N-(3-гидроксифенил)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 (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. Добавляли 3-гидроксibenзолсульфонамид (51 мг, 0,2945 ммоль), затем DBU (55 мкл, 0,3678 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли, используя 10 мл 1 М раствора 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. 2-Хлор-N-(3-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (135 мг, 96%), ИЭР-МС m/z расч. 530,06384, найдено 531,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,69 мин.

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



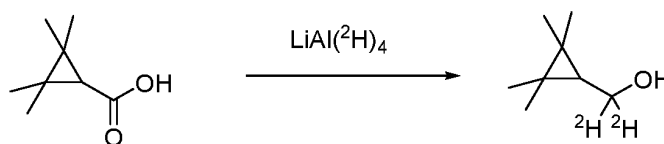
2-Хлор-N-(3-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (135 мг, 0,2543 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (193 мг, 1,290 ммоль) и карбонат калия (352 мг, 2,547 ммоль) объединяли в ДМСО (508,6 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 мл воды. Через 15 мин перемешивания содержимое колбы оставляли оседать и удаляли жидкую

часть пипеткой, и отбрасывали. Оставшееся твердое вещество растворяли в 20 мл этилацетата, затем промывали, используя 15 мл 1 М раствора лимонной кислоты. Водный и органический слой разделяли, а водный слой экстрагировали еще два раза, используя 15 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, с получением N-(3-гидроксифенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (40 мг, 26%). ИЭР-МС m/z расч. 607,20764, найдено 608,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,05 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,44 (с, 1H), 10,19 (с, 1H), 8,20 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,40-7,37 (м, 2H), 7,06 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,11 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,31 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,47 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,33 (с, 2H), 2,08 (м, $J=8,1$, 7,0 Гц, 2H), 1,84 (дд, $J=11,8$, 5,5 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,38 (т, $J=12,1$ Гц, 1H), 0,96 (тд, $J=5,0$, 3,3 Гц, 2H), 0,90 (д, $J=11,1$ Гц, 2H), 0,70 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

Синтетический пример 36.

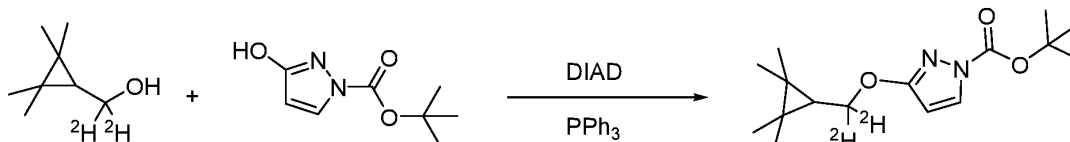
Синтез соединения 36. N-(бензолсульфонил)-6-[3-[дидейтерио-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия А. Дидейтерио-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метанол.



2,2,3,3-Тетраметилциклопропанкарбоновую кислоту (1,077 г, 7,574 ммоль) растворяли в безводном диэтиловом эфире в круглодонной колбе объемом 100 мл, продутой азотом. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли твердый тетрадейтериоалюминид (литиевую соль) (420 мг, 10,01 ммоль) 3 порциями. Реакционную смесь оставляли постепенно достигать комнатной температуры и перемешивали, в целом, 16 ч. Затем реакционную смесь снова охлаждали до 0°C. По каплям добавляли HCl (воды., 0,2 н., 5 мл), затем 20 мл воды. Водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали водным раствором NaHCO₃, затем насыщенным соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением дейтерио-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метанола (920 мг, 93%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 4,11 (с, 1H), 1,04 (с, 6H), 0,93 (с, 6H), 0,37 (с, 1H).

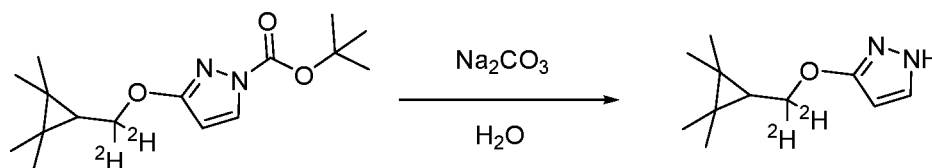
Стадия В. трет-Бутил-3-[дидейтерио-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-карбоксилат.



DIAD (1,4 мл, 7,111 ммоль) по каплям добавляли к раствору трифенилфосфина (1,815 г, 6,920 ммоль) в 40 мл безводного толуола при 0°C. Через 30 мин при 0°C медленно, через шприц добавляли раствор трет-бутил-3-гидрокси-1H-пиразол-1-карбоксилата (1,155 г, 6,271 ммоль) и дидейтерио-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метанола (980 мг, 7,525 ммоль) в 30 мл толуола. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 45 мин и затем нагревали до 55°C в течение 18 ч. Смесь выпаривали и разделяли полученный материал между этилацетатом (30 мл) и 1 н. раствором гидроксида натрия (30 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали.

Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-30% смесью этилацетата в гексанах, с получением маслянистого вещества, которое в конечном итоге затвердевало с образованием светло-желтого твердого вещества: трет-бутил-3-[дидейтерио-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-карбоксилат (820 мг, 44%), ИЭР-МС m/z расч. 296,2069, найдено 297,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,79 мин.

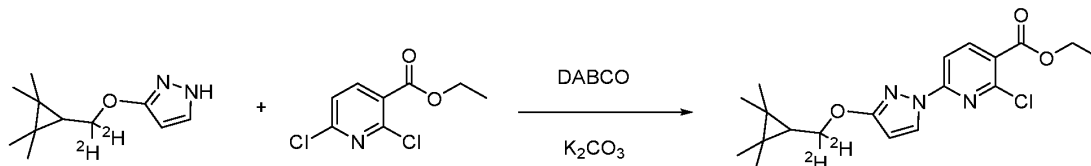
Стадия С. 3-[Дидейтерио-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]-1H-пиразол.



К трет-бутил-3-[дидейтерио-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-карбоксилату (800 мг, 2,699 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) добавляли карбонат натрия (460 мг, 4,340 ммоль) в воде (3 мл) и нагревали реакционную смесь до 90°C в течение 16 ч в колбе с винтовой крышкой. Реакционную смесь

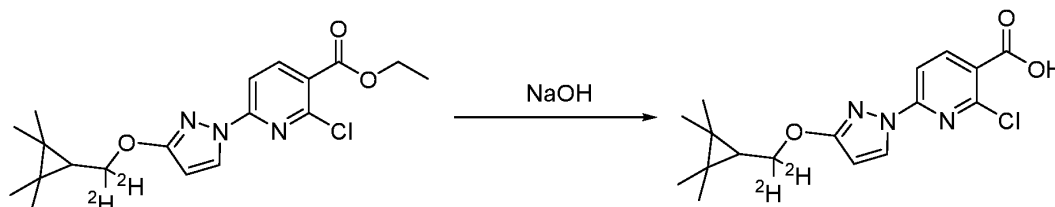
охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали 2×25 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали с получением бесцветного маслянистого вещества. 3-[Дидейтерио-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]-1H-пиразол (492 мг, 93%), ИЭР-МС m/z расч. 196,15446, найдено 197,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,57 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,78 (с, 1H), 7,48 (т, J=2,1 Гц, 1H), 5,65 (т, J=2,3 Гц, 1H), 1,08 (с, 6H), 1,00 (с, 6H), 0,66 (с, 1H).

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



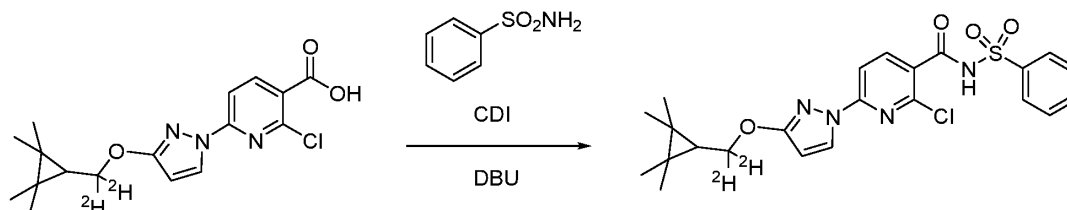
В круглодонную колбу в атмосфере азота загружали 3-[дидейтерио-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]-1H-пиразол (485 мг, 2,471 ммоль), этил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (545 мг, 2,477 ммоль), K₂CO₃ (513 мг, 3,712 ммоль) (свежеизмельченный в ступке) и безводный ДМФА (4,128 мл). Добавляли DABCO (50 мг, 0,4457 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 солевым раствором и сушили над сульфатом натрия, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный материал подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-20% этилацетата в гексанах. Чистые фракции объединяли и удаляли растворители при пониженном давлении с получением белого твердого вещества; этил-2-хлор-6-[3-[дидейтерио-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (505 мг, 54%), ИЭР-МС m/z расч. 379,16318, найдено 380,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,9 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,42 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,39 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,24 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,34 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,33 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,11 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), 0,74 (с, 1H).

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



Раствор гидроксида натрия (275 мг, 6,875 ммоль) в воде (2,500 мл) добавляли к раствору этил-2-хлор-6-[3-[дидейтерио-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (500 мг, 1,316 ммоль) в изопропанол (2,500 мл) и перемешивали при 90°C в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли 50 мл этилацетата, 20 мл 1 М раствора лимонной кислоты и 10 мл воды. Органический слой отделяли, а водную часть экстрагировали 2×25 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество растирали в 40 мл воды, быстро обрабатывали ультразвуком и собирали фильтрованием, затем сушили с получением белого твердого вещества, 2-хлор-6-[3-[дидейтерио-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (404 мг, 87%). ИЭР-МС m/z расч. 351,13187, найдено 352,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,77 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,41 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 1,11 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), 0,74 (с, 1H).

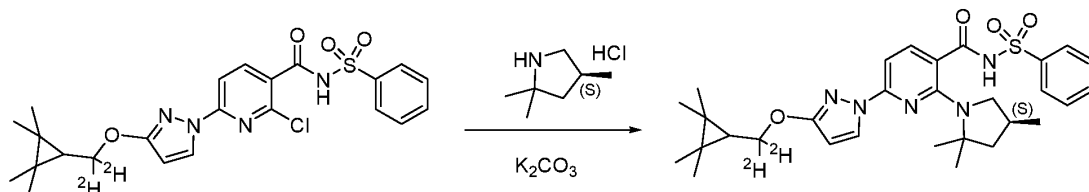
Стадия F. N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[дидейтерио-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



2-Хлор-6-[3-[дидейтерио-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-кар-

боновую кислоту (100 мг, 0,2842 ммоль) и CDI (55 мг, 0,3392 ммоль) объединяли в ТГФ (600,0 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли бензолсульфонамид (49 мг, 0,3117 ммоль), затем DBU (57 мкл, 0,3812 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли, используя 10 мл 1 М раствора лимонной кислоты, и экстрагировали 3×10 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением около 135 мг белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[дидейтерио-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид, ИЭР-МС m/z расч. 490,14105, найдено 491,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,81 мин.

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

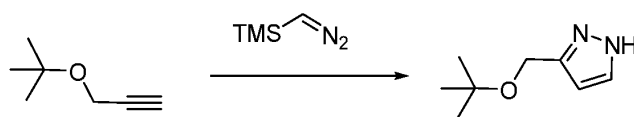


N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[дидейтерио-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (135 мг, 0,2749 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (128 мг, 0,8553 ммоль) и карбонат калия (237 мг, 1,715 ммоль) объединяли в ДМСО (458,2 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 мл воды. Через 15 мин перемешивания содержимое колбы оставляли оседать и удаляли жидкую часть пипеткой, а оставшееся твердое вещество растворяли в 20 мл этилацетата, затем промывали 15 мл 1 М раствора лимонной кислоты. Водный и органический слои разделяли, и водный слой экстрагировали еще два раза, используя 15 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество дополнительно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, с получением N-(бензолсульфонил)-6-[3-[дидейтерио-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (112 мг, 72%). ИЭР-МС m/z расч. 567,28485, найдено 568,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,42 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,51 (с, 1H), 8,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,99 (дт, J=7,1, 1,4 Гц, 2H), 7,80 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,76-7,70 (м, 1H), 7,70-7,62 (м, 2H), 6,92 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,13 (д, J=2,7 Гц, 1H), 2,40 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,26 (т, J=8,7 Гц, 1H), 2,09 (дк, J=11,7, 6,0 Гц, 1H), 1,82 (дд, J=11,8, 5,4 Гц, 1H), 1,52 (д, J=9,5 Гц, 6H), 1,36 (т, J=12,2 Гц, 1H), 1,10 (с, 6H), 1,04 (с, 6H), 0,72 (с, 1H), 0,64 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтетический пример 37.

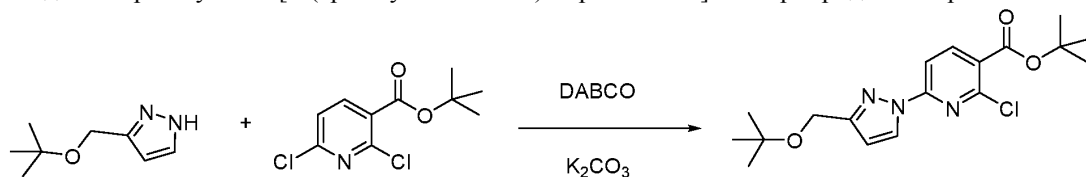
Синтез соединения 37. N-(бензолсульфонил)-6-[3-[1-(трифторметил)циклопропил]метоксиметил]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия A. 3-(трет-Бутоксиметил)-1H-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 колбе 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)-1H-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), ¹³C-ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 27,3, 57,2, 73,9, 103,5, 134,0 (один четвертичный атом углерода не показан).

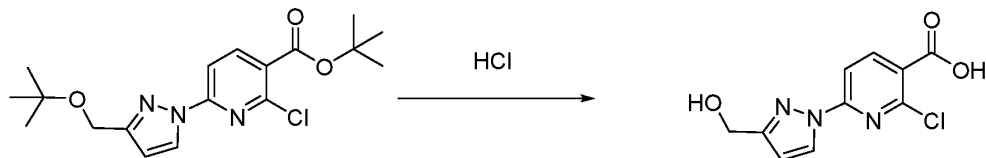
Стадия B. трет-Бутил-6-[3-(трет-бутоксиметил) пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксилат.



В круглодонную колбу объемом 100 мл в атмосфере азота загружали 3-(трет-бутоксиметил)-1H-пиразол (1,241 г, 8,047 ммоль), трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (2,0 г, 8,061 ммоль), K₂CO₃ (1,448 г, 10,48 ммоль) (свежеизмельченный в ступке) и 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.

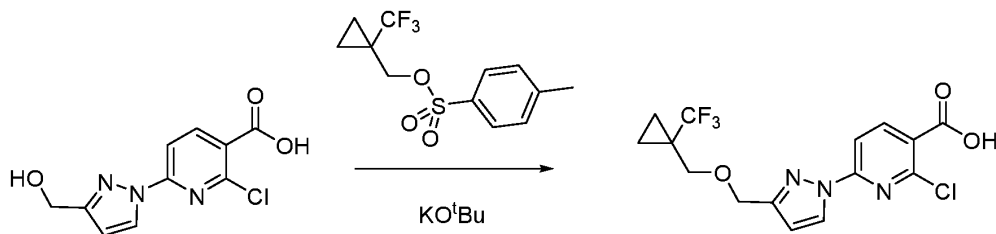
Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой, и насыщенным соевым раствором (50 мл), и разделяли две фазы. Водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Полученный 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 в течение ночи затвердевало до твердого белого вещества под высоким вакуумом. ИЭР-МС m/z расч. 365,1506, найдено 366,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,82 мин.

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



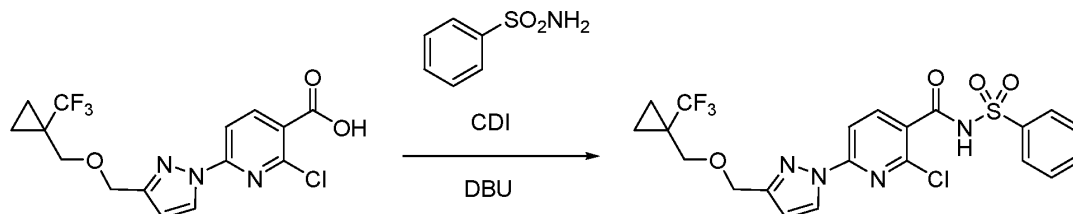
трет-Бутил-6-[3-(трет-бутоксиметил)пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксилат (538 мг, 1,471 ммоль) растворяли в HCl в диоксане (8,0 мл 4 М раствора, 32,00 ммоль) и нагревали при 60°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха с получением белого порошка. 2-Хлор-6-[3-(гидроксиметил)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (370 мг, 99%), ИЭР-МС m/z расч. 253,02542, найдено 254,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,33 мин.

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



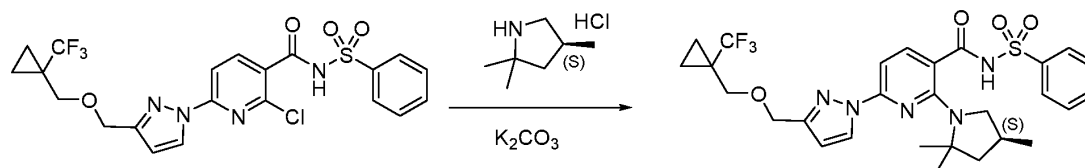
[1-(Трифторметил)циклопропил]метил-4-метилбензолсульфонат (1,3 г, 4,417 ммоль) и 2-хлор-6-[3-(гидроксиметил)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (370 мг, 1,459 ммоль) объединяли в безводном ДМСО (9,250 мл). Добавляли трет-бутоксид калия (660 мг, 5,882 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре. Через 30 мин реакционную смесь выливали в 1 М раствор лимонной кислоты (15 мл) и экстрагировали 3×15 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный материал очищали хроматографией на силикагеле, используя 0-10% градиент метанола в дихлорметане. Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали с получением белого твердого вещества. 2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метоксиметил]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (292 мг, 53%), ИЭР-МС m/z расч. 375,05975, найдено 376,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,62 мин.

Стадия E. N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метоксиметил]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метоксиметил]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (60 мг, 0,1597 ммоль) и CDI (31 мг, 0,1912 ммоль) объединяли в ТГФ (360,0 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли бензолсульфонамид (28 мг, 0,1781 ммоль), затем DBU (35 мкл, 0,2340 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли, используя 10 мл 1 М раствора 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. N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метоксиметил]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (около 78 мг), ИЭР-МС m/z расч. 514,0689, найдено 515,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,69 мин.

Стадия G. N-(Бензолсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метоксиметил]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

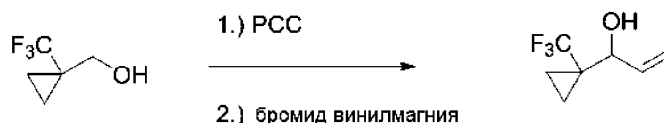


N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метоксиметил]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (78 мг, 0,1515 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (115 мг, 0,7684 ммоль) и карбонат калия (210 мг, 1,519 ммоль) объединяли в ДМСО (390,0 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 мл воды. Через 15 мин перемешивания содержимое колбы оставляли оседать и удаляли жидкую часть пипеткой, а оставшееся твердое вещество растворяли в 20 мл этилацетата, затем промывали 15 мл 1 М раствора лимонной кислоты. Водный и органический слои разделяли, а водный слой экстрагировали еще два раза, используя 15 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество дополнительно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, с получением N-(бензолсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метоксиметил]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (46 мг, 51%). ИЭР-МС m/z расч. 591,2127, найдено 592,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,11 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,56 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,04-7,97 (м, 2H), 7,89-7,79 (м, 1H), 7,73 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,70-7,60 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,56 (д, J=2,6 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,42 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,29 (д, J=9,6 Гц, 1H), 2,18-2,04 (м, 1H), 1,83 (дд, J=11,7, 5,5 Гц, 1H), 1,54 (д, J=9,4 Гц, 6H), 1,37 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,03-0,94 (м, 2H), 0,91-0,80 (м, 2H), 0,65 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтетический пример 38.

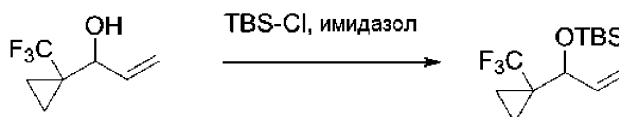
Синтез соединения 38. N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-гидрокси-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадии А, В. 1-[1-(Трифторметил)циклопропил]проп-2-ен-1-ол.



[1-(Трифторметил)циклопропил]метанол (1 г, 7,138 ммоль) перемешивали в сухом дихлорметане (30 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане. Одной порцией добавляли комплекс гидроксид-диоксида хрома и пиридина (2,77 г, 12,85 ммоль), убирали ледяную баню и перемешивали реакционную смесь в течение 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в 100 мл диэтилового эфира и фильтровали через слой диоксида кремния, покрытого слоем целита, элюируя диэтиловым эфиром. Полученный фильтрат сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали через хлопчатобумажную ткань и использовали на следующей стадии без концентрирования из-за летучести альдегида. Неочищенный фильтрат охлаждали до 0°C и медленно добавляли бром(винил)магний (14,5 мл 1 М раствора, 14,50 ммоль) (в ТГФ). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться почти до комнатной температуры в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили 1 М раствором HCl и разбавляли водой. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром еще 4 раза. Объединенные слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и частично концентрировали. Полученный неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 1-[1-(трифторметил)циклопропил]проп-2-ен-1-ол (около 1,25 г неочищенного вещества, со значительным количеством остаточного ТГФ). Неочищенный продукт: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 5,95-5,84 (м, 1H), 5,36 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,32 (ддд, J=17,1, 2,1, 1,4 Гц, 1H), 5,18 (ддд, J=10,4, 2,0, 1,3 Гц, 1H), 4,17 (тт, J=6,4, 1,4 Гц, 1H), 0,95-0,87 (м, 4H).

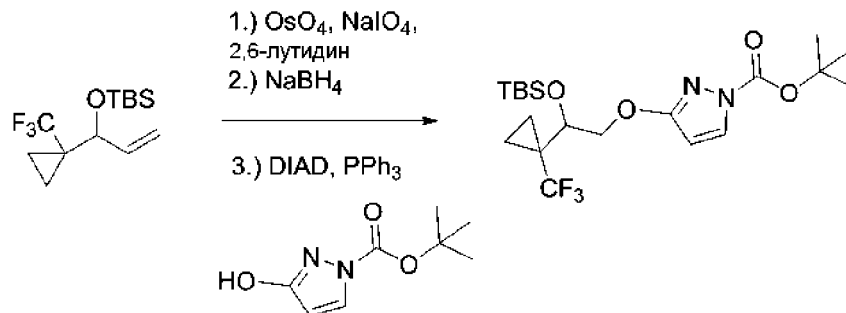
Стадия С. трет-Бутил-диметил-[1-[1-(трифторметил)циклопропил]аллилокси]силан.



1-[1-(Трифторметил)циклопропил]проп-2-ен-1-ол (270 мг, 1,625 ммоль) и имидазол (220 мг, 3,232 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане. Затем одной порцией добавляли TBS-Cl (трет-бутилдиметилсилилхлорид) (370 мг, 2,455 ммоль) и через 15 мин убирали ледяную баню, и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (1 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение

ние 20 мин. Затем реакционную смесь разбавляли 30 мл диэтилового эфира и 20 мл воды. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали 2×15 мл диэтилового эфира. Объединенные органические слои промывали водой, затем насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Затем пропускали неочищенный материал через слой силикагеля, элюируя гексанами, и концентрировали до маслянистого вещества, содержащего значительное количество перекрывающихся силосодержащих примесей, но использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: трет-бутил-диметил-[1-[1-(трифторметил)циклопропил]аллилокси]силан (около 317 мг, неочищенный).

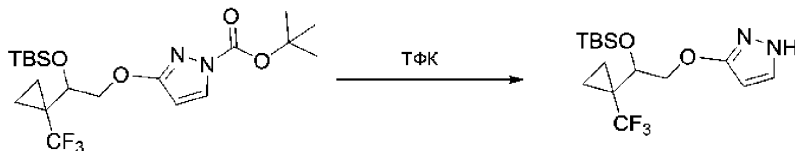
Стадии D-F. трет-Бутил-3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-карбоксилат.



трет-Бутил-диметил-[1-[1-(трифторметил)циклопропил]аллилокси]силан (220 мг, 0,7846 ммоль) (неочищенный) объединяли в диоксане (6 мл) и воде (2 мл) с 2,6-диметилпиридином (185 мкл, 1,597 ммоль) и периодатом натрия (675 мг, 3,156 ммоль). Затем добавляли тетраоксид осмия (420 мкл, 0,3139 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 20 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 30 мл дихлорметана и 30 мл воды. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали 2×25 мл дихлорметана. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали до около 8 мл, и использовали на следующей стадии без выделения.

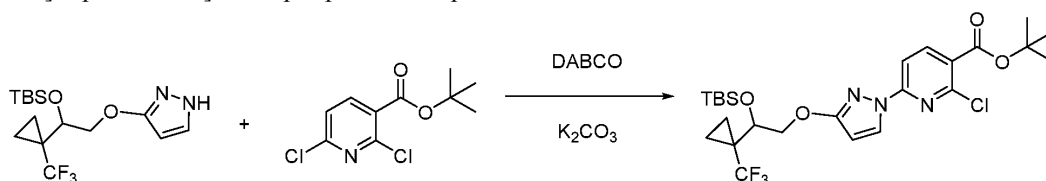
Неочищенную смесь из предыдущей стадии разбавляли метанолом (10 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли боргидрид натрия (90 мг, 2,379 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили уксусной кислотой и концентрировали. Полученный материал разделяли между этилацетатом и водным раствором бикарбоната натрия, и разделяли слои. Водную часть экстрагировали 2х этилацетатом, и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный спирт использовали на следующей стадии без очистки. Неочищенный продукт объединяли с трифенилфосфином (300 мг, 1,144 ммоль) и трет-бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилатом (145 мг, 0,7872 ммоль), растворенными в ТГФ (15 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли DIAD (230 мкл, 1,187 ммоль). Ледяную баню убирали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нагревали до 55°C еще 16 ч. Реакционную смесь частично концентрировали, растворяли в 100 мл этилацетата, промывали 25 мл 1 н. раствора NaOH, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-50% смесью этилацетата в гексанах, с получением вместе с перекрывающейся УФ-активной примесью трет-бутил-3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-карбоксилата (63 мг, 18%). ИЭР-МС m/z расч. 450,21616, найдено 451,3 (M+1)⁺; время удерживания 0,95 мин.

Стадия G. 3-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2-(1-(трифторметил)циклопропил)этоксипиразол-1Н-пиразол.



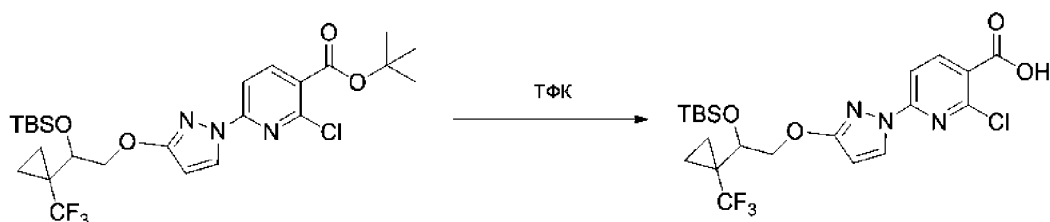
трет-Бутил-3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-карбоксилат (63 мг, 0,1398 ммоль) (с основной примесью) растворяли в дихлорметане (1,312 мл) с ТФК (трифторуксусной кислотой) (около 194,3 мг, 131,3 мкл, 1,704 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли гексаны (1 мл), выпаривали реакционную смесь 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 бесцветного маслянистого вещества, 3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1-(трифторметил)циклопропил)этоксипиразол-1Н-пиразола (37 мг, 76%). ИЭР-МС m/z расч. 350,16373, найдено 351,2 (M+1)⁺; время удерживания 0,81 мин.

Стадия Н. трет-Бутил-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксилат.



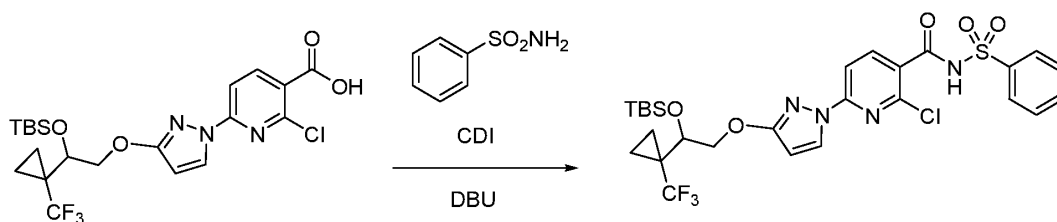
В круглодонную колбу в атмосфере азота загружали трет-бутил-диметил-[2-(1H-пиразол-3-илокси)-1-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]силан (37 мг, 0,1056 ммоль), трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (26 мг, 0,1048 ммоль), K_2CO_3 (25 мг, 0,18 09 ммоль) (свежеизмельченный в ступке) и безводный ДМФА (250 мкл). Добавляли DABCO (2 мг, 0,01783 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и водой (15 мл) и разделяли две фазы. Водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором и 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 бесцветного маслянистого вещества, трет-бутил-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксилата (20 мг, 34%). ИЭР-МС m/z расч. 561,20374, найдено 562,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,84 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,44 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,17 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,44 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 0,13-0,03 (м, 6H), 4,32-4,25 (м, 1H), 3,89 (с, 1H), 1,56 (с, 9H), 0,98 (д, $J=35,8$ Гц, 4H), 0,86 (с, 9H).

Стадия I. 6-[3-[2-[трет-Бутил(диметил)силил]окси-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоновая кислота.



трет-Бутил-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксилат (20 мг, 0,03558 ммоль) и ТФК (50 мкл, 0,6490 ммоль) объединяли в дихлорметане (0,75 мл) и нагревали при 45°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали. Добавляли гексаны и снова выпаривали смесь с получением белого твердого вещества, 6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты (18 мг, 100%). ИЭР-МС m/z расч. 505,14114, найдено 506,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,59 мин.

Стадия J. N-(Бензолсульфонил)-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксамид.

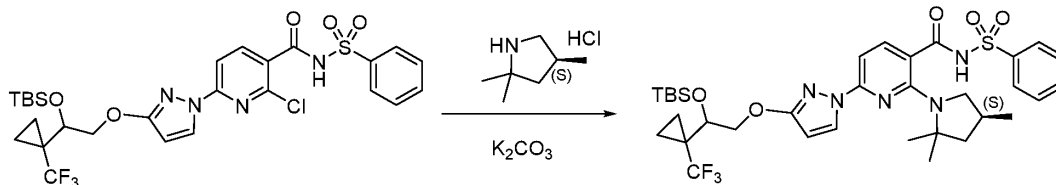


6-[3-[2-[трет-Бутил(диметил)силил]окси-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоновую кислоту (19 мг, 0,03755 ммоль) и CDI (8 мг, 0,04934 ммоль) объединяли в ТГФ (2 00 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли бензолсульфонамид (7 мг, 0,04453 ммоль), затем DBU (10 мкл, 0,06687 ммоль) и перемешивали реакцию смесь еще 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию смесь разбавляли 10 мл 1 М раствора лимонной кислоты и экстрагировали 3×10 мл этилацетата.

Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. N-(Бензолсульфонил)-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксамид (около 22 мг), ИЭР-МС m/z расч. 644,1503, найдено 645,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,8 мин.

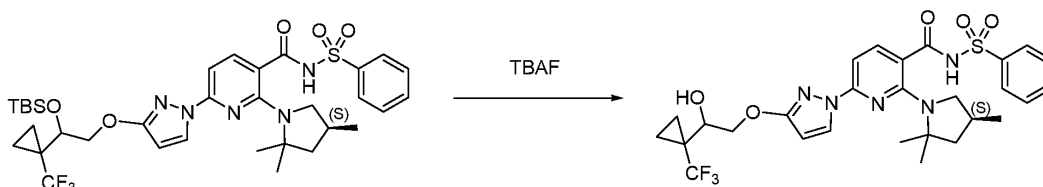
Стадия O. N-(Бензолсульфонил)-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[1-(трифторметил)цик-

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



N-(Бензолсульфонил)-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-хлорпиридин-3-карбоксамид (22 мг, 0,03410 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (около 40,83 мг, 0,2728 ммоль) и карбонат калия (около 75,40 мг, 0,5456 ммоль) объединяли в ДМСО (180 мкл) и нагревали при 130°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли, используя 15 мл 1 М раствора лимонной кислоты и 20 мл этилацетата. Водный и органический слои разделяли, а водный слой экстрагировали еще два раза, используя 15 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, с получением TBS-защищенного соединения в виде белого твердого вещества: N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (8 мг, 32%). ИЭР-МС m/z расч. 721,2941, найдено 722,4 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,88 мин.

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

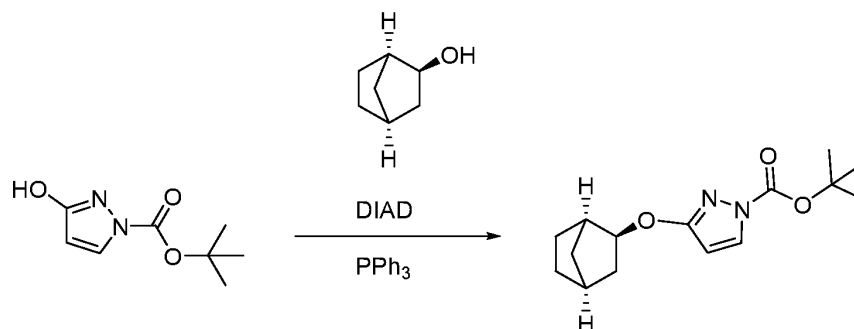


Затем N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (8 мг, 0,0341 ммоль) растворяли в ТГФ (0,4 мл), охлаждали до 0°C и через шприц добавляли фторид тетрабутиламмония (1М в ТГФ, около 0,17 мл, 0,1705 ммоль). Через 5 мин реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 20 мин при комнатной температуре реакционную смесь выливали в 10 мл 1 М лимонной кислоты и экстрагировали 3×10 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Затем полученный неочищенный материал дважды очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, с получением N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-гидрокси-2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (3 мг, 14%). ИЭР-МС m/z расч. 607,20764, найдено 608,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,99 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,51 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,79 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=5,5, 2,6 Гц, 1H), 4,40-4,32 (м, 1H), 2,46-2,39 (м, 1H), 4,20-4,12 (м, 1H), 3,89 (с, 1H), 2,28 (с, 1H), 2,09 (с, 1H), 1,82 (дд, J=12,1, 5,5 Гц, 1H), 1,52 (д, J=9,7 Гц, 6H), 1,43-1,36 (м, 1H), 1,03-0,89 (м, 4H), 0,65 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтетический пример 39.

Синтез соединения 39. N-(бензолсульфонил)-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-ил]окси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

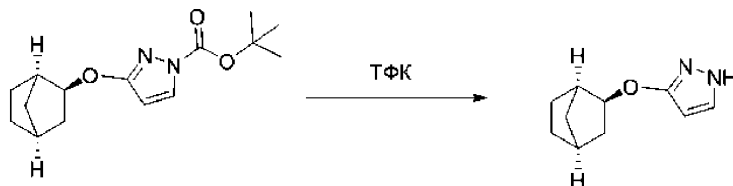
Стадия А. трет-Бутил-3-(((1R,2S,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)-1Н-пиразол-1-карбоксилат.



трет-Бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилат (1,632 г, 8,860 ммоль), (+)-эндо-2-норборнеол (1 г,

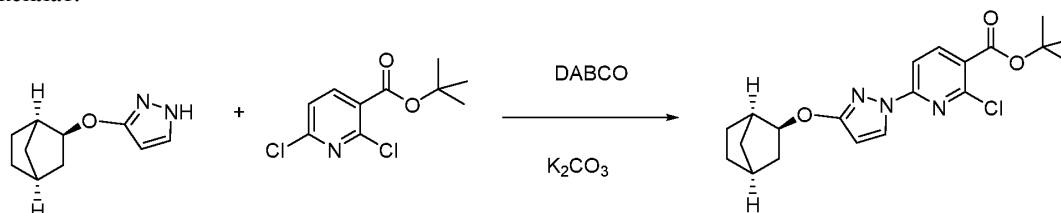
8,915 ммоль) и трифенилфосфин (2,57 г, 9,798 ммоль) объединяли в ТГФ (21,98 мл) и охлаждали реакционную смесь на ледяной бане. К смеси по каплям добавляли DIAD (2 мл, 10,16 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали в течение 16 ч. Смесь выпаривали и разделяли полученный материал между этилацетатом (30 мл) и 1 н. раствором гидроксида натрия (30 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-30% смесью этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-3-(((1R,2S,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)-1H-пиразол-1-карбоксилата (2,08 г, 84%). ИЭР-МС m/z расч. 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 В. 3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-ил]окси-1H-пиразол.



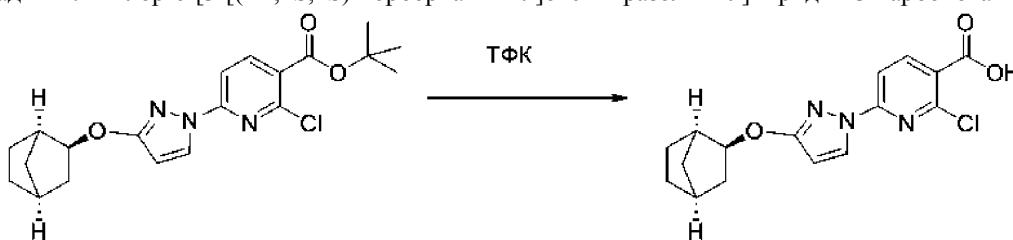
трет-Бутил-3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-ил]окси-1H-пиразол-1-карбоксилат (2,08 г, 7,473 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (20,80 мл) с трифторуксусной кислотой (5,8 мл, 75,28 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и разделяли оставшееся маслянистое вещество между этилацетатом (50 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением маслянистого вещества, 3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-ил]окси-1H-пиразола (1,29 г, 97%). ИЭР-МС m/z расч. 178,11061, найдено 179,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,45 мин.

Стадия С. трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-ил]окси-1H-пиразол-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-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-ил]окси-1H-пиразол (1,29 г, 7,238 ммоль) и K_2CO_3 (1,310 г, 9,479 ммоль) (свежеизмельченный в ступке), и безводный ДМФА (12 мл). Добавляли DABCO (146 мг, 1,302 ммоль) и перемешивали реакционную 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-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-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-ил]окси-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (1,814 г, 64%). ИЭР-МС m/z расч. 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).

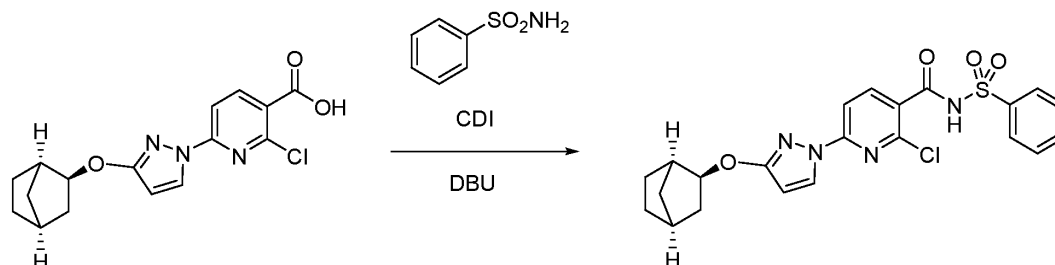
Стадия D. 2-Хлор-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-ил]окси-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота.



трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-ил]окси-1H-пиразол-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 по-

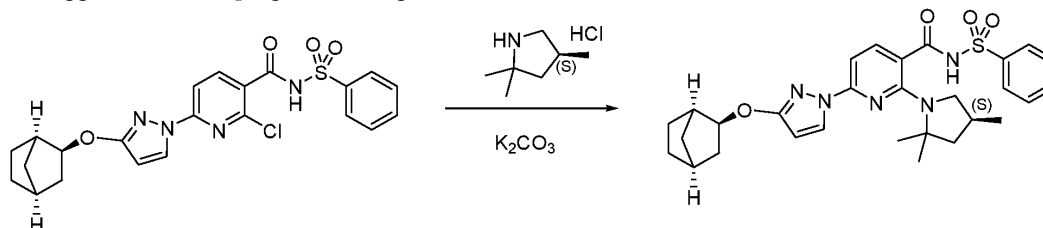
лучением белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 2-Хлор-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (1,47 г, 79%), ИЭР-МС m/z расч. 333,088, найдено 334,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,71 мин.

Стадия Е. N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



2-Хлор-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (100 мг) и CDI (52 мг, 0,323 ммоль) объединяли в ТГФ и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли бензолсульфонамид (52 мг, 0,331 ммоль) и DBU (0,048 мл, 0,323 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливали в 20 мл 1 М раствора лимонной кислоты и экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали водой, затем насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением около 122 мг N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расч. 490,12, найдено 491,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,75 мин.

Стадия F. N-(Бензолсульфонил)-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

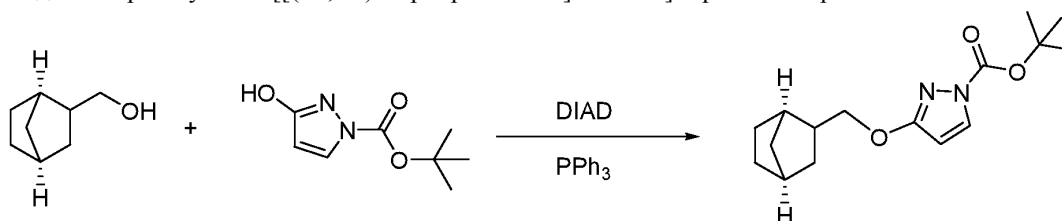


N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (120 мг, 0,2537 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (113,9 мг, 0,7611 ммоль) и карбонат калия (210,3 мг, 1,522 ммоль) объединяли в 0,423 мл ДМСО в колбе с винтовой крышкой и нагревали до 130°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 3 мл воды, что приводило к образованию осадка. Через 30 мин жидкую часть удаляли шприцом и отбрасывали, а оставшееся твердое вещество растворяли в 15 мл этилацетата. Органический слой промывали 15 мл 1 М раствора лимонной кислоты и еще раз экстрагировали водный слой, используя 15 мл этилацетата. Объединенные органические слои 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-(бензолсульфонил)-6-[3-[(1R,2S,4S)-норборнан-2-ил]оксипиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (59 мг, 40%). ИЭР-МС m/z расч. 549,24, найдено 550,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,37 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,50 (с, 1H), 8,17 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,02-7,97 (м, 2H), 7,80 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,70-7,63 (м, 2H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,08 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,49 (д, J=6,7 Гц, 1H), 2,46-2,37 (м, 2H), 2,27 (к, J=10,0, 7,6 Гц, 2H), 2,09 (дк, J=11,6, 5,9, 5,4 Гц, 1H), 1,86-1,77 (м, 1H), 1,56 (д, J=6,9 Гц, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,46 (дд, J=13,8, 6,6 Гц, 3H), 1,36 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,25-1,06 (м, 4H), 0,64 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Синтетический пример 40.

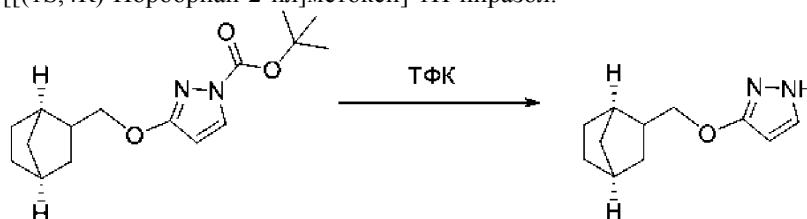
Синтез соединения 40. N-(бензолсульфонил)-6-[3-[(1R,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

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



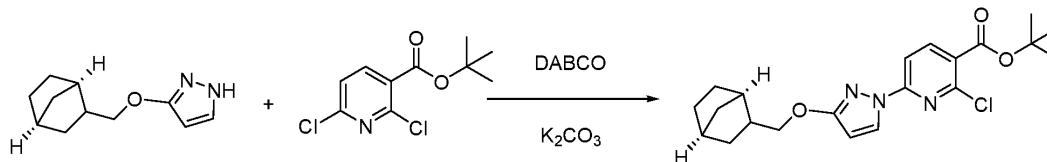
трет-Бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилат (1,327 г, 7,204 ммоль), [(1S,4R)-норборнан-2-ил]метанол (1 г, 7,924 ммоль) (смесь эндо- и экзо-) и трифенилфосфин (2,09 г, 7,968 ммоль) объединяли в ТГФ (17,87 мл) и охлаждали реакционную смесь на ледяной бане. К смеси по каплям добавляли DIAD (1,627 мл, 8,263 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 1 н. раствором гидроксида натрия (50 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-30% смесью 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 расч. 292,17868, найдено 293,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,77 мин. (2 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 В. 3-[[[(1S,4R)-Норборнан-2-ил]метокси]-1H-пиразол.



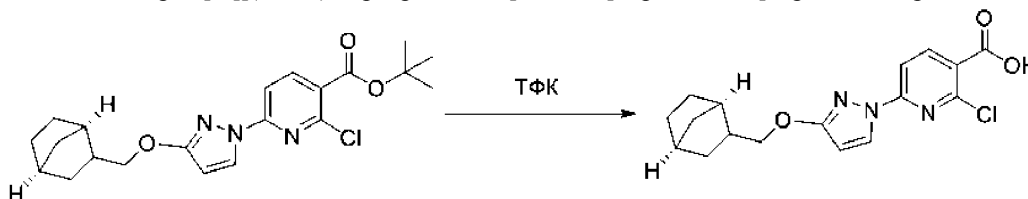
трет-Бутил-3-[[[(1S,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-карбоксилат (1,698 г, 5,808 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (16,98 мл) с трифторуксусной кислотой (около 6,622 г, 4,474 мл, 58,08 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали и разделяли полученное маслянистое вещество между этилацетатом (50 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Органический слой 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 расч. 192,12627, найдено 193,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,52 мин.

Стадия С. 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), K_2CO_3 (1,05 г, 7,597 ммоль) (свежеизмельченный 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 расч. 403,16626, найдено 404,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,94 мин.

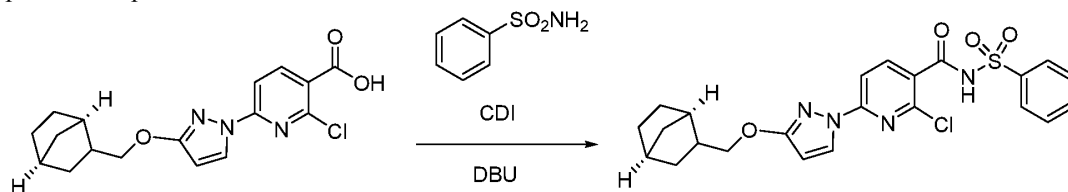
Стадия D. 2-Хлор-6-[3-[[[(1S,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота.



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-

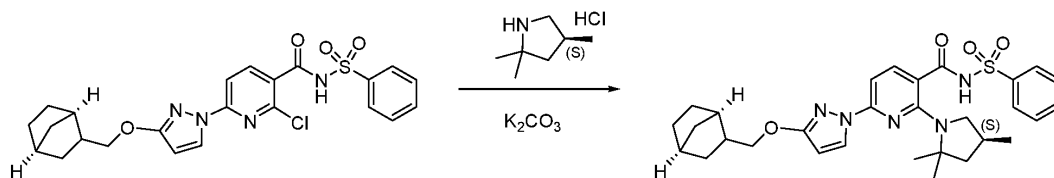
ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (1,58 г, 98%). ИЭР-МС m/z расч. 347,10367, найдено 348,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,75 мин.

Стадия Е. N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[[1R,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 бензолсульфонамид (50 мг, 0,3181 ммоль), затем DBU (0,05588 мл, 0,3737) и перемешивали реакционную смесь еще 4 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 25 мл этилацетата и выливали 25 мл лимонной кислоты. Водный слой экстрагировали, используя еще 25 мл этилацетата, и объединенные органические слои промывали водой, затем насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[[1R,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (около 135 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расч. 486,11, найдено 487,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,84 мин.

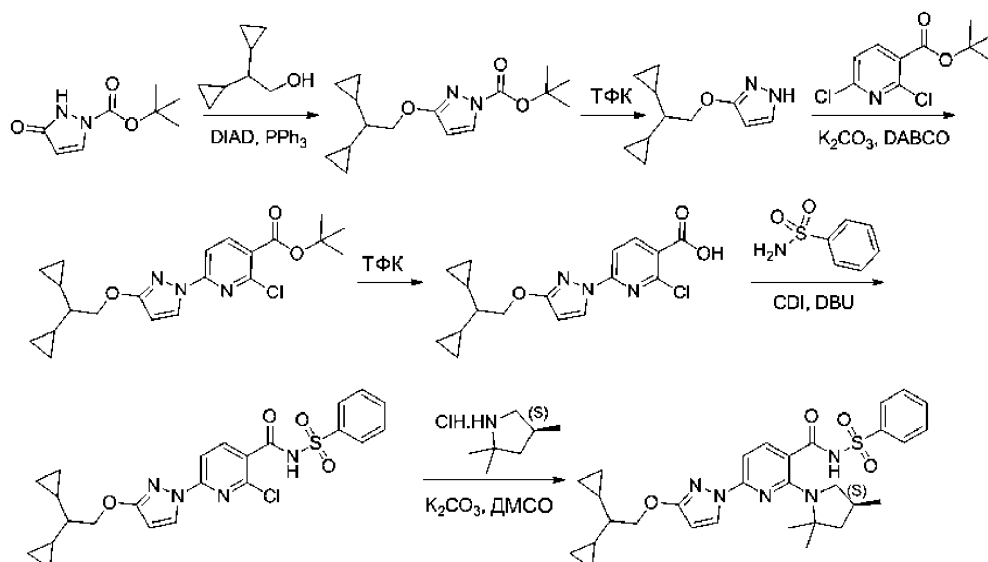
Стадия F. N-(бензолсульфонил)-6-[3-[[1R,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



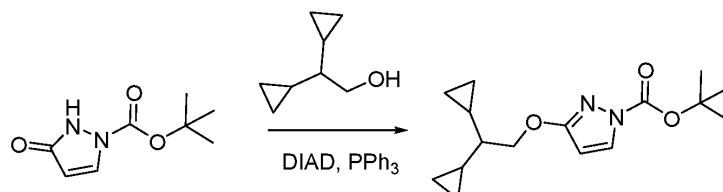
N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[[1R,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид, (135 мг, 0,2772 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (124,5 мг, 0,8316 ммоль) и карбонат калия (229,8 мг, 1,663 ммоль) объединяли в ДМСО в колбе с винтовой крышкой и нагревали до 130°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 3 мл воды, что приводило к образованию осадка. Через 30 мин жидкую часть удаляли шприцом и отбрасывали, а оставшееся твердое вещество растворяли в 15 мл этилацетата. Органический слой промывали, используя 15 мл 1 М раствора лимонной кислоты, и еще раз экстрагировали водный слой, используя 15 мл этилацетата. Объединенные органические слои 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-(бензолсульфонил)-6-[3-[[1R,4R)-норборнан-2-ил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (смесь эндо- и экзо-норборнана). ИЭР-МС m/z расч. 563,26, найдено 564,4 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,45 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,50 (с, 1H), 8,18 (дд, $J=2,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J=7,2, 1,7$ Гц, 2H), 7,80 (дд, $J=8,3, 1,1$ Гц, 1H), 7,79-7,70 (м, 1H), 7,66 (дд, $J=8,3, 6,7$ Гц, 2H), 6,92 (дд, $J=8,3, 5,8$ Гц, 1H), 6,12 (т, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,23-3,90 (м, 2H), 2,40 (т, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,35-2,16 (м, 4H), 2,09 (тт, $J=12,3, 6,2$ Гц, 1H), 1,82 (дд, $J=11,9, 5,5$ Гц, 1H), 1,73 (с, 1H), 1,52 (д, $J=9,7$ Гц, 7H), 1,50-1,45 (м, 1H), 1,42-1,27 (м, 4H), 1,21-1,08 (м, 2H), 0,75 (ддд, $J=12,5, 5,0, 2,2$ Гц, 1H), 0,64 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

Синтетический пример 41.

Синтез соединения 41. N-(бензолсульфонил)-6-[3-(2,2-дихлопропилэтокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

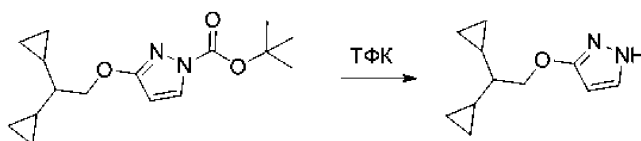


Стадия А. трет-Бутил-3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-карбоксилат.



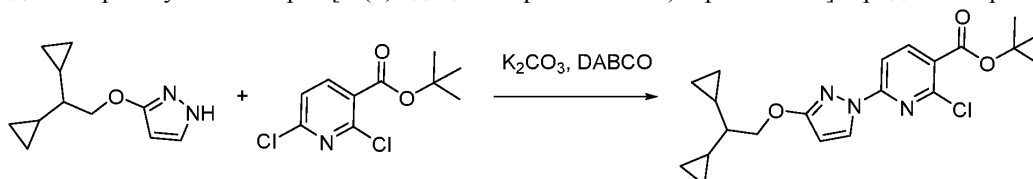
Раствор из 2,2-дициклопропилэтанола (500 мг, 3,962 ммоль), трет-бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилата (730 мг, 3,963 ммоль) и трифенилфосфина (1,1 г, 4,194 ммоль) в сухом ТГФ (20,0 мл) охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли DIAD (800,0 мкл, 4,063 ммоль) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя от 100% гексанов до 50% смеси 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 расч. 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 (кв, $J=8,2, 5,0$ 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 В. 3-(2,2-Дициклопропилэтоксипиразол-1-Н-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-Н-пиразола в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали в таком виде, без дополнительной очистки для следующей реакции. ИЭР-МС m/z расч. 192,12627, найдено 193,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 1,32 мин.

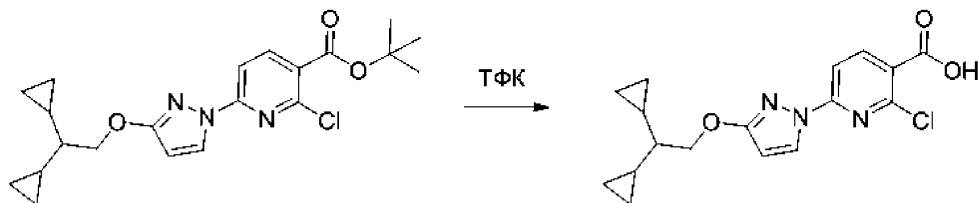
Стадия С. трет-Бутил-2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксилат.



Смесь 3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-Н-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-дизабидицикло[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. Объеди-

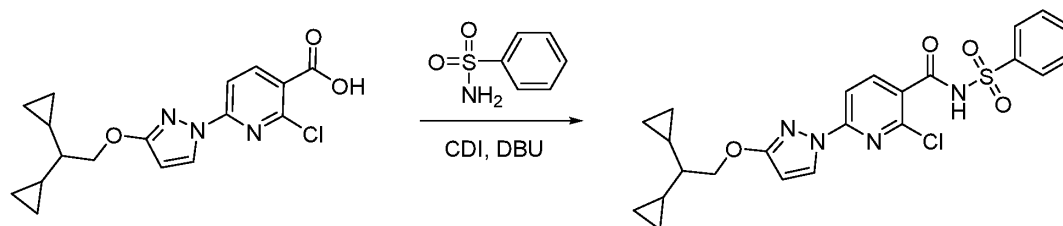
ненные экстракты промывали насыщенным соевым раствором и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя от 100% гексанов до 20% смеси этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксилата (680 мг, 66%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС m/z расч. 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 D. 2-Хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоновая кислота.



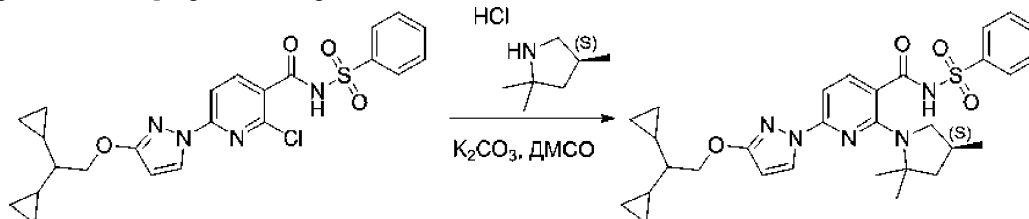
Раствор трет-бутил-2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксилата (675 мг, 1,671 ммоль) в трифторуксусной кислоте (1,5 мл, 19,47 ммоль) и дихлорметане (4,5 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель выпаривали, а остаток дважды растворяли в ТГФ и концентрировали под вакуумом с получением 2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоновой кислоты (580 мг, 100%). ИЭР-МС m/z расч. 347,10367, найдено 348,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 1,95 мин.

Стадия E. N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксамида.



Раствор 2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,2875 ммоль) и карбонилдиимидазола (60,0 мг, 0,3700 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) перемешивали в течение 45 мин. Затем добавляли бензолсульфонамид (50 мг, 0,3181 ммоль) и DBU (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 органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксамида, который использовали в таком виде для следующей реакции. ИЭР-МС m/z расч. 486,11285, найдено 488,74 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,79 мин.

Стадия F. N-(Бензолсульфонил)-6-[3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

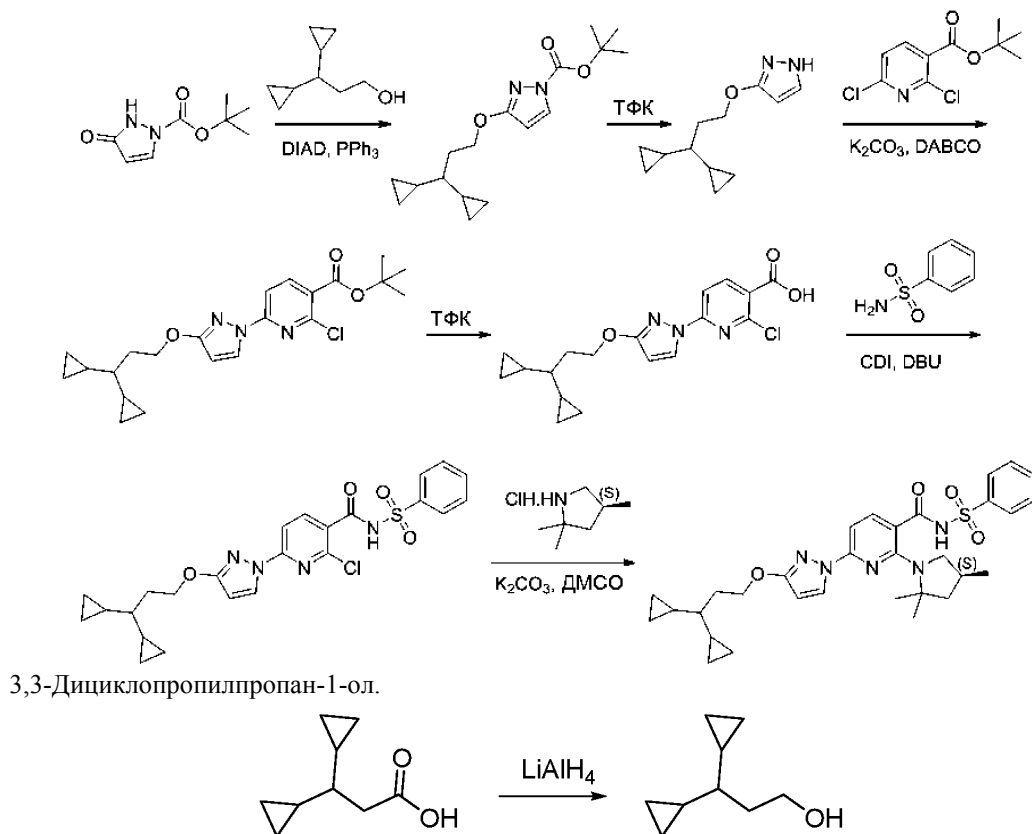


Смесь N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксамида (140,0 мг, 0,2875 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (гидрохлоридной соли) (145,0 мг, 0,9689 ммоль) и карбоната калия (240,0 мг, 1,737 ммоль) в ДМСО (2 мл) перемешивали при 130°C в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали через фильтровальный диск Whatman (Puradisc 25 TF) и очищали фильтрат методом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС, используя двойное хроматографирование с градиентом 50-99% подвижной фазы В за 15,0 мин (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ HCl) и подвижная фаза В=CH₃CN), с получением N-(бензолсульфонил)-6-[3-(2,2-дициклопропилэтоксипиразол-1-ил)-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (75,9 мг, 45%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расч. 563,25665, найдено 564,5 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,3 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,35 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,18-8,08 (м, 2H), 7,66-7,47 (м, 5H), 5,96 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,32 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,48 (дд, J=10,4, 8,4 Гц, 1H), 3,08 (дд, J=10,4, 7,6

Гц, 1H), 2,61 (дт, J=15,3, 7,8 Гц, 1H), 2,14 (дд, J=12,4, 7,9 Гц, 1H), 1,73 (дд, J=12,4, 9,5 Гц, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,20 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,81 (кт, J=8,3, 5,0 Гц, 2H), 0,61 (тт, J=8,8, 5,6 Гц, 1H), 0,55-0,38 (м, 4H), 0,23 (п, J=4,8 Гц, 4H).

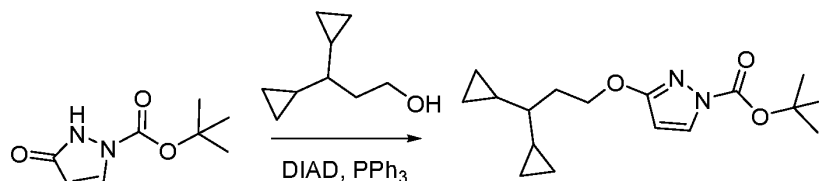
Синтетический пример 42.

Синтез соединения 42. N-(бензолсульфонил)-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксиамида.



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 раствора, 1,690 ммоль) на бане из льда/воды в атмосфере N_2 . Смесь оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Колбу снова охлаждали на ледяной бане и последовательно гасили водой (70,0 мкл, 3,886 ммоль) (медленно), затем NaOH (70,0 мкл 6 М раствора, 0,4200 ммоль), затем водой (200 мкл, 11,10 ммоль) с получением в смеси белого гранулированного твердого вещества. К полученной смеси добавляли безводный $MgSO_4$ 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 расч. 140,12012, найдено 141,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,5 мин.

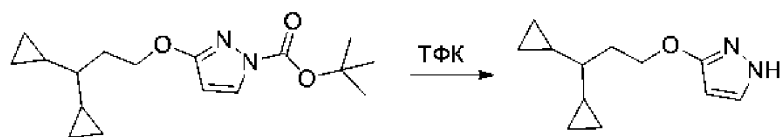
Стадия А. трет-Бутил-3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-карбоксилат.



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 N_2 . 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 выпаривали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя от 100% гексанов до 50% смеси 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 расч. 306,19434,

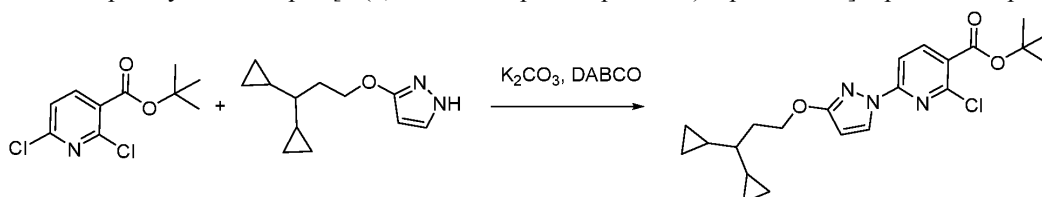
найдено 307,4 (M+1)⁺; время удерживания 0,81 мин.

Стадия В. 3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразол.



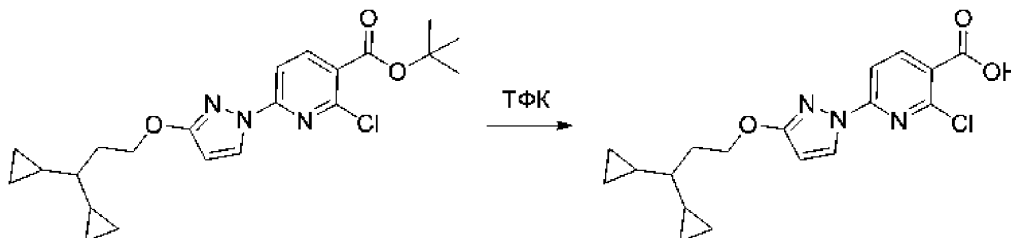
Раствор трет-бутил-3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-карбоксилата (255 мг, 0,8322 ммоль) и трифторуксусной кислоты (325,0 мкл, 4,218 ммоль) в дихлорметане (1 мл) перемешивали в течение 2,5 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом с получением 3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразола (трифторацетатной соли) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали в таком виде, без дополнительной очистки для следующей реакции. ИЭР-МС m/z расч. 206,1419, найдено 207,2 (M+1)⁺; время удерживания 0,59 мин.

Стадия С. трет-Бутил-2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат.



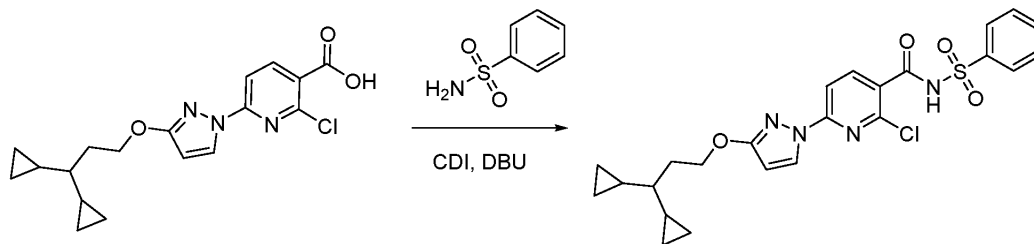
Смесь трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (220,0 мг, 0,8867 ммоль), 3-(3,3-дициклопропилпропокси)-1Н-пиразола (266,0 мг, 0,8305 ммоль), карбоната калия (230 мг, 1,664 ммоль) и 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (20 мг, 0,1783 ммоль) в ДМСО (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя от 100% гексанов до 20% смеси 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 расч. 417,18192, найдено 418,4 (M+1)⁺; время удерживания 1,28 мин.

Стадия D. 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, а остаток дважды растворяли 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 расч. 361,11932, найдено 362,3 (M+1)⁺; время удерживания 0,8 мин. ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,47-8,32 (м, 2H), 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,03 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,45 (т, J=6,7 Гц, 2H), 1,98 (к, J=7,0 Гц, 2H), 0,75-0,64 (м, 2H), 0,50-0,39 (м, 4H), 0,35-0,26 (м, 1H), 0,26-0,19 (м, 2H), 0,15-0,06 (м, 2H).

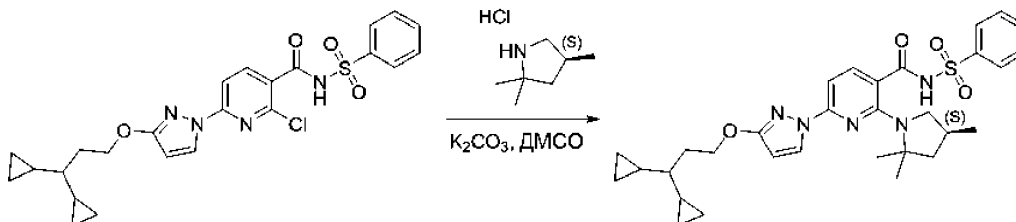
Стадия Е. N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



Раствор 2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (50,0 мг, 0,1382 ммоль) и карбонилдиимидазола (30,0 мг, 0,1850 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) перемешивали в течение 45 мин. Затем добавляли бензолсульфонамид (25,0 мг, 0,1590 ммоль) и DBU (30 мкл, 0,2006 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали еще 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (84 мг, 121%) в виде светло-коричневого вязкого маслянистого вещества, которое использовали (принимая степень превращения за 100%) в таком виде для следующей реакции. ИЭР-МС m/z расч. 500,12 85, найдено 501,4 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,83 мин.

Стадия F. N-(Бензолсульфонил)-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

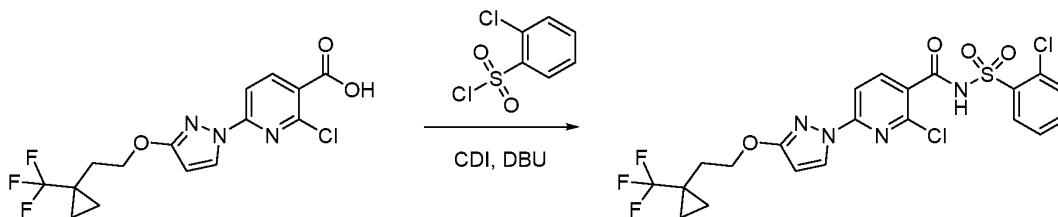


Смесь N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (68,0 мг, 0,1357 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (гидрохлоридной соли) (70,0 мг, 0,4677 ммоль) и карбоната калия (115,0 мг, 0,8321 ммоль) в ДМСО (1 мл) перемешивали при 130°C в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали через фильтровальный диск Whatman (Puradisc 25 TF) и очищали фильтрат методом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС, используя двойное хроматографирование с градиентом 50-99% подвижной фазы В за 15,0 мин (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl, и подвижная фаза В=CH₃CN), с получением N-(бензолсульфонил)-6-[3-(3,3-дициклопропилпропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (23,1 мг, 29%). ИЭР-МС m/z расч. 577,2723, найдено 578,5 ($M+1$)⁺; время удерживания 1,0 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,36 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,57-7,51 (м, 2H), 5,94 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,43 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,49 (дд, J=10,3, 8,5 Гц, 1H), 3,09 (дд, J=10,4, 7,6 Гц, 1H), 2,70-2,56 (м, 1H), 2,14 (дд, J=12,4, 7,9 Гц, 1H), 1,97 (к, J=6, 8 Гц, 2H), 1,73 (дд, J=12,4, 9,4 Гц, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,21 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,73-0,59 (м, 2H), 0,50-0,37 (м, 4H), 0,37-0,29 (м, 1H), 0,24-0,15 (м, 2H), 0,12-0,07 (м, 2H).

Синтетический пример 43.

Синтез соединения 43. N-(2-хлорфенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

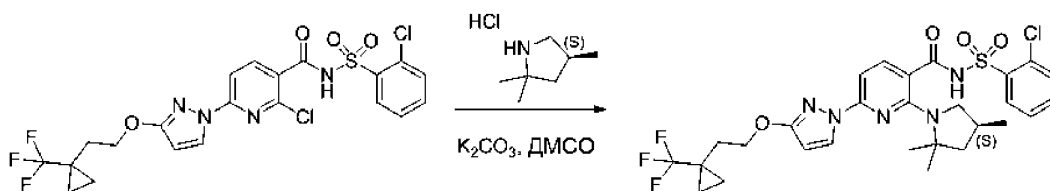
Стадия А. 2-Хлор-N-(2-хлорфенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



Стадия 1. 2-Хлорбензолсульфонилхлорид (50 мкл, 0,3667 ммоль) растворяли в растворе аммиака в метаноле (150 мкл 7 М раствора, 1,050 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 (60 мкл, 0,4012 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин для удаления из реакционной смеси остаточного аммиака.

Стадия 2. 2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,2661 ммоль) и карбонилдиимидазол (53 мг, 0,3269 ммоль) объединяли в ТГФ (1,000 мл) и перемешивали в течение 2 ч. В это время полученную смесь добавляли к сульфонамидной смеси (из стадии 1) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния и выпаривали с получением 2-хлор-N-(2-хлорфенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид вместе с исходным веществом и первичным амидом. Смесь использовали в таком виде для следующей реакции. ИЭР-МС m/z расч. 548,02997, найдено 549,28 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,76 мин.

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

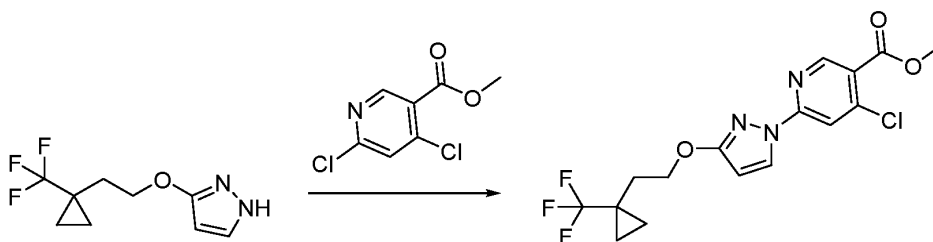


Смесь 2-хлор-N-(2-хлорфенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (50,0 мг, 0,09102 ммоль) (смесь в том виде, в котором ее получали на стадии А), (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (гидрохлоридной соли) (50,0 мг, 0,3341 ммоль) и карбоната калия (80,0 мг, 0,5788 ммоль) в ДМСО (2,0 мл) перемешивали при 130°C в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали через фильтровальный диск Whatman (Puradisc 25 TF) и очищали фильтрат методом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС, используя двойное хроматографирование с градиентом 50-99% подвижной фазы В за 15,0 мин (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ HCl), и подвижная фаза В=CH₃CN), с получением N-(2-хлорфенил)сульфонил-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (18,7 мг, 31%). ИЭР-МС m/z расч. 625,17377, найдено 626,5 (M+1)⁺; время удерживания 2,35 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,43-8,36 (м, 1H), 8,32 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,53-7,44 (м, 3H), 5,94 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,40 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,51 (т, J=9,5 Гц, 1H), 3,13 (дд, J=10,6, 8,1 Гц, 1H), 2,73-2,55 (м, 1H), 2,16 (дд, J=12,4, 7,7 Гц, 1H), 2,09 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,77 (дд, J=12,5, 9,6 Гц, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,20 (д, J=6, 6 Гц, 3H), 1,09-0,97 (м, 2H), 0,81-0,64 (м, 2H).

Синтетический пример 44.

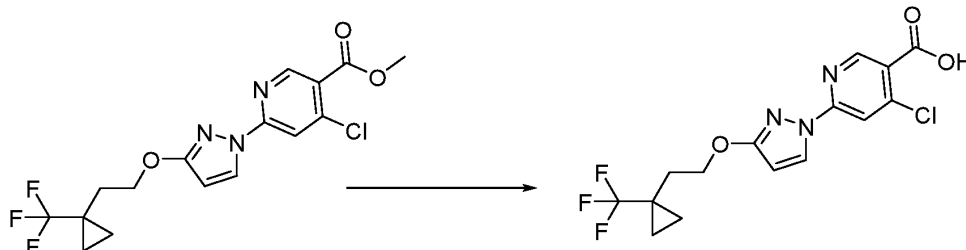
Синтез соединения 44. Получение (S)-N-(фенилсульфонил)-6-(3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1H-пиразол-1-ил)-4-(2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)никотинамида.

Стадия А. Метил-6-(3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1H-пиразол-1-ил)-4-хлорпиридин-3-карбоксилат.



К раствору 3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1H-пиразола (720 мг, 3,27 ммоль) и метил-4,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (742 мг, 3,60 ммоль) в N,N-диметилформамиде (11 мл) добавляли карбонат калия (9,36 г, 9,82 ммоль) и 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (110 мг, 0,98 ммоль). Полученный раствор нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли диэтиловым эфиром (400 мл). Затем добавляли воду (50 мл) и отделяли органические слои. Органические слои промывали 1 н. водным раствором хлороводорода (15 мл), насыщенным соевым раствором (3×15 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-20% смесь гексанов и этилацетата, с получением метил-6-(3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1H-пиразол-1-ил)-4-хлорпиридин-3-карбоксилата (631 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,84 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 5,96 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,42 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,11 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,05 (м, 2H), 0,76 (м, 2H). ИЭР-МС m/z расч. 389,1, найдено 390,0 (M1). Время удерживания 7,08 мин.

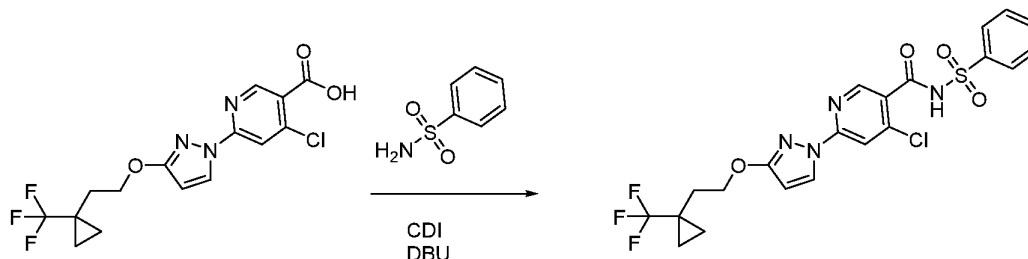
Стадия В. 6-(3-(2-(1-(Трифторметил)циклопропил)этокси)-1H-пиразол-1-ил)-4-хлорпиридин-3-карбоновая кислота.



Метил-6-(3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1H-пиразол-1-ил)-4-хлорпиридин-3-карбоксилат (553 мг, 1,42 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофурана (3,5 мл) и метанола (3,5 мл), затем добавляли 2 н. водный раствор гидроксида натрия (1,4 мл, 2,84 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Все растворители удаляли при пониженном давлении.

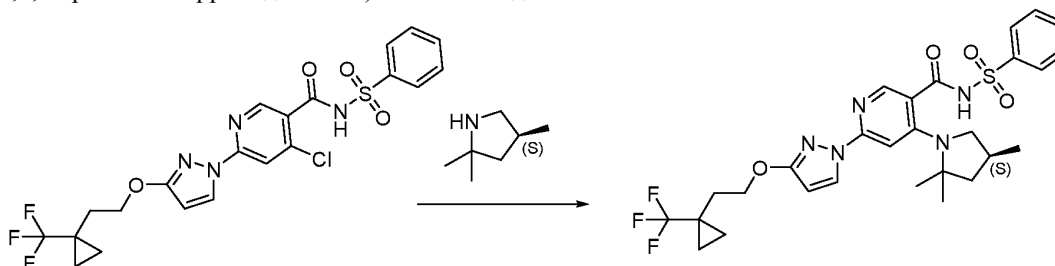
нии. Остаток подкисляли 1 н. водным раствором хлороводорода до достижения значения pH 2, и затем экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×20 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 6-(3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1Н-пиразол-1-ил)-4-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты (534 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (250 МГц, ДМСО) δ (м.д.): 8,85 (с, 1Н), 8,51 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 6,21 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 4,36 (т, J=7,0 Гц, 2Н), 2,11 (т, J=7,0 Гц, 2Н), 0,95 (м, 2Н), 0,90 (м, 2Н). ИЭР-МС m/z расч. 375,1, найдено 376,0 (M+1)⁺. Время удерживания 5,80 мин.

Стадия С. 4-Хлор-N-(фенилсульфонил)-6-(3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамид.



6-(3-(2-(1-(Трифторметил)циклопропил)этокси)-1Н-пиразол-1-ил)-4-хлорпиридин-3-карбоновую кислоту (528 мг, 1,40 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазол (341 мг, 2,11 ммоль) в тетрагидрофуране (9 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем добавляли бензолсульфонамид (220 мг, 1,40 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (641 мг, 4,21 ммоль). Реакционный раствор перемешивали еще 16 ч и разбавляли этилацетатом (200 мл). Раствор промывали насыщенным водным раствором винной кислоты (25 мл), водой (40 мл), насыщенным соевым раствором (40 мл), затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя этилацетат, с получением 4-хлор-N-(фенилсульфонил)-6-(3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамида (411 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (250 МГц, ДМСО) δ (м.д.): 8,56 (с, 1Н), 8,47 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 7,94 (д, J=6,8 Гц, 2Н), 7,67 (с, 1Н), 7,59 (м, 3Н), 6,16 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 4,34 (т, J=7,0 Гц, 2Н), 2,09 (т, J=7,0 Гц, 2Н), 0,94 (м, 2Н), 0,89 (м, 2Н). ИЭР-МС m/z расч. 514,1, найдено 515,0 (M1). Время удерживания 6,31 мин.

Стадия D. (S)-N-(Фенилсульфонил)-6-(3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1Н-пиразол-1-ил)-4-(2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)никотинамид.

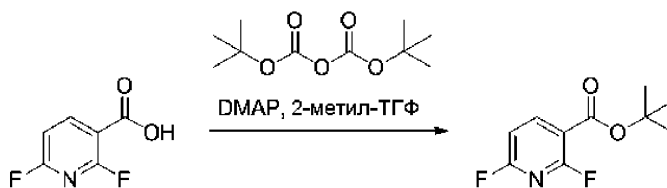


К раствору 4-хлор-N-(фенилсульфонил)-6-(3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамида (54,6 мг, 0,11 ммоль) в диметилсульфоксиде (0,5 мл) добавляли гидрохлорид (S)-2,2,4-триметилпирролидина (96 мг, 0,64 ммоль) и фторид цезия (97 мг, 0,64 ммоль). Полученный раствор нагревали при 120°C в течение 48 ч. Смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя 5-100% смесь воды и ацетонитрила (содержащую 0,1% трифторуксусной кислоты). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением продукта в виде соли с трифторуксусной кислотой, которую повторно растворяли в 50% смеси воды и ацетонитрила (с 0,1% хлороводорода) и снова лиофилизировали с получением гидрохлоридной соли (S)-N-(фенилсульфонил)-6-(3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)-1Н-пиразол-1-ил)-4-(2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)никотинамида (27,8 мг, 42%). ¹Н ЯМР (250 МГц, ДМСО) δ (м.д.): 12,65 (с, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 8,08 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 8,02 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,70 (м, 3Н), 7,24 (с, 1Н), 6,05 (дд, J=1,3, 2,5 Гц, 1Н), 4,34 (д, J=7,0 Гц, 2Н), 2,50 (м, 3Н), 2,09 (т, J=7,0 Гц, 2Н), 2,10 (м, 1Н), 1,91 (м, 1Н), 1,53 (с, 6Н), 0,87 (м, 2Н), 0,84 (м, 2Н), 0,64 (д, J=6,0 Гц, 3Н). ИЭР-МС m/z расч. 591,2, найдено 592,6 (M1). Время удерживания 2,88 мин.

Синтетический пример 45.

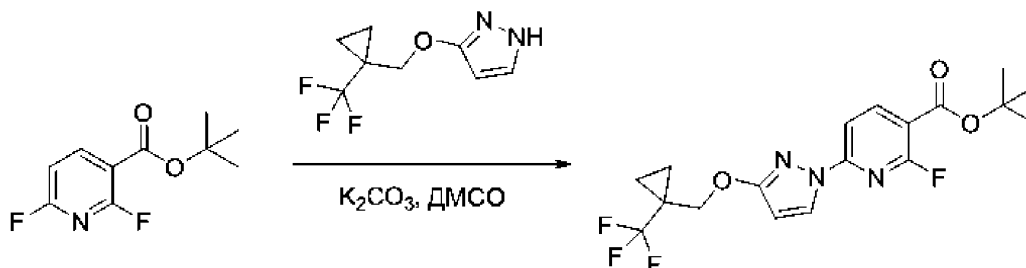
Синтез соединений 45, 46 и 47. N-(амино(оксо)(фенил)-λ⁶-сульфанилиден)-6-(3-((1-(трифторметил)циклопропил)метокси)-1Н-пиразол-1-ил)-2-((S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)никотинамида, изомера 1 и изомера 2.

Стадия А. трет-Бутил-2,6-дифторпиридин-3-карбоксилат.



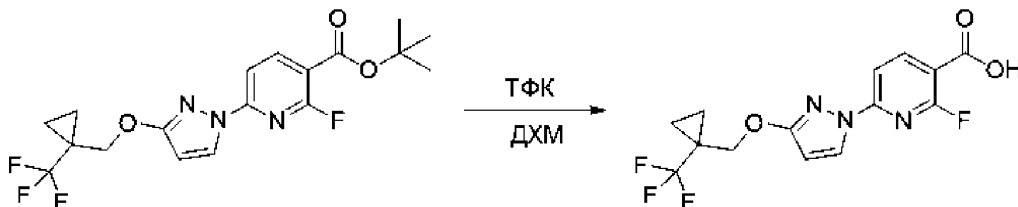
2,6-Дифторпиридин-3-карбоновую кислоту (1,0 г, 6,3 ммоль) растворяли в безводном 2-метилтетрагидрофуране (12 мл). Одной порцией добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,5 г, 6,9 ммоль), затем 4-(диметиламино)пиридин (462 мг, 3,78 ммоль). Смесь превращалась в суспензию при выделении большого количества газа. Гетерогенную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных дней, а затем разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (30 мл). Органический слой последовательно промывали 1 М водным раствором HCl (10 мл), 5% мас./об. насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-30% смесью этилацетата в гептанах, с получением трет-бутил-2,6-дифторпиридин-3-карбоксилата (360 мг, выход 26%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) м.д. 1,60 (с, 9 H), 6,88 (ддд, $J=8,4, 3,0, 0,5$ Гц, 1 H), 8,40-8,47 (м, 1 H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) м.д. -61,5 - -61,4 (м, 1F), -60,3 (т, $J=8,6$ Гц, 1F).

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



трет-Бутил-2,6-дифторпиридин-3-карбоксилат (1,8 г, 8,4 ммоль), 3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]-1H-пиразол (1,8 г, 8,7 ммоль) и свежемолотый карбонат калия (1,7 г, 12 ммоль) добавляли к безводному диметилсульфоксиду (20 мл). Смесь перемешивали при 20°C в атмосфере азота в течение 16 ч и затем разбавляли этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали водой (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-15% смесью этилацетата в гептанах, с получением трет-бутил-2-фтор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (1,9 г, выход 57%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) м.д. 0,92-0,99 (м, 2H), 1,13-1,18 (м, 2 H), 1,60 (с, 9H), 4,40 (с, 2H), 6,00 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,37 (т, $J=8,4$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) м.д. -69,7 (с, 3F), -62,2 (д, $J=9,2$ Гц, 1F). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 402,1$.

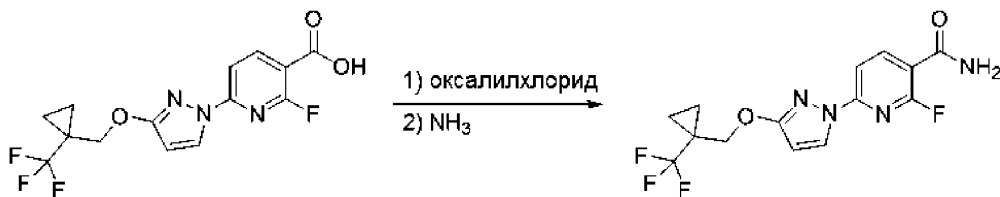
Стадия С. 2-Фтор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота.



Трифторуксусную кислоту (4 мл) добавляли к раствору трет-бутил-2-фтор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (1,9 г, 4,7 ммоль) в дихлорметане (16 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч, после чего ТСХ показала полное превращение. Смесь концентрировали при пониженном давлении и растирали остаток с гептанами, фильтровали и сушили под высоким вакуумом с получением 2-фтор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (1,6 г, выход 98%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) м.д. 1,06-1,11 (м, 4H), 4,39 (с, 2H), 6,24 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=8,3, 1,0$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,47 (дд, $J=9,6, 8,4$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) м.д. -67,9 (с, 3F), -63,2 (д, $J=7,9$ Гц, 1 F). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 346,1$.

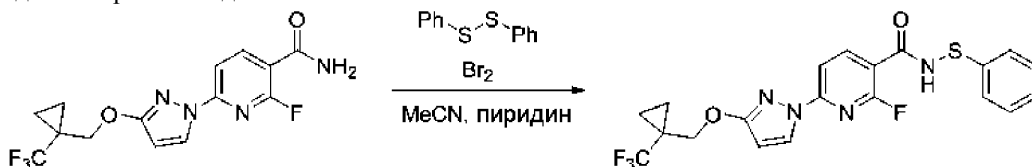
Стадия D. 2-Фтор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбок-

самид.



К суспензии 2-фтор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (1,6 г, 4,6 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли одну каплю N,N-диметилформамида, затем по каплям добавляли оксалилхлорид (0,52 мл, 6,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч до прекращения выделения пузырьков газа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное белое твердое вещество растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли к смеси 28% гидроксида аммония (10 мл) и тетрагидрофурана (5 мл), охлажденной на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-фтор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (1,55 г, выход 98%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) м.д. 1,06-1,11 (м, 4H), 4,38 (с, 2H), 6,21 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=8,2$, 1,5 Гц, 1H), 7,76 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 8,33 (дд, $J=9,4$, 8,4 Гц, 1H), 8,4 (д, $J=2,7$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) м.д. -67,9 (с, 3F), -66,3 (д, $J=8,9$ Гц, 1 F). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 345,1$.

Стадия Е. 2-Фтор-N-фенилсульфанил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



Бром (0,14 мл, 2,7 ммоль) медленно добавляли к суспензии дифенилдисульфида (596 мг, 2,73 ммоль) в безводном ацетонитриле (4 мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 мин с получением раствора. Полученный раствор добавляли к раствору 2-фтор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (940 мг, 2,73 ммоль) в безводном ацетонитриле (4 мл) и пиридине (4 мл) при 0°C . Полученную темную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении и выпаривали вместе с толуолом (10 мл). Остаточное коричневое твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-30% смесью этилацетата в гептанах, с получением 2-фтор-N-фенилсульфанил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (380 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) м.д. 0,93-1,00 (м, 2H), 1,14-1,19 (м, 2H), 4,41 (с, 2H), 6,03 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,20-7,26 (м, 1H), 7,30-7,42 (м, 4H), 7,73 (дд, $J=8,4$, 1,8 Гц, 1H), 7,84 (д, $J=15$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,63 (т, $J=9,0$ Гц, 1H). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453,0$.

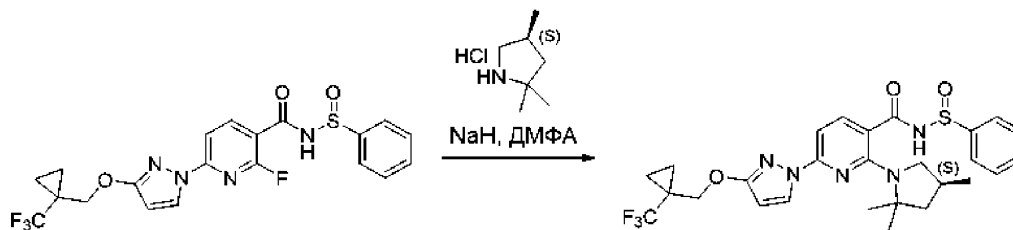
Стадия F. рац-N-(Бензолсульфинил)-2-фтор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



мета-Хлорпероксибензойную кислоту (469 мг, 77%, 2,1 ммоль) добавляли к раствору 2-фтор-1N-фенилсульфанил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (860 мг, 1,90 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при той же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (70 мл), последовательно промывали 10% мас./об. раствором тиосульфата натрия, 5% мас./об. раствором бикарбоната натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-40% смесью этилацетата в гептанах, с получением рацемического N-(бензолсульфинил)-2-фтор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (700 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) м.д. 0,92-1,00 (м, 2H), 1,13-1,20 (м, 2H), 4,38 (д, $J=12,1$, 1H), 4,43 (д, $J=12,1$, 1H), 6,03 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,56-7,65 (м, 3H), 7,70-7,78 (м, 1H), 7,80-7,88 (м, 2H), 8,24 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,40 (д, $J=12$ Гц, 1H), 9,61 (т, $J=8,5$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) м.д. -69,7 (с, 3F), -63,2 (т, $J=10,5$ Гц, 1 F). ЖХМС:

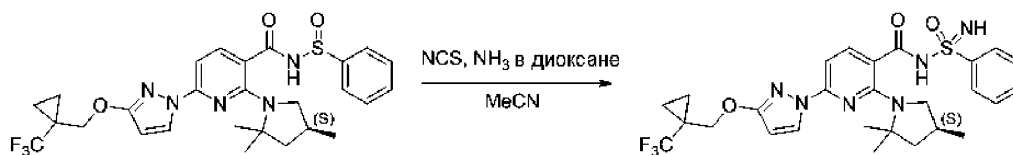
$[M+H]^+ = 469,0$.

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



(4S)-2,2,4-Триметилпирролидина гидрохлорид (400 мг, 2,67 ммоль) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (10 мл), смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли гидрид натрия (287 мг 60% дисперсии в минеральном масле, 7,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и снова охлаждали до 0°C. Добавляли раствор рацемического N-(бензолсульфинил)-2-фтор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (960 мг, 2,05 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч (ЖХМС показала 60% превращение; присутствовало много неизрасходованного гидрида натрия). Добавляли безводный тетрагидрофуран (0,5 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили водой (10 мл) при 0°C, затем экстрагировали этилацетатом (80 мл). Органический слой промывали водой (3×20 мл), насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-50% смесью этилацетата в гептанах. Фракции, содержащие продукт и исходный материал, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемешивали в смеси гептанов (10 мл) и дихлорметана (10 мл) в течение 30 мин и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением N-(бензолсульфинил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (500 мг, чистота 88% по ЖХМС, выход 38%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $[M+H]^+ = 562,2$.

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



Аммиак (7,8 мл 0,5 М раствора в диоксане, 3,9 ммоль) добавляли к раствору N-(бензолсульфинил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (500 мг, чистота 88%, 0,78 ммоль) в безводном ацетонитриле (20 мл) при 0°C. Одной порцией добавляли N-хлорсукцинимид (120 мг, 0,90 ммоль) (смесь становилась оранжевой) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество N-хлорсукцинимид (12 мг, 0,090 ммоль), перемешивали реакционную смесь при той же температуре в течение 30 мин и затем гасили 10% мас./об. водным раствором тиосульфата натрия и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой последовательно промывали 5% мас./об. водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 5-45% смесью этилацетата в гептанах, с получением белого твердого вещества (300 мг), которое растирали с ацетонитрилом (3 мл) с получением диастереомерной смеси N-(амино(оксо)(фенил)-λ⁶-сульфанилиден)-6-(3-((1-(трифторметил)циклопропил)метокси)-1H-пиразол-1-ил)-2-((S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)никотинамида (соединение 45) (180 мг, чистота 97% по ЖХМ, выход 38%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) м.д. 0,89-1,06 (м, 5H), 1,08-1,18 (м, 2H), 1,59-1,72 (м, 7H), 1,81-1,95 (м, 1H), 2,07-2,40 (м, 1H), 2,59-2,71 (м, 0,4H), 2,82-2,96 (м, 0,6H), 3,18 (т, J=10,6 Гц, 0,4H), 3,29 (т, J=10,7 Гц, 0,6H), 4,32-4,43 (м, 2H), 5,90 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,25 (шс, 2H), 6,90-6,97 (м, 1H), 7,48-7,57 (м, 2H), 7,58-7,66 (м, 1H), 7,97-8,09 (м, 2,6H), 8,16 (д, J=8,2 Гц, 0,4H), 8,20-8,23 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) м.д. -69,7 (с, 3F). ЖХМС: $[M+H]^+ = 577,2$.

Изомеры разделяли хиральной сверхкритической жидкостной хроматографией, используя колонку Phenomenex Lux-1 (250×21,2 мм), размер частиц 5 мкм, и элюируя 20% MeOH, 80% CO₂ со скоростью потока 70 мл/мин.

Диастереомер 1 (соединение 46): д.и. >98%. ИЭР-МС m/z расч. 576,2131, найдено 577,4 (M+1)⁺;

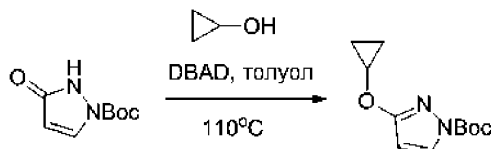
время удерживания 1,82 мин; ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,19 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,95 (дд, $J=8,1$, 1,6 Гц, 3H), 7,75 (с, 2H), 7,68-7,49 (м, 3H), 6,85 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,12 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,08 (т, $J=10,6$ Гц, 1H), 2,76 (дд, $J=10,6$, 7,1 Гц, 1H), 2,21 (дк, $J=12,1$, 6,2 Гц, 1H), 1,97-1,79 (м, 1H), 1,55 (д, $J=1,7$ Гц, 6H), 1,44 (т, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,09 (дд, $J=4,5$, 3,1 Гц, 4H), 0,92 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

Диастереомер 2 (соединение 47): д.и. >98%. ИЭР-МС m/z расч. 576,2131, найдено 577,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,81 мин; ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,19 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,99-7,88 (м, 3H), 7,79 (с, 2H), 7,69-7,55 (м, 3H), 6,87 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,11 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,44-4,28 (м, 2H), 2,63 (т, $J=10,8$ Гц, 1H), 2,21-2,03 (м, 1H), 1,80 (дд, $J=11,8$, 5,4 Гц, 1H), 1,52 (д, $J=1,7$ Гц, 6H), 1,33 (т, $J=12,2$ Гц, 2H), 1,09 (дт, $J=5,6$, 2,1 Гц, 4H), 0,71 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

Синтетический пример 46.

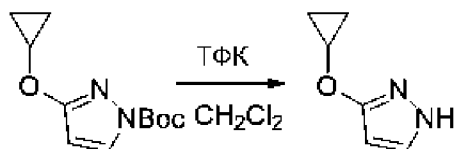
Синтез соединения 48. N-(бензолсульфонил)-6-[3-(циклопропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

Стадия А. трет-Бутил-3-циклопропокси-1H-пиразол-1-карбоксилат.



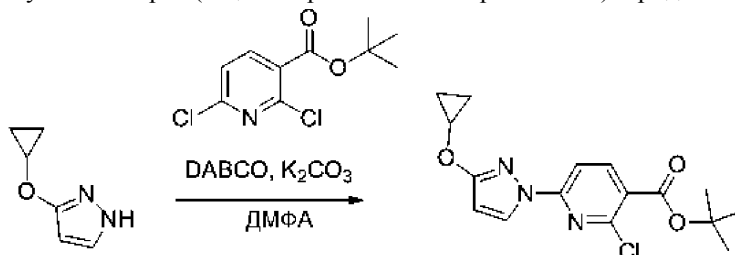
К раствору циклопропанола (30,8 мг, 0,531 ммоль), трет-бутил-2,3-дигидро-3-оксопиразол-1-карбоксилата (97,7 мг, 0,531 ммоль) и трифенилфосфина (139,3 мг, 0,531 ммоль) в безводном толуоле (2 мл) добавляли ди-трет-бутилазодикарбоксилат (122,2 мг, 0,531 ммоль). Раствор продували аргоном в течение 1 мин и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакционный раствор нагревали при 110°C еще 5 ч, после чего его 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 этилацетата от 0 до 10%) с получением трет-бутил-3-циклопропокси-1H-пиразол-1-карбоксилата (52 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расч. 224,116, найдено 225,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 4,38 мин. ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) 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 В. 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.

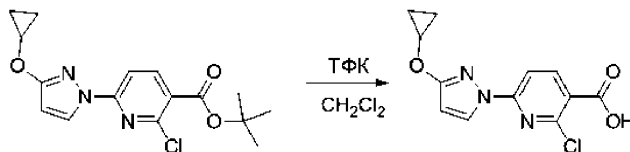
Стадия 3. трет-Бутил-2-хлор-6-(3-циклопропокси-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксилат.



Неочищенный 3-циклопропокси-1H-пиразол (73 мг, 0,584 ммоль), трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (159 мг, 0,643 ммоль), K_2CO_3 (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 соевым 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-

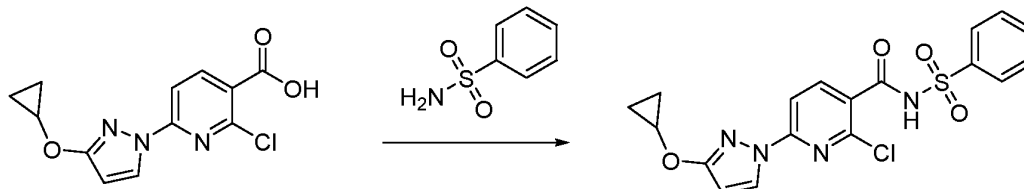
циклопропокси-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксилата (153 мг, 78%) в виде липкого маслянистого вещества. ИЭР-МС m/z расч. 335,104, найдено 33 6,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 6,84 мин.

Стадия D. 2-Хлор-6-(3-циклопропокси-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-карбоновая кислота.



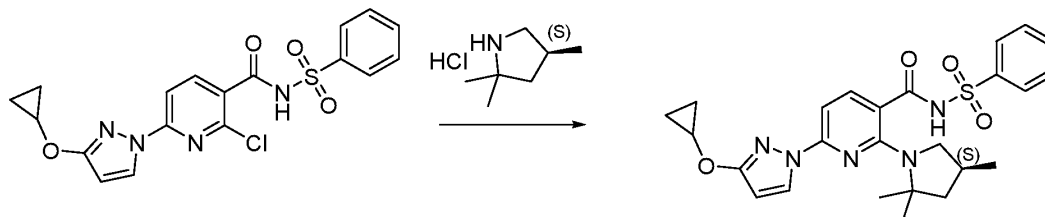
К раствору трет-бутил-2-хлор-6-(3-циклопропокси-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксилата (153 мг, 0,456 ммоль) в дихлорметане (2,2 мл) добавляли ТФК (519 мг, 0,35 мл, 4,56 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем добавляли 1,2-дихлорэтан (2 мл) и удаляли все 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 расч. 279,041, найдено 279,9 ($M+1$)⁺; время удерживания: 4,43 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.д.) 13,6 (с, 1Н), 8,43 (д, $J=3,0$ Гц, 1Н), 8,39 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 7,72 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 6,28 (д, $J=3,0$ Гц, 1Н), 4,16-4,13 (м, 1Н), 0,79-0,71 (м, 4Н).

Стадия E. N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-(циклопропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



2-Хлор-6-[3-(циклопропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (30 мг, 0,1073 ммоль) в ДМФА (600,0 мкл), НАТУ (1-[бис(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-оксида гексафторфосфат) (85 мг, 0,2235 ммоль) и DIEA (диизопропилэтиламин) (38 мкл, 0,2182 ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 25-75% ацетонитрила в воде, содержащей 5 мМ НСl, с получением N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-(циклопропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,97 (с, 1Н), 8,43 (д, $J=2,8$ Гц, 1Н), 8,12 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 8,01 (д, $J=9,4$ Гц, 2Н), 7,77 (с, 1Н), 7,69 (д, $J=6,0$ Гц, 3Н), 6,31-6,26 (м, 1Н), 4,16 (с, 1Н), 0,76 (с, 4Н). ИЭР-МС m/z расч. 418,05026, найдено 419,0 ($M+1$)⁺; время удерживания 1,63 мин (время записи хроматограммы 3 мин).

Стадия F. N-(Бензолсульфонил)-6-[3-(циклопропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

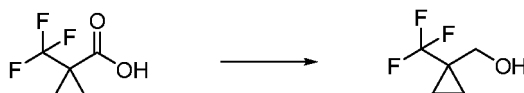


Смесь N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-(циклопропокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида, (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (гидрохлоридной соли) (около 24,01 мг, 0,1604 ммоль), CsF (около 36,00 мг, 0,2370 ммоль), K_2CO_3 (около 72,01 мг, 0,5210 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) перемешивали при 140°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя градиент 25-75% ацетонитрила в воде, содержащей 5 мМ НСl, с получением N-(бензолсульфонил)-6-[3-(циклопропокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (5,6 мг, 11% за 2 стадии). ИЭР-МС m/z расч. 495,19403, найдено 496,0 ($M+1$)⁺; время удерживания 1,98 мин (время записи хроматограммы 3 мин).

Синтетический пример 47.

Синтез соединения 49. N-(3-метоксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия A. (1-(Трифторметил)циклопропил)метанол.

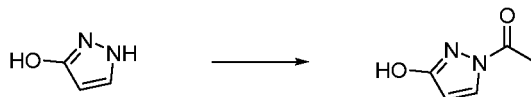


1-(Трифторметил)циклопропан-1-карбоновую кислоту (858 мг, 5,57 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в

диэтиловом эфире (15 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. По частям добавляли алюмогидрид лития (274 мг, 7,24 ммоль, 1,30 экв.).

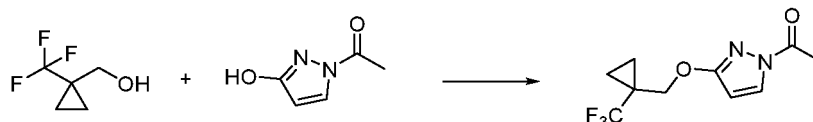
Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и оставляли достигать комнатной температуры. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли HCl (водн., 1 н., 25 мл). Водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали *in vacuo* (Т бани <30°C) с получением 1-(трифторметил)циклопропил)метанола (547 мг, 3,90 ммоль, выход 70%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3,73 (с, 2H), 1,58 (ш, 1H), 1,07-1,01 (м, 2H), 0,82-0,75 (м, 2H).

Стадия В. 1-(3-Гидроксипиразол-1-ил)этанон.



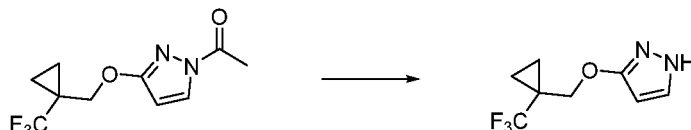
В круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную мешалкой и холодильником, загружали 1H-пиразол-5-ол (4,97 г, 59,11 ммоль) и пиридин (25 мл, 309,1 ммоль). Смесь перемешивали при 95°C. По каплям добавляли раствор уксусного ангидрида (5,6 мл, 59,35 ммоль) в пиридине (10 мл, 123,6 ммоль) в течение 3 мин. Затем смесь перемешивали при 95°C еще 3 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении. Твердый остаток растирали в 40 мл диэтилового эфира, фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением 1-(3-гидроксипиразол-1-ил)этанона (6,96 г, 93%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,96 (с, 1H), 8,13 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,01 (д, J=3,0 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H).

Стадия С. 1-(3-((1-(Трифторметил)циклопропил)метокси)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-он.



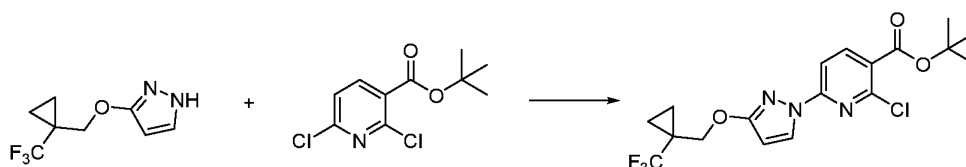
1-(3-Гидроксипиразол-1-ил)этан-1-он (443 мг, 3,51 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в ТГФ (8 мл). Добавляли (1-(трифторметил)циклопропил)метанол (547 мг, 3,90 ммоль, 1,11 экв.) и трифенилфосфин (1,10 г, 4,21 ммоль, 1,20 экв.). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (829 мл, 851 мг, 4,21 ммоль, 1,20 экв.) (поддерживая температуру <5°C). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных дней. После выпаривания летучих веществ *in vacuo* получали светло-желтое маслянистое вещество (2,88 г). Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-2 % смесью этилацетата в гептанах, с получением 1-(3-((1-(трифторметил)циклопропил)метокси)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она (701 мг, 2,82 ммоль, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,06 (д, 1H), 5,99 (д, 1H), 4,36 (д, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,18-1,12 (м, 2H), 0,98-0,90 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ -69,77.

Стадия D. 3-((1-(Трифторметил)циклопропил)метокси)-1H-пиразол.



1-(3-((1-(Трифторметил)циклопропил)метокси)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-он (695 мг, 2,80 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в MeOH (30 мл). Добавляли NaOH (водн., 30%, 421 мл, 560 мг, 4,20 ммоль, 1,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После выпаривания летучих веществ *in vacuo* получали белое твердое вещество (940 мг). Остаток разделяли между этилацетатом (25 мл) и водой (25 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением 3-((1-(трифторметил)циклопропил)метокси)-1H-пиразола (548 мг, 2,66 ммоль, выход 95%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,10 (ш, 1H), 7,36 (д, 1H), 5,77 (д, 1H), 4,29 (с, 2H), 1,14-1,08 (м, 2H), 0,96-0,89 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ -69,75.

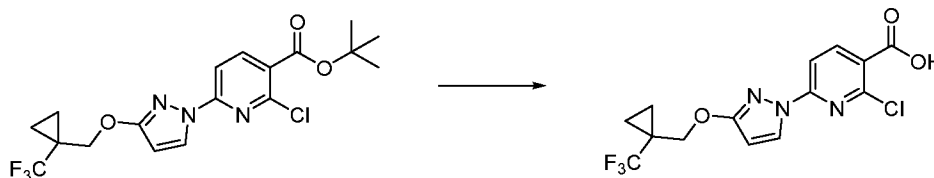
Стадия Е. трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат.



трет-Бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (около 451,3 мг, 1,819 ммоль), 3-[[1-(трифторме-

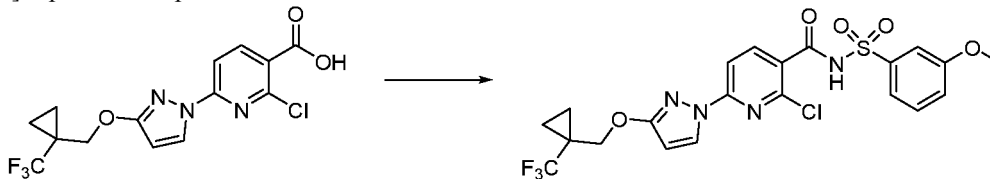
тил)циклопропил]метокси]-1Н-пиразол (37,5 мг, 1,819 ммоль) и карбонат калия (около 301,7 мг, 2,183 ммоль) (свежеизмельченный) объединяли в безводном ДМСО (9,026 мл). Добавляли 1,4-дизабцикло[2.2.2]октан (около 40,81 мг, 0,3638 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (2×5 мл) и разделяли две фазы. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-30% смесью этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (620 мг, 82%). ИЭР-МС m/z расч. 417,1067, найдено 418,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,85 мин.

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



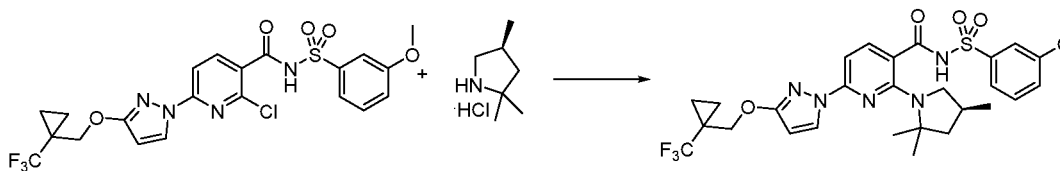
трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (620 мг, 1,484 ммоль) и ТФК (около 1,692 г, 1,143 мл, 14,84 ммоль) объединяли в ДХМ (5 мл) и нагревали при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали до белого твердого вещества. Добавляли гексаны и снова выпаривали смесь с получением 2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (500 мг, 93%). ИЭР-МС m/z расч. 361,0441, найдено 362,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,66 мин.

Стадия G. 2-Хлор-N-(3-метоксифенил)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, 0,55 ммоль) и карбонилдиимидазол (110 мг, 0,66 ммоль) объединяли в ТГФ (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 3-метоксибензолсульфонамид (104 мг, 0,55 ммоль), затем DBU (0,25 мл, 1,66 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли, используя 10 мл этилацетата, и промывали 10 мл 1 М водного раствора лимонной кислоты. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% метанола в дихлорметане, с получением 2-хлор-N-(3-метоксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (217 мг, 74%). ИЭР-МС m/z расч. 530,06384, найдено 531,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,72 мин.

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



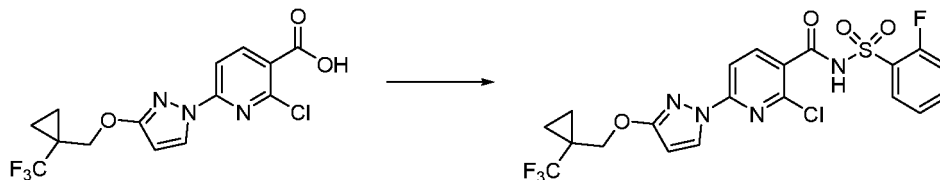
2-Хлор-N-(3-метоксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (120 мг, 0,23 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (107 мг, 0,71 ммоль) и карбонат калия (173 мг, 1,25 ммоль) объединяли в ДМСО (600 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали 1 М раствором лимонной кислоты, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, с получением N-(3-метоксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (92 мг, 67%). ИЭР-МС m/z расч. 607,20764, найдено 608,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,17 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,43 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 2H), 7,48-7,45 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,42-4,31 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,45 (д,

$J=10,5$ Гц, 1H), 2,35-2,28 (м, 1H), 2,20-2,03 (м, 1H), 1,84 (дд, $J=11,9$, 5,6 Гц, 1H), 1,53 (д, $J=10,9$ Гц, 6H), 1,38 (т, $J=12,1$ Гц, 1H), 1,12-1,05 (м, 4H), 0,67 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

Синтетический пример 48.

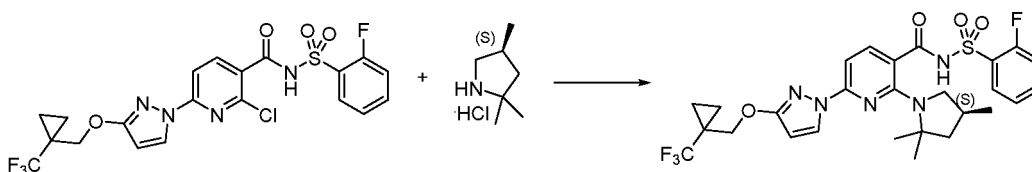
Синтез соединения 50. N-(2-фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида

Стадия А. 2-Хлор-N-(2-фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (181 мг, 0,5 ммоль) и карбонилдиимидазол (97 мг, 0,6 ммоль) объединяли в ТГФ (2,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли 2-фторбензолсульфонамид (114 мг, 0,65 ммоль), затем DBU (0,09 мл, 0,6 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 10 мл этилацетата и промывали, используя 10 мл 1 М водного раствора лимонной кислоты. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-8% метанола в дихлорметане, с получением 2-хлор-N-(2-фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (180 мг, 69%). ИЭР-МС m/z расч. 518,0439, найдено 519,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,70 мин.

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

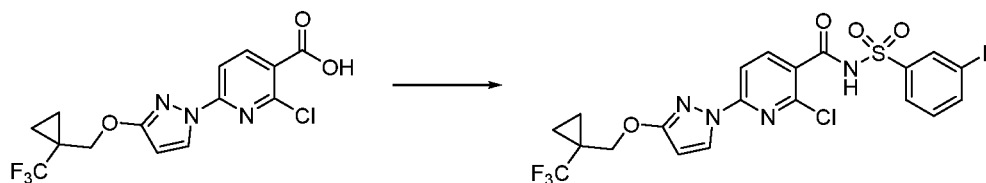


2-Хлор-N-(2-фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (78 мг, 0,15 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (67 мг, 0,45 ммоль) и карбонат калия (124 мг, 0,9 ммоль) объединяли в ДМСО (600 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ЖХ/МС, используя градиент 30-99% ацетонитрила в 5 mM водном растворе HCl, с получением N-(2-фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (28 мг, 31%). ИЭР-МС m/z расч. 595,1876, найдено 596,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,08 мин.

Синтетический пример 49.

Синтез соединения 51. N-(3-фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

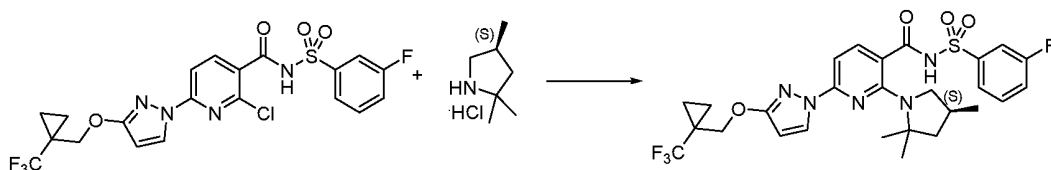
Стадия А. 2-Хлор-N-(3-фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (181 мг, 0,5 ммоль) и карбонилдиимидазол (97 мг, 0,6 ммоль) объединяли в ТГФ (2,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли 3-фторбензолсульфонамид (114 мг, 0,65 ммоль), затем DBU (0,09 мл, 0,6 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 10 мл этилацетата и промывали, используя 10 мл 1 М водного раствора лимонной кислоты. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-8% метанола в дихлорметане, с получением 2-хлор-N-(3-фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (190 мг, 73%). ИЭР-МС m/z расч. 518,0439, найдено 519,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,72 мин.

Стадия В. N-(3-Фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-

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

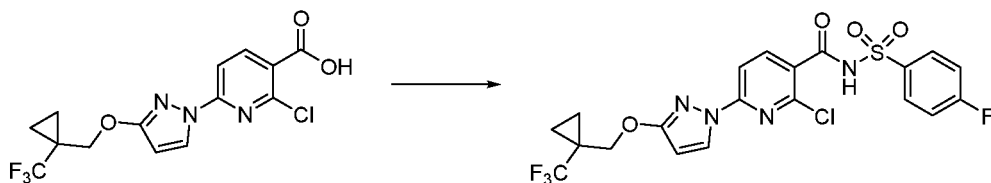


2-Хлор-N-(3-фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (78 мг, 0,15 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (67 мг, 0,45 ммоль) и карбонат калия (124 мг, 0,9 ммоль) объединяли в ДМСО (600 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ЖХ-МС с получением N-(3-фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (47 мг, 52%). ИЭР-МС m/z расч. 595,1876, найдено 596,3 (M+1)⁺; время удерживания 2,14 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,21 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,90-7,82 (м, 2H), 7,80-7,69 (м, 2H), 7,68-7,59 (м, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,43-4,27 (м, 2H), 2,44 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,30 (дд, J=10,2, 7,0 Гц, 1H), 2,23-2,08 (м, 1H), 1,84 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,53 (д, J=9,7 Гц, 6H), 1,39 (т, J=12,2 Гц, 1H), 1,17-1,02 (м, 4H), 0,69 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Синтетический пример 50.

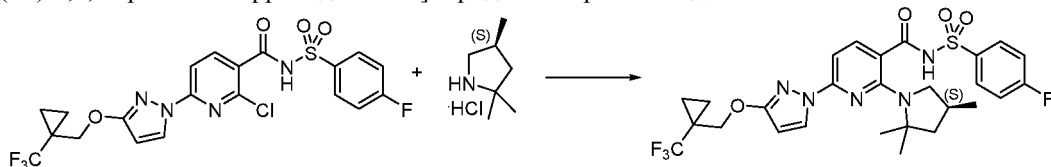
Синтез соединения 52. N-(4-фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия А. 2-Хлор-N-(4-фторфенил)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 (181 мг, 0,5 ммоль) и карбонилдиимидазол (97 мг, 0,6 ммоль) объединяли в ТГФ (2,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли 4-фторбензолсульфонамид (114 мг, 0,65 ммоль), затем DBU (0,09 мл, 0,6 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли, используя 10 мл этилацетата, и промывали 10 мл 1 М водного раствора лимонной кислоты. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-8% метанола в дихлорметане, с получением 2-хлор-N-(4-фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (160 мг, 62%). ИЭР-МС m/z расч. 518,0439, найдено 519,1 (M+1)⁺; время удерживания 0,72 мин.

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



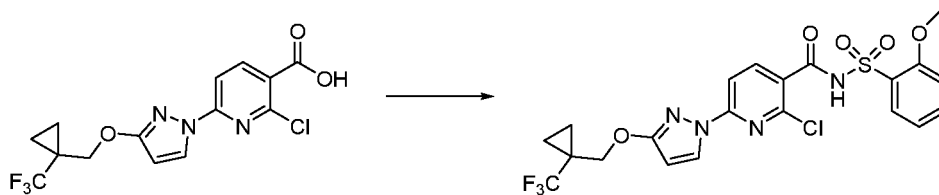
2-Хлор-N-(4-фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (78 мг, 0,15 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (67 мг, 0,45 ммоль) и карбонат калия (124 мг, 0,9 ммоль) объединяли в ДМСО (600 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ЖХ/МС, используя градиент 30-99% ацетонитрила в 5 мМ водном растворе HCl, с получением N-(4-фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (34 мг, 38%). ИЭР-МС m/z расч. 595,1876, найдено 596,3 (M+1)⁺; время удерживания 2,16 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,12-8,02 (м, 2H), 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,59-7,45 (м, 2H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,43-4,30 (м, 2H), 2,37 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,22 (дд, J=10,1, 7,0 Гц, 1H), 2,18-2,05 (м, 1H), 1,83 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,52 (д, J=8,8 Гц, 6H), 1,37 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,15-1,00 (м, 4H), 0,67 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Синтетический пример 51.

Синтез соединения 53. N-(2-метоксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

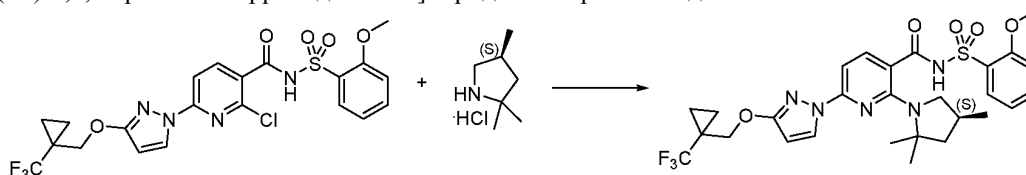
Стадия А. 2-хлор-N-(2-метоксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пи-

разол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,55 ммоль) и карбонилдиимидазол (110 мг, 0,66 ммоль) объединяли в ТГФ (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 2-метоксибензолсульфонамид (104 мг, 0,55 ммоль), затем DBU (0,25 мл, 1,66 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 10 мл этилацетата и промывали, используя 10 мл 1 М водного раствора лимонной кислоты. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал использовали без дополнительной очистки. 2-Хлор-N-(2-метоксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (286 мг, 97%), ИЭР-МС m/z расч. 530,06384, найдено 531,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,70 мин.

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

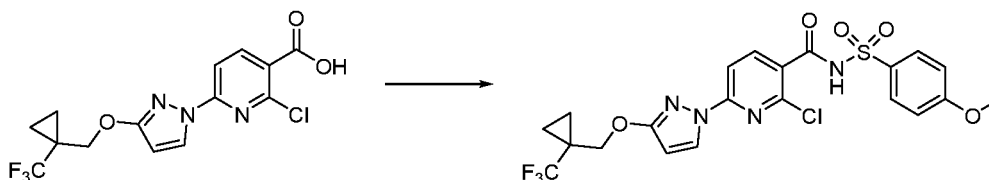


2-Хлор-N-(2-метоксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (120 мг, 0,23 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (107 мг, 0,71 ммоль) и карбонат калия (173 мг, 1,25 ммоль) объединяли в ДМСО (600 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали 1 М раствором лимонной кислоты, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% метанола в дихлорметане, с получением N-(2-метоксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (82 мг, 60%). ИЭР-МС m/z расч. 607,20764, найдено 608,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,15 мин.

Синтетический пример 52.

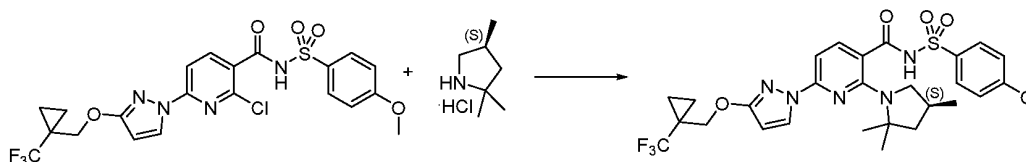
Синтез соединения 54. N-(4-метоксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия А. 2-Хлор-N-(4-метоксифенил)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 (300 мг, 0,83 ммоль) и карбонилдиимидазол (162 мг, 1,0 ммоль) объединяли в ТГФ (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли 4-метоксибензолсульфонамид (203 мг, 1,08 ммоль), затем DBU (0,15 мл, 1,0 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 10 мл этилацетата и промывали, используя 10 мл 1 М водного раствора лимонной кислоты. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-8% смесью метанола в дихлорметане, с получением 2-хлор-N-(4-метоксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (430 мг, 97%). ИЭР-МС m/z расч. 530,06384, найдено 531,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,71 мин.

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

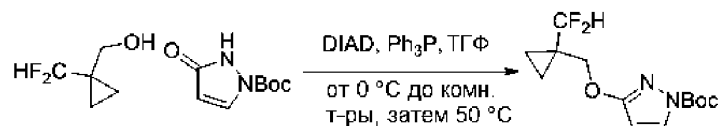


2-Хлор-N-(4-метоксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (210 мг, 0,39 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (180 мг, 1,2 ммоль) и карбонат калия (330 мг, 2,39 ммоль) объединяли в ДМСО (2 мл) и нагревали при 130°C в течение 15 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали 1 М раствором лимонной кислоты, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-5% смесью метанола в дихлорметане. Материал дополнительно очищали с помощью ЖХ/МС, используя градиент 30-99% ацетонитрила в 5 mM водн. HCl, с получением N-(4-метоксифенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (25 мг, 10%). ИЭР-МС m/z расч. 607,20764, найдено 608,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,16 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,99-7,87 (м, 2H), 7,77 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,26-7,10 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,14 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,44-4,28 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,40 (т, J=10,5 Гц, 1H), 2,29-2,21 (м, 1H), 2,16-2,00 (м, 1H), 1,82 (дд, J=11,9, 5,6 Гц, 1H), 1,52 (д, J=10,7 Гц, 6H), 1,37 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,16-1,02 (м, 4H), 0,64 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Синтетический пример 53.

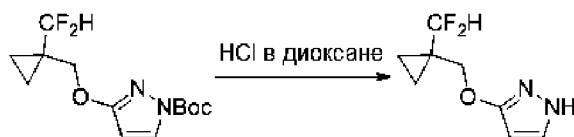
Синтез соединения 55. N-(бензолсульфонил)-6-[3-[[1-(дифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

Стадия А. трет-Бутил-3-((1-(дифторметил)циклопропил)метокси)-1H-пиразол-1-карбоксилат.



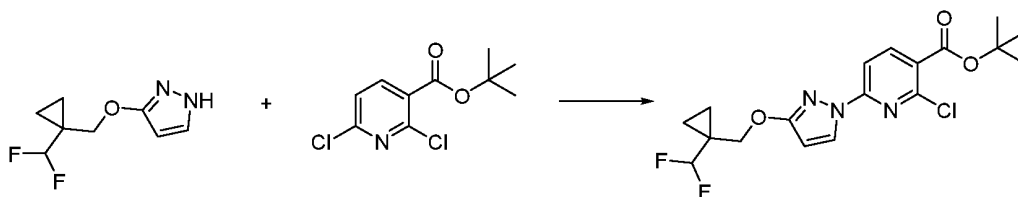
К раствору (1-(дифторметил)циклопропил)метанола (867 мг, 7,11 ммоль), трет-бутил-2,3-дигидро-3-оксопиразол-1-карбоксилата (1,19 г, 6,46 ммоль) и трифенилфосфина (1,86 г, 7,11 ммоль) в тетрагидрофуране (22 мл) при 0°C по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,44 г, 7,11 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, затем нагревали при 50°C в течение 1 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат (300 мл). Затем раствор промывали водным раствором гидроксида натрия (20 мл, 1 М), водой, насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан и дихлорметан, градиент от 0 до 100% дихлорметана) с получением трет-бутил-3-((1-(дифторметил)циклопропил)метокси)-1H-пиразол-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (1,50 г, выход 80%). ИЭР-МС m/z расч. 288,1, найдено 289,2 ($M+1$)⁺. Время удерживания 3,08 мин. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 7,84 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,97 (т, J=57,8 Гц, 1H), 5,89 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 1,61 (с, 9H), 0,97 (м, 2H), 0,75 (м, 2H).

Стадия В. 3-((1-(Дифторметил)циклопропил)метокси)-1H-пиразол.



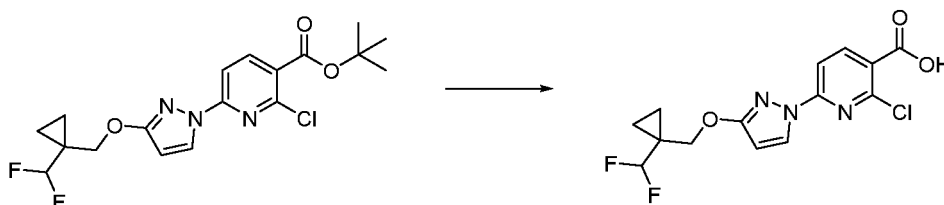
Холодный раствор хлороводорода (30 мл, 4,0 М в 1,4-диоксане) добавляли к трет-бутил-3-((1-(дифторметил)циклопропил)метокси)-1H-пиразол-1-карбоксилату (1,69 г, 5,88 ммоль) в круглодонной колбе и нагревали реакционный раствор до комнатной температуры, и перемешивали в течение 3 ч. После удаления всех растворителей при пониженном давлении, полученный таким образом остаток разделяли между водой (50 мл) и диэтиловым эфиром (80 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2×80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексаны и этилацетат, градиент от 0 до 40% этилацетата) с получением 3-((1-(дифторметил)циклопропил)метокси)-1H-пиразола в виде белого твердого вещества (997 мг, выход 90%). ИЭР-МС m/z расч. 188,1, найдено 189,1 ($M+1$)⁺. Время удерживания 1,94 мин. ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО) δ (м.д.): 11,87 (с, 1H), 7,51 (м, 1H), 5,98 (т, J=57,0 Гц, 1H), 5,66 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 0,80 (м, 4H).

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



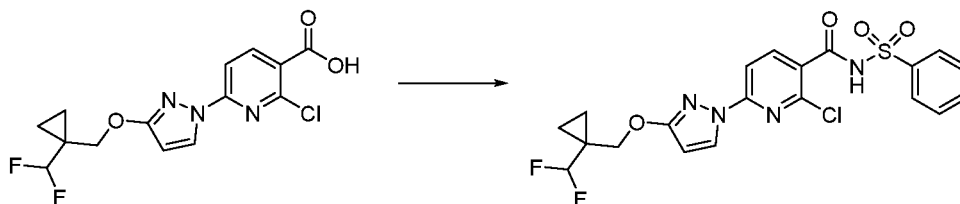
трет-Бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (около 659,2 мг, 2,657 ммоль), 3-[[1-(дифторметил)циклопропил]метокси]-1H-пиразол (500 мг, 2,657 ммоль) и карбонат калия (около 440,6 мг, 3,188 ммоль) (свежеизмельченный) объединяли в безводном ДМСО (13,18 мл). Добавляли 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (около 59,61 мг, 0,5314 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. Органический слой сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(дифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (842 мг, 79%). ИЭР-МС m/z расч. 399,11612, найдено 400,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,82 мин.

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



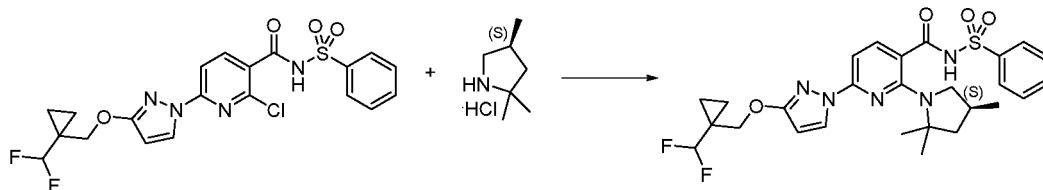
трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[[1-(дифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (842 мг, 2,106 ммоль) и ТФК (около 2,401 г, 1,622 мл, 21,06 ммоль) растворяли в дихлорметане (8,420 мл) и нагревали при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали и растирали полученное твердое вещество с гексанами, и повторно выпаривали с получением 2-хлор-6-[3-[[1-(дифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (710 мг, 98%). ИЭР-МС m/z расч. 343,05353, найдено 344,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,62 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,59 (с, 1H), 8,43 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,39 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,22 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,98 (т, J=56,4 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 0,93-0,84 (м, 4H).

Стадия E. N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[[1-(дифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксаид.



2-Хлор-6-[3-[[1-(дифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,5819 ммоль) и карбонилдиимидазол (около 113,2 мг, 0,6983 ммоль) объединяли в ТГФ (2,5 мл) и перемешивали в течение 2 ч. В это время добавляли бензолсульфонамид (около 91,47 мг, 0,5819 ммоль), затем DBU (около 265,8 мг, 261,1 мкл, 1,746 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 2 ч при комнатной температуре. Добавляли 1 М раствор лимонной кислоты (5 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 20 мин. Раствор экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, с получением N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[[1-(дифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксаида (153,6 мг, 55%). ИЭР-МС m/z расч. 482,0627, найдено 483,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,68 мин.

Стадия F. N-(бензолсульфонил)-6-[3-[[1-(дифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксаид.

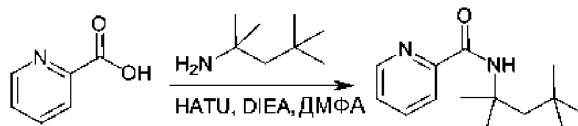


N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[[1-(дифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (116 мг, 0,24 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (71 мг, 0,63 ммоль) и карбонат калия (145 мг, 1,05 ммоль) объединяли в ДМСО (600 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали 1 М раствором лимонной кислоты, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, с получением N-(бензолсульфонил)-6-[3-[[1-(дифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (87 мг, 65%). ИЭР-МС m/z расч. 559,2065, найдено 560,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,06 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,47 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,00 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,76-7,70 (м, 1H), 7,65 (тт, J=6,8, 1,6 Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,13 (д, J=2,8 Гц, 2H), 4,32-4,23 (м, 2H), 2,47-2,37 (м, 1H), 2,28 (дд, J=10,3, 7,0 Гц, 1H), 2,09 (дк, J=11,9, 6,2 Гц, 1H), 1,82 (дд, J=11,9, 5,6 Гц, 1H), 1,52 (д, J=9,5 Гц, 6H), 1,36 (т, J=12,1 Гц, 1H), 0,87 (дт, J=5,1, 2,0 Гц, 4H), 0,65 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтетический пример 54.

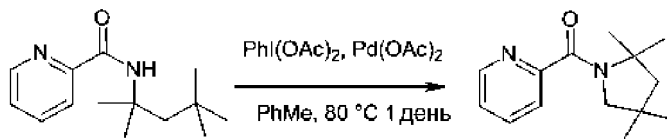
Синтез соединения 56. N-(бензолсульфонил)-2-(2,2,4,4-тетраметилпирролидин-1-ил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия А. N-(2,4,4-Триметилпентан-2-ил)пиколинамид.



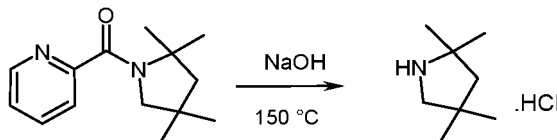
К пиколиновой кислоте (20,5 г, 167 ммоль) в ДМФА (200 мл) при 5°C добавляли HATU (65 г, 171 ммоль, ~1,0 экв.), затем 2,4,4-триметилпентан-2-амин (27,0 мл, ~1,0 экв.), и затем DIEA (65 мл, ~2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,0 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (350 мл) и экстрагировали EtOAc (2×600 мл). Объединенный экстракт промывали водой (2×300 мл) и насыщенным солевым раствором (150 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали фильтрованием через слой силикагеля, элюируя 25% смесью 25% EtOAc в гексанах, с получением светло-желтого маслянистого вещества. N-(2,4,4-Триметилпентан-2-ил)пиколинамид (36 г, 92%); МС [$M+1$]: 235.

Стадия В. Пиридин-2-ил-(2,2,4,4-тетраметилпирролидин-1-ил)метанон.



N-(2,4,4-Триметилпентан-2-ил)пиколинамид (36,0 г, 153 ммоль), Pd(OAc)₂ (1,72 г, 5%), PhI(OAc)₂ (99,2 г, 308 ммоль) смешивали в толуоле (600 мл) и нагревали при 80°C в течение ночи (~18 ч). Реакционную смесь концентрировали для удаления большей части толуола и загружали остаток на силикагелевую колонку, элюировали 50% смесью EtOAc в гексанах с получением светло-желтого твердого вещества. Пиридин-2-ил-(2,2,4,4-тетраметилпирролидин-1-ил) метанон (32 г, 90%); МС [$M+1$]: 233. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 8,56 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,76 (тд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,35-7,25 (м, 1H), 3,36 (с, 2H), 1,79 (с, 2H), 1,67 (с, 6H), 1,08 (с, 6H).

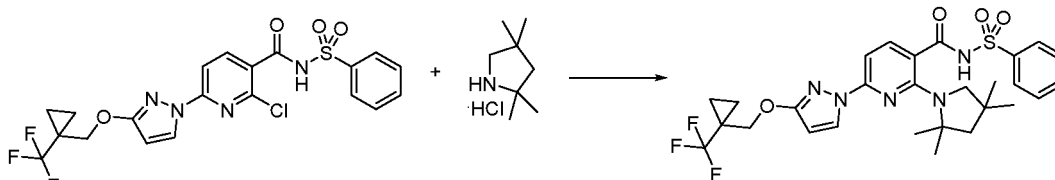
Стадия С. 2,2,4,4-тетраметилпирролидин (HCl соль).



Пиридин-2-ил-(2,2,4,4-тетраметилпирролидин-1-ил)метанон (6 г, 25,9 ммоль) растворяли в смеси NaOH (9,0 г, 225 ммоль) в воде (6 мл) и EtOH (18 мл) в небольшом реакторе высокого давления (~45 мл) и нагревали при 140°C в течение 48 ч. Реакция была завершена. Смесь растворяли в 80 мл воды и экстрагировали Et₂O (3×200 мл). Экстракт промывали водой (2×100 мл) и сушили над MgSO₄. После фильтро-

вания через фильтрат пропускали газообразный HCl в течение 5 мин. На дне колбы образовывалось маслянистое вещество. Верхний эфирный слой осторожно декантировали, оставшееся маслянистое вещество промывали эфиром (2×30 мл) и декантировали промывочные растворы. Полученное маслянистое вещество выпаривали с получением белого полутвердого вещества, которое сушили в вакуумной печи при 50°C в течение 1 дня с получением грязновато-белого твердого вещества. 2,2,4,4-Тетраметилпирролидин (HCl соль) (4,0 г, 95%). МС [M+1]: 128. ¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) 9,39 (с, 2H), 3,01 (т, J=5,5 Гц, 2H), 1,69 (с, 2H), 1,40 (с, 6H), 1,16 (с, 6H).

Стадия D. N-(бензолсульфонил)-2-(2,2,4,4-тетраметилпирролидин-1-ил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

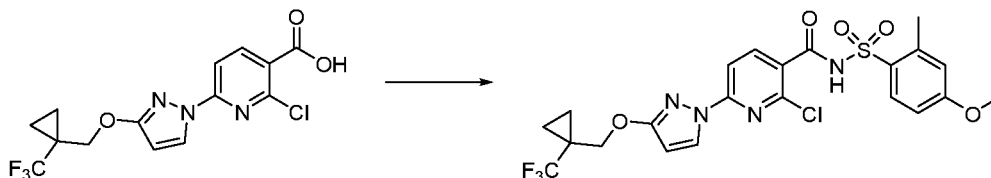


N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (100 мг, 0,2 ммоль), 2,2,4,4-тетраметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (98 мг, 0,6 ммоль) и карбонат калия (138 мг, 1,0 ммоль) объединяли в ДМСО (500 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную 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. Органический слой сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, с получением N-(бензолсульфонил)-2-(2,2,4,4-тетраметилпирролидин-1-ил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (57 мг, 48%). ИЭР-МС m/z расч. 591,2127, найдено 592,2 (M+1)⁺; время удерживания 2,20 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,52 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,04-7,97 (м, 2H), 7,82-7,72 (м, 2H), 7,72-7,63 (м, 2H), 6,94 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,14 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,36 (с, 2H), 2,38 (с, 2H), 1,72 (с, 2H), 1,58 (с, 6H), 1,14-1,04 (м, 4H), 0,81 (с, 6H).

Синтетический пример 55.

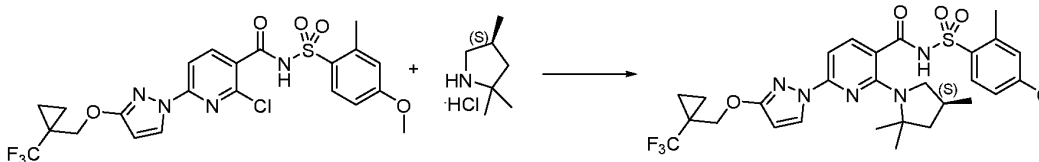
Синтез соединения 57. N-(4-Метокси-2-метилфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия A. 2-Хлор-N-(4-метокси-2-метилфенил)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 (150 мг, 0,4023 ммоль) и карбонилдиимидазол (82 мг, 0,5057 ммоль) объединяли в ТГФ (1,299 мл) и перемешивали в течение 2 ч. В это время добавляли 4-метокси-2-метил-бензолсульфонамид (85 мг, 0,4224 ммоль), затем DBU (200 мкл, 1,337 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 2-хлор-N-(4-метокси-2-метилфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (205 мг, 94%). ИЭР-МС m/z расч. 544,0795, найдено 545,0 (M+1)⁺; время удерживания 0,73 мин.

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



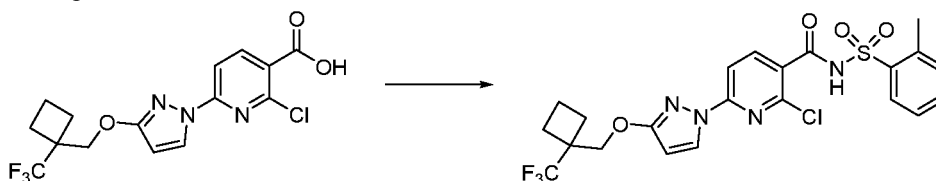
2-Хлор-N-(4-метокси-2-метилфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (100 мг, 0,18 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (90 мг, 0,6 ммоль) и карбонат калия (138 мг, 1,0 ммоль) объединяли в ДМСО (500 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Образовывалось твердое вещество, и водную жидкость декантировали. Твердое вещество

растворяли в этилацетате и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, с получением N-(4-метокси-2-метилфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (75 мг, 67%). ИЭР-МС m/z расч. 621,22327, найдено 622,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,23 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,46 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,01-6,94 (м, 2H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,14 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,41-4,32 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,41-2,29 (м, 2H), 2,22-2,10 (м, 1H), 1,82 (дд, J=11,9, 5,6 Гц, 1H), 1,52 (с, 6H), 1,36 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,12-1,06 (м, 4H), 0,70 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтетический пример 56.

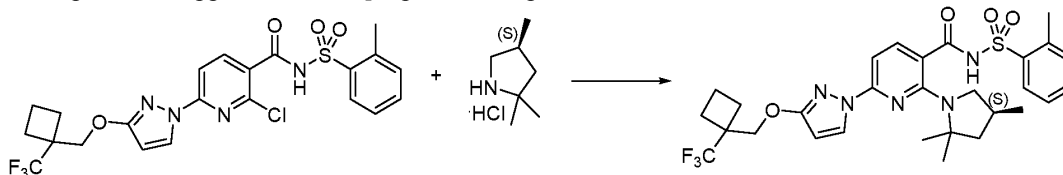
Синтез соединения 58. N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия А. 2-Хлор-N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (150 мг, 0,3992 ммоль) и карбонилдиимидазол (около 81,69 мг, 0,5038 ммоль) объединяли в ТГФ (1,339 мл) и перемешивали в течение 2 ч. В это время добавляли 2-метилбензолсульфонамид (около 71,77 мг, 0,4192 ммоль), затем DBU (около 202,6 мг, 199,0 мкл, 1,331 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 2-хлор-N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (208 мг, 99%). ИЭР-МС m/z расч. 528,0846, найдено 529,0 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,77 мин.

Стадия В. N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

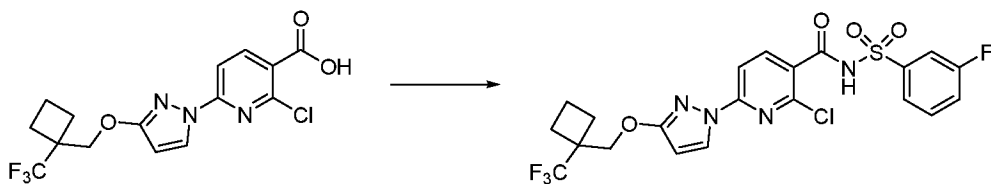


2-Хлор-N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (100 мг, 0,19 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (90 мг, 0,6 ммоль) и карбонат калия (138 мг, 1,0 ммоль) объединяли в ДМСО (500 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Образовывалось твердое вещество, и водную жидкость декантировали. Твердое вещество растворяли в этилацетате и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, с получением N-(о-толилсульфонил)-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (69 мг, 60%). ИЭР-МС m/z расч. 605,22833, найдено 606,5 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,33 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,63 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,59 (тд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,49-7,40 (м, 2H), 6,96 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,18 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,39 (д, J=8,8 Гц, 2H), 2,35-2,23 (м, 2H), 2,21-2,04 (м, 4H), 2,02-1,91 (м, 1H), 1,83 (дд, J=11,9, 5,6 Гц, 1H), 1,53 (с, 6H), 1,35 (т, J=12,1 Гц, 1H), 0,69 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтетический пример 57.

Синтез соединения 59. N-(3-фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пирозол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

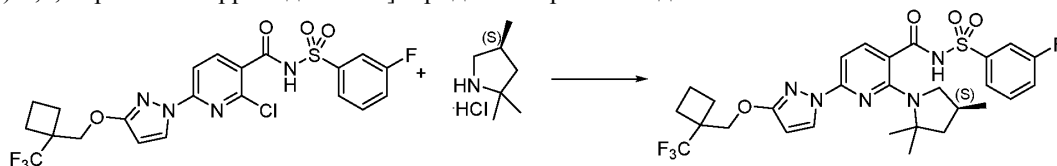
Стадия А. 2-Хлор-N-(3-фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.



2-Хлор-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (150 мг, 0,3992 ммоль) и карбонилдиимидазол (около 81,69 мг, 0,5038 ммоль) объединяли в ТГФ (1,339 мл) и перемешивали в течение 2 ч. В это время добавляли 3-фторбензолсульфонамид (около 69,93 мг, 0,3992 ммоль), затем DBU (около 202,6 мг, 199,0 мкл, 1,331 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 2 ч при комнатной температуре.

Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением 2-хлор-N-(3-фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксиамида (210 мг, 99%). ИЭР-МС m/z расч. 532,0595, найдено 533,0 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,77 мин.

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

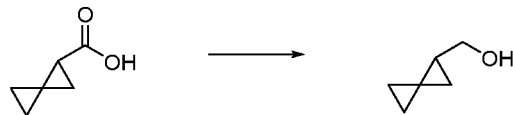


2-Хлор-N-(3-фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксиамид (100 мг, 0,19 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (90 мг, 0,6 ммоль) и карбонат калия (138 мг, 1,0 ммоль) объединяли в ДМСО (500 мкл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Образовывалось твердое вещество, и водную жидкость декантировали. Твердое вещество растворяли в этилацетате и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, с получением N-(3-фторфенил)сульфонил-6-[3-[[1-(трифторметил)циклобутил]метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксиамида (73 мг, 63%). ИЭР-МС m/z расч. 609,2033, найдено 610,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,27 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,63 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,86 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,78-7,70 (м, 2H), 7,66-7,59 (м, 1H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,18 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 2,43 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,35-2,25 (м, 3H), 2,19-2,05 (м, 4H), 1,96 (тд, J=10,0, 5,3 Гц, 1H), 1,84 (дд, J=11,8, 5,6 Гц, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,40 (т, J=12,2 Гц, 1H), 0,69 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Синтетический пример 58.

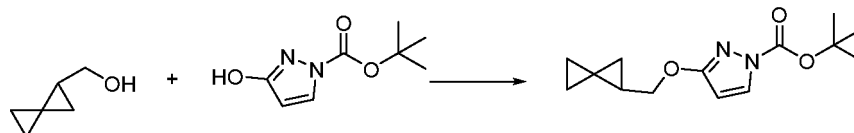
Синтез соединения 60. N-(бензолсульфонил)-6-[3-(спиро[2.2]пентан-2-илметокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксиамид.

Стадия А. спиро[2.2]Пент-1-илметанол.



К суспензии алюмогидрида лития (888 мг, 23,4 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) по каплям добавляли спиро[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 декагидратом сульфата натрия. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром (100 мл), фильтровали через слой целита и концентрировали с получением спиро[2.2]пент-1-илметанола (793 мг, 52%) в виде маслянистого вещества. ИЭР-МС m/z расч. 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).

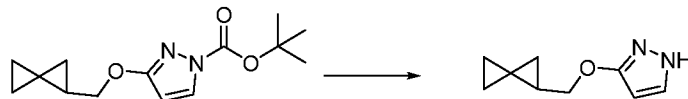
Стадия В. трет-Бутиловый эфир 3-(спиро[2.2]Пент-1-илметокси)пиразол-1-карбоновой кислоты.



К раствору неочищенного спиро[2.2]пент-1-илметанола (966 мг, 9,8 ммоль) в тетрагидрофуране

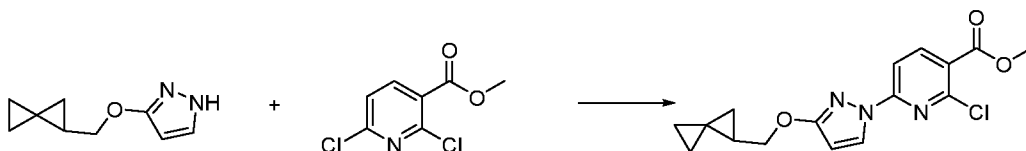
(40 мл) добавляли трифенилфосфин (2,58 г, 9,8 ммоль), трет-бутиловый эфир 3-гидроксипиразол-1-карбоновой кислоты (1,64 г, 8,9 ммоль). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, затем добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,9 мл, 9,8 ммоль). Ледяную баню убирали и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и очищали неочищенную смесь колоночной хроматографией на силикагеле, используя 10-20% смесь гексанов в диэтиловом эфире, с получением трет-бутилового эфира 3-(спиро[2.2]пент-1-илметокси)пиразол-1-карбоновой кислоты (1,20 г, 44%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ИЭР-МС m/z расч. 264,33, найдено 265,1 ($M+1$)⁺. Время удерживания 3,36 мин.

Стадия С. 3-(спиро[2.2]пент-1-илметокси)-1Н-пиразол.



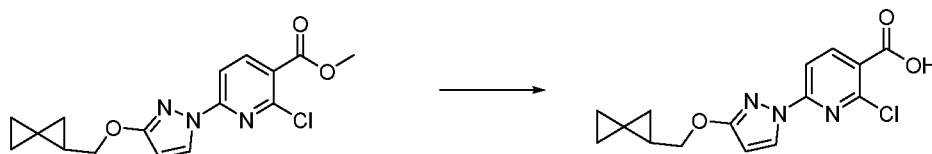
К трет-бутиловому эфиру 3-(спиро[2.2]пент-1-илметокси)пиразол-1-карбоновой кислоты (1,2 г, 4,54 ммоль) добавляли дихлорметан (30 мл) и трифторуксусную кислоту (3,4 мл, 45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали досуха в вакууме. Остаток дважды перегоняли азеотропной перегонкой с 1,2-дихлорэтаном (15 мл) с получением неочищенного 3-(спиро[2.2]пент-1-илметокси)-1Н-пиразола (1,87 г, 51%) в виде желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС m/z расч. 164,09, найдено 164,6 ($M+1$)⁺. Время удерживания 2,11 мин.

Стадия D. Метилловый эфир 2-хлор-6-[3-(спиро[2.2]пент-1-илметокси)пиразол-1-ил]никотиновой кислоты.



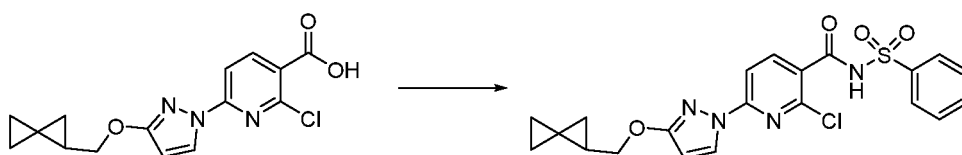
К неочищенному 3-(спиро[2.2]пент-1-илметокси)-1Н-пиразолу (1,87 г, принимали за 4,54 ммоль) добавляли метил-2,6-дихлорникотинат (935 мг, 4,54 ммоль), 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (102 мг, 0,91 ммоль), диметилформамид (8 мл) и карбонат калия (1,9 г, 13,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 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). Полученный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенную реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-15% смесь гексанов:диэтилового эфира, 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 расч. 333,09, найдено 333,9 ($M+1$)⁺. Время удерживания 3,85 мин.

Стадия E. 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 твердое белое 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 расч. 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).

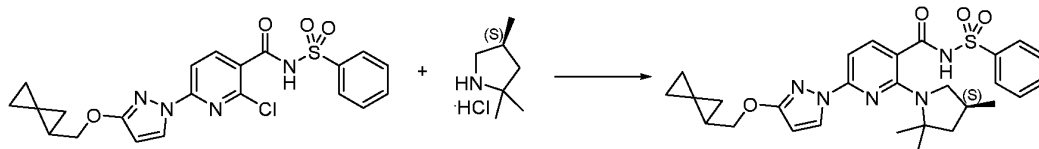
Стадия F. N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-(спиро[2.2]пентан-2-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



2-Хлор-6-[3-(спиро[2.2]пентан-2-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (50 мг, 0,16 ммоль) и карбонилдиимидазол (38 мг, 0,23 ммоль) объединяли в ТГФ (1,5 мл) и перемешивали в течение 2 ч. В это время добавляли бензолсульфонамид (25 мг, 0,16 ммоль), затем DBU (70 мкл, 0,47 ммоль) и

перемешивали реакционную смесь еще 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-(спиро[2.2]пентан-2-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (72 мг, 98%). ИЭР-МС m/z расч. 458,08154, найдено 459,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,75 мин.

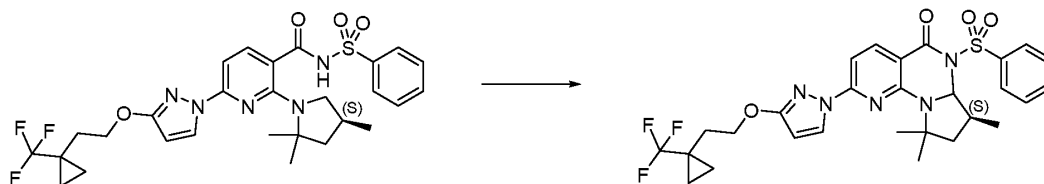
Стадия G. N-(Бензолсульфонил)-6-[3-(спиро[2.2]пентан-2-илметокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.



N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-(спиро[2.2]пентан-2-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (72 мг, 0,16 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (63 мг, 0,42 ммоль) и карбонат калия (97 мг, 0,7 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. Образовалось твердое вещество, и водную жидкость декантировали. Твердое вещество растворяли в этилацетате и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, с получением N-(бензолсульфонил)-6-[3-(спиро[2.2]пентан-2-илметокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (38 мг, 45%). ИЭР-МС m/z расч. 535,22534, найдено 536,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,22 мин.

Синтетический пример 59.

Синтез соединения 61. (5S)-7-(бензолсульфонил)-3,3,5-триметил-12-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2,7,13-триазатрицикло[7.4.0.02,6]тридека-1(9),10,12-триен-8-она.

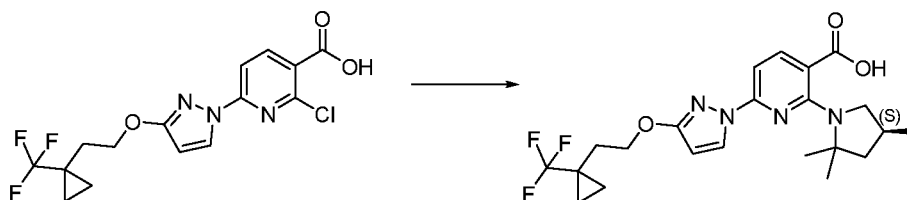


N-(Бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (52 мг, 0,08789 ммоль), NaOAc (14 мг, 0,1707 ммоль), воду (16 мкл, 0,89 ммоль) и [Ir{dF(CF₃)ppy}₂(dtbpy)]PF₆ (5 мг, 0,004 ммоль) объединяли в DMA (диметилацетамид) (0,9 мкл) и затем помещали реакционную смесь под источник освещения, компактную люминесцентную лампу (CFL) мощностью 23 Вт на 1,5 ч. Реакционную смесь напрямую вводили в силикагелевую колонку без какого-либо выделения продукта. Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% смесью этилацетата в гексанах, с получением (5S)-7-(бензолсульфонил)-3,3,5-триметил-12-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2,7,13-триазатрицикло[7.4.0.02,6]тридека-1(9),10,12-триен-8-она (10 мг, 19%). ИЭР-МС m/z расч. 589,1971, найдено 590,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,51 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,81 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,73 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,66 (т, J=7,6 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,07 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,02 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,36 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,04 (дт, J=12,2, 5,7 Гц, 1H), 2,17 (дд, J=13,4, 7,3 Гц, 1H), 2,11 (м, 2H), 1,86 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,71 (с, 3H), 1,61 (с, 3H), 1,21 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,97 (м, 2H), 0,88 (м, 2H).

Синтетический пример 60.

Синтез соединения 62. (5S)-3,3,5-Триметил-12-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-7-окса-2,13-дизатрицикло[7.4.0.02,6]тридека-1(13),9,11-триен-8-она.

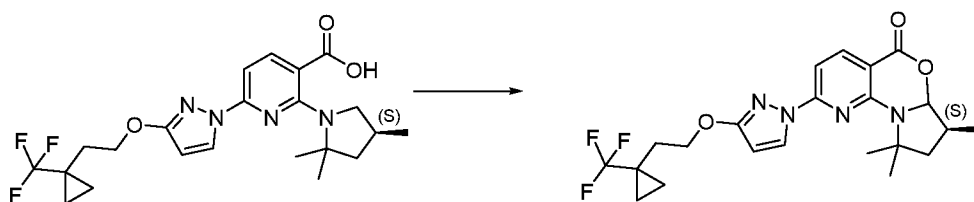
Стадия A. 6-[3-[2-[1-(Трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота.



К смеси 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (1 г, 2,661 ммоль) и (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (гидрохлоридной соли) (620 мг, 4,143 ммоль) в N-метилпирролидине (5 мл) и 1,2-диэтоксигексане (1 мл) добавляли карбонат калия (1,8 г, 13,02 ммоль).

Суспензию нагревали при 125°C в течение 68 ч. ЖХ/МС показала 40% превращение. Добавляли дополнительное количество (4S)-2,2,4-триметилпирролидина (400 мг) и продолжали реакцию в течение 18 ч при 135°C. Реакционную суспензию охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли к быстро перемешиваемому раствору HCl (2 мл 6 М раствора, 12,00 ммоль) во льду (образование пены!) с получением коричневой суспензии. Суспензию экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на диоксиде кремния, используя градиент гексана в этилацетата. Продукт элюировали при ~30% этилацетата. 6-[3-[2-[1-(Трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (667,8 мг, 55%), ИЭР-МС m/z расч. 452,20352, найдено 453,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,87 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,68 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=32,9, 7,9 Гц, 1H), 6,29-6,01 (м, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,54 (с, 1H), 2,89 (с, 1H), 2,33 (с, 1H), 2,08 (с, 2H), 1,95 (с, 1H), 1,74-1,46 (м, 7H), 1,12-1,01 (м, 3H), 0,92 (д, J=29,3 Гц, 4H).

Стадия В. (5S)-3,3,5-Триметил-12-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-7-окса-2,13-дiazатрицикло[7.4.0.02,6]тридека-1(13),9,11-триен-8-он.

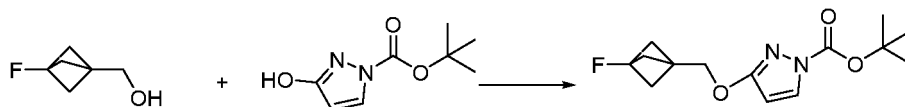


6-[3-[2-[1-(Трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (50 мг, 0,1105 ммоль), воду (20 мкл, 1,110 ммоль), NaOAc (18 мг, 0,22 ммоль) и [Ir{dF(CF₃)ppy}₂(dtbpy)]PF₆ (4 мг, 0,003565 ммоль) растворяли в DMA (0,9 мл) и затем помещали реакционную смесь под источник освещения, компактную люминесцентную лампу (CFL) мощностью 23 Вт на 1,5 ч. Реакционную смесь напрямую вводили в силикагелевую колонку без какой-либо очистки. Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью этилацетата в гексанах, с получением (5S)-3,3,5-триметил-12-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-7-окса-2,13-дiazатрицикло[7.4.0.02,6]тридека-1(13),9,11-триен-8-она (30,8 мг, 62%), ИЭР-МС m/z расч. 450,18787, найдено 451,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,35 мин.

Синтетический пример 61.

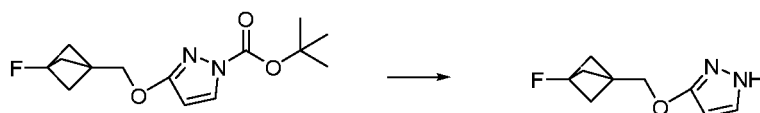
Синтез соединения 63. N-(бензолсульфонил)-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

Стадия А. 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-изопропоксикарбонилиминокарбамат (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 0-40% смесь 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 расч. 282,13797, найдено 283,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,65 мин.

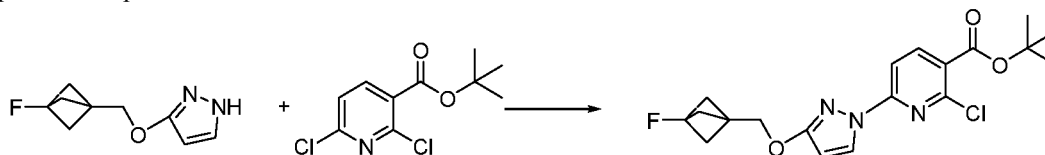
Стадия В. 3-[(3-Фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]-1H-пиразол.



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, а остаток подщелачивали 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 расч. 182,08554, найдено 183,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,39 мин.

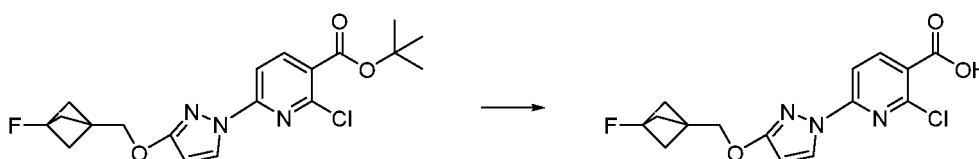
Стадия С. трет-Бутил-2-хлор-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-

ил]пиридин-3-карбоксилат



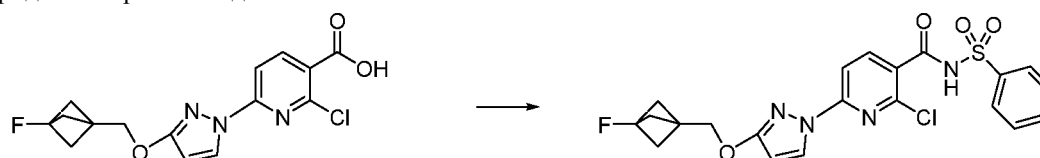
Смесь 3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]-1Н-пиразола (0,28 г, 1,5 ммоль), трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (0,38 г, 1,5 ммоль), карбоната калия (0,26 г, 1,9 ммоль) и 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (34 мг, 0,30 ммоль) в ДМСО (7,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 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 силикагеля, используя 0-5% смесь 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 расч. 393,12555, найдено 394,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,86 мин.

Стадия D. 2-Хлор-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота.



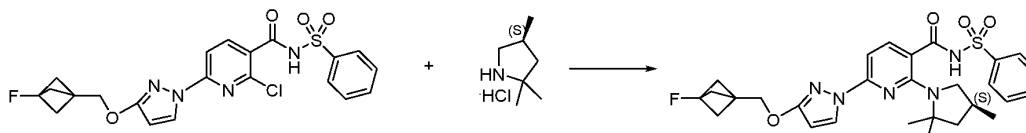
Раствор трет-бутил-2-хлор-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (0,50 г, 1,270 ммоль) и трифторуксусной кислоты (978 мкл, 12,7 ммоль) в дихлорметане (6 мл) перемешивали в течение 15 ч. Растворитель выпаривали и растворяли остаток в ацетонитриле. Растворитель 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 расч. 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 E. N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



2-Хлор-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,3 ммоль) и карбонилдиимидазол (58 мг, 0,36 ммоль) объединяли в ТГФ (1,5 мл) и перемешивали в течение 2 ч. В это время добавляли бензолсульфонамид (61 мг, 0,39 ммоль), затем DBU (54 мкл, 0,36 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (190 мг, 135%). ИЭР-МС m/z расч. 476,07214, найдено 477,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,69 мин.

Стадия F. N-(Бензолсульфонил)-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.



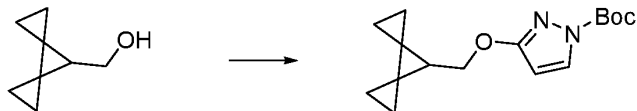
N-(Бензолсульфонил)-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (140 мг, 0,29 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (131 мг, 0,88 ммоль) и карбонат калия (243 мг, 1,76 ммоль) объединяли в ДМСО (1,5 мл) и нагревали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ЖХ/МС, используя градиент 30-99% ацетонитрила и 5 мМ водн. HCl, с получением N-(бензолсульфонил)-6-[3-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (89 мг, 54%). ИЭР-МС m/z расч. 553,2159, найдено 554,4 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,16 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,05-7,95 (м, 2H), 7,81 (д, J=8,3 Гц, 1H),

7,77-7,70 (м, 1H), 7,70-7,61 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,14 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,31-2,22 (м, 1H), 2,15-2,08 (м, 7H), 1,82 (дд, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 1,52 (д, J=9,2 Гц, 6H), 1,36 (т, J=12,1 Гц, 1H), 0,64 (д, J=6,2 Гц, 3H)

Синтетический пример 62.

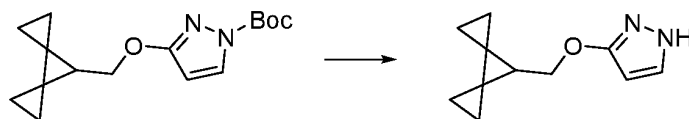
Синтез соединения 64. N-(бензолсульфонил)-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.

Стадия А. трет-Бутил-3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил метокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилат.



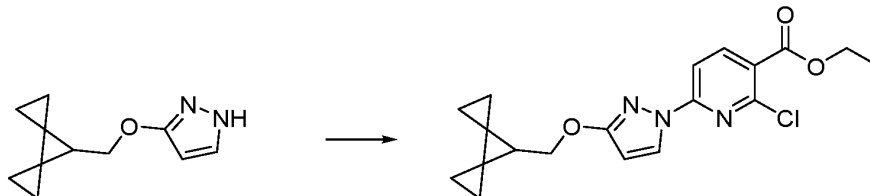
Раствор диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметанола (1,36 г, 11,0 ммоль) (Meijere, et al., Eur. J. Org. Chem. 2002, 485-492), трет-бутил-3-гидроксипиразол-1-карбоксилата (2,3 г, 12 ммоль) и трифенилфосфина (3,2 г, 12 ммоль) в ТГФ (28 мл) охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли диизопропилазодикарбоксилат (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 0-20% смесью этилацетата в гексанах, с получением трет-бутил-3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил метокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (1,57 г, выход 49%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС m/z расч. 290,16306, найдено 291,3 (M+1)⁺; время удерживания 0,76 мин.

Стадия В. 3-(Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол.



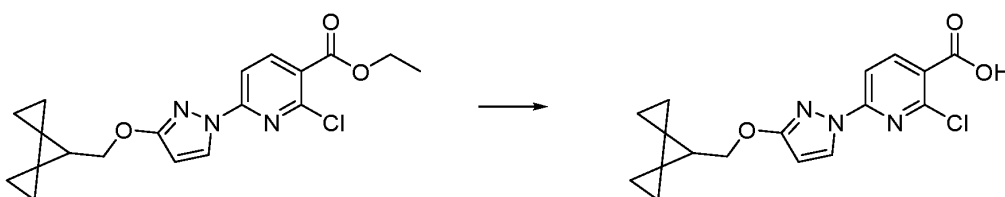
Раствор трет-бутил-3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (1,57 г, 5,41 ммоль) и трифторуксусной кислоты (2,2 мл, 29 ммоль) в дихлорметане (20 мл) перемешивали в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом, а остаток подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната 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 расч. 190,11061, найдено 191,1 (M+1)⁺; время удерживания 0,52 мин.

Стадия С. 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) in 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 0-20% смесью 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 расч. 373,11932, найдено 374,2 (M+1)⁺; время удерживания 0,87 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,36 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,27 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,96 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,41 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,30 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,94 (т, J=7,0 Гц, 1H), 1,42 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,02-0,89 (м, 4H), 0,75-0,65 (м, 2H), 0,65-0,53 (м, 2H)

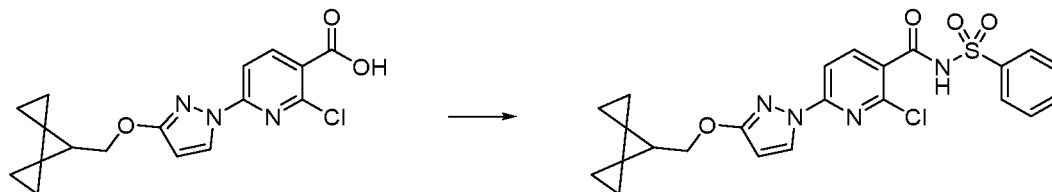
Стадия Д. 2-Хлор-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота.



Раствор этил-2-хлор-6-(3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотината (1,39 г,

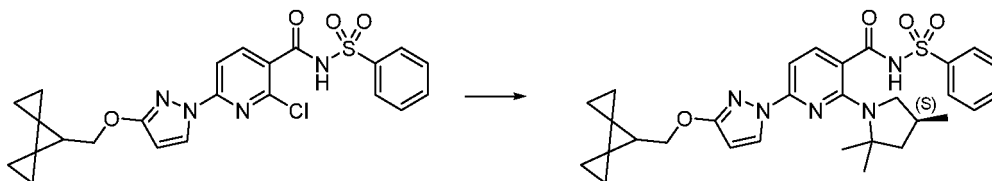
3,72 ммоль) и гидроксида натрия (7,5 мл 1 М раствора, 7,5 ммоль) в ТГФ (6 мл) и этаноле (3 мл) перемешивали в течение 90 мин. Летучие вещества удаляли под вакуумом и добавляли воду. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли хлористоводородную кислоту (7,5 мл 1 М раствора, 7,5 ммоль). 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 расч. 345,088, найдено 346,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,73 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,41 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,19 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,27 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,93 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 0,97-0,79 (м, 4H), 0,76-0,66 (м, 2H), 0,65-0,56 (м, 2H).

Стадия Е. N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



Раствор 2-хлор-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,10 г, 0,29 ммоль) и карбонилдиимидазола (0,06 г, 0,4 ммоль) в ТГФ (1,4 мл) перемешивали в течение 45 мин и добавляли бензолсульфонамид (55 мг, 0,35 ммоль) и 1,8-дизабицикло(5.4.0)ундец-7-ен (DBU) (130 мкл, 0,87 ммоль). Через 15 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 N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (0,16 г), который в таком виде использовали на следующей стадии. ИЭР-МС m/z расч. 484,0972, найдено 485,2 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,81 мин.

Стадия F. N-(Бензолсульфонил)-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

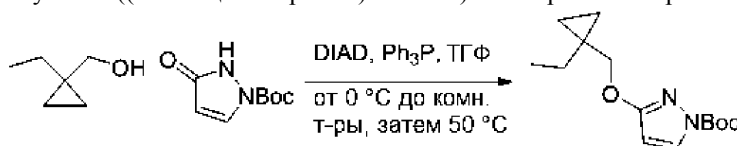


Смесь N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (0,14 г, 0,29 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидина гидрохлорида (0,14 г, 0,94 ммоль) и карбоната калия (0,24 г, 1,7 ммоль) в NMP (1,3 мл) перемешивали при 130°C в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС, используя двойное хроматографирование с градиентом 30-99% ацетонитрила в 5 мМ водном растворе HCl. Получали N-(бензолсульфонил)-6-[3-(диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметокси)пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (65 мг, выход 40%). ИЭР-МС m/z расч. 561,24097, найдено 562,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 2,35 мин.

Синтетический пример 63.

Синтез соединения 65. N-(бензолсульфонил)-6-(3-гидроксипиразол-1-ил)-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.

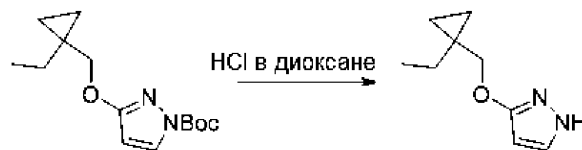
Стадия А. трет-Бутил-3-((1-этилциклопропил)метокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилат.



К раствору (1-этилциклопропил)метанола (1,68 г, 16,73 ммоль), трет-бутил-2,3-дигидро-3-оксопиразол-1-карбоксилата (2,80 г, 15,21 ммоль) и трифенилфосфина (4,39 г, 16,73 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при 0°C по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (3,38 г, 16,73 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, затем нагревали при 50°C в течение 21 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат (500 мл). Органический слой промывали 0,3 М водным раствором гидроксида натрия (100 мл), насыщенным соевым раствором (2×50 мл) и сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиентный метод от 0 до 80% гексанов в дихлорметане, с получени-

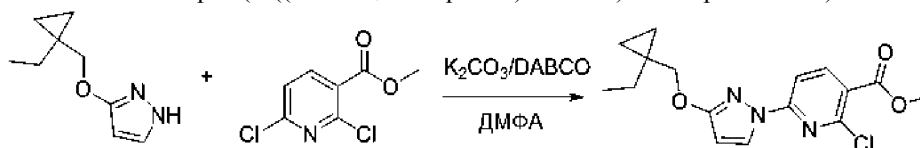
ем трет-бутил-3-((1-этилциклопропил)метокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (1,73 г, 43%) в виде желтого маслянистого вещества. ИЭР-МС m/z расч. 266,2, найдено 267,3 ($M+1$)⁺. Время удерживания 3,47 мин. ¹Н ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 7,82 (д, $J=2,5$ Гц, 1Н), 5,88 (д, $J=2, 5$ Гц, 1Н), 4,09 (с, 2Н), 1,60 (с, 9Н), 1,48 (к, $J=7,5$ Гц, 2Н), 0,94 (т, $J=7,5$ Гц, 3Н), 0,49 (м, 2Н), 0,42 (м, 2Н).

Стадия В. 3-((1-Этилциклопропил)метокси)-1Н-пиразол.



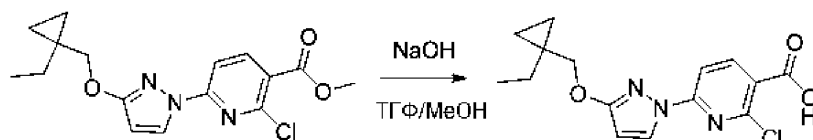
Раствор 4 М хлороводорода в 1,4-диоксане (65 мл) добавляли к трет-бутил-3-((1-этилциклопропил)метокси)-1Н-пиразол-1-карбоксилату (1,73 г, 6,49 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при комнатной температуре в течение 16 ч, и концентрировали досуха с получением неочищенного 3-((1-этилциклопропил)метокси)-1Н-пиразола в виде маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. ИЭР-МС m/z расч. 166,1, найдено 167,3 ($M+1$)⁺. Время удерживания 0,60 мин.

Стадия С. Метил-2-хлор-6-(3-((1-этилциклопропил)метокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинат.



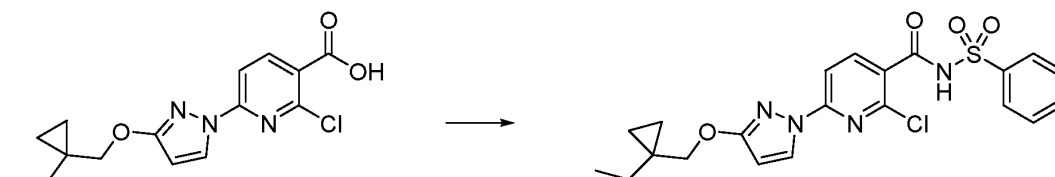
3-((1-Этилциклопропил)метокси)-1Н-пиразол (6,49 ммоль) и метил-2,6-дихлорникотинат (1,81 г, 8 ммоль) добавляли в диметилформамид (20 мл). В реакционную смесь добавляли карбонат калия (2,8 г, 20 ммоль) и 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (0,167 г, 1,5 ммоль) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×60 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиентный метод от 0 до 100% гексанов в дихлорметане, с получением метил-2-хлор-6-(3-((1-этилциклопропил)метокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотината (1,7 г, 77%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расч. 335,10, найдено 336,5 ($M+1$)⁺. Время удерживания 4,29 мин. ¹Н ЯМР (250 МГц, ДМСО) δ (м.д.): 8,43 (д, $J=2,8$ Гц, 1Н), 8,41 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,74 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 6,23 (д, $J=2, 8$ Гц, 1Н), 4,08 (с, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 1,44 (к, $J=7,4$ Гц, 2Н), 0,93 (т, $J=7,4$ Гц, 3Н), 0,53 (м, 2Н), 0,42 (м, 2Н).

Стадия D. 2-Хлор-6-(3-((1-этилциклопропил)метокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотиновая кислота.



Метил-2-хлор-6-(3-((1-этилциклопропил)метокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотинат (1,7 г, 50 ммоль) добавляли в охлажденную на льду круглодонную колбу с тетрагидрофураном (5 мл) и метанолом (5 мл). Медленно добавляли гидроксид натрия (0,4 г, 10 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивали реакционный раствор при комнатной температуре в течение 5 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и подкисляли 1 н. водным раствором хлороводорода до pH=1 на ледяной бане. Образовавшееся белое твердое вещество отфильтровывали с получением 2-хлор-6-(3-((1-этилциклопропил)метокси)-1Н-пиразол-1-ил)никотиновой кислоты (1,54 г, 95,0%). ИЭР-МС m/z расч. 321,09, найдено 322,2 ($M+1$)⁺, время удерживания: 3,59 мин. ¹Н ЯМР (250 МГц, ДМСО) δ (м.д.): 8,43 (д, $J=2,8$ Гц, 1Н), 8,42 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,72 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 6,24 (д, $J=2,8$ Гц, 1Н), 4,09 (с, 2Н), 1,45 (к, $J=7,4$ Гц, 2Н), 0,92 (т, $J=7,4$ Гц, 3Н), 0,54 (м, 2Н), 0,44 (м, 2Н).

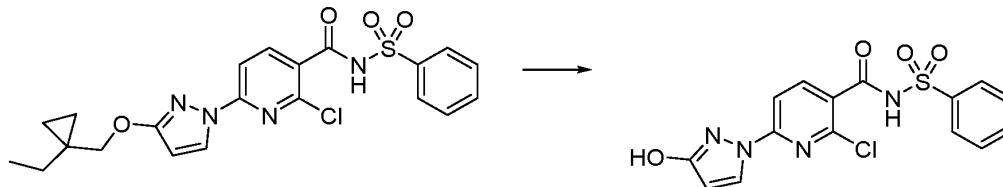
Стадия Е. N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-((1-этилциклопропил)метокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид.



2-Хлор-6-[3-((1-этилциклопропил)метокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (157 мг, 0,4879 ммоль) и карбонилдиимидазол (100 мг, 0,6167 ммоль) объединяли в ТГФ (2 мл) и перемешивали в течение 2 ч. В это время добавляли бензолсульфонамид (77 мг, 0,4899 ммоль), затем DBU (243 мкл,

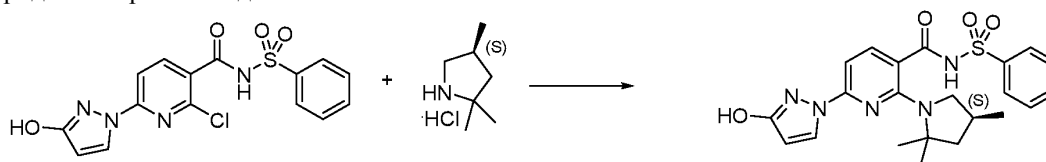
1,625 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[(1-этилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (224 мг, 100%). ИЭР-МС m/z расч. 460,0972, найдено 461,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,75 мин.

Стадия F. N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-(3-гидроксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксамида.



N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-[3-[(1-этилциклопропил)метокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (224 мг, 100%) растворяли в дихлорметане (2 мл) с ТФК (1 мл, 12,98 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха с получением N-(бензолсульфонил)-2-хлор-6-(3-гидроксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксамида (136 мг, 74%). ИЭР-МС m/z расч. 378,01895, найдено 379,1 ($M+1$)⁺; время удерживания 0,54 мин.

Стадия G. N-(бензолсульфонил)-6-(3-гидроксипиразол-1-ил)-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида.



N-(Бензолсульфонил)-2-хлор-6-(3-гидроксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксамида (100 мг, 0,26 ммоль), (4S)-2,2,4-триметилпирролидин (гидрохлоридную соль) (110 мг, 0,76 ммоль) и карбонат калия (180 мг, 1,3 ммоль) объединяли в ДМСО (0,5 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, и водную жидкость декантировали. Твердое вещество растворяли в этилацетате и промывали 1 М раствором лимонной кислоты, затем насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% смесью метанола в дихлорметане, с получением N-(бензолсульфонил)-6-(3-гидроксипиразол-1-ил)-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (4,6 мг, 4%). ИЭР-МС m/z расч. 455,16272, найдено 456,3 ($M+1$)⁺; время удерживания 1,50 мин.

Пример 5. Анализы и данные 5A.

Анализ для обнаружения и измерения свойств соединений-модуляторов F508del-CFTR.

Оптические методы анализа свойств модуляторов F508del-CFTR с использованием мембранного потенциала.

В данном анализе используют флуоресцентные потенциал-чувствительные красители для измерения изменений мембранного потенциала с помощью флуоресцентного планшет-ридера (например, FLIPR III, Molecular Devices, Inc.) в качестве считываемого параметра увеличения функционального F508del в клетках NIH 3T3. Движущей силой для ответной реакции является образование градиента хлорид-ионов в сочетании с активацией канала и одновременно с обработкой соединением посредством одной стадии добавления жидкости после предварительного окрашивания клеток потенциал-чувствительным красителем.

5A-A1. Идентификация модуляторов F508del-CFTR.

Для идентификации модуляторов F508del разрабатывали флуоресцентный анализ в формате высокопроизводительного скрининга (HTS). В данном анализе HTS использовали флуоресцентные потенциал-чувствительные красители для измерения изменений мембранного потенциала на FLIPR III как меры увеличения пропускания (проводимости) клеток NIH 3T3 с F508del. Движущей силой для ответной реакции является образование градиента хлорид-ионов в сочетании с активацией канала и одновременно с обработкой соединением посредством одной стадии добавления жидкости после предварительного окрашивания клеток потенциал-чувствительным красителем. Данные для соединений 1-65, полученные с применением способа, описанного в данном документе, обобщены ниже в табл. 6. Например, в описанном способе соединение 1 демонстрировало EC₅₀ менее 3 мкМ и % эффективность ≥100% по сравнению с соединением II.

Растворы.

Раствор для бани №1: (в mM) NaCl 160, KCl 4,5, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, HEPES 10, pH 7,4 с NaOH, глюкоза 10.

Бесхлоридный раствор для бани: хлоридные соли в растворе для бани №1 (описанном выше) заменяли на глюконатные соли.

Клеточная культура.

Для оптических измерений мембранного потенциала использовали мышинные фибробласты NIH3T3, стабильно экспрессирующие F508del. Клетки выдерживали при 37°C в 5% CO₂ при влажности 90% в среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко, с добавлением 2 mM глутамина, 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 1 X NEAA, β -ME, 1 X пенициллина/стрептавидина и 25 mM HEPES в культуральных колбах по 175 см². Для всех оптических анализов клетки высевали с плотностью 12000 клеток на лунку в 384-луночные планшеты, покрытые матригелем, и выращивали в течение 18-24 ч при 37°C для проведения анализа потенцирующего агента. Для поправочных анализов клетки выращивали при 37°C с добавлением и без добавления соединений в течение 18-24 ч.

Электрофизиологические анализы для оценки свойств соединений-модуляторов F508del.

Анализ в камере Уссинга.

Эксперименты в камере Уссинга проводили на поляризованных эпителиальных клетках дыхательных путей, экспрессирующих F508del, для дополнительной характеристики модуляторов F508del, идентифицированных в оптических анализах. Эпителий дыхательных путей, не пораженный муковисцидозом (Non-CF) и пораженный муковисцидозом (CF), выделяли из бронхальной ткани, выращивали так, как описано ранее (Galletta, 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 помещали на фильтры Costar® Snapwell™, предварительно покрытые средой, кондиционированной с NIH3T3. Через четыре дня апикальную среду удаляли и перед дальнейшим использованием выращивали клетки на границе раздела воздуха и жидкости в течение >14. В результате получали монослой полностью дифференцированных цилиндрических клеток, которые были снабжены ресничками, характерными для эпителия дыхательных путей. Клетки Non-CF НВЕ брали у некурящих людей, не страдающих никаким известным заболеванием легких. Клетки CF-НВЕ брали у пациентов, гомозиготных по F508del или компаунд-гетерозиготных по F508del с другой мутацией, вызывающей заболевание, в другой аллели.

НВЕ выращивали на вставках для выращивания клеток Costar® Snapwell™, вставленных в камеру Уссинга (Physiologic Instruments, Inc., Сан-Диего, штат Калифорния) и измеряли транс-эпителиальное сопротивление и ток короткого замыкания в присутствии базолатерально-апикального градиента Cl⁻ (I_{sc}), используя систему фиксации потенциала (кафедра биоинженерии, университет Айовы, штат Айова). Вкратце, НВЕ изучали в условиях записи фиксации потенциала (V_{hold}=0 mV) при 37°C. Базолатеральный раствор содержал (в mM) 145 NaCl, 0,83 K₂HPO₄, 3,3 KH₂PO₄, 1,2 MgCl₂, 1,2 CaCl₂, 10 глюкозы, 10 HEPES (pH доводили до 7,35 с помощью NaOH), и апикальный раствор содержал (в mM) 145 глюконата Na, 1,2 MgCl₂, 1,2 CaCl₂, 10 глюкозы, 10 HEPES (pH доводили до 7,35 с помощью NaOH).

5A-A2. Идентификация модуляторов F508del-CFTR.

В стандартной методике используют градиент концентрации Cl⁻ от базолатеральной мембраны к апикальной мембране. Для настройки такого градиента использовали нормальный раствор Рингера на базолатеральной мембране, а на апикальной мембране заменяли NaCl на эквимоллярное количество глюконата натрия (титровали до pH 7,4 с помощью NaOH) с получением большого градиента концентрации Cl⁻ через эпителий. Модуляторы добавляли либо с базолатеральной стороны за 18-24 ч до проведения анализа, либо с апикальной стороны во время анализа. Во время анализа с апикальной стороны добавляли форсколин (10 mM) для стимуляции CFTR-опосредованного переноса Cl⁻.

Регистрация значений методом пэтч-кламп.

Общий ток Cl⁻ в клетках F508del-NIH3T3 контролировали с помощью регистрирующей системы с перфорированной мембраной, описанной ранее (Rae, J., Cooper, K., Gates, P., & Watsky, M. (1991) *J. Neurosci. Methods* 37, 15-26). Запись данных с фиксацией потенциала проводили при 22°C, используя пэтч-кламп усилитель Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Фостер-сити, штат Калифорния). Раствор в пипетке содержал (в mM) 150 N-метил-D-глюкамина (NMDG)-Cl, 2 MgCl₂, 2 CaCl₂, 10 EGTA, 10 HEPES и 240 мкг/мл амфотерицина-B (pH доводили до 7,35 с помощью HCl). Внеклеточная среда содержала (в mM) 150 NMDG-Cl, 2 MgCl₂, 2 CaCl₂, 10 HEPES (pH доводили до 7,35 с помощью HCl). Генерацию импульсов, сбор и анализ данных проводили с помощью ПК, оснащенного интерфейсом Digidata 1320 A/D в комбинации с Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). Для активации F508del в ванну добавляли 10 мкМ форсколина и 20 мкМ генистеина и считывали взаимосвязь тока и напряжения каждые 30 с.

5A-A3. Идентификация модуляторов F508del-CFTR.

Способность модуляторов F508del-CFTR увеличивать макроскопический ток Cl⁻ F508del (I_{F508del}) в клетках NIH3T3, стабильно экспрессирующих F508del, также изучали с помощью технологии считывания с перфорированной мембраной. Модуляторы, идентифицированные на основании оптических анализов, вызывали дозозависимое увеличение I_{ΔF505} с такой же действенностью и эффективностью, как наблюдали в оптических анализах.

Клеточная культура.

Для считывания цельных клеток использовали мышинные фибробласты NIH3T3, стабильно экспрессирующие F508del. Клетки выдерживали при 37°C в атмосфере с 5% CO₂ и влажности 90% в среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко, с добавлением 2 mM глутамина, 10% эмбриональной бычьей

сыворотки, 1 X NEAA, β -МЕ, 1 X пенициллина/стрептавидина и 25 mM HEPES в культуральных колбах объемом 175 см². Для считывания цельных клеток высевали 2500-5000 клеток на стеклянные покровные стекла, покрытые поли-L-лизином, и выращивали в течение 18-24 ч в присутствии или в отсутствие модуляторов при 37°C.

Запись данных для одного канала.

Гейтинг-активность F508del-CFTR, экспрессированного в клетках NIH3T3, после обработки модулятором наблюдали посредством записи данных на вырезанном и вывернутом наружу лоскуте мембраны, 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), используя пэтч-кламп усилитель 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 образцы дикого типа и F508del активировали посредством добавления 1 mM Мд-АТФ, 75 нМ каталитической субъединицы цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA; Promega Corp., Мэдисон, штат Висконсин) и 10 mM NaF для ингибирования протеинфосфатаз, которые препятствуют круговому движению тока. Потенциал пипетки поддерживали при 80 mV.

Активность канала анализировали на основании лоскутов мембраны, содержащих ≤ 2 активных каналов. Максимальное количество одновременно открывающихся каналов определяет количество активных каналов в ходе эксперимента. Для определения амплитуды тока в одном канале, данные, записанные в течение 120 с измерения активности F508del, фильтровали "офлайн" при 100 Гц и затем использовали для построения гистограмм амплитуды во всех точках, которые аппроксимировали к мультигауссовым функциям, используя программное обеспечение Bio-Patch Analysis software (Bio-Logic Comp. France). Общий микроскопический ток и вероятность открывания (P_o) определяли по активности канала за 120 с. P_o определяли с помощью программного обеспечения Bio-Patch или по соотношению $P_o = I/i$ (N), где I = средний ток, i = амплитуда тока в одном канале, и N = количество активных каналов в лоскуте.

Клеточная культура.

Для считывания пэтч-кламп вырезанной мембраны использовали мышинные фибробласты NIH3T3, стабильно экспрессирующие F508del. Клетки выдерживали при 37°C в атмосфере с 5% CO₂ и влажности 90% в среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко, с добавлением 2 mM глутамин, 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 1 X NEAA, β -МЕ, 1 X пенициллина/стрептавидина и 25 mM HEPES в культуральных колбах объемом 175 см². Для считывания данных одного канала высевали 2500-5000 клеток на стеклянные покровные стекла, покрытые поли-L-лизином, и выращивали в течение 18-24 ч в присутствии или в отсутствие модуляторов при 37°C.

5B. Хроматографическое определение альбумина сыворотки человека (HSA).

Анализ.

Хроматографическое определение альбумина сыворотки человека (HSA) проводили на системе СВЭЖХ-МС, используя колонку ChiralPak® HSA (номер изделия: 58469AST) производства компании Sigma Aldrich. Подвижная фаза А состояла из 50 mM буфера из ацетата аммония в воде, доведенного до pH=7,4, и подвижная фаза В представляла собой 2-пропанол. Колоночное отделение поддерживали при постоянной температуре 30°C. Определение времени удерживания на колонке HAS проводили посредством ввода 3 мл 0,5 mM раствора соединения (в ДМСО), используя линейный градиент от 0 до 30% В за 2,5 мин, затем выдерживание при 30% В в течение 2 мин, и окончательную стадию уравнивания от 30 до 0% В за 1,5 мин, и общее время записи хроматограммы составляло 6 мин. Скорость потока по всему градиенту сохраняли постоянной и устанавливали на 1,8 мл/мин. Время удерживания соединения на колонке HSA пересчитывали в значения %HSA в соответствии с опубликованной ранее методикой (Valko, et. al., 2003), определяющей корреляцию времени удерживания на колонке со стандартными значениями связывания белка плазмы (PPB), полученными в экспериментах диализа. HSA данные для некоторых соединений обобщены ниже в табл. 8.

Valko, K., Nunhuck, S., Bevan, C., Abraham, M. H., Reynolds, D. P. Fast Gradient HPLC Method to Determine Compounds Binding to Human Serum Albumin. Relationships with Octanol/Water and Immobilized Artificial Membrane Lipophilicity. *J. of Pharm. Sci.* 2003, 92, 2236-2248.

5C. Протокол эксперимента для IV и PO испытаний ФК у крыс.

Экспериментальное соединение вводили самцам крыс Спрага-Дуули в виде однократной номинальной внутривенной дозы 3,0 мг/кг в форме раствора в 10% NMP, 10% солютола 15% EtOH, 35% ПЭГ400 и 30% D5W. Экспериментальное соединение также вводили самцам крыс Спрага-Дуули в виде однократной номинальной пероральной дозы 3 мг/кг в форме раствора в 5% NMP, 30% ПЭГ400, 10% TPGS, 5% PVP-K30 в объеме дозы 5 мл/кг. Анализы плазмы и препаратов доз проводили с помощью ЖХ/МС/МС.

Профили зависимости от времени концентрации экспериментальных соединений в плазме крыс Спрага-Дуули в запланированное (номинальное) время получения образцов анализировали с помощью некомпартментных фармакокинетических методов с использованием ФК функции в программном обес-

печении Watson LIMS версии 7.4.2 (Thermo Scientific Inc, Уолтем, штат Массачусетс). Значения AUC рассчитывали по линейному правилу трапеций.

5D. Протокол эксперимента для анализа PXR.

Склонность к PXR-опосредованной индукции CYP3A4 оценивали с помощью клеточной линии DPX-2 *in vitro*. Указанную клеточную линию, используемую по лицензии компании Puracup Inc., получали из клеток HepG2 и стабильно трансфицировали генами, кодирующими человеческий PXR, а также модифицированным репортером люциферазы, связанным с промоторной областью CYP3A4 и соответствующими дистальными и проксимальными энхансерами.

Анализ проводили в 384-луночном формате, и каждое исследуемое соединение вводили в 11 дозах от 0,1 до 60 мкМ. На 1 день клетки DPX-2, которые ранее размножали и криоконсервировали в своей лаборатории, оттаивали и высевали на планшеты для тканевых культур. На следующий день среду меняли и выращивали клетки в среде, содержащей исследуемое соединение, контрольный носитель или соединение положительного контроля, клинически проверенный индуктор CYP3A4 рифампицин. Клетки выращивали в присутствии исследуемого соединения в течение 48 ч, и затем оценивали жизнеспособность клеток с помощью флуоресцентного анализа (Cell Titer-Fluor, Promega) с использованием планшет-ридера EnVision (PerkinElmer). Затем измеряли трансактивацию CYP3A4, которая пропорциональна активности люциферазы, посредством считывания люминесценции на системе с реагентом Promega One-Glo, используя тот же планшет-ридер.

Обработка данных с помощью пакета программного обеспечения Genedata обеспечивает возможность определения максимальной кратности индукции по сравнению с контрольным носителем, значения EC_{50} для индукторов CYP3A4 и построения 11-точечной дозозависимой кривой. Для анализа не использовали лунки с жизнеспособностью клеток менее 70%, а также не записывали планшеты, в которых ответ положительного контроля рифампицина выходит за пределы ожидаемого диапазона либо по эффективности, либо по максимальной кратности индукции.

5E. CFTR данные для соединений 1-65.

Соединения формулы (I) пригодны в качестве модуляторов активности CFTR. В приведенной ниже табл. 6 представлены значения EC_{50} для соединений, указанных в табл. 6, полученные с применением способов, описанных выше (анализа, описанного выше в примере 5A-A1). В приведенной ниже табл. 6 использованы следующие обозначения:

EC_{50} : "+++" означает < 0,1 мкМ; "+ + " означает от 0,1 мкМ до 1 мкМ; "+" означает более 1 мкМ.

Таблица 6. Активность CFTR

№ соединения	EC50 CFTRdF508 (мкМ)
1	+++
2	++
3	+++
4	+++
5	+++
6	НИ ^a
7	НИ ^a
8	+++
9	++
10	+++
11	++
12	+++
13	++
14	+++
15	+++
16	+++
17	+++
18	++
19	++
20	++
21	+++
22	++
23	+++
24	+++
25	+++
26	+
27	++

28	+++
29	++
30	+++
31	+++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++
38	++
39	+++
40	+++
41	+++
42	+++
43	+++
44	++
45	++
46	++
47	+++
48	+
49	+++
50	+++
51	+++
52	++
53	+++
54	+++
55	+++
56	++
57	+++
58	+++
59	+++
60	++
61	НИ ^a

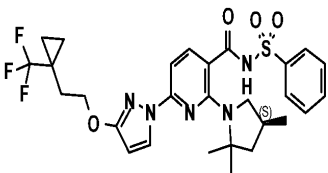
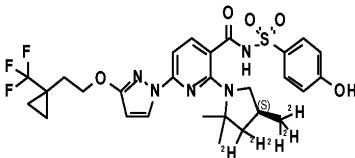
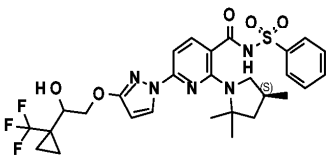
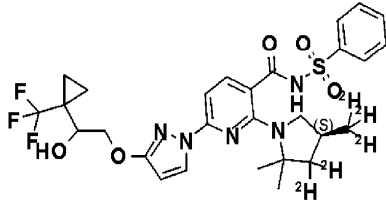
62	+
63	++
64	+++
65	+

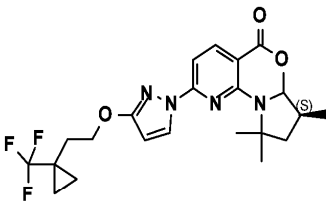
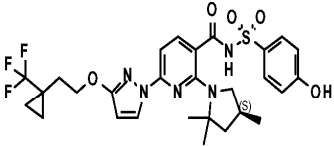
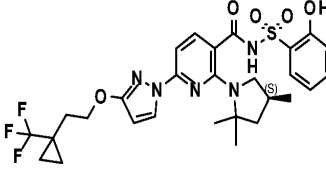
^a:не измеряли. 5F

Метаболиты.

Установлено, что соединение 1 метаболизируется *in vitro* и *in vivo*, главным образом посредством окислительного метаболизма. Получали и исследовали соединение 1 и его метаболиты, представленные в следующей таблице.

Таблица 7. Данные для метаболитов

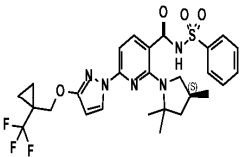
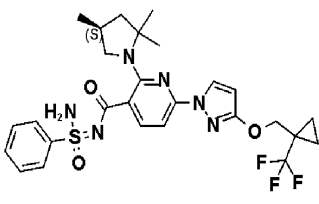
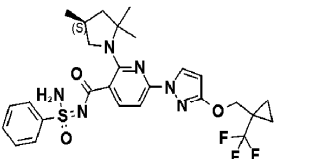
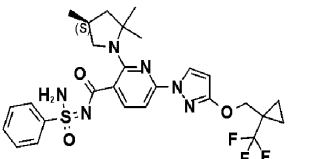
Метаболит	EC50 CFTRdF5 08 (мкМ)	Дейтерированный аналог метаболита
Соединение 1 (исходное соединение) 	0,03	Соединение 17 
Соединение 38 	0,24	Соединение 7 
Соединение 62	>30	

		
Соединение 31 	0,03	
Соединение 34 	0,09	

5G. Ацилсульфоксамиды.

Установлено, что соединения, содержащие ацилсульфоксамидный фрагмент (т.е. сульфонидамио-ламидный фрагмент, где X в формулах I или II выбран из замещенных или незамещенных аминов), обеспечивают уменьшение связывания с альбумином сыворотки человека и увеличение свободной фракции, по сравнению с соединениями, содержащими ацилсульфонамидную группу (т.е. где X в формулах I или II выбран из O). Альбумин сыворотки человека (HAS) измеряли так, как описано выше в примере 5B. Уменьшение связывания альбумина сыворотки человека может приводить к увеличению содержания свободного (несвязанного) лекарственного соединения, что может влиять на биологическую активность.

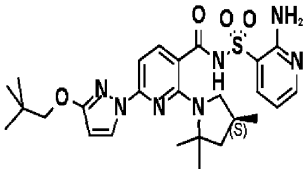
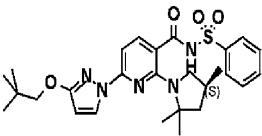
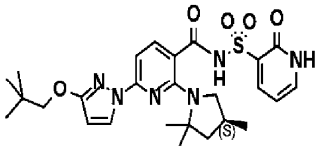
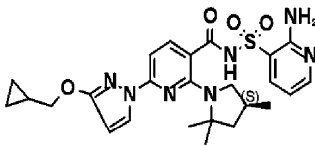
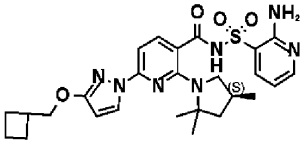
Таблица 8. Данные по HSA

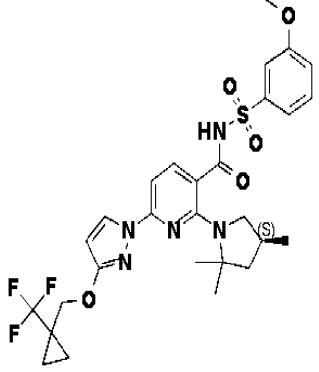
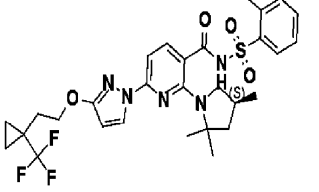
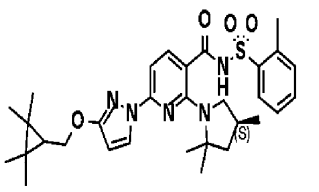
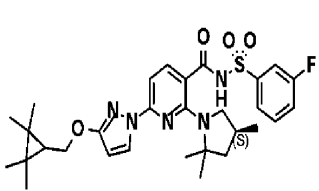
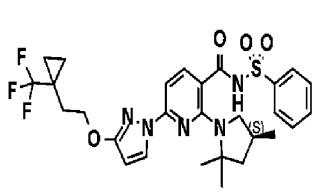
Ацилсульфонамид	Связыва- ние HSA	Сульфоксамин	Связывание HSA
Соединение 15 	99,1%	 (диастереомерная смесь: Соединение 45)	98,1%
		 (диастереомер Соединение 46)	97,9%
		 (диастереомер Соединение 47)	98,4%

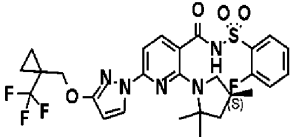
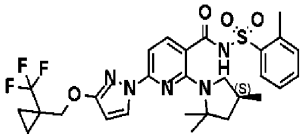
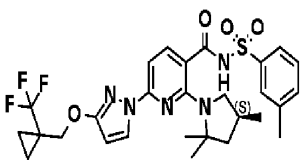
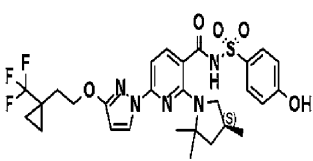
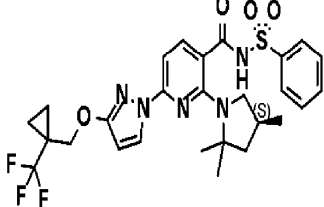
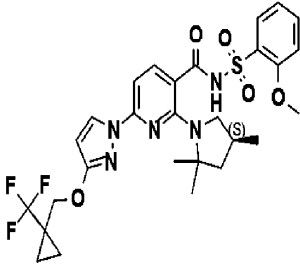
В приведенной ниже табл. 8 обобщена активность в отношении CFTR (CFTR dF508 EC₅₀), максимальная индукция PXR, клиренс при IV введении крысам, AUC при PO введении крысам и данные для PO введения крысам некоторых соединений, описанных выше.

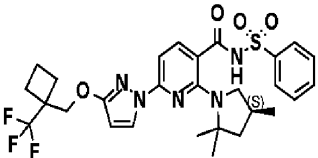
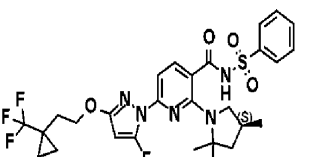
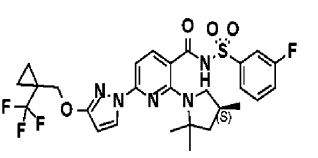
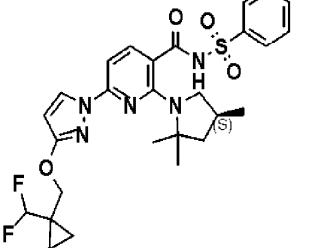
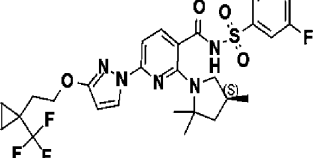
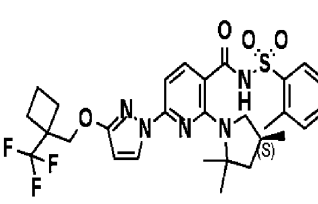
Таблица 9. Сравнительные данные

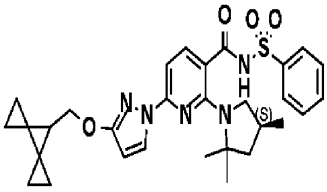
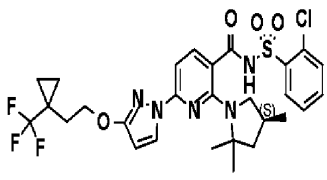
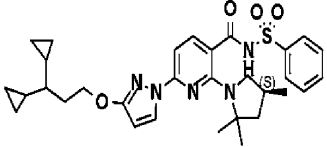
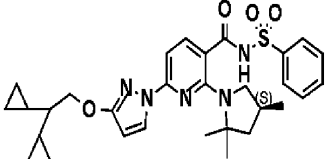
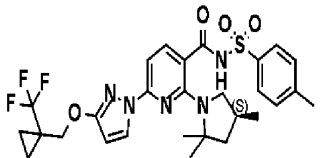
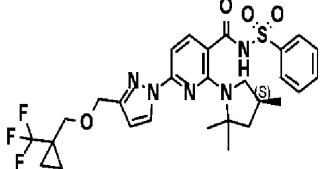
№ соединения	Соединения	CFTR dF508 EC ₅₀ (мкМ)	Максимальная индукция PXR (% от рифам	Клиренс при IV введении крысам	AUC при PO введении крысам (мкг.	%F при PO введении крысам
-----------------	------------	--	--	--------------------------------	----------------------------------	---------------------------

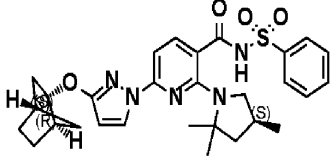
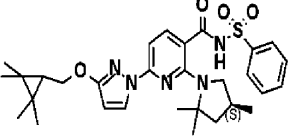
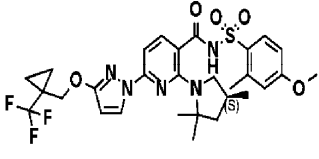
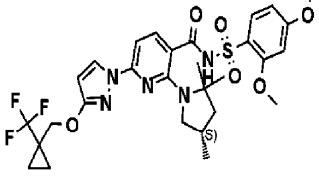
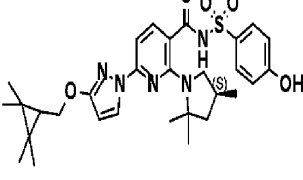
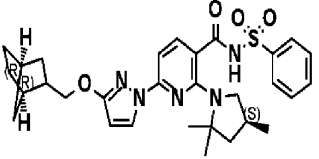
			пицин а)	(мл/м ин./к г)	ч./мл при дозе 3 мг/кг а	
Соединение А		0,06	2	17,8	1,2 ^a	28%
Соединение В		0,12	9	29,2		
Соединение С		0,26	3			
Соединение D		0,4	20			
Соединение Е		0,21	10			

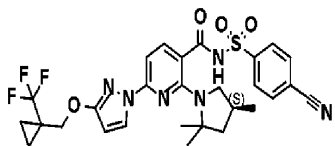
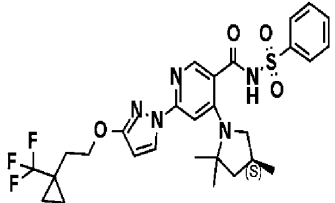
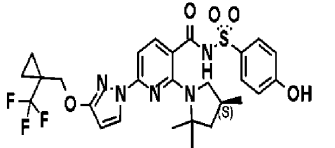
Соединение 49		0,02	19			
Соединение 4		0,02	4			
Соединение 15		0,02	0			
Соединение 16		0,02	2	24,8	0,25	12%
Соединение 1		0,03	3	1,6	21	63%

Соединение 50		0,03	32			
Соединение 23		0,03	22	2,7	12,5	69%
Соединение 28		0,03	17			
Соединение 31		0,03	7			
Соединение 14		0,04	19	2,0	14,7	58%
Соединение 53		0,04	39	2,3	13,7	98%

Соединение 10		0,04	6	11,2	2,2	41%
Соединение 32		0,04	4			
Соединение 51		0,05	17	5,2	10,5	100%
Соединение 55		0,05	22			
Соединение 5		0,05	0	9,6	2,7	50%
Соединение 58		0,05	4			

Соединение 64		0,05	4	3,4	9b	79%
Соединение 43		0,05	12			
Соединение 42		0,05	3	5,4	4,4b	51%
Соединение 41		0,07	6	1,9	6,4	41%
Соединение 24		0,07	9	2,6	20	98%
Соединение 37		0,07	8			

Соединение 39		0,07	13			
Соединение 30		0,09	0	6,1	2,3	26%
Соединение 57		0,08	2			
Соединение 13		0,11	2			
Соединение 33		0,08	0			
Соединение 40		0,08	2			

Соединение 27		0,27	8	3,6	20,3	100%
Соединение 44		0,62	18	5,0	8,5	81%
Соединение 22		0,12	4	6,7	3,6	31%

^a:10 мг/кг для соединения А и 3 мг/кг для других соединений

Пример 6. Эксперименты по переносу хлорида.

В одном эксперименте в камере Уссинга с клетками F508del/F508del-HBE соединение 1 усиливало перенос хлорида. Влияние соединения 1 на перенос хлорида было аддитивным с эффектом соединения II. Кроме того, F508delCFTR, доставленный на поверхность клетки чистым соединением 1 или в комбинации с соединением II, был потенцирован соединением III. Тройная комбинация соединения 1/соединения II/соединения III обеспечивала превосходное (примерно 3-кратное) увеличение переноса хлорида, по сравнению с 3 двойными схемами в большинстве испытанных условий.

Пример 7. Эксперименты процессинга и направленной миграции F508delCFTR in vitro.

In vitro, соединение 1 обеспечивало улучшение процессинга и направленной миграции F508delCFTR, увеличивая количество функционального белка F508delCFTR на поверхности клетки. Белок CFTR, доставленный на клеточную поверхность только соединением 1 или в комбинации с соединением II (соединением 1/соединением II), был потенцирован соединением III. В клетках бронхиального эпителия человека (HBE), исследованных in vitro, тройная комбинация соединения 1, соединения II и соединения III (соединения 1/соединения II/соединения III) увеличивала перенос хлорида CFTR более эффективно, чем любая из двойных комбинаций (соединение 1/соединение II, соединение 1/соединение III и соединение II/соединение III) или отдельные компоненты (соединение 1, соединение II и соединение III) в большинстве испытанных условий.

Процессинг и направленную миграцию F508delCFTR напрямую контролировали по появлению полосы 170-180 кДа. В результате такого наблюдения было установлено, что соединение 1 является корректором CFTR, поскольку оно способствует процессингу и направленной миграции F508delCFTR для увеличения количества функционального F508delCFTR на поверхности клетки.

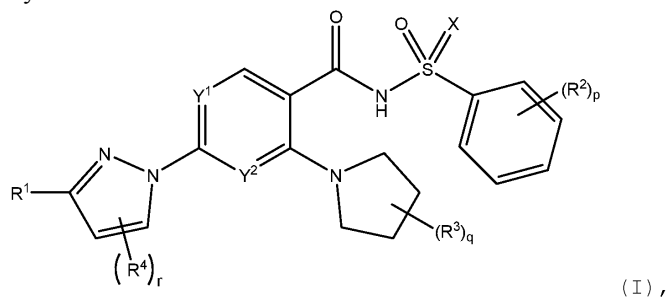
Инкубация клеток F508del/F508del-HBE в течение 16-24 ч с 1 мкМ чистого соединения 1 или в комбинации с 3 мкМ соединения II приводила к увеличению равновесных концентраций, достигающих 6,5-кратного и 18,7-кратного значения по сравнению с образцами без обработки соответственно.

Другие варианты реализации

В изложенном выше описании представлены и описаны лишь иллюстративные варианты реализации данного изобретения. На основании изложенного описания, сопроводительных графических материалов и формулы изобретения, специалистам в данной области техники станет понятно, что в их отношении могут быть сделаны различные изменения, модификации и вариации без отступления от сущности и объема данного описания, определенного в прилагаемой формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, где

один из Y¹ и Y² представляет собой N и другой представляет собой CH;

X выбран из O, NH и N(C₁-C₄ алкильной) группы;

R¹ представляет собой -(CR₂)ₖ-O-(CR₂)ₘ(CR)ₙ(Кольцо A)ₙ₊₁,

где каждое Кольцо A представляет собой C₃-C₁₀ циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₂ алкильной группы, галогенированной C₁-C₂ алкильной группы и галогена, и

где каждый R независимо выбран из H, OH и C₁-C₂ алкильной группы, необязательно замещенной одним или более атомом галогена;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂ алкильной группы, OH, C₁-C₂ алкокси-группы, галогена и циано;

каждый R³ независимо выбран из C₁-C₂ алкильной группы, необязательно замещенной одной или более группами OH;

каждый R⁴ независимо выбран из атома галогена;

k равен 0 или 1;

г равен 0 или 1;

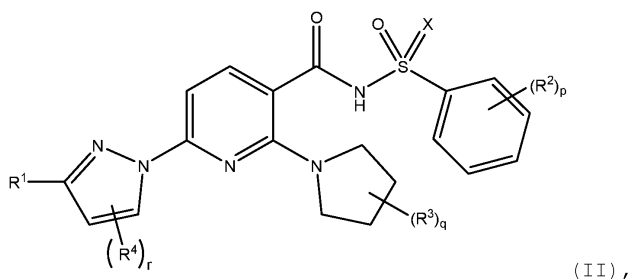
m равен 0, 1, 2 или 3;

n равен 0 или 1;

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

q равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

2. Соединение формулы II



его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, где

X выбран из O, NH и N(C₁-C₄ алкильных) групп;

R¹ представляет собой -(CR₂)ₖ-O-(CR₂)ₘ(CR)ₙ(Кольцо A)ₙ₊₁,

где каждое Кольцо A представляет собой C₃-C₁₀ циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₂ алкильной группы, галогенированной C₁-C₂ алкильной группы и галогена, и

где каждый R независимо выбран из H, OH и C₁-C₂ алкильной группы, необязательно замещенной одним или более атомами галогена;

каждый R² независимо выбран из C₁-C₂ алкильной группы, OH, C₁-C₂ алкоксигрупп, галогена и циано;

каждый R³ независимо выбран из C₁-C₂ алкильной группы, необязательно замещенной одной или более группами OH;

каждый R⁴ независимо выбран из атома галогена;

k равен 0 или 1;

г равен 0 или 1;

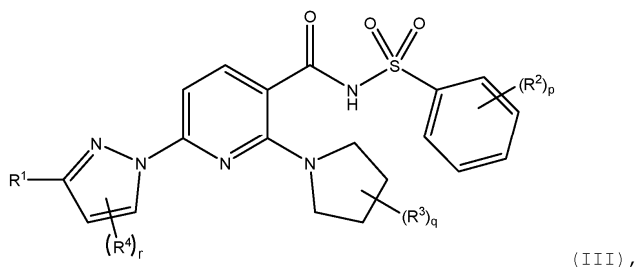
m равен 0, 1, 2 или 3;

n равен 0 или 1;

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

q равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

3. Соединение формулы III



его фармацевтически приемлемая соль, или их дейтерированное производное, где

R^1 выбран из групп $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n$ (Кольцо А) $_{n+1}$,

где каждое Кольцо А независимо выбрано из C_3-C_{10} циклоалкильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_2 алкильной группы, галогенированной C_1-C_2 алкильной группы и атомов галогена, и

где каждый R независимо выбран из H, OH и C_1-C_2 алкильной группы, необязательно замещенной одним или более атомами галогена;

каждый R^2 независимо выбран из C_1-C_2 алкильной группы, OH, C_1-C_2 алкоксигруппы, галогена и циано;

каждый R^3 независимо выбран из C_1-C_2 алкильной группы, необязательно замещенной одной или более группами OH;

каждый R^4 независимо выбран из атомов галогена;

k равен 0 или 1;

г равен 0 или 1;

m равен 0, 1, 2 или 3;

n равен 0 или 1;

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

q равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

4. Соединение по любому одному из пп.1-3, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, где, если R^2 представляет собой циано, то указанный R^2 находится в мета- или пара-положении относительно атома серы.

5. Соединение по любому одному из пп.1-3, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, где:

каждое Кольцо А представляет собой C_3-C_{10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_2 алкильной группы, галогенированной C_1-C_2 алкильной группы и атомов галогена, и

каждый R независимо выбран из H и OH;

каждый R^2 независимо выбран из C_1-C_2 алкильной группы, OH, C_1-C_2 алкоксигруппы и галогена;

R^4 представляет собой F;

k равен 0;

p равен 0, 1 или 2;

q равен 0, 1, 2, 3 или 4;

г равен 0 или 1; и

причем m и n не равны 0 одновременно.

6. Соединение по п.5, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, где

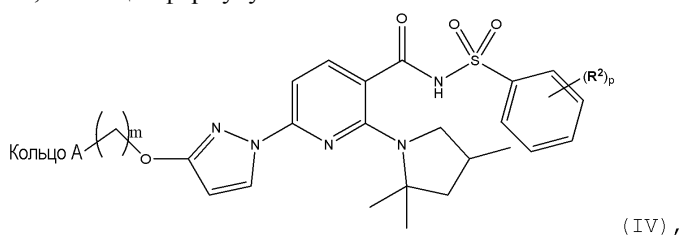
R^1 представляет собой $-O-(CR_2)_m$ -Кольцо А,

где Кольцо А представляет собой C_3-C_{10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_2 алкильной группы, галогенированной C_1-C_2 алкильной группы и атомов галогена, и

m равен 1 или 2.

7. Соединение по п.6, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, где каждый R^3 представляет собой метильную группу и q равен 3 или 4.

8. Соединение по п.7, имеющее формулу IV



его фармацевтически приемлемая соль, или их дейтерированное производное, где

Кольцо А представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, галогенированной C_1 - C_2 алкильной группы и атомов галогена; и

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, OH, F, Cl и C_1 - C_2 алкоксигруппы;

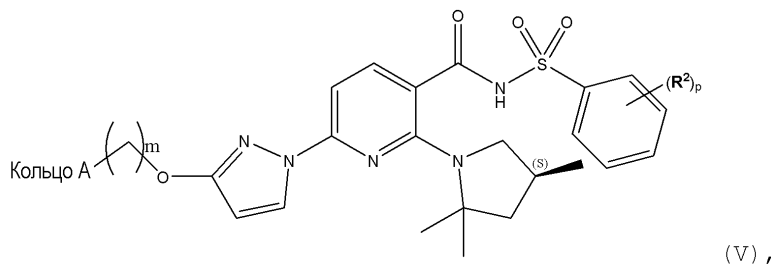
m равен 1 или 2; и

r равен 0, 1 или 2.

9. Соединение или его соль по п.8, где r равен 0 или 1.

10. Соединение или его соль по п.8, где r равен 0.

11. Соединение по п.8, имеющее формулу V



его фармацевтически приемлемая соль, или их дейтерированное производное, где

Кольцо А представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, галогенированной C_1 - C_2 алкильной группы и атомов галогена; и

каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, OH, F, Cl и C_1 - C_2 алкоксигруппы;

m равен 1 или 2; и

r равен 0, 1 или 2.

12. Соединение по любому из пп.1-11, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, где каждый R^2 независимо выбран из CH_3 , OH, F и OCH_3 .

13. Соединение по п.12, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, где r равен 0 или 1.

14. Соединение по п.13, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, где r равен 0.

15. Соединение по п.11, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, где Кольцо А представляет собой циклопропильную группу, замещенную галогенированной C_1 алкильной группой или галогенированной C_2 алкильной группой.

16. Соединение по п.15, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, где Кольцо А представляет собой циклопропильную группу, замещенную группой CF_3 .

17. Соединение по п.11, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, где m равен 1 или 2, Кольцо А представляет собой циклопропильную группу, замещенную группой CF_3 , r равен 0 или 1 и R^2 , при его наличии, представляет собой метильную группу, гидрокси-группу или метокси-группу.

18. Соединение по п.11, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, где m равен 2, Кольцо А представляет собой C_3 циклоалкильную группу, замещенную группой CF_3 , r равен 0 или 1 и R^2 , при его наличии, представляет собой метильную группу, гидрокси-группу или метокси-группу.

19. Соединение по п.17 или 18, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, где m равен 2, Кольцо А представляет собой циклопропильную группу, замещенную группой CF_3 , и r равен 0.

20. Соединение по п.11, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, где Кольцо А выбрано из C_5 бициклоалкильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, галогенированной C_1 - C_2 алкильной группы и атомов галогена.

21. Соединение по п.20, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, где Кольцо А представляет собой C_5 бициклоалкильную группу, необязательно замещенную галогеном.

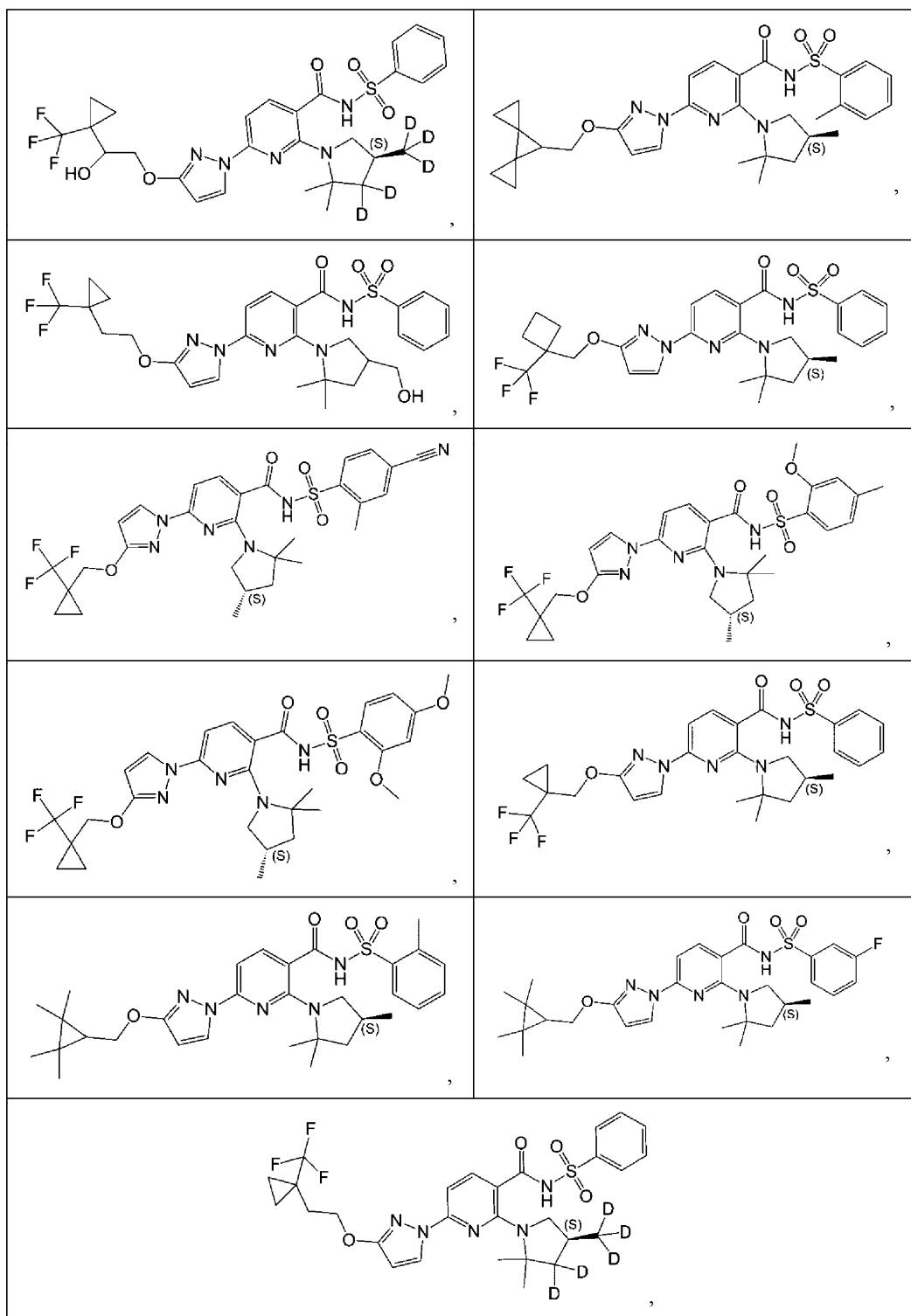
22. Соединение по п.11, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, где Кольцо А выбрано из C_7 бициклоалкильной группы и C_7 трициклоалкильной группы, каждая из которых необязательно замещена одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 - C_2 алкильной группы, галогенированной C_1 - C_2 алкильной группы и атомов галогена.

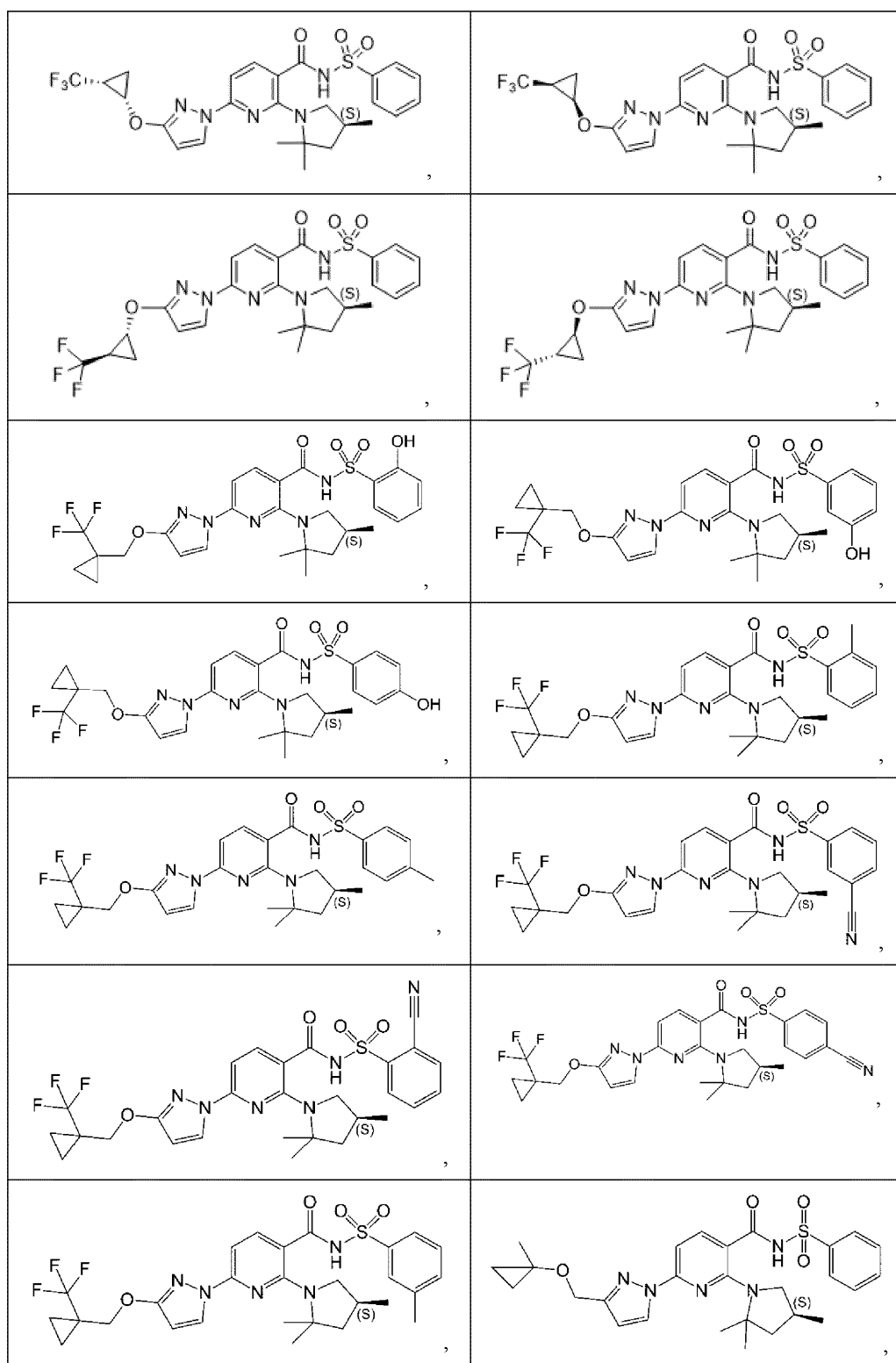
23. Соединение по п.22, его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное, где Кольцо А представляет собой незамещенную C_7 трициклоалкильную группу.

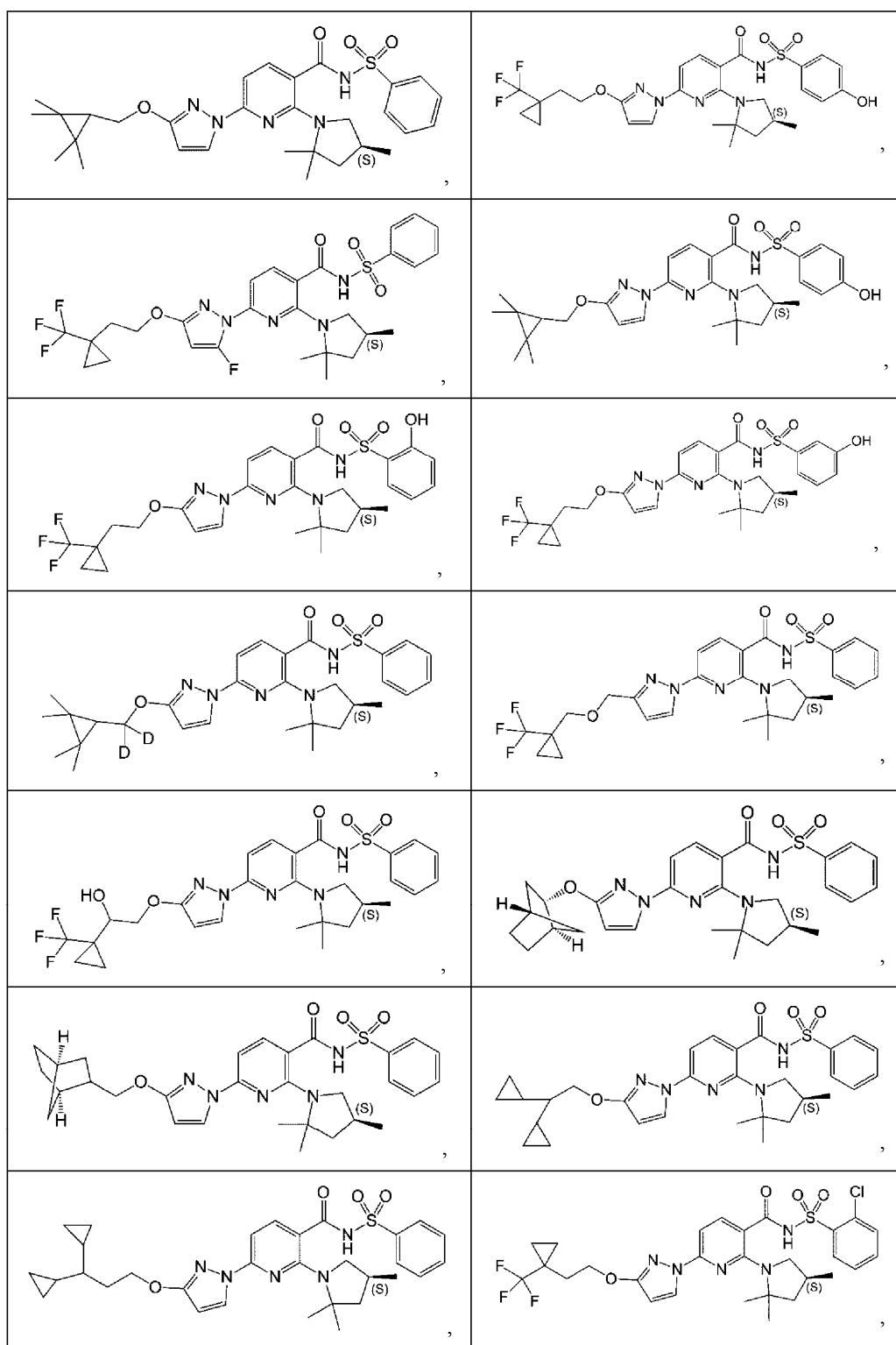
24. Соединение, выбранное из

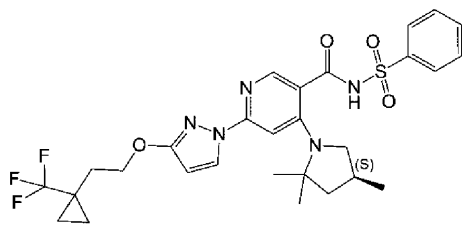
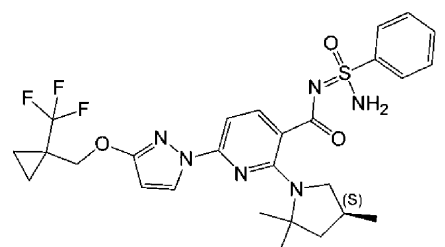
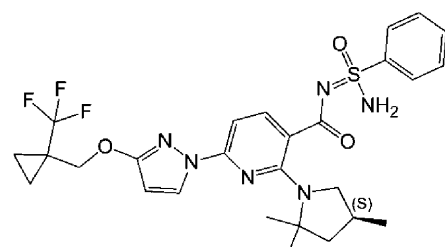
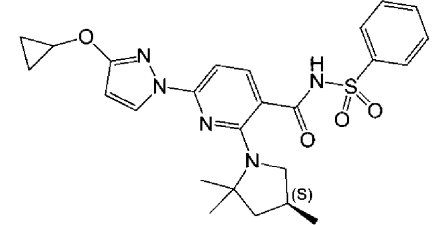
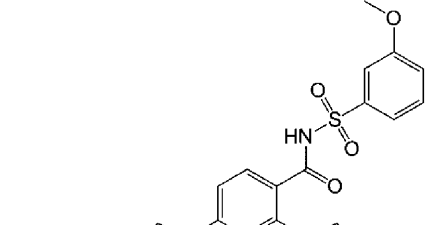
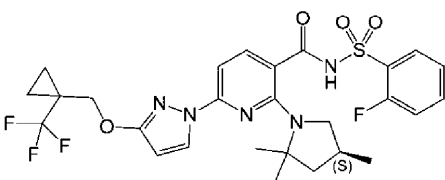
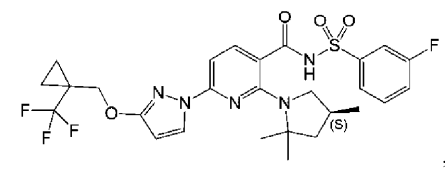
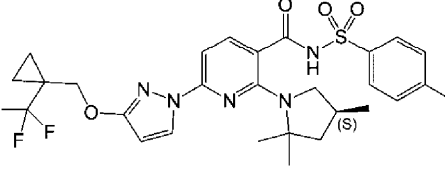
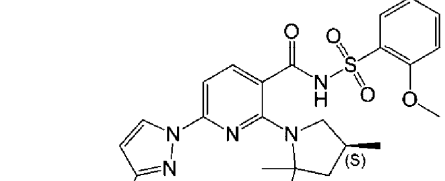
,

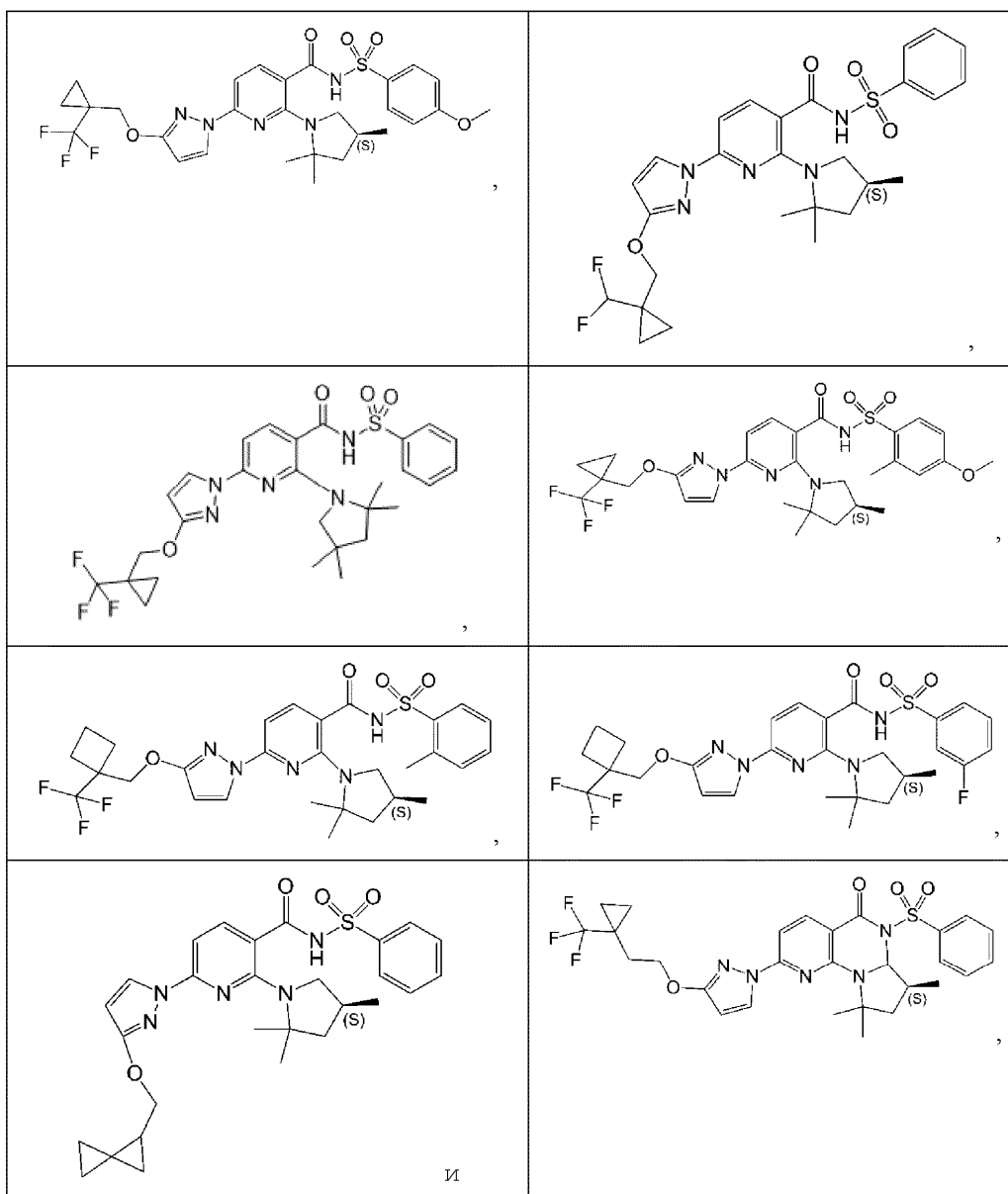






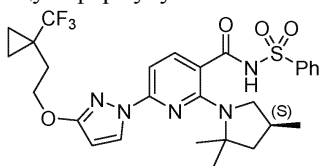


	
 диастереомер 1	 диастереомер 2
	
	
	



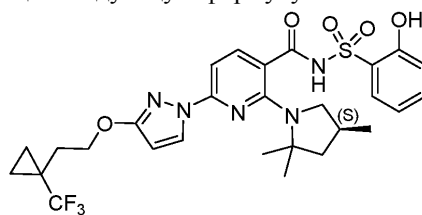
их фармацевтически приемлемых солей и их дейтерированных производных.

25. Соединение, имеющее следующую формулу:



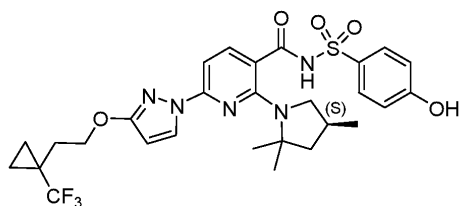
его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное.

26. Соединение по п.1, имеющее следующую формулу:



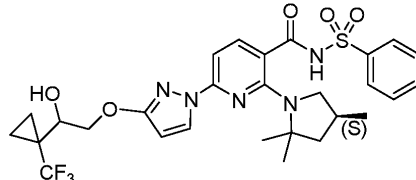
его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное.

27. Соединение по п.1, имеющее следующую формулу:



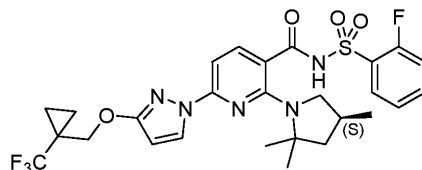
его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное.

28. Соединение по п.1, имеющее следующую формулу:



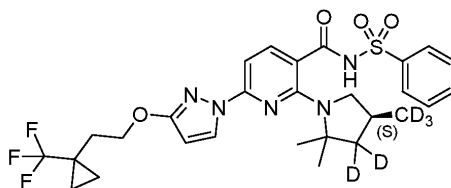
его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное.

29. Соединение по п.1, имеющее следующую формулу:



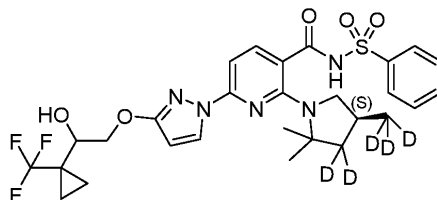
его фармацевтически приемлемая соль или их дейтерированное производное.

30. Соединение по п.1, имеющее следующую формулу:



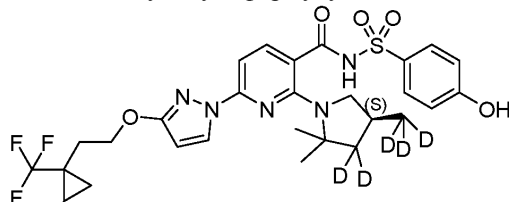
или его фармацевтически приемлемая соль.

31. Соединение, имеющее следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

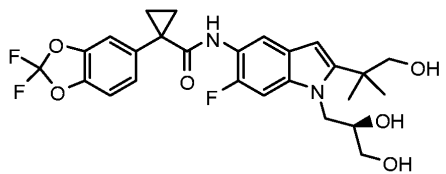
32. Соединение по п.1, имеющее следующую формулу:



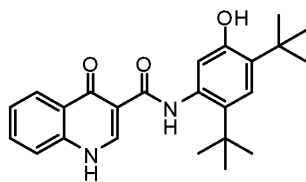
или его фармацевтически приемлемая соль.

33. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений по любому из пп.1-32, его фармацевтически приемлемую соль или его дейтерированное производное, и фармацевтически приемлемый носитель, и одно или более из:

(a) соединения II



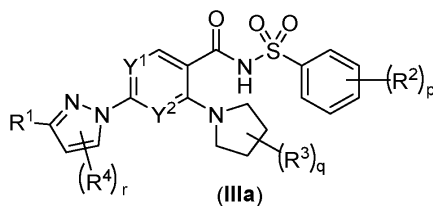
его фармацевтически приемлемой соли или их дейтерированного производного; и
(b) соединения III



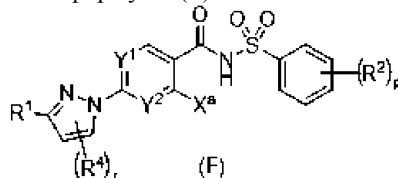
его фармацевтически приемлемой соли или их дейтерированного производного.

34. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по п.33.

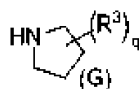
35. Способ получения соединения формулы (IIIa)



его фармацевтически приемлемой соли или их дейтерированного производного, включающий введение во взаимодействие соединения формулы (F)



его соли или их дейтерированного производного с соединением формулы (G)



его солью или их дейтерированным производным, где

X^a выбран из F или Cl; и

Y¹, Y², R¹, R², R³, R⁴, p, q и r такие, как определено в п.1.

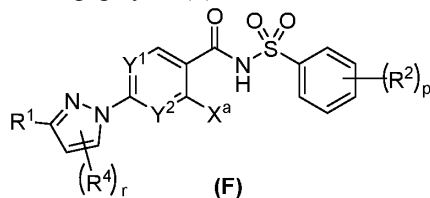
36. Способ по п.35, где каждый Y² независимо представляет собой N; каждый Y¹ независимо представляет собой CH.

37. Способ по п.35 или 36, где указанное взаимодействие соединения формулы (F) или его соли с соединением формулы (G) или его солью осуществляют в присутствии основания, выбранного из карбонатов металлов.

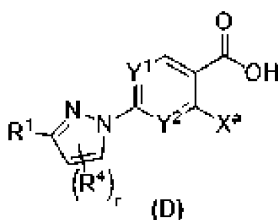
38. Способ по любому из пп.35-37, где используют соль соединения формулы (G).

39. Способ по п.38, где указанная соль соединения формулы (G) представляет собой соль HCl соединения формулы (G).

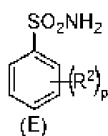
40. Способ получения соединения формулы (F)



или его соли или их дейтерированного производного, включающий приведение во взаимодействие соединения формулы (D)



его соли или их дейтерированного производного с соединением формулы (E)



или его солью, или их дейтерированным производным, где

X^a выбран из F или Cl ; и

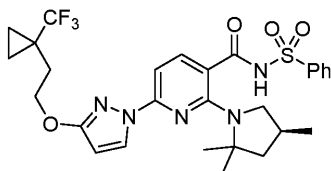
Y^1, Y^2, R^1, R^2, R^4 , p и q такие, как определено в п.1.

41. Способ по п.40, где каждый Y^2 независимо представляет собой N ; каждый Y^1 независимо представляет собой CH .

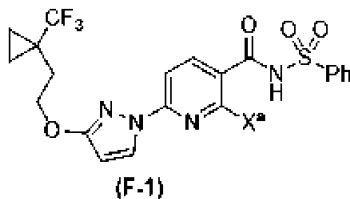
42. Способ по п.40 или 41, где указанное взаимодействие соединения формулы (D) или его соли с соединением формулы (E) или его солью осуществляют в присутствии основания, выбранного из ненуклеофильных оснований.

43. Способ по п.40 или 41, где указанное взаимодействие соединения формулы (D) или его соли с соединением формулы (E), или его солью, или их дейтерированным производным, включает приведение во взаимодействие соединения формулы (D) с амидным связывающим реагентом, представляющим собой карбонилдиимидазол (CDI) и затем с соединением формулы (E), или его солью, или их дейтерированным производным, в присутствии основания, выбранного из ненуклеофильных оснований.

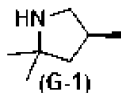
44. Способ получения соединения следующей формулы:



его фармацевтически приемлемой соли или их дейтерированного производного, включающий приведение во взаимодействие соединения формулы (F-1)



его соли или их дейтерированного производного с соединением формулы (G-1)



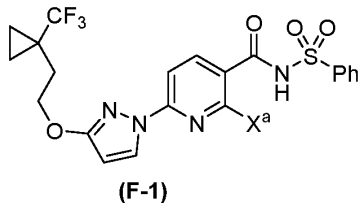
или его солью, или их дейтерированным производным, где X^a выбирают из F и Cl.

45. Способ по п.44, где указанное взаимодействие соединения формулы (F-1) или его соли с соединением формулы (G-1) или его солью осуществляют в присутствии основания, выбранного из карбонатов металлов.

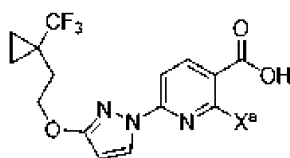
46. Способ по п.44 или 45, где используют соль соединения формулы (G-1).

47. Способ по п.46, где указанная соль соединения формулы (G-1) представляет собой соль HCl соединения формулы (G-1).

48. Способ получения соединения формулы (F-1)

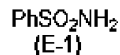


или его соли, или их дейтерированного производного, включающий приведение во взаимодействие соединения формулы (D-1)



(D-1)

или его дейтерированного производного с соединением формулы (E-1)



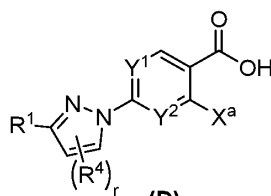
{E-1}

или его дейтерированным производным, где каждый X^a независимо выбран из F или Cl.

49. Способ по п.48, где указанное взаимодействие соединения формулы (D-1) или его соли с соединением формулы (E-1) или его солью осуществляют в присутствии основания, выбранного из ненуклеофильных оснований.

50. Способ по п.48, где указанное взаимодействие соединения формулы (D-1) или его соли с соединением формулы (E-1) или его солью включает приведение во взаимодействие соединения формулы (D-1) с амидным связующим реагентом, представляющим собой карбонилдиимидазол (CDI), и затем с соединением формулы (E-1) в присутствии основания, выбранного из ненуклеофильных оснований.

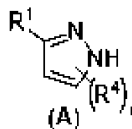
51. Способ получения соединения формулы (D)



(D)

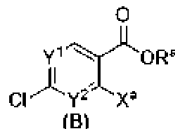
или его соли, или их дейтерированного производного, включающий:

(i) приведение во взаимодействие соединения формулы (A)



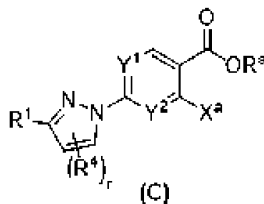
(A)

его соли или их дейтерированного производного с соединением формулы (B)



(B)

его солью или их дейтерированным производным с получением соединения формулы (C)



(C)

его соли или их дейтерированного производного; и

(ii) гидролиз группы $-C(O)OR^a$ в соединении формулы (C), где

каждый R^4 независимо выбран из атомов галогена;

каждый R^a независимо выбран из C_1 - C_4 алкила;

каждый X^a независимо выбран из F или Cl;

Y^1 , Y^2 , R^1 , R^4 и r такие, как определены в п.1

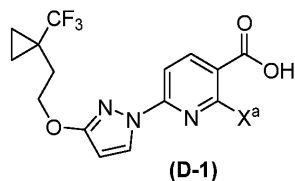
52. Способ по п.51, где каждый Y^2 независимо представляет собой N; и каждый Y^1 независимо представляет собой CH.

53. Способ по п.51 или 52, где гидролиз группы $-C(O)OR^a$ проводят в присутствии основания, выбранного из водных оснований.

54. Способ по любому из пп.51-53, где указанное взаимодействие соединения формулы (A) или его соли с соединением формулы (B) или его солью осуществляют в присутствии основания, выбранного из карбонатов металлов.

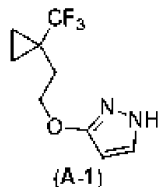
55. Способ по любому из пп.51-54, где R^a представляет собой этил или трет-бутил.

56. Способ получения соединения формулы (D-1)

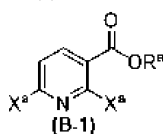


или его соли или их дейтерированного производного, включающий:

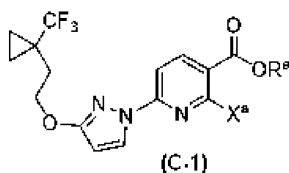
(i) приведение во взаимодействие соединения формулы (A-1):



его соли или их дейтерированного производного с соединением формулы (B-1)



его солью или их дейтерированным производным с получением соединения формулы (C-1)



его соли или его дейтерированного производного; и

(ii) гидролиз группы $-C(O)OR^a$ в соединении формулы (C-1), его соли или их дейтерированного производного,

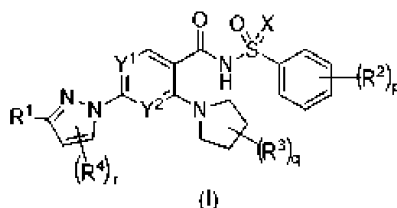
где каждый R^a независимо выбран из C_1 - C_4 алкила; и каждый X^a независимо выбран из F или Cl.

57. Способ по п.56, где гидролиз группы $-C(O)OR^a$ проводят в присутствии основания, выбранного из водных оснований.

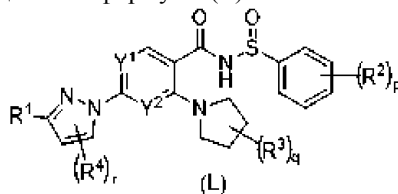
58. Способ по п.56 или 57, где указанное взаимодействие соединения формулы (A-1) или его соли с соединением формулы (B-1) или его солью осуществляют в присутствии основания, выбранного из карбонатов металлов.

59. Способ по любому из пп.56-58, где R^a представляет собой этил или трет-бутил.

60. Способ получения соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, или их дейтерированного производного, включающий приведение во взаимодействие соединения формулы (L)



его соли или их дейтерированного производного с NR^*_3 , где

X представляет собой NH или $N(C_1-C_4 \text{ алкил})$;

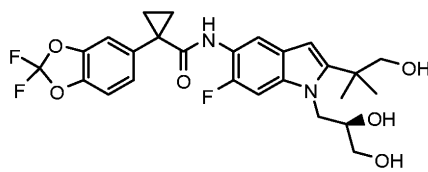
R^* представляет собой H или C_1-C_4 алкил;

X^a выбран из F или Cl;

Y^1 , Y^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , p, q и r такие, как определено в п.1.

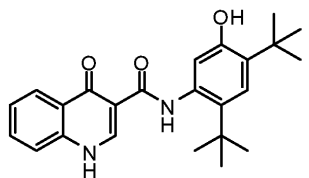
61. Применение по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений по любому из пп.1-32, его фармацевтически приемлемой соли или его дейтерированного производного, и одного или более из:

(a) соединения II



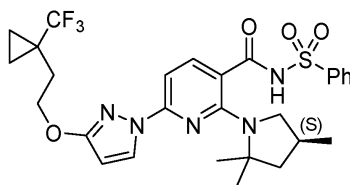
его фармацевтически приемлемой соли или их дейтерированного производного; и

(b) соединения III



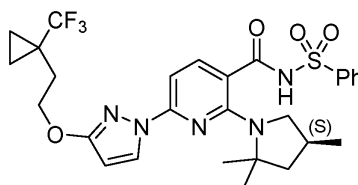
его фармацевтически приемлемой соли или их дейтерированного производного;
для лечения муковисцидоза.

62. Соединение формулы



в форме фармацевтически приемлемой соли.

63. Соединение формулы

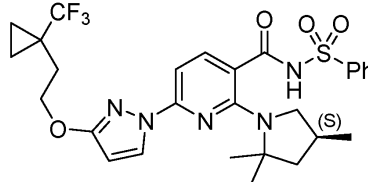


64. Фармацевтическая композиция для лечения муковисцидоза, включающая эффективное количество соединения по п.25 и фармацевтически приемлемый носитель.

65. Фармацевтическая композиция для лечения муковисцидоза, включающая эффективное количество соединения по п.62 и фармацевтически приемлемый носитель.

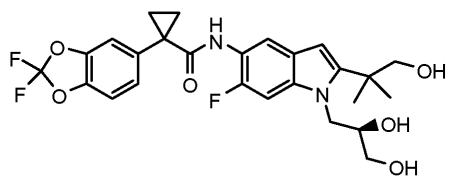
66. Фармацевтическая композиция для лечения муковисцидоза, включающая эффективное количество соединения по п.63 и фармацевтически приемлемый носитель.

67. Фармацевтическая композиция, включающая соединение следующей формулы:



его фармацевтически приемлемую соль или их дейтерированное производное; фармацевтически приемлемый носитель; и одно из:

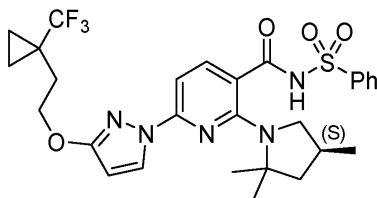
(a) соединение II



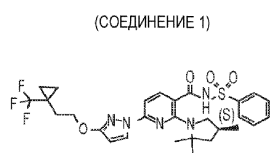
его фармацевтически приемлемую соль или их дейтерированное производное; и

(b) соединение III

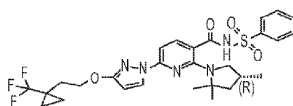
68. Фармацевтическая композиция по п.67, где соединение, имеющее формулу



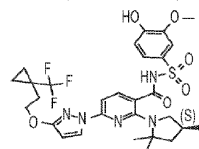
69. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп.25, 62 или 63 или фармацевтической композиции по любому из пп.64-68.



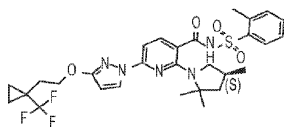
(СОЕДИНЕНИЕ 1)



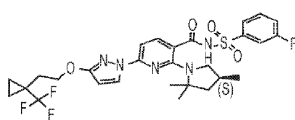
(СОЕДИНЕНИЕ 2)



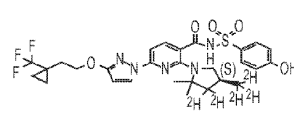
(СОЕДИНЕНИЕ 3)



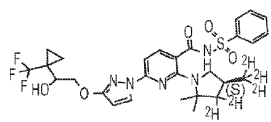
(СОЕДИНЕНИЕ 4)



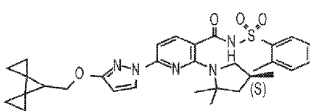
(СОЕДИНЕНИЕ 5)



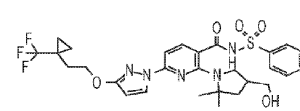
(СОЕДИНЕНИЕ 6)



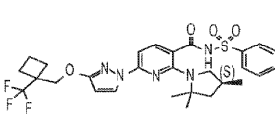
(СОЕДИНЕНИЕ 7)



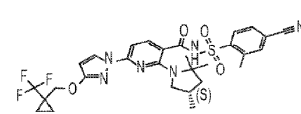
(СОЕДИНЕНИЕ 8)



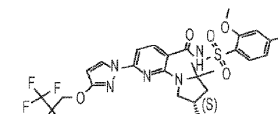
(СОЕДИНЕНИЕ 9)



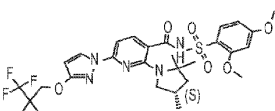
(СОЕДИНЕНИЕ 10)



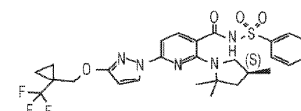
(СОЕДИНЕНИЕ 11)



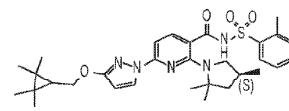
(СОЕДИНЕНИЕ 12)



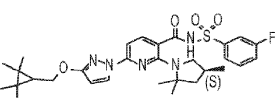
(СОЕДИНЕНИЕ 13)



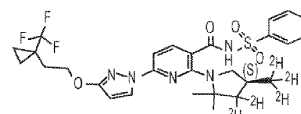
(СОЕДИНЕНИЕ 14)



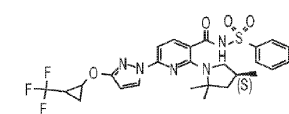
(СОЕДИНЕНИЕ 15)



(СОЕДИНЕНИЕ 16)

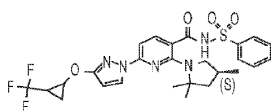


(СОЕДИНЕНИЕ 17)

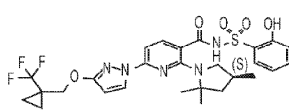


(СОЕДИНЕНИЕ 18: цис)

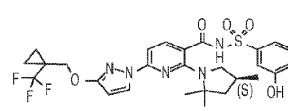
(СОЕДИНЕНИЕ 19: транс)



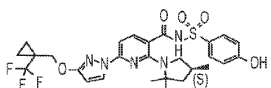
(СОЕДИНЕНИЕ 20)



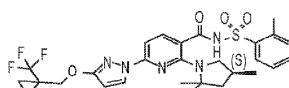
(СОЕДИНЕНИЕ 21)



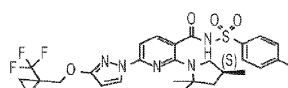
(СОЕДИНЕНИЕ 22)



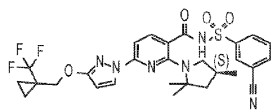
(СОЕДИНЕНИЕ 23)



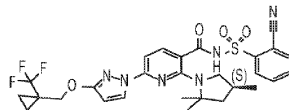
(СОЕДИНЕНИЕ 24)



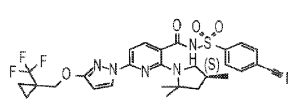
(СОЕДИНЕНИЕ 25)



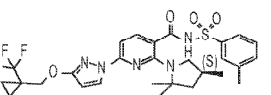
(СОЕДИНЕНИЕ 26)



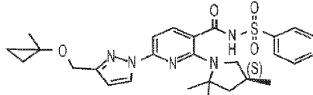
(СОЕДИНЕНИЕ 27)



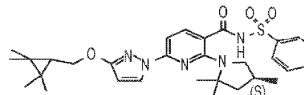
(СОЕДИНЕНИЕ 28)



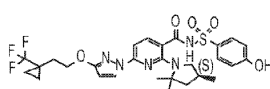
(СОЕДИНЕНИЕ 29)



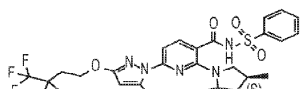
(СОЕДИНЕНИЕ 30)



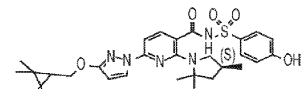
(СОЕДИНЕНИЕ 31)



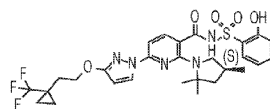
(СОЕДИНЕНИЕ 32)



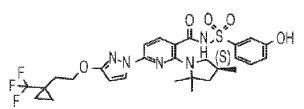
(СОЕДИНЕНИЕ 33)



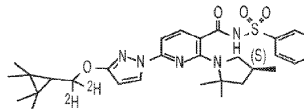
(СОЕДИНЕНИЕ 34)



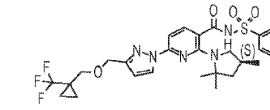
(СОЕДИНЕНИЕ 35)



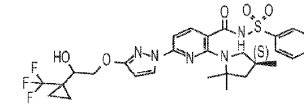
(СОЕДИНЕНИЕ 36)



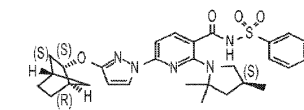
(СОЕДИНЕНИЕ 37)



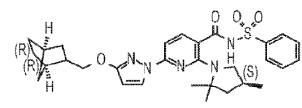
(СОЕДИНЕНИЕ 38)



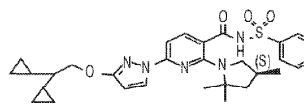
(СОЕДИНЕНИЕ 39)



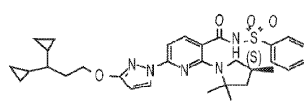
(СОЕДИНЕНИЕ 40)



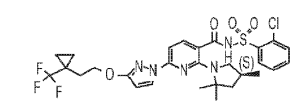
(СОЕДИНЕНИЕ 41)



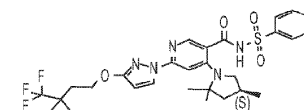
(СОЕДИНЕНИЕ 42)



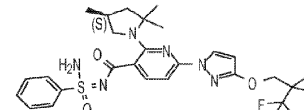
(СОЕДИНЕНИЕ 43)

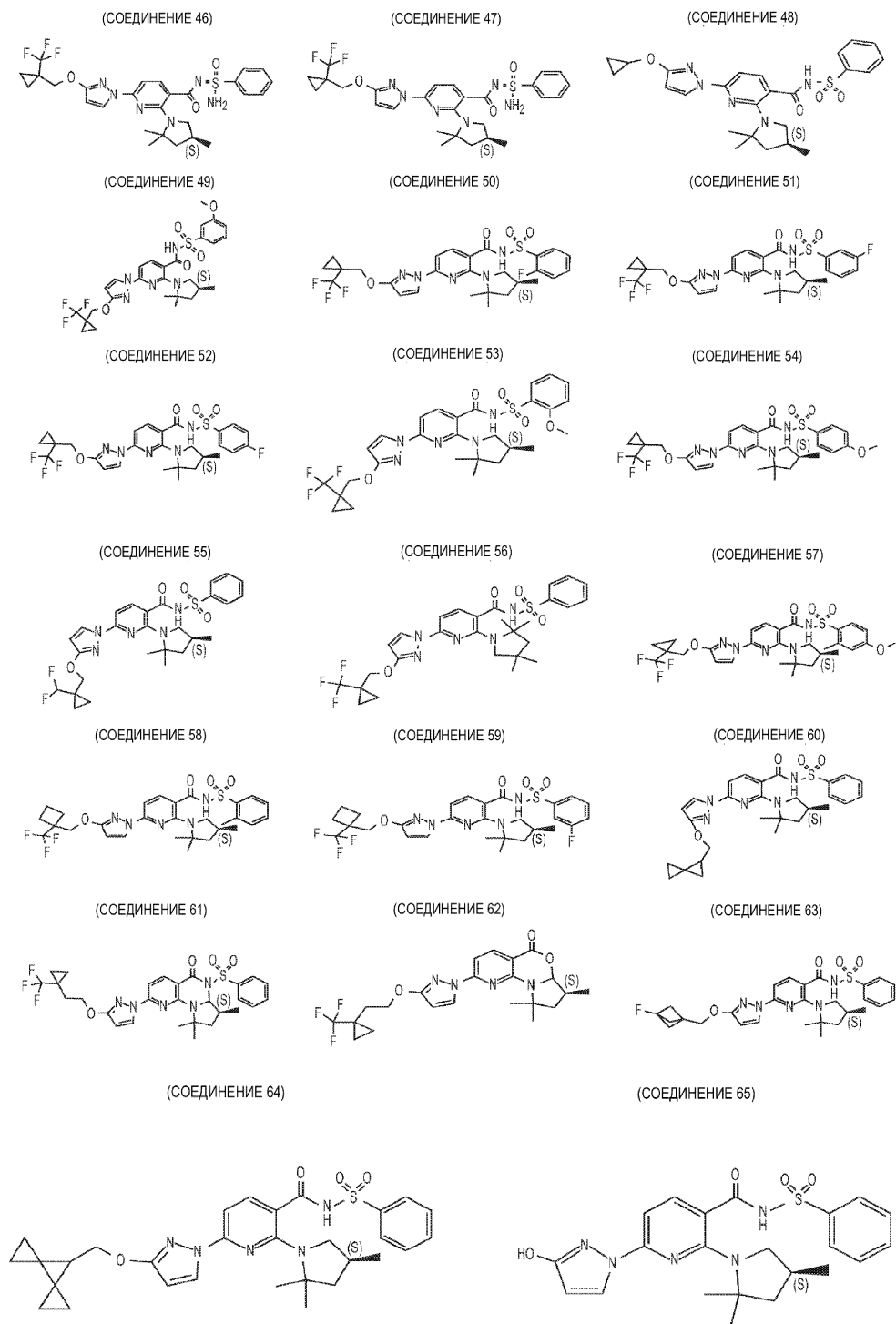


(СОЕДИНЕНИЕ 44)

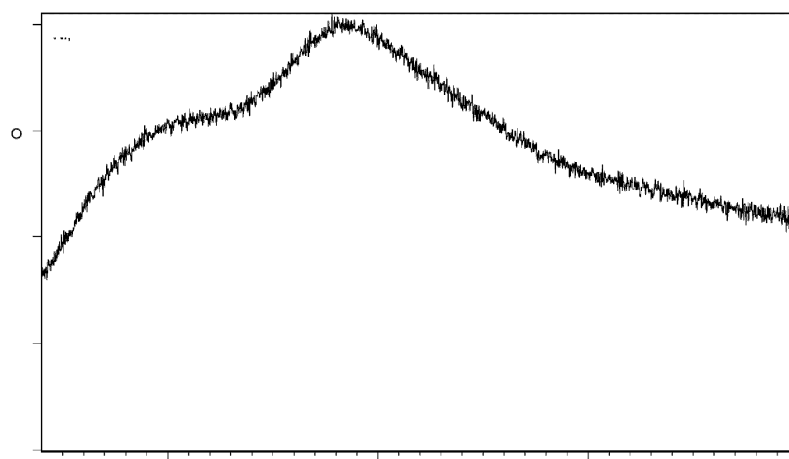


(СОЕДИНЕНИЕ 45)

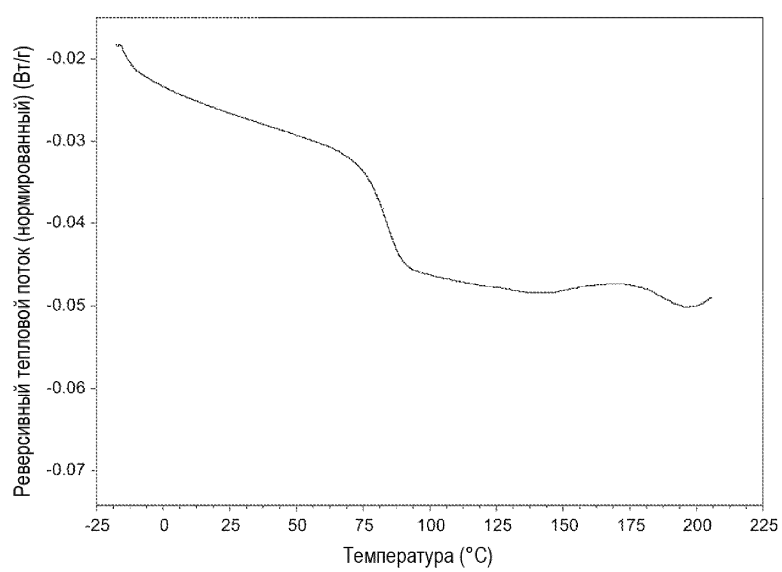




Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

Название мутации кДНК	Название мутации белка	Устаревшее название мутации
c.1A>G	p.? (не известно)	M1V
c.54-5940_273+10250del21kb	p.Ser18ArgfsX16	CFTRdele2,3
c.91C>T	p.Arg31Cys	R31C
c.115C>T	p.Gln39X	Q39X
c.137C>A	p.Ala46Asp	A460
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.Leu20GTrp	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.Phe316LeufsXl 2	1078delT
c.988G>T	p.Gly330X	G330X
c.1000C>T	p.Arg334Trp	R334W
c.1007T>A	p.Ile336Lys	I336K
c.1013C>T	p.Thr338Ele	T338I
c.1021T>C	p.Ser341Pro	S341P
c.1022_1023insTC	p.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;Thr 360Lys]	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	1341+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_1330insAGAT	p.Ile444ArgfsX3	1461ins4
c.1340delA	p.Lys447ArgfsX2	1471delA
c.1364C>A	p.Ala455Glu	A455E
c.1393-1G>A	нет названия белка	1525-1G->A
c.1397C>A c.1397C>G	или p.Ser466X	S466X
c.1400T>C	p.Leu467Pro	L467P
c.1408A>G	p.Met470Val	M470V
c.1418delG	p.Gly473GlufsX54	1548delG
c.1466C>A	p.Ser489X	S489X
c.1475C>T	p.Ser492Phe	S492F
c.1477C>T	p.Gln493X	Q493X
c.1519_1521delATC	' p.Ile507del	I507del
c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	F508del
c.1545_1546delTA	p.Tyr515X	1677delTA
c.1558G>T	p.Val520Phe	V520F
c.1573C>T	p.Gln525X	Q525X
c.1585-8G>A	нет названия белка	1717-8G->A
c.1585-1G>A	нет названия белка	1717-1G->A
c.1624G>T	p.Gly542X	G542X
c.1645A>C c.1G47T>G	или p.Ser549Arg	S549R
c.1646G>A	p.Ser549Asn	S549N
c.1650delA	p.Gly551ValfsX8	1782delA
c.1651G>A	p.Gly551Ser	G551S
c.1652G>A	p.Gly551Asp	G551D
c.1654C>T	p.Gln552X	Q552X
c.1657C>T	p.Arg553X	R553X
c.1673T>C	p.Leu558Ser	L558S
c.1675G>A	p.Ala559Thr	A559T

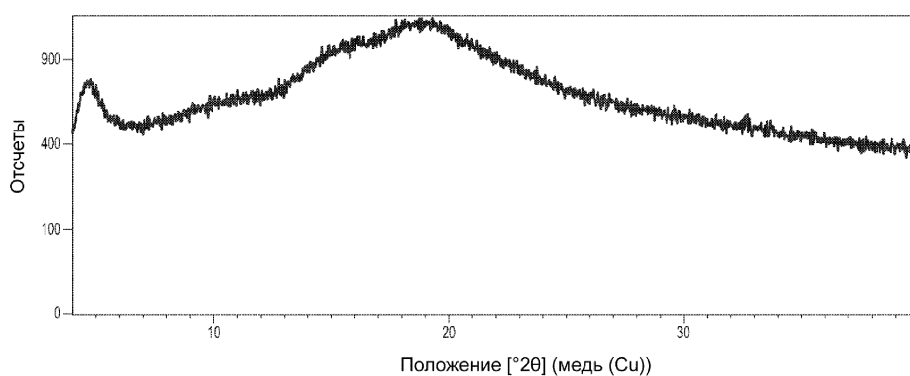
c.1679G>A	p.Arg560Lys	R560K
c.1679G>C	p.Arg560Thr	R560T
c.1679+1G>C	нет названия белка	1811+1G->C
c.1679+1.6kbA>G	нет названия белка	1811+1.6kbA->G
c.1680-1G>A	No protein name	1812-1G->A
c.1682C>A	p.Ala561Glu	A561E
c.1692delA	p.Asp565MetfsX7	1824delA
c.1705T>G	p.Tyr569Asp	Y569D
c.1727G>C	p.Gly576Ala	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 устаревшего 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 или c.3276C>G	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 или c.3612G>A	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	нет названия белка	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. 4



Фиг. 5



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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