

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041942

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.16

(21) Номер заявки
202092051

(22) Дата подачи заявки
2019.03.11

(51) Int. Cl. A61K 31/495 (2006.01)
C07D 295/04 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(54) СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ ROR-ГАММА

(31) 62/641,949

(32) 2018.03.12

(33) US

(43) 2021.03.04

(86) PCT/US2019/021671

(87) WO 2019/177997 2019.09.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭСКАЛЬЕР БАЙОСАЙЕНСЕС Б.В.
(US)

(72) Изобретатель:
Мохан Раджу, Насс Джон, Харрис
Джейсон, Юань Шэньдун (US)

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

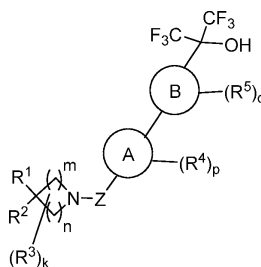
(56) PUBCHEM-CID: 3233343 Create Date: 16
August 2005 (16.08.2005), pages 1-7; pg 2, structure;
pg 6

US-A1-20140187554

US-A1-20160318870

US-A1-20140031330

(57) В изобретении описаны модуляторы орфанного ядерного рецептора, связанного с рецептором ретиноевой кислоты (ROR) формулы (I) и их применение в лечении заболеваний, нарушений или состояний. Также в настоящем изобретении описана фармацевтическая композиция, содержащая такие соединения.



Формула (I)

B1

041942

041942

B1

Перекрестная ссылка

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/641949, поданной 12 марта 2018 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

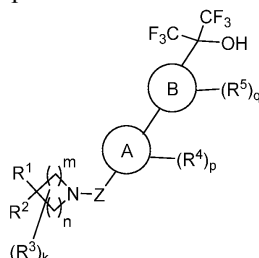
Уровень техники

Связанные с ретиноевой кислотой орфанные ядерные рецепторы (ROR) состоят из трех членов: ROR α , ROR β и ROR γ . Экспрессия ROR β в основном ограничена мозгом и сетчаткой, в то время как экспрессия ROR α и ROR γ широко распространена. ROR γ также имеет более короткую изоформу, чем ROR γ t, который в основном экспрессируется в иммунной системе.

ROR γ t необходим для развития вторичных лимфоидных тканей, в частности, лимфатических узлов и пейеровых бляшек. Недавние исследования выявили критическую роль ROR γ t в спецификации линии некоммутированных CD4⁺ Т-хелперных клеток в Th17-клетки, а также в развитии Tc17 (цитотоксических) Т-клеток. Ответ Th17 вовлечен во множество аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, воспалительное заболевание кишечника, артрит и рассеянный склероз. Ингибирование ответа Th17 и Tc17 также было показано на нескольких экспериментальных моделях опухолей с помощью механизма уклонения раковых клеток от противоопухолевого иммунитета. Эти данные указывают на то, что как агонисты ROR γ , так и обратные агонисты являются потенциальными терапевтическими средствами для различных заболеваний.

Сущность изобретения

В одном аспекте в настоящем документе представлены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер



Формула (I);

где $\textcircled{A}$ представляет собой фенил или 5-членное или 6-членное гетероарильное кольцо;

$\textcircled{B}$ представляет собой фенил или 5-членное или 6-членное гетероарильное кольцо;

Z представляет собой $-(C(R^6)(R^7))_t-$;

R¹ и R², совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным от 1 до 4 R^{3a} группами; и

каждый R³ независимо выбран из галогена и C₁-C₆алкила;

каждый R^{3a} независимо выбран из C₁-C₆алкила, C₁-C₆галоалкила, C₂-C₉гетероарила, (C₂-C₉гетероарил)-C₁-C₆алкилен-, оксо-, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{11}$, и $-C(O)N(R^{11})_2$, где C₂-C₉гетероарил и (C₂-C₉гетероарил)-C₁-C₆алкилен- необязательно замещены от 1 до 3 группами, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галоалкила и гидроксила;

каждый R⁴ и каждый R⁵ независимо выбраны из галогена, циано-, -OH, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₁-C₆галоалкила, C₁-C₆алкокси, C₃-C₈циклоалкила, $-N(R^9)_2$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)R^8$, $-N(R^9)SO_2R^8$, $-SO_2R^8$ и $-SO_2N(R^8)_2$;

каждый R⁶ и каждый R⁷ независимо представляют собой водород, галоген или C₁-C₆алкил;

каждый R⁸ независимо представляет собой C₁-C₆алкил или C₁-C₆галоалкил;

каждый R⁹ независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галоалкил;

каждый R¹⁰ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галоалкил, C₁-C₆алкил-О-C₁-C₆алкил-, C₃-C₈циклоалкил, C₂-C₉гетероцикл, фенил, (фенил)-C₁-C₆алкилен-, C₂-C₉гетероарил, или (C₂-C₉гетероарил)-C₁-C₆алкилен-, где указанные C₃-C₈циклоалкил, C₂-C₉гетероцикл, фенил, (фенил)-C₁-C₆алкилен-, C₂-C₉гетероарил или (C₂-C₉гетероарил)-C₁-C₆алкилен- являются необязательно замещенными от 1 до 3 группами, выбранными из галогена, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галоалкила и гидроксила;

каждый R¹¹ независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галоалкил;

m имеет значения 1, 2 или 3;

n имеет значения 1, 2 или 3;

k имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

p имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

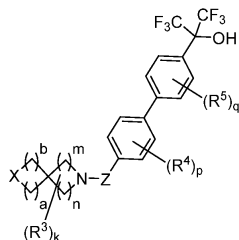
q имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4 и

t имеет значения 0, 1, 2 или 3;

где гетероарил или гетероциклил содержит от одного до пяти гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S или N, при этом остальные кольцевые атомы являются атомами углерода. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где $\textcircled{B}$ представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где $\textcircled{A}$ представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным от 1 до 2 R^{3a} группами. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, имеющее формулу (II)



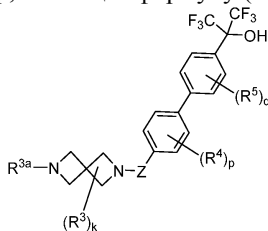
Формула (II);

где X представляет собой -O-, -NH-, -N(R^{3a})-, -S-, -S(O)-, или -S(O)₂-;

a имеет значение 1 или 2 и

b имеет значение 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, имеющее формулу (IIa)



Формула (IIa).

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^{3a} представляет собой -S(O)₂ R^{10} , -C(O) R^{10} или -C(O)OR¹¹. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^{3a} представляет собой -S(O)₂ R^{10} . В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^{10} представляет собой C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где каждый R^6 и каждый R^7 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где t имеет значения 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где p имеет значения 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где каждый R^4 независимо представляет собой галоген, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₁-C₆галоалкил, C₁-C₆алкокси или C₃-C₈циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где q имеет значения 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галоалкил или C₁-C₆алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где k равен 0. В еще одном аспекте в настоящем документе представлено соединение, выбранное из следующих:

2-(2'-этил-4'-((4-(метилсульфонил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-
1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-этил-4'-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-
гексафторпропан-2-ол;

N-((1-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-
ил)метил)азетидин-3-ил)метил)-N-метилметансульфонамид;

N-((1-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-
ил)метил)азетидин-3-ил)метил)метансульфонамид;

2-(3',6'-дифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-
ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(3',5'-дифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-
ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

6-((4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-2'-метил-[1,1'-бифенил]-
4-ил)метил)-2-тиа-6-азаспиро[3.4]октан 2,2-диоксид;

6-((4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-2'-метил-[1,1'-бифенил]-
4-ил)метил)-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан 2,2-диоксид;

2-(2'-(втор-бутил)-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-
бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2',3'-дифтор-6'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-
ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(2'-фтор-6'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-
дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;

6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-
ил)метил)-2-тиа-6-азаспиро[3.4]октан 2,2-диоксид;

6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-
тиа-6-азаспиро[3.4]октан 2,2-диоксид;

6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-
ил)метил)-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан 2,2-диоксид;

2-(2'-этил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-
4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-этил-4'-((2-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-6-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-
4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-этил-4'-((6-(изобутилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-
бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-этил-4'-((6-(пропилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-этил-4'-((6-(этилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-7-тиа-2-азаспиро[3.5]нонан 7,7-диоксид;

2-(2'-(трет-бутил)-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-6-тиа-2-азаспиро[3.4]октан 6,6-диоксид;

2-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-6-тиа-2-азаспиро[3.4]октан 6-оксид;

6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан 2,2-диоксид;

6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан 2-оксид;

2-(4'-((2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)-2'-этил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-этил-4'-((2-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-этил-4'-((7-(метилсульфонил)-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-этил-4'-((7-(метилсульфонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-этил-4'-((2-(метилсульфонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-этил-2-фтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-этил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-этил-6'-фтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-этил-5'-фтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-этил-3'-фтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

трет-бутил 2-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат;

2-(2'-этил-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

метил 6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат;

2-(4'-((6-(циклопропилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-2'-этил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-циклопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;

трет-бутил 6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат;

1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-2'-(проп-1-ен-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;

2-(2'-бром-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;

2-(2'-хлор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

1-(6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)этан-1-он;

2-(2'-этил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

1-(6-((4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)этан-1-он;

1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(2'-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;

1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(2'-метил-4'-((6-(пиридин-4-илметил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;

2-(4-(3-этил-5-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

7-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-1-он;

7-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-3-он;

4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-N,N-диметил-4-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

2-(2'-этил-2-метокси-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(2'-метокси-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;

7-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-тиа-7-азаспиро[4.4]нонан 2,2-диоксид;

2-(5-(2-этил-4-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)фенил)пиридин-2-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(4-(4-этил-6-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-3-ил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-4-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ол;

2-(2'-циклопропил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-циклопропил-2,3',6'-трифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2-хлор-2'-циклопропил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(2,3',6'-трифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;

2-(2'-циклопропил-2-этил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-циклопропил-3',6'-дифтор-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2-хлор-5'-фтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(5'-фтор-2'-изопропил-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-
 диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;
 2-(2,5'-дифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-
 ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2-хлор-3',6'-дифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-
 ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2-этил-3',6'-дифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-
 ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(3',6'-дифтор-2'-изопропил-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-
 2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-
 [1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2,2'-диэтил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-
 ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2-хлор-2'-этил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-
 ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2-хлор-2'-этил-5'-фтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-
 [1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-2,5'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-
 [1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(5'-фтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-
 диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;
 2-(2,2'-диэтил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-
 бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-2,3',6'-трифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-
 [1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2-этил-2'-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-
 бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2-хлор-2'-этил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-
 бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(3',6'-дифтор-2'-изопропил-4'-((2-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-
 ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(4-(2-этил-6-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-3-
 ил)-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-3',6'-дифтор-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-
 ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2'-этил-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-
 диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил;
 2-(4-(4-этил-6-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-3-
 ил)-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(6-(2-этил-4-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-
 ил)метил)фенил)пиридин-3-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(4-(3-этил-5-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-2-
 ил)-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(3-метил-4-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-
 ил)пиридин-2-ил)фенил)пропан-2-ол; и
 2-(2,2'-диметил-3'-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-
 ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте представлена фармацевтическая композиция для лечения псориаза, псориазического артрита, увеита, язвенного колита, астмы, аллергического ринита, хронической обструктивной болезни легких (COPD), атопического дерматита, витилиго, везикуло-буллезного дерматоза, ревматоидного

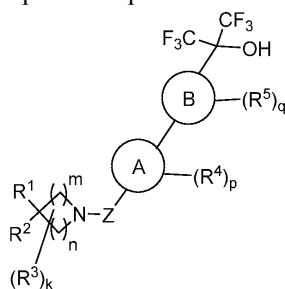
артрита, анкилозирующего спондилита, реактивного артрита, артрита, связанного с воспалительным заболеванием кишечника, ювенильного ревматоидного артрита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, волчанки, волчаночного нефрита, рассеянного склероза, аксиальных спондилоартритов, гнойного гидраденита, синдрома Шегрена, регионарного энтерита, синдрома Толоса-Ханта, недифференцированного заболевания соединительной ткани, ожирения, инсулинорезистентности, вызванной ожирением, атеросклероза или сахарного диабета II типа, содержащая соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В другом аспекте представлено применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, в лечении нарушения или состояния выбранного из псориаза, псориазического артрита, увеита, язвенного колита, астмы, аллергического ринита, хронической обструктивной болезни легких (COPD), атопического дерматита, витилиго, везикуло-буллезного дерматоза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, реактивного артрита, артрита, связанного с воспалительным заболеванием кишечника, ювенильного ревматоидного артрита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, волчанки, волчаночного нефрита, рассеянного склероза, аксиальных спондилоартритов, гнойного гидраденита, синдрома Шегрена, регионарного энтерита, синдрома Толоса-Ханта, недифференцированного заболевания соединительной ткани, ожирения, инсулинорезистентности, вызванной ожирением, атеросклероза и сахарного диабета II типа.

Включение сведений путем ссылки

Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в данном описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки.

Подробное описание изобретения

В одном аспекте в настоящем документе представлены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер



Формула (I);

где $\textcircled{A}$ представляет собой фенил или 5-членное или 6-членное гетероарильное кольцо;

$\textcircled{B}$ представляет собой фенил или 5-членное или 6-членное гетероарильное кольцо;

Z представляет собой $-(C(R^6)(R^7))_t-$;

R^1 и R^2 выбраны из (i) и (ii):

(i) R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным от 1 до 4 R^{3a} группами; и

(ii) R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой $-S(O)_2R^{10}$, $-C_1-C_6$ алкил- $-S(O)_2R^{10}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$ или $-C_1-C_6$ алкил- $-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$;

каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_1-C_6 алкила;

каждый R^{3a} независимо выбран из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галоалкила, C_2-C_9 гетероарила, $(C_2-C_9$ гетероарил)- C_1-C_6 алкилен-, оксо-, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{11}$, и $-C(O)N(R^{11})_2$, где C_2-C_9 гетероарил и $(C_2-C_9$ гетероарил)- C_1-C_6 алкилен- необязательно замещены от 1 до 3 группами, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галоалкила и гидроксила;

каждый R^4 и каждый R^5 независимо выбраны из галогена, циано, $-OH$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкенила, C_1-C_6 галоалкила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила, $-N(R^9)_2$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)R^8$, $-N(R^9)SO_2R^8$, $-SO_2R^8$ и $-SO_2N(R^8)_2$;

каждый R^6 и каждый R^7 независимо представляют собой водород, галоген или C_1-C_6 алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галоалкил;

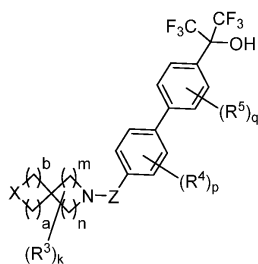
каждый R^9 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галоалкил;

каждый R^{10} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галоалкил, C_1-C_6 алкил- $O-C_1-C_6$ алкил-, C_3-C_8 циклоалкил, C_2-C_9 гетероцикл, фенил, (фенил)- C_1-C_6 алкилен-, C_2-C_9 гетероарил, или $(C_2-C_9$ гетероарил)- C_1-C_6 алкилен-, где указанные C_3-C_8 циклоалкил, C_2-C_9 гетероцикл, фенил, (фенил)- C_1-C_6 алкилен-, C_2-C_9 гетероарил или $(C_2-C_9$ гетероарил)- C_1-C_6 алкилен- являются необязательно замещенными от 1 до 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галоалкила и гидроксила;

каждый R^{11} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галоалкил;
 m имеет значения 1, 2 или 3;
 n имеет значения 1, 2 или 3;
 k имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;
 p имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;
 q имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4 и
 t имеет значения 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где $\textcircled{B}$ представляет собой фенил или 6-членное гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где $\textcircled{B}$ представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где $\textcircled{B}$ представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где $\textcircled{B}$ представляет собой пиридил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где $\textcircled{A}$ представляет собой фенил или 6-членное гетероарильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где $\textcircled{A}$ представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где $\textcircled{A}$ представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где $\textcircled{A}$ представляет собой пиридил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным от 1 до 4 R^{3a} группами. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным от 1 до 2 R^{3a} группами. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, имеющее формулу (II)

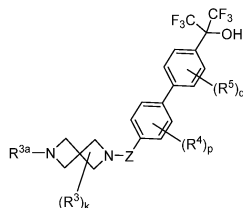


Формула (II);

где X представляет собой -O-, -NH-, -N(R^{3a})-, -S-, -S(O)-, или -S(O)₂-;
 a имеет значение 1 или 2 и
 b имеет значение 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где a равен 1, b равен 1, m равен 2, и n равен 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где a равен 1, b равен 2, m равен 1, и n равен 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где a равен 1, b равен 1, m равен 1, и n равен 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где a равен 2, b равен 2, m равен 1, и n равен 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или

стереоизомер, где а равен 2, b равен 1, m равен 1, и n равен 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где а равен 1, b равен 1, m равен 1, и n равен 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, имеющее формулу (IIa)



Формула (IIa).

[illegible]

C₆галоалкил или C₁-C₆алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где каждый R⁵ независимо представляет собой галоген или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 0. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 0.

В другом аспекте представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте представлен способ лечения заболевания, расстройства или состояния у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, где данное заболевание, нарушение или состояние выбрано из псориаза, псориатического артрита, увеита, язвенного колита, астмы, аллергического ринита, хронической обструктивной болезни легких (COPD), атопического дерматита, витилиго, везикуло-буллезного дерматоза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, реактивного артрита, артрита, связанного с воспалительным заболеванием кишечника, ювенильного ревматоидного артрита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, волчанки, волчаночного нефрита, рассеянного склероза, аксиальных спондилоартритов, гнойного гидраденита, синдрома Шегрена, регионарного энтерита, синдрома Толоса-Ханта, недифференцированного заболевания соединительной ткани, ожирения, инсулинорезистентности, вызванной ожирением, атеросклероза и сахарного диабета II типа.

Определения

В контексте этого раскрытия должен применяться ряд терминов.

Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается, к которому относится заявленный предмет изобретения. В случае наличия множества определений терминов в данном документе, преобладают определения из этого раздела. Все патенты, патентные заявки, публикации и опубликованные нуклеотидные и аминокислотные последовательности (например, последовательности, доступные в GenBank или других базах данных), упомянутые здесь, включены посредством ссылки. Если делается ссылка на URL-адрес или другой такой идентификатор или адрес, подразумевается, что такие идентификаторы могут изменяться, и конкретная информация в Интернете может появляться и исчезать, но равноценную информацию можно найти, выполнив поиск в Интернете. Ссылка на нее свидетельствует о наличии и публичном распространении такой информации.

Следует понимать, что предшествующее общее описание и последующее подробное описание являются только примерными и пояснительными и не ограничивают какой-либо заявленный предмет изобретения. В этой заявке применение единственного числа включает множественное число, если специально не указано иное. В этой заявке применение "или" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, применение термина "включая", а также других форм, таких как "включать", "включает" и "включенный", не является ограничивающим.

Заголовки разделов, применяемые в данном документе, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие описанный предмет изобретения.

Определение стандартных химических терминов могут быть найдены в справочных изданиях, включая, помимо прочего, Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000) и B (2001), Plenum Press, New York. Если не указано иное, применяются общепринятые методы масс-спектрологии, ЯМР, ВЭЖХ, химии белков, биохимии, методы рекомбинантной ДНК и фармакологии.

Если не предоставлены конкретные определения, применяемая номенклатура и лабораторные исследования и методики аналитической химии, синтетической органической химии и медицинской и фармацевтической химии, описанные здесь, являются признанными в данной области. Стандартные методики могут применяться для химического синтеза, химического анализа, фармацевтического приготовления, разработки рецептуры и доставки, и лечения пациентов. Стандартные методики могут применяться для рекомбинантной ДНК, синтеза олигонуклеотидов, тканевой культуры и трансформации (например, электропорации, липофекции). Реакции и методики очистки могут быть выполнены, например, с применением наборов согласно спецификациям производителя, или как обычно выполняются в данной области техники, или как описано в данном документе. Вышеупомянутые методики и способы обычно

могут выполняться общепринятыми способами и как описано в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании.

Следует понимать, что описанные в настоящем документе способы и композиции не ограничиваются конкретной методологией, протоколами, клеточными линиями, конструкциями и реагентами, описанными здесь, и как таковые могут варьироваться. Также следует понимать, что используемая здесь терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема способов, соединений, композиций, описанных в данном документе.

В контексте данного документа термин C_1-C_x включает C_1-C_2 , $C_1-C_3...C_1-C_x$. C_1-C_x относится к числу атомов углерода, составляющих фрагмент, который он обозначает (исключая необязательные заместители).

"Алкильная" группа относится к алифатической углеводородной группе. Алкильные группы могут включать или не включать единицы ненасыщенности. Алкильный фрагмент может быть "насыщенной алкильной" группой, что означает, что он не содержит каких-либо единиц ненасыщенности (то есть, углерод-углеродную двойную связь или углерод-углеродную тройную связь). Алкильная группа также может быть "ненасыщенной алкильной" фрагментом, что означает, что она содержит по меньшей мере одну единицу ненасыщенности. Алкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, может быть с разветвленной, линейной цепью или циклическим.

"Алкильная" группа может содержать от 1 до 6 атомов углерода (где бы она ни появлялась здесь, числовой диапазон, такой как "от 1 до 6", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, "от 1 до 6 атомов углерода" означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2-х атомов углерода, 3-х атомов углерода и т. д., вплоть до и включая 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает наличие термина "алкил", где не указан числовой диапазон). Алкильная группа описанных в настоящем документе соединений может быть обозначена как " C_1-C_6 алкил" или аналогичными обозначениями. Только в качестве примера, " C_1-C_6 алкил" обозначает, что в алкильной цепи содержится от одного до шести атомов углерода, то есть, алкильная цепь выбрана из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, изопентила, неопентила, гексила, пропен-3-ила (аллила), циклопропилметила, циклобутилметила, циклопентилметила, циклогексилметила. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкильная группа может быть монарадикалом или бирадикалом (то есть, алкиленовой группой).

"Алкилен" и "алкиленовая цепь" в контексте настоящего описания и если не указано иное, относятся к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, состоящей только из углерода и водорода, не содержащей ненасыщенности и имеющей от одного до восьми или от одного до шести атомов углерода, примеры которых включают метилен, этилен, пропилен, н-бутилен и тому подобное. Алкиленовая цепь может быть присоединена к остальной части молекулы посредством замены любых двух атомов водорода в цепи. "Алкокси" относится к группе "-О-алкил", где алкил является таким, как определено в данном описании.

Термин "алкенил" относится к типу алкильной группы, в которой первые два атома алкильной группы образуют двойную связь, которая не является частью ароматической группы. То есть, алкенильная группа начинается с атомов $-C(R)=CR_2$, где R относится к остальным частям алкенильной группы, которые могут быть одинаковыми или различными. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-CH=C(CH_3)_2$ и $-C(CH_3)=CHCH_3$. Алкенильный фрагмент может быть разветвленным, линейным или циклическим (в этом случае он также может быть известен как "циклоалкенильная" группа). Алкенильные группы могут содержать от 2 до 6 атомов углерода. Алкенильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкенильная группа может быть монарадикалом или бирадикалом (то есть, алкениленовой группой).

"Алкенилен" или "алкениленовая цепь" в контексте настоящего описания, и если не указано иное, относится к ненасыщенной двухвалентной группе с прямой или разветвленной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей от двух до восьми атомов углерода, где ненасыщенность присутствует только в виде двойных связей и где двойная связь может существовать между любыми двумя атомами углерода в цепи, примеры которых включают этенилен, проп-1-енилен, бут-2-енилен и тому подобное. Алкениленовая цепь может быть присоединена к остальной части молекулы путем замещения любых двух атомов водорода в цепи.

Термин "алкинил" относится к типу алкильной группы, в которой первые два атома алкильной группы образуют тройную связь. То есть, алкинильная группа начинается с атомов $-C\equiv C-R$, где R относится к остальным частям алкинильной группы. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$ и $-C\equiv CCH_2CH_2CH_3$. Часть "R" алкинильного фрагмента может быть разветвленной, прямой или циклической. Алкинильная группа может содержать от 2 до 6 атомов углерода. Алкинильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкинильная группа может быть монарадикалом или бирадикалом (то есть, алкиниленовой группой).

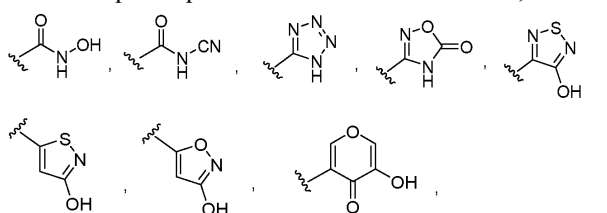
"Алкинилен" или "алкиниленовая цепь" в контексте настоящего описания и если не указано иное, относится к ненасыщенной двухвалентной группе с прямой или разветвленной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей от двух до восьми атомов углерода, где ненасыщенность присутствует только в виде тройных связей, и где тройная связь может существовать между любыми двумя атомами углерода в цепи, примеры которых включают этинилен, проп-1-инилен, бут-2-инилен, пент-1-инилен, пент-3-инилен и тому подобное. Алкиниленовая цепь может быть присоединена к остальной части молекулы посредством замещения любых двух атомов водорода в цепи. "Амино" относится к группе $-NH_2$.

Термин "алкиламин" или "алкиламино" относится к группе $-N(алкил)_xH_y$, где алкил является таким, как определено в данном документе, и x и y выбраны из группы $x=1, y=1$ и $x=2, y=0$. Когда $x=2$, алкильные группы, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут необязательно образовывать циклическую кольцевую систему.

"Диалкиламино" относится к группе $-N(алкил)_2$, где алкил является таким, как определено в данном документе.

"Аралкил" в контексте настоящего описания и если не указано иное, относится к одновалентной алкильной группе, замещенной арилом. В некоторых вариантах осуществления как алкил, так и арил могут быть необязательно замещены одним или более заместителями.

Термин "ароматический" относится к двумерному кольцу, имеющему делокализованную π -электронную систему, содержащую $4n+2$ π электронов, где n представляет собой целое число. Ароматические кольца могут быть образованы из пяти, шести, семи, восьми, девяти или более девяти атомов. Ароматические углеводороды необязательно могут быть замещенными. Термин "ароматический" включает как арильные группы (например, фенил, нафталинил), так и гетероарильные группы (например, пиридинил, хиолинил). "Арил" в контексте настоящего описания и, если не указано иное, относится к группе карбоциклической кольцевой системы, включая моноциклические, бициклические, трициклические, тетрациклические C_6 - C_{18} кольцевые системы, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Арил может быть полностью ароматическим, примерами которого являются фенил, нафтил, антраценил, аценафтилен, азулен, флуоренил, инденил и пиренил. Арил также может содержать ароматическое кольцо в сочетании с неароматическим кольцом, примерами которого являются аценафтен, инден и флуорен. "Карбокси" относится к $-CO_2H$. В некоторых вариантах осуществления карбоксильные фрагменты могут быть заменены на "биоизомер карбоновой кислоты", который относится к функциональной группе или фрагменту, который проявляет такие же физические и/или химические свойства, как и фрагмент карбоновой кислоты. Биоизомер карбоновой кислоты обладает биологическими свойствами, аналогичными свойствам группы карбоновой кислоты. Соединение с фрагментом карбоновой кислоты может содержать фрагмент карбоновой кислоты, замененный на биоизомер карбоновой кислоты, и иметь аналогичные физические и/или биологические свойства по сравнению с соединением, содержащим карбоновую кислоту. Например, в одном варианте осуществления биоизомер карбоновой кислоты будет ионизироваться при физиологическом pH примерно в той же степени, что и группа карбоновой кислоты. Примеры биоизомеров карбоновой кислоты включают, но не ограничиваются ими



и тому подобное.

Термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому радикалу, где каждый из атомов, образующих кольцо (то есть, скелетные атомы), представляет собой атом углерода. Циклоалкилы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. Циклоалкилы могут быть конденсированы с ароматическим кольцом (в этом случае циклоалкил связан через неароматический кольцевой атом углерода). Циклоалкильные группы включают группы, содержащие от 3 до 10 кольцевых атомов.

"Циклоалкилалкил" в контексте настоящего описания и, если не указано иное, относится к одновалентной алкильной группе, замещенной циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления как алкил, так и циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или более заместителями.

"Дейтерий" в контексте настоящего описания и, если не указано иное, относится к тяжелому изотопу водорода, представленному символом D или 2H . В контексте настоящего описания, когда определенное положение в соединении обозначается как содержащее дейтерий, подразумевается, что это соединение представляет собой соединение, обогащенное изотопами, и содержание дейтерия в этом положении в соединении существенно превышает его распространенность в природе 0,0156%.

"Дейтерированный" применительно к химической группе и, если не указано иное, относится к хи-

мической группе, которая изотопно обогащена дейтерием в количестве, существенно превышающем его распространенность в природе.

"Гетероаралкил" в контексте настоящего описания и, если не указано иное, относится к одновалентной алкильной группе, замещенной гетероариллом. В некоторых вариантах осуществления как алкил, так и гетероарил могут быть необязательно замещены одним или более заместителями.

"Гетероарил" в контексте настоящего описания и, если не указано иное, относится к от 5-до 15-членному моноциклическому ароматическому кольцу или полициклической ароматической кольцевой системе, где кольцо или по меньшей мере одно кольцо полициклической системы содержит от одного до пяти гетероатомов, где каждый независимо выбран из O, S или N, при этом остальные кольцевые атомы являются атомами углерода. Каждое кольцо гетероарильной группы может содержать до двух атомов O, до двух атомов S и/или до четырех атомов N, при условии, что общее количество гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или меньше, и каждое кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Примеры таких гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, фуранил, пирролил, тиенил, имидазоллил, пиазоллил, оксазоллил, изоксазоллил, тиазоллил, изотиазоллил, триазоллил, оксадиазоллил, тиадиазоллил, тетразоллил, пиримидинил, пиридинил, пиридазинил, пиазинил, бензимидазоллил, бензоизоксазоллил, бензопиранил, бензотиадиазоллил, бензотиазоллил, пиридопиридил, пирролопиридил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, нафтиридинил, 1,5-нафтиридинил, 1,6-нафтиридинил, тиено[3,2-b]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, 1H-пиазоло[4,3-b]пиридинил, 1H-пирроло[2,3-b]пиридинил, 5H-пирроло[2,3-b]пиазинил, 1H-имидазо[4,5-b]пиазинил, 1H-пиазоло[3,4-b]пиридинил, тиадиазолопиридинил и тиенопиридил. "Гетероцикл" в контексте настоящего описания и, если не указано иное, относится к от 3- до 15-членному моноциклическому неароматическому кольцу или полициклической кольцевой системе, которая содержит по меньшей мере одно неароматическое кольцо, где кольцо или по меньшей мере одно кольцо содержит от одного до пяти гетероатомов, каждый независимо выбранный из O, S или N; и при этом остальные кольцевые атомы являются атомами углерода. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированную или мостиковую кольцевую систему, и в которой атомы азота или серы могут быть необязательно замещены оксогруппой, или дополнительно второй оксогруппой, или иминогруппой, атомы азота могут быть необязательно кватернизованными или замещенными, и некоторые кольца могут быть частично или полностью насыщенными или ароматическими. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл является моноциклическим, который может включать конденсированную или мостиковую кольцевую систему, и в которой атомы азота или серы могут быть необязательно замещены оксогруппой или дополнительно второй оксогруппой или иминогруппой, атомы азота могут быть необязательно кватернизованы или замещены, и некоторые кольца могут быть частично или полностью насыщенными или ароматическими. Гетероцикл может быть присоединен к основной структуре у любого гетероатома или атома углерода, что приводит к образованию стабильного соединения. Гетероцикл, когда он замещен, может быть замещен на атоме углерода или гетероатоме. Типичные гетероциклические радикалы включают, но не ограничиваются ими, гомопиперазинил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, пиранил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, этиленоксид, оксетанил, азетидинил, хинуклидинил, октагидрохинолизинил, декагидрохинолизинил, азабицикло[3.2.1]октанил, азабицикло[2.2.2]октанил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиазино[2,3-b]индолил.

"Гетероциклилалкил" в контексте настоящего описания и, если не указано иное, относится к одновалентной алкильной группе, замещенной гетероциклилом. В некоторых вариантах осуществления как алкил, так и гетероциклил могут быть необязательно замещены одним или более заместителями.

Термин "гал" или, альтернативно, "галоген" обозначает фтор, хлор, бром и йод.

Термин "галоалкил" относится к алкильной группе, которая замещена одним или более галогенами. Галогены могут быть одинаковыми или разными. Неограничивающие примеры галоалкилов включают -CH₂Cl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃ и тому подобное.

Термины "фторалкил" и "фторалкокси" включают алкильную и алкокси группы, соответственно, которые замещены одним или более атомами фтора. Неограничивающие примеры фторалкилов включают -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CF(CH₃)₃ и тому подобное. Неограничивающие примеры фторалкокси групп включают -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CF₃, -OCF₂CF₃, -OCF₂CF₂CF₃, -OCF(CH₃)₂ и тому подобное.

"Имино" в контексте настоящего описания и, если не указано иное, относится к группе =NH или =NR, присоединенной к атому углерода или серы.

Термин "связь" или "одинарная связь" относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, когда атомы, соединенные этой связью, считаются частью более крупной субструктуры.

Термин "фрагмент" относится к конкретному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты часто представляют собой химические структурные элементы, встроенные в молекулу или присоединенные к ней.

В контексте данного документа заместитель "R", встречающийся сам по себе и без обозначения

числа, относится к заместителю, выбранному из алкила, галоалкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) и гетероциклила.

Термин "необязательно замещенный" или "замещенный" означает, что указанная группа может быть замещена одной или более дополнительной группой (группами), отдельно и независимо выбранной из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -ОН, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона, арилсульфона, -CN, алкина, C₁-C₆алкилалкина, галогена, ацила, ацилокси, -CO₂H, -CO₂-алкила, нитро, галоалкила, фторалкила и amino, включая моно- и дизамещенные группы (например, -NH₂, -NHR, -N(R)₂) и их защищенные производные. В качестве примера необязательными заместителями могут быть L^sR^s, где каждый L^s независимо выбран из связи, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -(C₁-C₆алкил)- или -(C₂-C₆алкенил)-; и каждый R^s независимо выбран из H, (C₁-C₆алкил), (C₃-C₈циклоалкил), арила, гетероарила и гетероциклила. Защитные группы, которые могут образовывать защитные производные указанных выше заместителей, можно найти в источниках, таких как Greene and Wuts, выше.

"Оксо" в контексте настоящего описания относится к группе =O, присоединенной к атому углерода или серы.

В контексте настоящего описания термин "около" или "приблизительно" означает в пределах 20%, предпочтительно в пределах 10% и более предпочтительно в пределах 5% от заданного значения или диапазона.

Термин "терапевтически эффективное количество" в контексте настоящего описания относится к количеству модулятора RORγ, которое при введении нуждающемуся млекопитающему является эффективным, по меньшей мере, частично для улучшения или, по меньшей мере, частично для предотвращения состояний, связанных со старением кожи.

В контексте настоящего описания термин "экспрессия" включает процесс, с помощью которого полинуклеотиды транскрибируются в мРНК и транслируются в пептиды, полипептиды или белки.

Термин "модулировать" охватывает либо уменьшение, либо увеличение активности или экспрессии в зависимости от целевой молекулы.

Термин "активатор" в контексте настоящего описания применяется для обозначения любых молекулярных соединений, которые приводят к активации указанного рецептора, независимо от того, связывается ли само соединение с рецептором или метаболит данного соединения связывается с рецептором при местном введении соединения. Таким образом, активатор может быть лигандом рецептора или он может быть активатором, который метаболизируется до лиганда рецептора, то есть, метаболитом, который образуется в ткани и является фактическим лигандом.

Термин "млекопитающее" относится к человеку, нечеловекообразному примату, собаке, кошке, корове, овце, свинье, мышам или другим лабораторным млекопитающим или млекопитающим для ветеринарии. Специалисты в данной области признают, что терапия, которая снижает тяжесть патологии у одного вида млекопитающего, позволяет прогнозировать эффект терапии для другого вида млекопитающего.

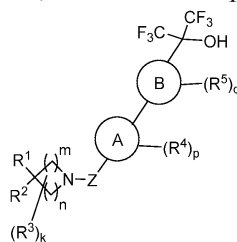
Термин "старение кожи" включает состояния, обусловленные внутренним хронологическим старением (например, углубление мимических морщин, уменьшение толщины кожи, неэластичность и/или безупречная гладкая поверхность), состояния, возникающие в результате фотостарения (например, глубокие морщины, желтая и кожистая поверхность, уплотнение кожи, эластоз, огрубелость, диспигментации (пигментные пятна) и/или пятнистость кожи) и состояния, возникающие в результате истончения кожи, вызванного стероидами.

В описании в данном документе, если существует какое-либо несоответствие между химическим наименованием и химической структурой, структура, предпочтительно, имеет преимущество.

Модуляторы RORγ

Модуляторы RORγ, предполагаемые для применения в композициях и способах, описанных в данном документе, представляют собой соединения с активностями модулятора RORγ. Термин "модулятор RORγ" включает агонисты и обратные агонисты RORγ и/или RORγt.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер



Формула (I);

где $\textcircled{A}$ представляет собой фенил или 5-членное или 6-членное гетероарильное кольцо;

$\textcircled{B}$ представляет собой фенил или 5-членное или 6-членное гетероарильное кольцо;

Z представляет собой $-(C(R^6)(R^7))_t-$;

R^1 и R^2 выбраны из (i) и (ii):

(i) R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным от 1 до 4 R^{3a} группами; и

(ii) R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой $-S(O)_2R^{10}$, $-C_1-C_6$ алкил- $S(O)_2R^{10}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$ или $-C_1-C_6$ алкил- $N(R^{11})S(O)_2R^{10}$;

каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_1-C_6 алкила;

каждый R^{3a} независимо выбран из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галоалкила, C_2-C_9 гетероарила, $(C_2-C_9$ гетероарил)- C_1-C_6 алкилен-, оксо-, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{11}$, и $-C(O)N(R^{11})_2$, где C_2-C_9 гетероарил и $(C_2-C_9$ гетероарил)- C_1-C_6 алкилен- необязательно замещены от 1 до 3 группами, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галоалкила и гидроксила;

каждый R^4 и каждый R^5 независимо выбран из галогена, циано-, $-OH$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкенила, C_1-C_6 галоалкила, C_1-C_6 алкокси-, C_3-C_8 циклоалкила, $-N(R^9)_2$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)R^8$, $-N(R^9)SO_2R^8$, $-SO_2R^8$, и $-SO_2N(R^8)_2$;

каждый R^6 и каждый R^7 независимо представляют собой водород, галоген или C_1-C_6 алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галоалкил;

каждый R^9 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галоалкил;

каждый R^{10} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галоалкил, C_1-C_6 алкил- $O-C_1-C_6$ алкил-, C_3-C_8 циклоалкил, C_2-C_9 гетероциклил, фенил, (фенил)- C_1-C_6 алкилен-, C_2-C_9 гетероарил, или $(C_2-C_9$ гетероарил)- C_1-C_6 алкилен-, где C_3-C_8 циклоалкил, C_2-C_9 гетероциклил, фенил, (фенил)- C_1-C_6 алкилен-, C_2-C_9 гетероарил или $(C_2-C_9$ гетероарил)- C_1-C_6 алкилен- являются необязательно замещенными от 1 до 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галоалкила и гидроксила;

каждый R^{11} независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галоалкил;

m имеет значения 1, 2 или 3;

n имеет значения 1, 2 или 3;

k имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

r имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

q имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4 и

t имеет значения 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где $\textcircled{A}$ и $\textcircled{B}$ каждый независимо представляют собой фенил или 6-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где $\textcircled{A}$ и $\textcircled{B}$ каждый независимо представляют собой фенил или 5-членный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где $\textcircled{A}$ и $\textcircled{B}$ каждый независимо выбраны из фенила, пиридина, пиримидина, пиазина, пиридазина, пиррола, имидазола, пиазола, тиазола, изотиазола, оксазола, изоксазола, тиадиазола, триазола, оксадиазола, тиафена и фурана.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где $\textcircled{A}$ и $\textcircled{B}$ каждый независимо выбраны из фенила, пиридина, пиримидина, пиазина и пиридазина.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где $\textcircled{A}$ и $\textcircled{B}$ оба представляют собой пиридин.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где $\textcircled{A}$ выбран из фенила, пиридина, пиримидина, пиазина и пиридазина и $\textcircled{B}$ представляет собой фенил или пиридин.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где $\textcircled{A}$ выбран из фенила, пиридина, пиримидина, пиазина и пиридазина и $\textcircled{B}$ представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где $\textcircled{A}$ представляет собой фенил или пиридин и $\textcircled{B}$

- 18 -

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным $1 R^{3a}$ группой и R^{3a} представляет собой $-C(O)R^{10}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным $1 R^{3a}$ группой, R^{3a} представляет собой $-C(O)R^{10}$ и R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галоалкил, C_1 - C_6 алкил-О- C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_8 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероцикл, C_6 - C_{10} арил, или $(C_6$ - C_{10} арил)- C_1 - C_6 алкилен-. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным $1 R^{3a}$ группой, R^{3a} представляет собой $-C(O)R^{10}$ и R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным $1 R^{3a}$ группой, R^{3a} представляет собой $-C(O)R^{10}$ и R^{10} представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, соль-

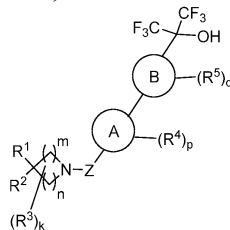
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным 1 R^{3a} группой и R^{3a} представляет собой $-C(O)OR^{11}$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным 1 R^{3a} группой, R^{3a} представляет собой $-C(O)OR^{11}$, и R^{11} представляет собой C_1 - C_{6a} алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным 1 R^{3a} группой, R^{3a} представляет собой $-C(O)OR^{11}$ и R^{11} представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным 1 R^{3a} группой, R^{3a} представляет собой $-C(O)OR^{11}$ и R^{11} представляет собой $-CH_2CH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным 1 R^{3a} группой, R^{3a} представляет собой $-C(O)OR^{11}$ и R^{11} представляет собой $-CH_2CH_2CH_3$.

- 20 -

стереоизомер, где q имеет значения 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q имеет значения 1, 2 или 3 и каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галоалкил, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q имеет значения 1, 2 или 3 и каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галоалкил или C_1 - C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q имеет значения 1, 2 или 3 и каждый R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 1 и R^5 представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 2 и каждый R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 3 и каждый R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k имеет значения 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k имеет значения 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k имеет значения 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 0. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 1 и R^3 представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 2 и каждый R^3 независимо представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галоалкил.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер



Формула (Ia);

где $\textcircled{A}$ представляет собой фенил;

$\textcircled{B}$ представляет собой пиридиловое кольцо;

Z представляет собой $-(C(R^6)(R^7))_t-$;

R^1 и R^2 выбраны из (i) и (ii):

(i) R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным от 1 до 4 R^{3a} группами; и

(ii) R^1 представляет собой водород, и R^2 представляет собой $-S(O)_2R^{10}$, $-C_1$ - C_6 алкил- $S(O)_2R^{10}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$ или $-C_1$ - C_6 алкил- $N(R^{11})S(O)_2R^{10}$;

каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 алкила;

каждый R^{3a} независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галоалкила, C_2 - C_9 гетероарила, $(C_2$ - C_9 гетероарил)- C_1 - C_6 алкилен-, оксо-, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{11}$, и $-C(O)N(R^{11})_2$, где C_2 - C_9 гетероарил и $(C_2$ - C_9 гетероарил)- C_1 - C_6 алкилен- необязательно замещены от 1 до 3 группами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галоалкила и гидроксила;

каждый R^4 и каждый R^5 независимо выбраны из галогена, циано, $-OH$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галоалкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила, $-N(R^9)_2$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)R^8$, $-N(R^9)SO_2R^8$, $-SO_2R^8$ и $-SO_2N(R^8)_2$;

[illegible]

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где m равен 1 и n равен 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где m равен 2 и n равен 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где m равен 2, и n равен 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где m равен 3 и n равен 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где m равен 3 и n равен 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где m равен 3 и n равен 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным от 1 до 4 R^{3a} группами. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-членное гетероциклическое кольцо, где 4-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным от 1 до 4 R^{3a} группами. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль,

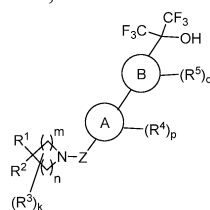
- 23 -

- 24 -

ние формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q имеет значения 1, 2 или 3 и каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галоалкил, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q имеет значения 1, 2 или 3 и каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галоалкил или C_1 - C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q имеет значения 1, 2 или 3 и каждый R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 1, и R^5 представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 2 и каждый R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 3 и каждый R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k имеет значения 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k имеет значения 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k имеет значения 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 0. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 1, и R^3 представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 2, и каждый R^3 независимо представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галоалкил.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер



Формула (Ib);

где $\textcircled{A}$ представляет собой пиридиновое кольцо;

$\textcircled{B}$ представляет собой фенил;

Z представляет собой $-(C(R^6)(R^7))_t-$;

R^1 и R^2 выбраны из (i) и (ii):

(i) R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным от 1 до 4 R^{3a} группами; и

(ii) R^1 представляет собой водород, и R^2 представляет собой $-S(O)_2R^{10}$, $-C_1$ - C_6 алкил- $S(O)_2R^{10}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$, или $-C_1$ - C_6 алкил- $N(R^{11})S(O)_2R^{10}$;

каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 алкила;

каждый R^{3a} независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галоалкила, C_2 - C_9 гетероарила, $(C_2$ - C_9 гетероарил)- C_1 - C_6 алкилен-, оксо-, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{11}$ и $-C(O)N(R^{11})_2$, где C_2 - C_9 гетероарил и $(C_2$ - C_9 гетероарил)- C_1 - C_6 алкилен- необязательно замещены от 1 до 3 группами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галоалкила и гидроксила;

каждый R^4 и каждый R^5 независимо выбран из галогена, циано, $-OH$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкенила, C_1-C_6 галоалкила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила, $-N(R^9)_2$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)R^8$, $-N(R^9)SO_2R^8$, $-SO_2R^8$, и $-SO_2N(R^8)_2$;

каждый R^6 и каждый R^7 независимо представляют собой водород, галоген или C_1-C_6 алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галоалкил;

каждый R^9 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галоалкил;

каждый R^{10} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галоалкил, C_1-C_6 алкил- $O-C_1-C_6$ алкил-, C_3-C_8 циклоалкил, C_2-C_9 гетероцикл, фенил, (фенил)- C_1-C_6 алкилен-, C_2-C_9 гетероарил, или $(C_2-C_9$ гетероарил)- C_1-C_6 алкилен-, где C_3-C_8 циклоалкил, C_2-C_9 гетероцикл, фенил, (фенил)- C_1-C_6 алкилен-, C_2-C_9 гетероарил, или $(C_2-C_9$ гетероарил)- C_1-C_6 алкилен- являются необязательно замещенными от 1 до 3 группами, выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галоалкила и гидроксила;

каждый R^{11} независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галоалкил;

m имеет значения 1, 2 или 3;

n имеет значения 1, 2 или 3;

k имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

r имеет значения 0, 1, 2 или 3;

q имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4 и

t имеет значения 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где каждый R^6 и каждый R^7 независимо представляют собой водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где каждый R^6 и каждый R^7 представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где каждый R^6 и каждый R^7 независимо представляют собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где каждый R^6 и каждый R^7 представляют собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где каждый R^6 и каждый R^7 независимо представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где t равен 0. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где t имеет значения 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где t равен 1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где t равен 2. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где t равен 3.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где Z представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где Z представляет собой $-CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где Z представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где m равен 1 и n равен 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где m равен 2 и n равен 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где m равен 2, и n равен 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где m равен 3, и n равен 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где m равен 3 и n равен 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где m равен 3 и n равен 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным от 1 до 4 R^{3a} группами. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ib) или

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным 1 или 2 R^{3a} группами, и каждый R^{3a} выбран из C_1 -C=алкила, C_1 -C₆галоалкила, C_2 -C₉гетероарила, (C₂-C₉гетероарил)-C₁-C₆алкилен-, оксо-, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹¹ и -C(O)N(R¹¹)₂, где C₂-C₉гетероарил и (C₂-C₉гетероарил)-C₁-C₆алкилен- необязательно замещены от 1 до 3 группами, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галоалкила и гидроксила. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным 1 или 2 R^{3a} группами, и каждый R^{3a} выбран из C₁-C₆алкила, оксо-, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰ и -C(O)OR¹¹. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным 1 или 2 R^{3a} группами, и каждый R^{3a} выбран из C₁-C₆алкила, оксо-, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰ и -C(O)OR¹¹. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-членное гетероциклическое кольцо, где 4-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным 1 или 2 R^{3a} группами, и каждый R^{3a} выбран из C₁-C₆алкила, оксо-, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰ и -C(O)OR¹¹. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль,

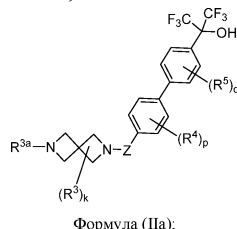
- 29 -

[illegible]

осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q имеет значения 1, 2 или 3 и каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галоалкил или C_1 - C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q имеет значения 1, 2 или 3, и каждый R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 1 и R^5 представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 2 и каждый R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 3, и каждый R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k имеет значения 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k имеет значения 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k имеет значения 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 0. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 1 и R^3 представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 2, и каждый R^3 независимо представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галоалкил.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер



где

Z представляет собой $-(C(R^6)(R^7))_t-$;

каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 алкила;

R^{3a} выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галоалкила, C_2 - C_9 гетероарила, $(C_2$ - C_9 гетероарил)- C_1 - C_6 алкилен-, оксо-, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{11}$ и $-C(O)N(R^{11})_2$, где C_2 - C_9 гетероарил и $(C_2$ - C_9 гетероарил)- C_1 - C_6 алкилен- необязательно замещены от 1 до 3 группами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галоалкила и гидроксила;

каждый R^4 и каждый R^5 независимо выбраны из галогена, циано, $-OH$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галоалкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила, $-N(R^9)_2$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)R^8$, $-N(R^9)SO_2R^8$, $-SO_2R^8$, и $-SO_2N(R^8)_2$;

каждый R^6 и каждый R^7 независимо представляют собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галоалкил;

каждый R^9 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галоалкил;

R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галоалкил, C_1 - C_6 алкил- O - C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_8 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероцикл, фенил, (фенил)- C_1 - C_6 алкилен-, C_2 - C_9 гетероарил, или $(C_2$ - C_9 гетероарил)- C_1 - C_6 алкилен-, где C_3 - C_8 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероцикл, фенил, (фенил)- C_1 - C_6 алкилен-, C_2 - C_9 гетероарил, или $(C_2$ - C_9 гетероарил)- C_1 - C_6 алкилен- являются необязательно замещенными от 1 до 3 группами, выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галоалкила и гидроксила;

R^{11} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галоалкил;

k имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

p имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

q имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4 и

t имеет значения 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q имеет значения 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 0. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q имеет значения 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически

приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q имеет значения 1, 2 или 3 и каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галоалкил, C_1 - C_6 алкокси или C_3 - C_8 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q имеет значения 1, 2 или 3, и каждый R^5 независимо представляет собой галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галоалкил или C_1 - C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q имеет значения 1, 2 или 3 и каждый R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 1, и R^5 представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 2 и каждый R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где q равен 3, и каждый R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k имеет значения 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k имеет значения 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k имеет значения 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 0. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 1 и R^3 представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галоалкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 2. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где k равен 2, и каждый R^3 независимо представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галоалкил.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлено соединение формулы I, выбранное из следующих:

- 2-(3',6'-дифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
- 2-(3',5'-дифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
- 2-(2'-этил-4'-((4-(метилсульфонил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
- 2-(2'-этил-4'-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
- 6-((4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-тиа-6-азаспиро[3.4]октан 2,2-диоксид;
- 6-((4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан 2,2-диоксид;
- 2-(2'-этил-4'-((6-(метилсульфонил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
- 2-(2'-(втор-бутил)-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2',3'-дифтор-6'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(2'-фтор-6'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;
 6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-гиа-6-азаспиро[3.4]октан 2,2-диоксид;
 6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-гиа-6-азаспиро[3.4]октан 2,2-диоксид;
 6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-гиа-6-азаспиро[3.3]гептан 2,2-диоксид;
 2-(2'-этил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-4'-((2-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-6-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-4'-((6-(изобутилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-4'-((6-(пропилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-4'-((6-(этилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-7-гиа-2-азаспиро[3.5]нонан 7,7-диоксид;
 2-(2'-(трет-бутил)-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-6-гиа-2-азаспиро[3.4]октан 6,6-диоксид;
 2-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-6-гиа-2-азаспиро[3.4]октан 6-оксид;
 6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-гиа-6-азаспиро[3.3]гептан 2,2-диоксид;
 6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-гиа-6-азаспиро[3.3]гептан 2-оксид;
 2-(4'-((2-гиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)-2'-этил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

N-((1-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)азетидин-3-ил)метил)-N-метилметансульфонамид;
 2-(2'-этил-4'-((2-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-4'-((7-(метилсульфонил)-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 N-((1-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)азетидин-3-ил)метил)метансульфонамид;
 2-(2'-этил-4'-((7-(метилсульфонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-4'-((2-(метилсульфонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-2-фтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-6'-фтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-5'-фтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-3'-фтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 трет-бутил 2-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 2-(2'-этил-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 метил 6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат;
 2-(4'-((6-(циклопропилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-2'-этил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-циклопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;

трет-бутил 6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат;

1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-2'-(проп-1-ен-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;

2-(2'-бром-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;

2-(2'-хлор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

1-(6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)этан-1-он;

2-(2'-этил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

1-(6-((4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)этан-1-он;

1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(2'-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;

1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(2'-метил-4'-((6-(пиридин-4-илметил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;

2-(4-(3-этил-5'-((6-(метилсульфонил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

7-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,7-diazаспиро[4.4]нонан-1-он;

7-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,7-diazаспиро[4.4]нонан-3-он;

4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-N,N-диметил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

2-(2'-этил-2-метокси-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(2'-метокси-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;

7-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-тиа-7-азаспиро[4.4]нонан 2,2-диоксид;

2-(5-(2-этил-4-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)фенил)пиридин-2-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(4-(4-этил-6-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-3-ил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-4-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ол;

2-(2'-циклопропил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-циклопропил-2,3',6'-трифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2-хлор-2'-циклопропил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(2,3',6'-трифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;

2-(2'-циклопропил-2-этил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-циклопропил-3',6'-дифтор-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2-хлор-5'-фтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(5'-фтор-2'-изопропил-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;

2-(2,5'-дифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2-хлор-3',6'-дифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2-этил-3',6'-дифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(3',6'-дифтор-2'-изопропил-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-этил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2,2'-диэтил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2-хлор-2'-этил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2-хлор-2'-этил-5'-фтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-2,5'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(5'-фтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;
 2-(2,2'-диэтил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-2,3',6'-трифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2-этил-2'-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2-хлор-2'-этил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(3',6'-дифтор-2'-изопропил-4'-((2-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(4-(2-этил-6'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-3-ил)-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-3',6'-дифтор-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2'-этил-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил;
 2-(4-(4-этил-6'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-3-ил)-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(6-(2-этил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)фенил)пиридин-3-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(4-(3-этил-5'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(3-метил-4-(6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)фенил)пропан-2-ол; и
 2-(2,2'-диметил-3'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В некоторых вариантах осуществления в анализе связывания с лигандом ROR γ Gal4 было установлено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ около или менее 50 нМ. В некоторых вариантах осуществления в анализе связывания с лигандом ROR γ Gal4 было установлено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ около или менее 100 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения в анализе связывания с лигандом ROR γ Gal4 было установлено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ около 10 нМ или менее, около 20 нМ или менее, около 25 нМ или менее, около 50 нМ или менее, около 100 нМ или менее, около 250 нМ или менее, или около 500 нМ или менее. В другом варианте осуществления соединения, представленные в настоящем документе, избирательно модулируют ROR γ по сравнению с ROR-альфа.

В настоящем документе рассматривается любая комбинация групп, описанных выше для различных переменных. Во всем описании их группы и заместители могут быть выбраны специалистом в данной области для получения стабильных фрагментов и соединений. В некоторых вариантах осуществления описанное здесь соединение присутствует в фармацевтической композиции в виде фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления любое соединение, описанное выше, является подходящим для любого способа или композиции, описанной в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, имеют один или более стереоцентров, и каждый центр независимо существует либо в R-, либо в S-конфигурации. Представленные здесь соединения включают все диастереомерные, энантиомерные и

эпимерные формы, а также их подходящие смеси. При желании стереоизомеры получают методиками, такими как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров на хиральных хроматографических колонках. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (II) или (IIa) применяется в качестве отдельного энантиомера. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (II) или (IIa) применяется в виде рацемической смеси. Способы и составы, описанные в настоящем документе, включают применение N-оксидов (если целесообразно) или фармацевтически приемлемых солей соединений, имеющих структуры, представленные здесь, а также активных метаболитов этих соединений, имеющих такой же тип активности. В некоторых ситуациях соединения могут существовать в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем представленных здесь соединений. В конкретных вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, существуют в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. В других вариантах осуществления описанные здесь соединения существуют в несольватированной форме.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (II) или (IIa), описанные в настоящем документе, включают их формы добавления растворителя. Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. Когда растворитель представляет собой воду, то образуются гидраты, или когда растворитель представляет собой спирт, то образуются алкоголяты. В некоторых вариантах осуществления участки соединений формулы (I), (Ia), (Ib), (II) или (IIa), раскрытых в данном документе, подвержены различным метаболическим реакциям. Поэтому включение соответствующих заместителей в места метаболических реакций будет уменьшать, минимизировать или устранять метаболические пути. В конкретных вариантах осуществления соответствующий заместитель для уменьшения или устранения восприимчивости ароматического кольца к метаболическим реакциям представляет собой, только в качестве примера, галоген, дейтерий или алкильную группу. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (II) или (IIa), раскрытые в настоящем документе, являются изотопно-мечеными и идентичны соединениям, изложенным в различных формулах и структурах, представленных в настоящем документе, кроме того, что один или более атомов заменены атомом, атомная масса или массовое число которого отличается от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. В некоторых вариантах осуществления один или более атомов водорода заменены дейтерием. В некоторых вариантах осуществления метаболические сайты на соединениях, описанных в данном документе, являются дейтерированными. В некоторых вариантах осуществления замещение дейтерием дает определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, такие как, например, увеличенный период полувыведения *in vivo* или уменьшенные требования к дозировке и, таким образом, уменьшая токсичность или снижая вероятность лекарственного взаимодействия.

Синтез соединений

В некоторых вариантах осуществления синтеза соединений, описанных в данном документе, осуществляется с применением средств, описанных в химической литературе, с применением способов, описанных в данном документе, или путем их комбинации. Кроме того, растворители, температуры и другие условия реакции, представленные здесь, могут варьироваться.

В других вариантах осуществления исходные материалы и реагенты, применяемые для синтеза описанных здесь соединений, синтезированы или получены из коммерческих источников, таких как, но не ограничиваясь ими, Sigma-Aldrich, FischerScientific (Fischer Chemicals) и AcrosOrganics.

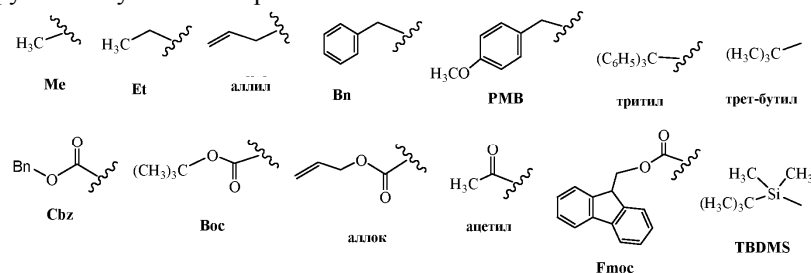
В дополнительных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, и другие родственные соединения, содержащие другие заместители, синтезируют с применением методик и материалов, описанных здесь, а также тех, которые известны в данной области, таких как описанные, например, в Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplemental (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), и Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (все из которых включены в данное описание посредством ссылки). Общие способы получения соединения, как раскрыто в настоящем документе, могут быть получены из реакций, и реакции могут быть изменены путем применения соответствующих реагентов и условий для введения различных фрагментов, встречающихся в формулах, представленных в настоящем документе. В качестве руководства могут применяться следующие способы синтеза.

Применение защитных групп

В описанных реакциях может быть необходимо защитить реактивные функциональные группы, например, гидроксильные, амино-, тио- или карбоксигруппы, если они желательны в конечном продукте, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Защитные группы применяются для блокирования некоторых или всех реакционноспособных фрагментов и предотвращения участия таких групп в химических реакциях до тех пор, пока защитная группа не будет удалена. Предпочтительно, чтобы каждая

защитная группа была удалена отличающимся способом. Защитные группы, которые отщепляются в совершенно разных условиях реакции, удовлетворяют требованию различного удаления. Защитные группы могут быть удалены кислотой, основанием, восстановительными условиями (такими как, например, гидрогенолиз) и/или окислительными условиями. Такие группы, как тритил, диметокситритил, ацеталь и трет-бутилдиметилсилил, являются кислото-неустойчивыми и могут применяться для защиты карбокси и гидроксильных групп в присутствии амино-групп, защищенных группами Cbz, которые удаляются гидрогенолизом, и группами Fmoc, которые неустойчивы к основанию. Карбоновая кислота и гидроксильные группы могут блокироваться неустойчивыми к основанию группами, такими как, но не ограничиваясь ими, метил, этил и ацетил в присутствии аминов, блокированных кислотонестойчивыми группами, такими как трет-бутилкарбамат, или карбаматами, которые являются устойчивыми как к кислотам, так и к основаниям, но удаляются гидролитически. Реакционноспособные фрагменты карбоновой кислоты и гидроксильной группы также могут быть блокированы с помощью удаляемых гидролизом защитных групп, таких как бензильная группа, в то время как аминогруппы, способные связываться водородными связями с кислотами, могут быть блокированы с помощью неустойчивых к действию оснований групп, таких как Fmoc. Реакционноспособные фрагменты карбоновой кислоты могут быть защищены путем преобразования в простые сложноэфирные соединения, как проиллюстрировано в данном документе, которое включает преобразование в алкиловые эфиры, или они могут быть блокированы с помощью удаляемых в окислительных условиях защитных групп, таких как 2,4-диметоксибензил, в то время как сосуществующие аминогруппы могут быть блокированы с помощью неустойчивых к действию фторидов силкарбаматов.

Аллил-блокирующие группы пригодны в присутствии кислотных и основных защитных групп, поскольку первые являются стабильными и могут быть последовательно удалены с помощью металлосодержащих или пикислотных катализаторов. Например, снятие аллильной защиты с карбоновой кислоты может быть осуществлено путем катализированной Pd^0 реакции в присутствии неустойчивых в кислых условиях трет-бутилкарбаматов или неустойчивых в основных условиях ацетиламинозащитных групп. Еще одна форма защитной группы представляет собой смолу, к которой может быть присоединено соединение или промежуточное соединение. До тех пор, пока остаток присоединен к смоле, функциональная группа блокирована и не может вступать в реакцию. Когда остаток будет освобожден от смолы, функциональная группа станет доступной для того, чтобы вступить в реакцию. Типичные блокирующие/защитные группы могут быть выбраны из



Другие защитные группы и подробное описание методик, применимых для создания защитных групп и их удаления, описаны в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, и Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, которые включены в данное описание для такого раскрытия посредством ссылки.

Способы лечения и профилактики

В одном варианте осуществления в настоящем документе представлены способы модуляции активности $ROR\gamma$ в клетке путем контактирования клетки с модулятором $ROR\gamma$. Примеры таких модуляторов $ROR\gamma$ описаны выше.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения заболевания, расстройства или состояния у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение этому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболевание, нарушение или состояние выбрано из псориаза, псориатического артрита, увеита, язвенного колита, астмы, аллергического ринита, хронической обструктивной болезни легких (COPD), атопического дерматита, витилиго, везикуло-буллезного дерматоза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, реактивного артрита, артрита, связанного с воспалительным заболеванием кишечника, ювенильного ревматоидного артрита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, волчанки, волчаночного нефрита, рассеянного склероза, аксиальных спондилоартритов, гнойного гидраденита, синдрома Шегрена, регионарного энтерита, синдрома Толоса-Ханта, недифференцированного заболевания соединительной ткани, ожирения, инсулинорезистентности, вызванной ожирением, атеросклероза и сахарного диабета II типа.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения заболевания, расстройства или состояния у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение этому индивидууму терапевти-

[illegible]

Фармацевтические композиции и способы введения модуляторов ROR γ

Описанные в данном документе модуляторы ROR γ вводят субъектам в биологически совместимой форме, подходящей для введения, для лечения или предотвращения заболеваний, нарушений или состояний. Введение модуляторов ROR γ , как описано здесь, может осуществляться в любой фармакологической форме, включая терапевтически эффективное количество модулятора ROR γ отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

В некоторых вариантах осуществления описанные здесь соединения вводят в виде чистого химического вещества. В других вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, объединены с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также называемым здесь фармацевтически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом, физиологически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

Соответственно, в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, описанное здесь, или фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(и) (или вспомогательное вещество (вспомогательные вещества)) является приемлемым или подходящим, если носитель совместим с другими ингредиентами этой композиции и не является вредным для реципиента (то есть, субъекта) данной композиции. В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (Ia), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, состоящая по существу из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (II) или (IIa), или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, состоящая по существу из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, состоящая по существу из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, состоящая по существу из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, состоящая по существу из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, состоящая по существу из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, является по существу чистым, поскольку оно содержит менее, чем около 5%, или менее, чем около 1%, или менее, чем около 0,1% других органических малых молекул, таких как загрязняющие промежуточные соединения или побочные продукты, которые образуются, например, на одной или более стадиях способа синтеза.

Эти составы включают составы, подходящие для перорального, местного, буккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного) или аэрозольного введения.

Приводимые в качестве примера фармацевтические композиции применяются в форме лекарственного препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, которая включает одно или более описанное соединение в качестве активного ингредиента в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом, подходящим для наружного, энтерального или парентерального применений. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент соединен, например,

с обычными нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, пеллет, капсул, суппозиториев, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, подходящей для применения. Активное соединение включено в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для получения желаемого эффекта на течение или состояние заболевания.

В некоторых вариантах осуществления для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, например, с общепринятыми ингредиентами для изготовления таблеток, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальцийфосфат или камеди, и другими фармацевтическими разбавителями, например, водой, для образования твердой предварительной композиции, содержащей гомогенную смесь описанного соединения или его нетоксичной фармацевтически приемлемой соли. При упоминании этих предварительных составов композиций как гомогенных имеется в виду, что активный ингредиент равномерно диспергирован во всем объеме композиции, так что композиция легко разделяется на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и тому подобное) рассматриваемая композиция смешана с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующих:

- (1) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота;
- (2) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, гипромеллоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или камедь;
- (3) увлажнителями, такими как глицерин;
- (4) разрыхлителями, такими как кросповидон, кроскармеллоза натрия, натрия крахмала гликолят, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия;
- (5) замедлителями схватывания раствора, такими как парафин;
- (6) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония;
- (7) смачивающими агентами, такими как, например, докюзат натрия, цетиловый спирт и моностеарат глицерина;
- (8) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина;
- (9) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и
- (10) красителями.

В случае капсул, таблеток и пилюль в некоторых вариантах осуществления композиции содержат буферные агенты. В некоторых вариантах осуществления твердые композиции подобного типа также применяются в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

В некоторых вариантах осуществления таблетку изготавливают путем прессования или формования, необязательно с одним или более дополнительными ингредиентами. В некоторых вариантах осуществления прессованные таблетки получают с применением связующего (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего агента, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмала гликолята или поперечно-сшитой натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего агента. В некоторых вариантах осуществления формованные таблетки получают путем формования в подходящем агрегате исследуемой композиции, смоченной инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах осуществления таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, имеют риски или готовятся с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, и другими покрытиями. Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях, или их смеси и порошки. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к рассматриваемой композиции в некоторых вариантах осуществления жидкие лекарственные формы содержат инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, циклодекстрины и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления суспензии, в дополнение к рассматриваемой композиции, содержат суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, по-

лиоксиэтиленсорбитол и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления порошки и спреи содержат в дополнение к рассматриваемой композиции вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. В некоторых вариантах осуществления спреи дополнительно содержат стандартные пропелленты, такие как хлорфторгидроуглероды, и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Раскрытые в настоящем документе композиции и соединения альтернативно вводят в виде аэрозоля. Это достигается путем приготовления водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих данное соединение. В некоторых вариантах осуществления применяется суспензия, не являющаяся водной (например, фторуглеродный пропеллент). В некоторых вариантах осуществления применяются ультразвуковые небулайзеры, поскольку они сводят к минимуму сдвиговое воздействие на агент, которое приводит к разрушению соединений, содержащихся в рассматриваемых композициях. Обычно водный аэрозоль получают путем составления рецептуры водного раствора или суспензии рассматриваемой композиции вместе с общепринятыми фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы варьируются в зависимости от требований конкретной рассматриваемой композиции, но обычно включают неионные поверхностно-активные вещества (Tweens, Pluronic или полиэтиленгликоль), нетоксичные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбитана, олеиновую кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли, как правило, готовят из изотонических растворов.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат рассматриваемую композицию в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые восстанавливаются в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед применением, которые в некоторых вариантах осуществления содержат антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества, растворенные вещества, которые делают композицию изотоничной по отношению к крови предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые используются в фармацевтических композициях, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат и циклодекстрины. Соответствующую текучесть поддерживают, например, посредством применения веществ для покрытия, таких как лецитин, поддержанием требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ.

Доза композиции, содержащей, по меньшей мере, одно соединение, описанное здесь, различается в зависимости от состояния пациента (например, человека), а именно, стадии заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов. Фармацевтические композиции вводят способом, соответствующим заболеванию, которое подлежит лечению (или предотвращению). Приемлемая доза и подходящая продолжительность и частота введения будут определяться такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В общем, подходящая доза и схема лечения обеспечивают композицию (композиции) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического и/или профилактического эффекта (например, оптимизированного клинического результата, такого как более частые полные или частичные ремиссии, или более длительное отсутствие болезни и/или общая выживаемость, или уменьшение тяжести симптомов). Оптимальные дозы, как правило, определяются путем использования экспериментальных моделей и/или клинических исследований. В некоторых вариантах осуществления оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента. Пероральные дозы обычно находятся в диапазоне от около 1,0 мг до около 1000 мг от одного до четырех раз или более в день.

Введение дозы можно повторять в зависимости от фармакокинетических параметров лекарственной формы и применяемого пути введения.

Особенно целесообразно составлять композиции в виде единичной дозированной формы для простоты введения и единообразия дозировки. Единичная дозированная форма, в контексте настоящего документа, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для млекопитающих, подлежащих лечению; каждая единица, содержащая заранее определенное количество активного соединения, рассчитана на достижение желаемого терапевтического эффекта в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификация для единичных дозированных форм продиктована и напрямую зависит от:

(а) характерных особенностей модулятора ROR γ и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и

(б) ограничений, присущих области техники приготовления соединения, такого как активное соединение, для лечения повышенной чувствительности у людей.

Специалист в данной области может легко рассчитать конкретную дозу, например, в соответствии с приблизительной массой тела, или площадью поверхности тела пациента, или объемом занимаемого телом пространства. Доза также будет рассчитана в зависимости от выбранного конкретного пути введения. Дальнейшее уточнение расчетов, необходимых для определения подходящей дозировки для лечения, обычно выполняется специалистами в данной области техники. Такие расчеты могут быть выполнены специалистом в данной области без лишнего исследования в свете описанных здесь активностей модулятора ROR γ в анализируемых растворах клеток-мишеней. Точные дозировки определяются в сочетании со стандартными исследованиями зависимости доза-эффект. Следует понимать, что фактически вводимое количество композиции будет определяться практикующим врачом в свете соответствующих обстоятельств, включая состояние или состояния, которые необходимо лечить, выбор композиции для введения, возраст, вес и ответную реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и выбранный путь введения. Токсичность и терапевтическая эффективность таких модуляторов ROR γ может быть определена с помощью стандартных фармацевтических методик на культурах клеток или экспериментальных животных, например, для определения LD₅₀ (дозы, летальной для 50% популяции) и ED₅₀ (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим индексом и может быть выражено как отношение LD₅₀/ED₅₀. Модуляторы ROR γ , которые демонстрируют большие терапевтические индексы, являются предпочтительными. Хотя модуляторы ROR γ , которые проявляют токсические побочные эффекты, могут применяться, следует позаботиться о разработке системы доставки, которая направляет такие модуляторы на участок пораженной ткани таким образом, чтобы минимизировать потенциальное повреждение неинфицированных клеток и, таким образом, уменьшить побочные эффекты.

Данные, полученные из анализов клеточных культур и исследований на животных, могут применяться для определения диапазона доз для применения на людях. Дозировка таких модуляторов ROR γ предпочтительно находится в диапазоне концентраций в кровотоке, который включает ED₅₀ с небольшой токсичностью или без нее. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы и применяемого пути введения. Для любого модулятора ROR γ , применяемого в способе, описанном здесь, терапевтически эффективная доза может быть первоначально рассчитана из анализов клеточных культур. Доза может быть разработана на животных моделях для достижения диапазона концентраций в циркулирующей плазме, который включает IC₅₀ (то есть, концентрацию модулятора ROR γ , которая обеспечивает половинное ингибирование симптомов), как определено на клеточной культуре. Такую информацию можно применять для более точного определения полезных доз для человека. Уровни в плазме могут быть измерены, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

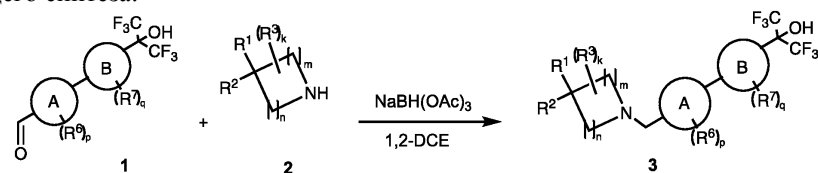
Примеры

Нижеследующие примеры предлагаются в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения объема формулы изобретения, представленной в данном документе. Все ссылки на литературу в этих примерах и по всему описанию включены в данный документ посредством ссылок для всех целей правового характера, которые служат этому. Исходные материалы и реагенты, применяемые для синтеза описанных здесь соединений, могут быть синтезированы или могут быть получены из коммерческих источников, таких как, без ограничения, Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fluka и Fischer Scientific.

В настоящем документе применяются стандартные аббревиатура и сокращения, как они определены в J. Org. Chem. 2007 72(1): 23A-24A. Другой аббревиатурой и сокращениями, применяемыми в данном документе, являются следующие:

AcOH	уксусная кислота
DCM	дихлорметан
DMP	периодинан Десса-Мартина
dppf	(дифенилфосфино)ферроцен
EtOAc	этилацетат
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -тетраметил- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -бензотриазол-1-ил)уроний гексафторфосфат
ЖХ-МС	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
MeOH	метанол
TEA	триэтиламин
rt	комнатная температура

Схема общего синтеза:

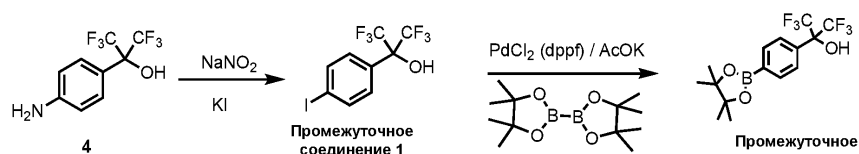


Общий способ:

Альдегид (1) (1,0 экв.) и вторичный амин (2) (1,2 экв.) соединяли в 1,2-DCE с каталитическим количеством такой кислоты, как уксусная кислота или TFA. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-3 ч. К раствору добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию останавливали MeOH и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением очищенного продукта (3).

Пример А. Синтез промежуточного соединения альдегида

Синтез промежуточного соединения 1, промежуточного соединения 2 и промежуточных соединений 2A-2D

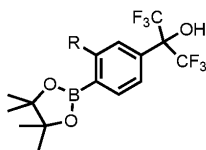


Стадия А.

К раствору 2-(4-аминофенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (4) (15,0 г, 1,0 экв.) в DMF (120 мл) добавляли раствор NaNO_2 (4,4 г, 1,1 экв.) в 30 мл воды. Смесь охлаждали до 0°C в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли по каплям 6 н. HCl (29 мл, 3,0 экв.) на протяжении 15 мин при 0°C . Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. KI (10,1 г, 1,05 экв.) добавляли порциями (на протяжении 15 мин). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию разбавляли водой (~500 мл) и экстрагировали EtOAc /гексаном (2:1, 3×150 мл). Объединенную органическую фазу промывали NaHSO_3 , водой и рассолом. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-иодофенил)пропан-2-ола (промежуточное соединение 1) (18,9 г, выход 88%) в виде бледно-желтого масла.

Способ 1, стадия В.

К раствору промежуточного соединения 1 (1,0 г, 1,0 экв.) в безводном 1,4-диоксане (20 мл) добавляли бис(пинаколато)диборон (0,89 г, 1,3 экв.), ацетат калия (0,265 г, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (100 мг, 0,05 экв.). Смесь дегазировали и затем барботировали N_2 в течение 5 мин, затем перемешивали при 90°C на протяжении ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в раствор NH_4Cl и экстрагировали DCM. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола (промежуточное соединение 2) (450 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества.



$\text{R}=\text{CH}_3$ промежуточное соединение 2A;

$\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}_3$ промежуточное соединение 2B;

$\text{R}=\text{F}$ промежуточное соединение 2C;

$\text{R}=\text{Cl}$ промежуточное соединение 2D.

1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол (промежуточное соединение 2A) получали, как описано на стадии В, заменяя 2-(4-бром-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол на промежуточное соединение 1.

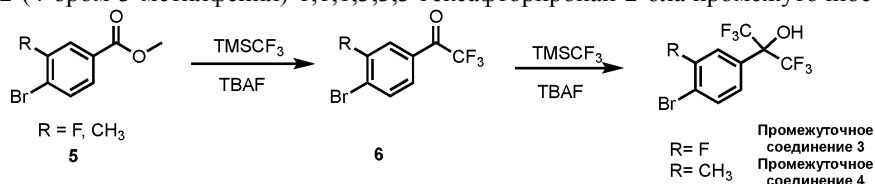
2-(3-Этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (промежуточное соединение 2B) получали, как описано на стадии В, заменяя 2-(4-бром-3-этилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол на промежуточное соединение 1.

1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол (промежуточное соединение 2C) получали, как описано на стадии В, заменяя 2-(4-бром-3-фторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол на промежуточное соединение 1.

2-(3-Хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол

(промежуточное соединение 2D) получали, как описано на стадии В, заменяя 2-(4-бром-3-хлорфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол на промежуточное соединение 1.

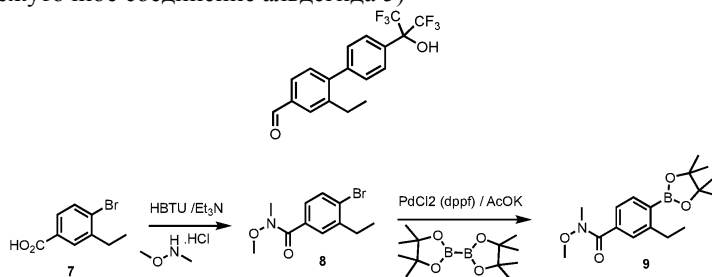
Пример В. Синтез 2-(4-бром-3-фторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (промежуточное соединение 3) и 2-(4-бром-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола промежуточное соединение 4



Метил 4-бром-3-метилбензоат (5) (1,0 г, 1,0 экв.) растворяли в 20 мл THF и добавляли TMSCF_3 (3.1 г, 5,0 экв.). Смесь охлаждали при -15°C . К смеси добавляли 1 М TBAF (13 мл, 3,0 экв.) по каплям на протяжении 20 мин. После добавления TMSCF_3 медленно добавляли 1 н. HCl (80 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и затем экстрагировали 2×40 мл гексана. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 и концентрировали под вакуумом с получением (6) (0,98 г), которое затем применяли в следующей реакции без очистки. Промежуточное соединение (6) и TMSCF_3 (3,0 г) растворяли в безводном THF (20 мл) и охлаждали ледяной водой. TBAF (1М, 5 мл) добавляли по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали 1 н. HCl (80 мл). Смесь экстрагировали 2×40 мл гексана. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 2-(4-бром-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (промежуточное соединение 4) (420 мг, выход 29% за две стадии) в виде белого твердого вещества.

2-(4-Бром-3-фторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (промежуточное соединение 3) синтезировали, как описано в примере В, путем замены метил 4-бром-3-метилбензоата на 4-бром-3-фторбензоат.

Пример С. Синтез 2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 5)



Стадия А.

4-Бром-3-этилбензойную кислоту (7) (5,0 г, 1,0 экв.), N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (3.2 г, 1,5 экв.) и HBTU (9,6 г, 1,15 экв.) соединяли в 80 мл DMF при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли Et_3N (11,2 г, 4,0 экв.) по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию разбавляли 200 мл этилацетата и 100 мл гексана, затем промывали 2×150 мл воды, 2×100 мл 1 н. HCl, 2×100 мл насыщенного NaHCO_3 и рассолом. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 и концентрировали под вакуумом с получением 4-бром-3-этил-N-метокси-N-метилбензамида (8) (5,8 г, выход 98%) в виде бледно-желтого масла, которое применяли без дополнительной очистки.

Стадия В.

4-Бром-3-этил-N-метокси-N-метилбензамид (8) (3,0 г, 1,0 экв.) и 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (3,2 г, 1,15 экв.) растворяли в сухом диоксане (25 мл). Смесь дегазировали путем барботирования N_2 в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,81 г, 0,1 экв.) и ацетат калия (1,6 г, 1,5 экв.). Полученную в результате смесь нагревали при 100°C в герметично закрытой пробирке в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли 80 мл ацетата и 80 мл гексана, промывали 3×80 мл воды и 50 мл рассола. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 3-ЭТИЛ-N-метокси-N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (9) (3,3 г, выход 95%) в виде бледно-желтого масла.

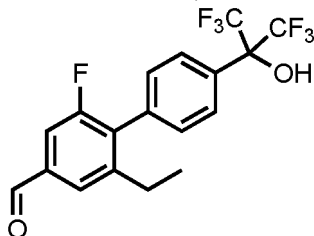
Стадия С.

3-Этил-N-метокси-N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид (9) (2,24 г, 1,0 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-иодофенил)пропан-2-ол (2,85 г, 1,1 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,81 г, 0,1 экв.) и K_2CO_3 (2,9 г, 3,0 экв.) соединяли в 35 мл диоксана и 10 мл воды. Смесь продували N_2 в течение 5 мин и затем нагревали при 95°C в течение 14 ч в атмосфере N_2 . Реакцию экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенную органическую фазу промывали 1 н. HCl и рассолом. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-N-метокси-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид (2,28 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества.

2-Этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-N-метокси-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-кар-

боксамид (2,0 г, 1,0 экв.) растворяли в сухом THF (20 мл) и раствор охлаждали до -50°C в атмосфере N_2 . Добавляли по каплям ЛАН (4,6 мл, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при -30°C до -10°C в течение дополнительных 40 мин. Реакцию останавливали 1 мл воды при -10°C и затем разбавляли 50 мл 2 н. HCl . Смесь экстрагировали 2×50 мл этилацетата. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 5) (1,41 г, выход 82%) в виде белого твердого вещества.

Пример D. Синтез 2-этил-6-фтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 6)



К раствору 3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (1,4 г, 10 ммоль) в THF (20 мл) добавляли MeMgCl (8 мл, 24 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C до комнатной температуры в течение 1 ч, разбавляли EtOAc и реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl . Органический слой высушивали и выпаривали с получением неочищенного 2-фтор-6-(1-гидроксиэтил)фенола (1,4 г).

К раствору 2-фтор-6-(1-гидроксиэтил)фенола (1,4 г) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (100 мг) и гидрировали в атмосфере водорода (50 PSI) на протяжении ночи. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением 2-этил-6-фторфенола (1,0 г).

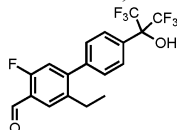
К раствору 2-этил-6-фторфенола (1 г, 7,1 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляли NBS (1,3 г) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C до комнатной температуры в течение 1 ч, разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 4-бром-2-этил-6-фторфенола (0,9 г). Смесь 4-бром-2-этил-6-фторфенола (0,88 г, 4 ммоль), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,93 г, 8 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 мг, 0,09 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали при 90°C в атмосфере N_2 на протяжении ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали водой и рассолом. Органический слой концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 3-этил-5-фтор-4-гидроксibenзонитрила (0,35 г).

К раствору 3-этил-5-фтор-4-гидроксibenзонитрила (0,34 г, 2,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли DIBAL (4,5 мл, 4,5 ммоль) при -78°C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при -78°C до 0°C в течение 2 ч и затем останавливали 1 н. HCl . Органический слой концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 3-этил-5-фтор-4-гидроксibenзальдегида (0,17 г).

К раствору 3-этил-5-фтор-4-гидроксibenзальдегида (0,17 г, 1 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли $\text{N}(\text{Et})_3$ (0,2 г, 2 ммоль) при 0°C с последующим добавлением $(\text{tF})_2\text{O}$ (0,28 г, 1 ммоль) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и останавливали водой. Органический слой концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 2-этил-6-фтор-4-формилфенил трифторметансульфоната (0,15 г).

Смесь 2-этил-6-фтор-4-формилфенилтрифторметансульфоната (0,15 г, 0,5 ммоль), 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола (промежуточное соединение 2) (0,15 г), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (55 мг) и Na_2CO_3 (2 н. раствор, 0,5 мл) в диоксане (10 мл) нагревали при 90°C в атмосфере N_2 на протяжении ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали водой и рассолом. Органический слой концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 2-этил-6-фтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 6) (85 мг).

Пример E. Синтез 2-этил-5-фтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 7)



К раствору 1-(4-фтор-3-нитрофенил)этан-1-ола (1,8 г, 10 ммоль) в THF (20 мл) добавляли NaBH_4 (0,38 г, 10 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C до комнатной температуры в течение 1 ч, разбавляли EtOAc и останавливали насыщенным раствором NH_4Cl . Органический слой высушивали и выпаривали с получением 1-(4-фтор-3-нитрофенил)этан-1-ола (1,5 г).

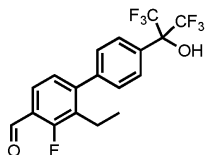
К раствору 1-(4-фтор-3-нитрофенил)этан-1-ола (1,5 г) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (100 мг) и гидрировали в атмосфере водорода (50 PSI) на протяжении ночи. Смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали с получением 5-этил-2-фторанилина (1,0 г).

К раствору 5-этил-2-фторанилина (0,62 г, 4,4 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NBS (0,83 г) при 0°C .

Реакционную смесь перемешивали при 0°C до комнатной температуры в течение 1 ч, разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой концентрировали и очищали с помощью флэш-картриджа (ISCO) с получением 4-бром-5-этил-2-фторанилина (0,92 г). К раствору 4-бром-5-этил-2-фторанилина (0,88 г, 4 ммоль) в H₂O (15 мл) добавляли H₂SO₄ (4 мл, 2 н. раствор). Смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 30 мин и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям NaNO₂ (0,3 г, 4,4 ммоль) в воде (10 мл). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, добавляли Na₂CO₃, чтобы довести pH до 7. Водную смесь добавляли к KCN (0,52 г, 8 ммоль) и CuCN (0,36 г, 4 ммоль) в воде при 70°C, и смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, рассолом и концентрировали, остаток очищали с помощью флэш-картриджа (ISCO) с получением 4-бром-5-этил-2-фторбензонитрила (0,35 г). К раствору 4-бром-5-этил-2-фторбензонитрила (0,34 г, 2 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли DIBAL (2,2 мл, 2,2 ммоль) при -78°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при -78°C до 0°C в течение 2 ч и останавливали 1 н. HCl. Органический слой концентрировали и очищали с помощью флэш-картриджа (ISCO) с получением 4-бром-5-этил-2-фторбензальдегида (0,15 г).

Смесь 4-бром-5-этил-2-фторбензальдегида (0,11 г, 0,5 ммоль), 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола (0,15 г), Pd(PPh₃)₄ (55 мг) и Na₂CO₃ (2 н. раствор, 0,5 мл) в диоксане (10 мл) нагревали при 90°C в атмосфере N₂ на протяжении ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали водой и рассолом. Органический слой концентрировали и очищали с помощью флэш-картриджа (ISCO) с получением 2-этил-5-фтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (52 мг).

Пример F. Синтез 2-этил-3-фтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 8)



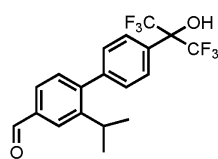
К раствору 4-бром-2-фтор-1-иодобензола (3,0 г, 10 ммоль) в THF (20 мл) добавляли LDA (12 мл, 12 ммоль) при -78°C в атмосфере N₂. Реакцию медленно нагревали до -20°C и затем охлаждали до -78°C. Добавляли EtI (4,7 г, 30 ммоль). Смесь перемешивали от -78°C до комнатной температуры на протяжении ночи, разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой концентрировали и очищали с помощью флэш-картриджа (ISCO) с получением 1-бром-2-этил-3-фтор-4-иодобензола (1,2 г).

Смесь 1-бром-2-этил-3-фтор-4-иодобензола (1,0 г, 3,0 ммоль), Zn(CN)₂ (0,19 г, 1,6 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,17 г, 0,15 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали при 70°C в атмосфере N₂ на протяжении ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали водой и рассолом. Органический слой концентрировали и очищали с помощью флэш-картриджа (ISCO) с получением 4-бром-3-этил-2-фторбензонитрила (0,25 г).

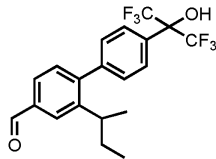
К раствору 4-бром-3-этил-2-фторбензонитрила (0,17 г, 1,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли DIBAL (1,1 мл, 1,1 ммоль) при -78°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при -78°C до 0°C в течение 2 ч и останавливали 1 н. HCl. Органический слой концентрировали и очищали с помощью флэш-картриджа (ISCO) с получением 4-бром-3-этил-2-фторбензальдегида (0,12 г).

Смесь 4-бром-3-этил-2-фторбензальдегида (0,11 г, 0,5 ммоль), 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола (промежуточное соединение 2) (0,15 г), Pd(PPh₃)₄ (55 мг) и Na₂CO₃ (2 н. раствор, 0,5 мл) в диоксане (10 мл) нагревали при 90°C в атмосфере N₂ на протяжении ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали водой с последующим рассолом. Органический слой концентрировали и очищали с помощью флэш-картриджа (ISCO) с получением 2-этил-3-фтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (48 мг).

Пример G. Синтез 4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 9) и 2-(втор-бутил)-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 10)



Промежуточное соединение 9



Промежуточное соединение 10

Стадия A.

К раствору 2-изопропилфенола (6,5 г, 48 ммоль, 1,0 экв.) в 50% водном NaOH (30 мл) добавляли порошкообразную Cu (240 мг) и тетрахлорид углерода (6,7 мл, 62 ммоль, 1,3 экв.). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения смесь подкисляли до pH 2 путем добавления концентрированной HCl и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу затем экстрагировали

насыщенным раствором NaHCO_3 и водный слой подкисляли до pH 2 путем осторожного титрования концентрированной HCl . Раствор экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали водой, отделяли и концентрировали досуха с получением 4-гидрокси-3-изопропилбензойной кислоты (4 г) в виде ярко-красного твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки.

Стадия В.

К смеси 4-гидрокси-3-изопропилбензойной кислоты (2,0 г, 11 ммоль, 1 экв.), триэтиламина (3,30 г, 33 ммоль, 3 экв.) и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (1,08 г, 110 ммоль, 10 экв.) в DCM (100 мл) добавляли HBTU (6,25 г, 1,65 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , 2 н. HCl и водой. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 и концентрировали под вакуумом с получением 4-гидрокси-3-изопропил-N-метокси-N-метилбензамида (4,5 г) в виде бледно-красного твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки.

Стадия С.

К смеси 4-гидрокси-3-изопропил-N-метокси-N-метилбензамида (500 мг, 2,2 ммоль, 1 экв.) и пиридина (525 мкл, 6,6 ммоль, 3 экв.) в DCM (30 мл) добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,93 г, 3,3 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и водой. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 2-изопропил-4-(метокси(метил)карбамоил)фенил трифторметансульфоната (680 мг) в виде белого твердого вещества.

Стадия D.

К раствору 2-изопропил-4-(метокси(метил)карбамоил)фенил трифторметансульфоната (680 мг, 1,9 ммоль, 1 экв.) в безводном 1,4-диоксане (20 мл) добавляли бис(пинаколато)дифторборон (0,63 г, 2,5 ммоль, 1,3 экв.), ацетат калия (0,56 г, 5,7 ммоль, 3 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (70 мг, 0,095 ммоль, 0,05 экв.). Смесь дегазировали и затем барботировали N_2 в течение 5 мин, и затем перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в раствор NH_4Cl и экстрагировали DCM. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 3-изопропил-N-метокси-N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (500 мг) в виде белого твердого вещества.

Стадия Е.

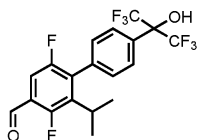
К раствору 3-изопропил-N-метокси-N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (100 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.) в безводном 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-иодофенил)пропан-2-ол (промежуточное соединение 1) (145 мг, 0,39 ммоль, 1,3 экв.), 2 М раствор карбоната калия (0,45 мл, 0,9 ммоль, 3 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (17 мг, 0,015 ммоль, 0,05 экв.). Смесь дегазировали и затем барботировали N_2 в течение 5 мин, и затем перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь выливали в раствор NH_4Cl и экстрагировали DCM. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 3-изопропил-N-метокси-N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (100 мг) в виде белого твердого вещества.

Стадия F.

К раствору 3-изопропил-N-метокси-N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (100 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в безводном THF (2 мл) добавляли 1,0 М раствор ЛАН в THF (220 мкл, 1,0 экв.) при -78°C . Реакцию перемешивали при -78°C в течение 1 ч, останавливали путем добавления EtOAc и затем нагревали до комнатной температуры. Смесь выливали в раствор NH_4Cl и экстрагировали DCM. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 9) (90 мг) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение альдегида 10 получали, применяя аналогичный способ, но заменяя 2-(втор-бутил)фенол на 2-изопропанолфенол.

Пример Н. Синтез 3,6-дифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 11)



Стадия А.

2,5-Дифтор-4-метоксибензойную кислоту (500 мг) обрабатывали VBr_3 при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакцию обрабатывали 2 н. HCl и очищали на колонке с силикагелем с получением 2,5-дифтор-4-гидроксibenзойной кислоты.

Стадия В.

К смеси 2,5-дифтор-4-гидроксibenзойной кислоты (380 мг, 2,18 ммоль, 1 экв.), триэтиламина (660 мг, 6,6 ммоль, 3 экв.) и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (2,14 г, 21,8 ммоль, 10 экв.) в DCM

(20 мл) добавляли HBTU (1,25 г, 3,27 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, затем промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , 2 н. HCl и водой. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 2,5-дифтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида (190 мг) в виде бесцветного масла.

Стадия С. К раствору 2,5-дифтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида (190 мг, 0,87 ммоль, 1 экв.) в уксусной кислоте (4 мл) добавляли NBS (190 мг, 1,05 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C . Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли под высоким вакуумом, остаток растворяли в EtOAc , промывали водой, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 3-бром-2,5-дифтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида (240 мг) в виде белого твердого вещества.

Стадия D.

К раствору 3-бром-2,5-дифтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида (240 мг, 0,81 ммоль, 1 экв.) в безводном 1,4-диоксане (9 мл) добавляли пинаколовый эфир изопропенилбороновой кислоты (204 мг, 1,22 ммоль, 1,5 экв.), 2 М раствор карбоната калия (1,2 мл, 2,4 ммоль, 3 экв.) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (45 мг, 0,04 ммоль, 0,05 экв.). Смесь дегазировали, затем барботировали N_2 в течение 5 мин, и затем перемешивали при 90°C на протяжении ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в раствор NH_4Cl и экстрагировали DCM. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 2,5-дифтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)бензамида (180 мг) в виде белого твердого вещества.

Стадия E.

К смеси 2,5-дифтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)бензамида (180 мг, 0,7 ммоль, 1 экв.) и пиридина (0,5 мл) в DCM (50 мл) добавляли по каплям ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,33 г, 1,05 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и водой. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 3,6-дифтор-4-(метокси(метил)карбамоил)-2-(проп-1-ен-2-ил)фенил трифторметансульфоната (240 мг) в виде бледно-желтого масла.

Стадия F.

К раствору 3,6-дифтор-4-(метокси(метил)карбамоил)-2-(проп-1-ен-2-ил)фенил трифторметансульфоната (240 мг, 0,61 ммоль, 1 экв.) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол (340 мг, 0,93 ммоль, 1,5 экв.), 2 М раствор карбоната калия (1,0 мл, 1,8 ммоль, 3 экв.) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (35 мг, 0,03 ммоль, 0,05 экв.). Смесь дегазировали, затем барботировали N_2 в течение 5 мин, и затем перемешивали при 90°C на протяжении ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь выливали в раствор NH_4Cl и экстрагировали DCM. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 3,6-дифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-N-метокси-N-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида (140 мг) в виде белого твердого вещества.

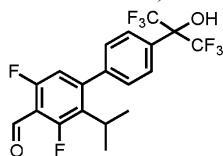
Стадия G.

К раствору 3,6-дифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-N-метокси-N-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида (140 мг, 0,29 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (10 мас.%, 14 мг). Реакцию встряхивали в атмосфере H_2 (50 psi) в течение 4 ч. Смесь фильтровали для удаления катализатора и концентрировали с получением 3,6-дифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-N-метокси-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида (120 мг) в виде белого твердого вещества.

Стадия H.

К раствору 3,6-дифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-N-метокси-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида (120 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) в безводном THF (2 мл) добавляли 1,0 М раствор ЛАН в THF (250 мкл, 1,0 экв.) при -78°C . Реакцию перемешивали при -78°C в течение 1 ч и останавливали путем добавления EtOAc , после чего нагревали до комнатной температуры. Смесь выливали в раствор NH_4Cl и экстрагировали DCM. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 3,6-дифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 11) (100 мг) в виде белого твердого вещества.

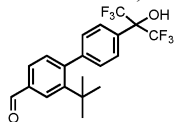
Синтез 3,5-дифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 12)



Промежуточное соединение альдегида 12 получали, применяя вышеуказанные способы, путем замены 2,6-дифтор-4-гидроксибензойной кислоты на 2,5-дифтор-4-гидроксибензойную кислоту.

Пример I. Синтез 2-(трет-бутил)-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-

карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 13)



Стадия А.

К смеси 3-(трет-бутил)-4-гидроксibenзойной кислоты (300 мг, 1 экв.), TEA (470 мг, 3 экв.) и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (1,51 г, 10 экв.) в DCM (20 мл) добавляли HBTU (0,88 г, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , 2 н. HCl и водой. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 3-(трет-бутил)-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида (202 мг, выход 55%) в виде бесцветного масла.

Стадия В.

К смеси 3-(трет-бутил)-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида (202 мг, 1 экв.) и пиридина (0,6 мл) в DCM (50 мл) добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,36 г, 1,5 экв.) по каплям при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и водой. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 2-(трет-бутил)-4-(метокси(метил)карбамоил)фенил трифторметансульфоната (220 мг) в виде бледно-желтого масла.

Стадия С.

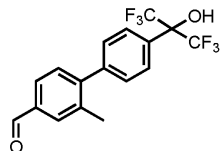
К раствору 2-(трет-бутил)-4-(метокси(метил)карбамоил)фенил трифторметансульфоната (240 мг, 1 экв.) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол (330 мг, 1,5 экв.), 2 М раствор карбонат калия (1,1 мл, 3 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (38 мг, 0,05 экв.). Смесь дегазировали, затем барботировали N_2 в течение 5 мин и затем перемешивали при 90°C на протяжении ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в раствор NH_4Cl и экстрагировали DCM. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 2-(трет-бутил)-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-N-метокси-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид (183 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества.

Стадия D.

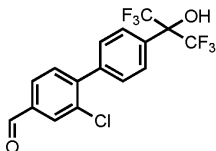
К раствору 2-(трет-бутил)-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-N-метокси-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид (183 мг, 1,0 экв.) в безводном THF (2 мл) добавляли 1,0 М раствор LАH в THF (450 мкл, 1,0 экв.) при -78°C . Реакцию перемешивали при -78°C в течение 1 ч и останавливали путем добавления EtOAc , после чего нагревали до комнатной температуры. Смесь выливали в раствор NH_4Cl и экстрагировали DCM. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 2-(трет-бутил)-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (120 мг) в виде белого твердого вещества.

Пример J.

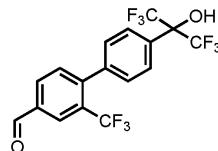
Синтез 4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 14), 2-хлор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 15) и 4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 16)



Промежуточное соединение 14



Промежуточное соединение 15



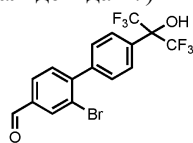
соединение 16

(4-Формил-2-метилфенил)бороновую кислоту (6,65 г, 1,0 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-иодофенил)пропан-2-ол (3,2 г, 1,2 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,05 г, 0,1 экв.) и K_2CO_3 (7,4 г, 3,0 экв.) соединяли в диоксане (150 мл) и воде (40 мл). Смесь продували N_2 в течение 5 мин и затем нагревали при 80°C в течение 8 ч в атмосфере N_2 . Реакцию экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенную органическую фазу промывали 1 н. HCl и рассолом. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (4,6 г, выход 73%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение альдегида 15 получали, применяя аналогичный способ, но заменяя (2-хлор-4-формилфенил)бороновую кислоту на (4-формил-2-метилфенил)бороновую кислоту.

Промежуточное соединение альдегида 16 получали, применяя аналогичный способ, но заменяя (4-формил-2-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту на (4-формил-2-метилфенил)бороновую кислоту.

Пример К. Синтез 2-бром-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 17)



Стадия А.

Метил 3-амино-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (1,0 г, 1,0 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-иодофенил)пропан-2-ол (1,6 г, 1,2 экв.), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,42 г, 0,1 экв.) и K_2CO_3 (1,5 г, 3,0 экв.) соединяли в диоксане (30 мл) и воде (10 мл). Смесь продували N_2 в течение 5 мин и затем нагревали при 80°C в течение 8 ч в атмосфере N_2 . Реакцию экстрагировали EtOAc (2×60 мл). Объединенную органическую фазу промывали 1 н. HCl и рассолом. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением метил 2-амино-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (1,16 г, выход 82%).

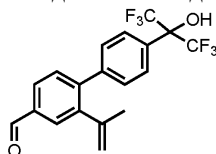
Стадия В.

К раствору метил 2-амино-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата анилина (1,16 г, 1,0 экв.) в DMF (15 мл) добавляли раствор NaNO_2 (0,23 г, 1,1 экв.) в воде (10 мл). Смесь охлаждали до 0°C в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли по каплям 6 н. H_2SO_4 (9 мл, 3,0 экв.) в течение 15 мин при 0°C . Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли CuBr (0,64 г, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию разбавляли водой (~500 мл) и экстрагировали EtOAc /гексаном (2:1, 3×150 мл). Объединенную органическую фазу промывали NaHSO_3 , водой и рассолом. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением метил 2-бром-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (650 мг, выход 48%).

Стадия С.

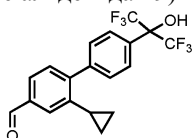
Метил 2-бром-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат преобразовывали в соответствующую кислоту путем обработки 2 н. LiOH в MeOH . Эту кислоту связывали с N,O -диметилгидроксиламин гидрохлоридом с получением 2-бром-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)- N -метокси- N -метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида. 2-Бром-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)- N -метокси- N -метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида преобразовывали в 2-бром-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегид восстановлением с ЛАН при -70°C .

Пример Л. Синтез 4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-(проп-1-ен-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 18)



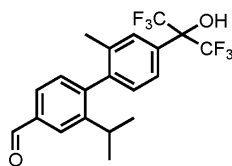
Путем реакции сочетания Сузуки между промежуточным соединением 2-бром-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)- N -метокси- N -метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида со стадии С примера К и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом в реакционных условиях, описанных на стадии А примера К (за исключением нагревания до 90°C на протяжении ночи), получали 4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)- N -метокси- N -метил-2-(проп-1-ен-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида, который был преобразован в соответствующий альдегид, 4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-(проп-1-ен-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегид, с восстановлением ЛАН при 70°C .

Пример М. Синтез 2-циклопропил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 19)



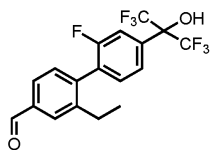
Путем реакции сочетания Сузуки между промежуточным соединением 2-бром-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)- N -метокси- N -метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида со стадии С примера К и циклопропилбороновой кислотой в реакционных условиях, описанных на стадии А примера К (за исключением нагревания до 90°C на протяжении ночи), получали 2-циклопропил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)- N -метокси- N -метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида, который был преобразован в соответствующий альдегид, 2-циклопропил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегид, с восстановлением ЛАН при 70°C .

Пример N. Синтез 4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 20)

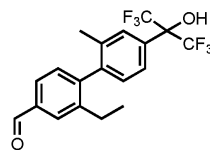


Путем стандартной реакции сочетания Сузуки между 3-изопропил-N-метокси-N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидом, Промежуточным соединением из примера F, стадия E, и промежуточным соединением 4 получали 4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-N-метокси-N,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид, который был преобразован в соответствующий альдегид с восстановлением ЛАН в безводном THF при -78°C.

Пример O. Синтез 2-этил-2'-фтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 21) и 2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 22)



Промежуточное соединение 21

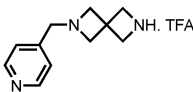


Промежуточное соединение 22

Путем стандартной реакции сочетания Сузуки между 3-этил-N-метокси-N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидом со стадии В примера С и 2-(4-бром-3-фторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-олом (промежуточное соединение 3) получали 2-этил-2'-фтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-N-метокси-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид, который был преобразован в соответствующий альдегид, 2-этил-2'-фтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегид (промежуточное соединение альдегида 21), с восстановлением ЛАН в безводном THF при -70°C.

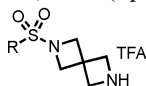
Путем стандартной реакции сочетания Сузуки между 3-этил-N-метокси-N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидом со стадии В примера С и 2-(4-бром-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-олом (промежуточное соединение 4) получали 2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегид, который был преобразован в соответствующий альдегид, 2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегид (промежуточное соединение альдегида 22), с восстановлением ЛАН в безводном THF при -70°C.

Пример P. Синтез 2-(пиридин-4-илметил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептана, TFA (промежуточное соединение амина 1)



Коммерчески доступный оксалат (100 мг, 1,2 экв.) и трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат суспендировали в 1,2-DCE (15 мл), затем добавляли Et₃N (42 мг, 2,0 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли изоникотинальдегид (40 мг, 1,0 экв.) с последующим добавлением уксусной кислоты (30 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и к раствору добавляли NaBH(OAc)₃ (240 мг, 3,0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию останавливали MeOH и разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃, затем экстрагировали 2×20 мл DCM. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением трет-бутил 6-(пиридин-4-илметил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (70 мг, выход 65%). Полученный карбоксилат обрабатывали TFA (3 мл) в DCM (80 об./об.%) с получением 2-(пиридин-4-илметил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептана, который применяли без очистки.

Пример Q. Синтез 2-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептана, TFA (промежуточное соединение амина 2), 2-(этилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептана, TFA (промежуточное соединение амина 3), 2-(циклопропилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептана, TFA (промежуточное соединение амина 4), 2-(пропилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептана, TFA (промежуточное соединение амина 5) и 2-(изобутилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептана, TFA (промежуточное соединение амина 6).



R=CH₃ промежуточное соединение амина 2;

Et - промежуточное соединение амина 3;



- промежуточное соединение амина 4;



- промежуточное соединение амина 5;



- промежуточное соединение амина 6.

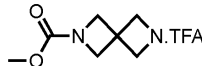
трет-Бутил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат в виде оксалатной соли (5,0 г, 1,0 экв.) суспендировали в CH₂Cl₂ (150 мл). К смеси добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и добавляли по каплям раствор MsCl (4,7 г, 2,0 экв.) в CH₂Cl₂ (10 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем при комнатной температуре на протяжении ночи. Органическую фазу отделяли и промывали рассолом, затем концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил 6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества (5,0 г, выход 88%), которое применяли без дополнительной очистки.

Трет-бутил 6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат обрабатывали TFA в DCM (80 об./об.%) с получением 2-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептана (промежуточное соединение амина 2), который применяли без очистки. 2-(Этилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан (промежуточное соединение амина 3) синтезировали аналогичными способами, применяя этансульфонилхлорид взамен MsCl. 2-(Циклопропилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан (промежуточное соединение амина 4) синтезировали аналогичными способами, применяя циклопропансульфонилхлорид взамен MsCl.

2-(Пропилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан (промежуточное соединение амина 5) синтезировали аналогичными способами, применяя пропан-1-сульфонилхлорид взамен MsCl.

2-(Изобутилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан (промежуточное соединение амина 6) синтезировали аналогичными способами, применяя 2-метилпропан-1-сульфонилхлорид взамен MsCl.

Пример R. Синтез 1-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)этан-1-она, TFA (промежуточное соединение амина 7) и метил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата, TFA (промежуточное соединение амина 8)



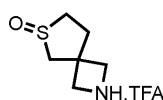
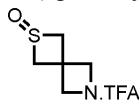
Промежуточное соединение амина 7 Промежуточное соединение амина 8

Трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат в виде оксалатной соли (100 мг, 1,0 экв.) суспендировали в CH₂Cl₂ (15 мл). К смеси добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и добавляли по каплям раствор ацетилхлорида (84 мг, 5,0 экв.) в CH₂Cl₂ (2 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Органическую фазу отделяли и промывали рассолом, затем концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил 6-ацетил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества (39 мг, выход 75%), которое применяли без дополнительной очистки.

трет-Бутил 6-ацетил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат обрабатывали TFA в DCM (80 об./об.%) с получением 1-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)этан-1-она (промежуточное соединение амина 7), который применяли без очистки.

Метил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (промежуточное соединение амина 8) синтезировали аналогичным способом, применяя метилхлорформат взамен ацетилхлорида.

Пример S. Синтез 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептана 2-оксида (промежуточное соединение амина 9) и 6-тиа-2-азаспиро[3.4]октана 6-оксида (промежуточное соединение амина 10)



Промежуточное соединение амина 9 Промежуточное соединение амина 10

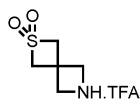
К раствору 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептана (100 мг, 1,0 экв.) в DCM (8 мл) добавляли Et₃N (3,0 экв.) и (Voc)₂O (1,5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь высушивали под вакуумом и очищали на колонке с силикагелем с получением трет-бутил 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (170 мг, выход 91%).

трет-Бутил 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилат (60 мг, 1,0 экв.) растворяли в DCM (5 мл) и охлаждали до -30°C. Добавляли mCPBA (64 мг, 72%, 0,95 экв.). Смесь перемешивали при -30°C в течение 10 мин, затем при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали 3×10 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением трет-бутил 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата 2-оксида (48 мг, выход 74%). трет-Бутил 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилат 2-оксид обрабатывали TFA в DCM (80 об./об.%) с получением 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептана 2-оксида (промежуточное соединение амина 9), который применяли без очистки.

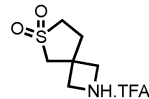
Промежуточное соединение амина 10 синтезировали аналогичными способами, применяя 6-тиа-2-

азаспиро[3.4]октан взамен 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептана.

Пример Т. Синтез 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептана 2,2-диоксида, TFA (промежуточное соединение амина 11) и 6-тиа-2-азаспиро[3.4]октана 6,6-диоксида, TFA (промежуточное соединение амина 12)



Промежуточное соединение амина 11

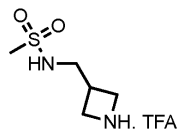


Промежуточное соединение амина 12

трет-Бутил 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилат (60 мг, 1,0 экв.) растворяли в DCM (5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли mCPBA (166 мг, 72%, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, и затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали 3×10 мл насыщенного NaHCO₃. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением трет-бутил 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата 2,2-диоксида (56 мг, выход 80%). трет-Бутил 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилат 2,2-диоксид обрабатывали TFA в DCM (80 об./об.%) с получением 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептана 2,2-диоксида, соль TFA (промежуточное соединение амина 11), который применяли без очистки.

Промежуточное соединение амина 12 синтезировали аналогичными способами, применяя трет-бутил 6-тиа-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат взамен трет-бутил 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата.

Пример У. Синтез N-(азетидин-3-илметил)метансульфонамида, TFA (промежуточное соединение амина 13)



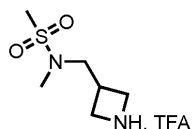
Стадия А.

трет-Бутил 3-(аминометил)азетидин-1-карбоксилат (300 мг, 1,0 экв.) и пиридин (1 мл) соединяли в DCM (20 мл) при 0°C. Добавляли по каплям MsCl (1,1 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл), промывали 3×30 мл 1 н. HCl, водой и рассолом с получением трет-бутил 3-(метилсульфонамидометил)азетидин-1-карбоксилата (390 мг, выход 91%), который применяли без дополнительной очистки.

Стадия В.

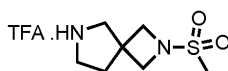
трет-Бутил 3-(метилсульфонамидометил)азетидин-1-карбоксилат обрабатывали TFA в DCM (80 об./об.%) с получением N-(азетидин-3-илметил)метансульфонамида, TFA (промежуточное соединение амина 13), который применяли без очистки.

Пример V. Синтез N-(азетидин-3-илметил)-N-метилметансульфонамида, TFA (промежуточное соединение амина 14)



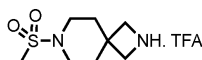
К раствору трет-бутил 3-(метилсульфонамидометил)азетидин-1-карбоксилата со стадии А примера U (100 мг, 1,0 экв.) в сухом DMF (5 мл) добавляли NaNH (60%, 23 мг, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и затем охлаждали до 0°C. Добавляли CH₃I (81 мг, 1,5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и гексаном (20 мл). Смесь промывали 3×30 мл воды и рассолом. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением трет-бутил 3-((N-метилметилсульфонамидо)метил)азетидин-1-карбоксилата (72 мг, выход 68%). трет-Бутил 3-((N-метилметилсульфонамидо)метил)азетидин-1-карбоксилат обрабатывали TFA в DCM (80 об./об.%) с получением промежуточного соединения амина 14, которое применяли без очистки.

Пример W. Синтез 2-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октана, TFA (промежуточное соединение амина 15)



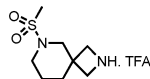
Коммерчески доступный трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат обрабатывали MsCl в присутствии TEA с получением трет-бутил 2-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилата, который затем обрабатывали TFA в DCM (80 об./об.%) с получением Промежуточного соединения амина 15, которое применяли без очистки.

Пример X. Синтез 7-(метилсульфонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонана, TFA (промежуточное соединение амина 16)



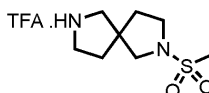
Коммерчески доступный трет-бутил 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат обрабатывали MsCl в присутствии TEA с получением трет-бутил 7-(метилсульфонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата, который затем обрабатывали TFA в DCM (80 об./об.%) с получением Промежуточного соединения амина 16 в виде соли TFA, которое применяли без очистки.

Пример Y. Синтез 6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.5]нонана, TFA (промежуточное соединение амина 17)



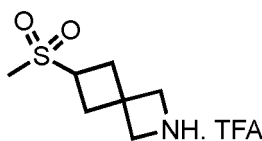
Коммерчески доступный трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат обрабатывали MsCl в присутствии TEA с получением трет-бутил 6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата, который затем обрабатывали TFA в DCM (80 об./об.%) с получением промежуточного соединения амина 17 в виде соли TFA, которое применяли без очистки.

Пример Z. Синтез 2-(метилсульфонил)-2,7-дiazаспиро[4.4]нонана, TFA (промежуточное соединение амина 19)



Коммерчески доступный трет-бутил 2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилат обрабатывали MsCl в присутствии TEA с получением трет-бутил 7-(метилсульфонил)-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилата, который затем обрабатывали TFA в DCM (80 об./об.%) с получением промежуточного соединения амина 19 в виде соли TFA, которое применяли без очистки.

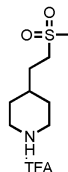
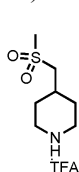
Пример AA. Синтез 6-(метилсульфонил)-2-азаспиро[3.3]гептана, TFA (промежуточное соединение амина 20)



Коммерчески доступный трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (250 мг, 1,0 экв.), TEA (360 мг, 3,0 экв.) и DMAP (10 мг) соединяли в DCM (25 мл) при 0°C . Добавляли по каплям MsCl (162 мг, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл) и затем промывали 1 н. HCl , водой и рассолом с получением трет-бутил 6-((метилсульфонил)окси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (324 мг, выход 95%), который применяли без дополнительной очистки. трет-Бутил 6-((метилсульфонил)окси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (324 мг, 1,0 экв.) и NaSMe (160 мг, 2,0 экв.) соединяли в DMF (15 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и гексаном (30 мл), и затем промывали 3×40 мл воды и рассолом. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением трет-бутил 6-(метилтио)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (144 мг, выход 53%).

трет-Бутил 6-(метилтио)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (144 мг, 1,0 экв.) растворяли в DCM (10 мл) и охлаждали ледяной водой. Добавляли $m\text{-CPBA}$ (355 мг, 2,5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали 3×30 мл насыщенного раствора NaHCO_3 . Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением трет-бутил 6-(метилсульфонил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (98 мг, выход 60%). трет-Бутил 6-(метилсульфонил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат обрабатывали TFA в DCM (80 об./об.%) с получением 6-(метилсульфонил)-2-азаспиро[3.3]гептана, TFA (промежуточное соединение амина 20), который применяли без очистки.

Пример BB. Синтез 4-((метилсульфонил)метил)пиперидина, TFA (промежуточное соединение амина 21) и 4-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидина, TFA (промежуточное соединение амина 22)

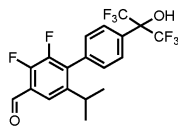


Промежуточное соединение альдегида 21 Промежуточное соединение альдегида 22

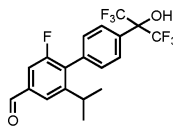
Промежуточное соединение амина 21 синтезировали, применяя способы, описанные в примере AA, применяя коммерчески доступный трет-бутил 4-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат. Промежуточное соединение амина 22 синтезировали, применяя способы, описанные в примере AA, применяя коммерчески доступный трет-бутил 4-(2-

гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат взамен трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

Пример СС. Синтез 2,3-дифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-6-изопропил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 23) и 2-фтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-6-изопропил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 24)



Промежуточное соединение альдегида 23

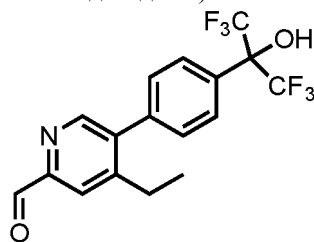


Промежуточное соединение альдегида 24

Промежуточное соединение альдегида 23 получали, применяя способы, описанные в примере Н, но заменяя 2,3-дифтор-4-гидроксibenзойную кислоту на 2,5-дифтор-4-гидроксibenзойную кислоту на стадии В.

Промежуточное соединение альдегида 23 получали, применяя способы, описанные в примере Н, но заменяя 3-фтор-4-гидроксibenзойную кислоту на 2,5-дифтор-4-гидроксibenзойную кислоту на стадии В.

Пример DD. Синтез 4-этил-5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиколинальдегида (промежуточное соединение альдегида 25)



Стадия А.

К раствору 4-этилпиперидин-2-амина (1 г, 8,2 ммоль, 1 экв.) в DCM (30 мл) добавляли NBS (1,45 г, 8,2 ммоль, 1 экв.) при -40°C . Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 30 мин. Реакцию останавливали 50 мл воды и экстрагировали DCM. Органическую фазу отделяли и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением 5-бром-4-этилпиперидин-2-амина (1,3 г) в виде белого твердого вещества.

Стадия В.

К раствору 5-бром-4-этилпиперидин-2-амина (1,0 г, 5,0 ммоль, 1,0 экв.), NaNO_2 (860 мг, 12,5 ммоль, 2,5 экв.) в 40% растворе HBr (30 мл) добавляли Br_2 (1,8 г, 2,0 экв.) при 0°C . Смесь затем нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в DCM (100 мл) и воду (100 мл). Органическую фазу промывали водой и насыщенным раствором NaHCO_3 . Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением 2,5-дибром-4-этилпиперидина (1,1 г) в виде белого твердого вещества.

Стадия С.

К раствору 2,5-дибром-4-этилпиперидина (1 г, 3,8 ммоль, 1 экв.) в DMF (25 мл) добавляли CuCN (340 мг, 3,8 ммоль, 1 экв.) и NaCN (190 мг, 3,8 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 150°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc/гексаном (8:1, 100 мл) и промывали водой, насыщенным раствором NaHCO_3 и водой. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 5-бром-4-этилпиколинитрила (580 мг) в виде белого твердого вещества.

Стадия D.

К раствору 5-бром-4-этилпиколинитрила (300 мг, 1,4 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли промежуточное соединение 2 из примера А (570 мг, 1,54 ммоль, 1,1 экв.), 2 М раствор карбоната калия (2,1 мл, 4,2 ммоль, 3 экв.) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (80 мг, 0,07 ммоль, 0,05 экв.). Смесь дегазировали и затем барботировали N_2 в течение 5 мин. Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь выливали в раствор NH_4Cl и экстрагировали DCM. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 4-этил-5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиколинитрила (380 мг) в виде белого твердого вещества.

Стадия Е.

4-Этил-5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиколинитрил (200 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.) растворяли в 6 н. растворе HCl . Реакцию перемешивали при 100°C в течение 3 ч и затем концентрировали с получением 4-этил-5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиколиновой кислоты, которую применяли без очистки.

Стадия F.

К смеси 4-этил-5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиколиновой кислоты

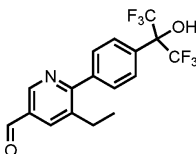
(200 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.), триэтиламина (150 мг, 1,5 ммоль, 3 экв.) и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (73 мг, 0,75 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (10 мл) добавляли HBTU (285 мг, 0,75 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , 2 н. HCl и водой. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 и концентрировали под вакуумом с получением 4-этил-5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-метокси-N-метилпиколинамида (170 мг) в виде бледно-красного твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки.

Стадия G.

К раствору 4-этил-5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-метокси-N-метилпиколинамида (170 мг, 0,39 ммоль, 1 экв.) в безводном THF (2 мл) добавляли 1,0 М раствор ЛАН в THF (0,39 мл, 1,0 экв.) при -78°C . Реакцию перемешивали при -78°C в течение 1 ч и останавливали путем добавления EtOAc, затем нагревали до комнатной температуры. Смесь выливали в раствор NH_4Cl и экстрагировали DCM. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением Промежуточного соединения альдегида 25 (90 мг) в виде белого твердого вещества.

Пример EE:

Синтез 5-этил-6-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)никотинальдегида (промежуточное соединение альдегида 26)



К раствору 3-этилпиридин-2-амина (1,0 г, 8,2 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) при 0°C добавляли NBS (1,45 г, 8,2 ммоль, 1 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM. Органическую фазу отделяли и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (гексан/EtOAc) с получением 5-бром-3-этилпиридин-2-амина (1,5 г) в виде белого твердого вещества.

5-Бром-3-этилпиридин-2-амин (1 г, 1 экв.), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1,5 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (10%) соединяли в сухом DMF (18 мл). Полученную в результате смесь нагревали при 120°C на протяжении ночи. Реакционную смесь выливали в DCM (100 мл) и промывали водой и насыщенным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (гексан/EtOAc) с получением 6-амино-5-этилникотинитрила (0,7 г) в виде белого твердого вещества. К раствору 6-амино-5-этилникотинитрила (0,7 г, 1 экв.) в CH_3CN (15 мл) добавляли CuCl_2 (2 экв.) и CuCl (2 экв.). К смеси добавляли н-бутилнитрит (1,3 экв.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем нагревали до кипения с обратным холодильником на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали водой, насыщенным раствором NaHCO_3 и водой. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 6-хлор-5-этилникотинитрила (0,42 г) в виде белого твердого вещества.

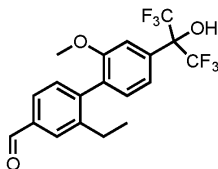
6-Хлор-5-этилникотинитрил (200 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.) растворяли в 6 н. растворе HCl . Реакцию перемешивали при 100°C в течение 3 ч и затем концентрировали с получением 6-хлор-5-этилникотиновой кислоты, которую применяли без очистки.

К смеси 6-хлор-5-этилникотиновой кислоты (220 мг, 1 экв.), триэтиламина (150 мг, 3 экв.) и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (85 мг, 1,5 экв.) в DCM (10 мл) добавляли HBTU (280 мг, 1,4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , 2 н. HCl и водой. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 и концентрировали под вакуумом с получением 6-хлор-5-этил-N-метокси-N-метилникотинамида (150 мг), который применяли без дополнительной очистки.

6-Хлор-5-этил-N-метокси-N-метилникотинамид заменяли на 5-бром-4-этилпиколинонитрил в реакции сочетания Сузуки, описанной на стадии D Примера DD, с получением 5-этил-6-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-метокси-N-метилникотинамида. 5-Этил-6-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-метокси-N-метилникотинамид обрабатывали 1 М раствором ЛАН (1,2 экв.) при -78°C с получением промежуточного соединения альдегида 26.

Пример FF.

Синтез 2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 27)



Промежуточное соединение альдегида 27

Стадия А.

4-Бром-3-метоксибензальдегид (400 мг, 1,0 экв.) и TMSCF_3 (1,5 экв.) растворяли в сухом THF (15 мл), охлаждали ледяной водой в атмосфере N_2 . К смеси добавляли CsF (1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию останавливали 1 М HCl (30 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом и гексаном (1:4). Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 1-(4-бром-3-метоксифенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (280 мг).

Стадия В.

1-(4-Бром-3-метоксифенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол (200 мг, 1,0 экв.) растворяли в сухом DCM (10 мл) и охлаждали до 0°C . Добавляли DMP (2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 1-(4-бром-3-метоксифенил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (190 мг).

Стадия С.

К раствору 1-(4-бром-3-метоксифенил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (150 мг, 1,0 экв.) и TMSCF_3 (1,5 экв.) в сухом THF (8 мл) при 0°C добавляли TBAF (1 М, 0,1 экв.) по каплям. Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем останавливали 1 М HCl (10 мл). Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 2-(4-бром-3-метоксифенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (80 мг).

Стадия D.

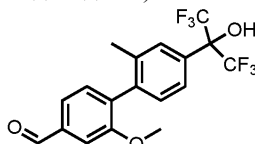
Получение промежуточного соединения 3-этил-N-метокси-N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид: 4-бром-3-этилбензойную кислоту (5,0 г, 1,0 экв.), N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (3,2 г, 1,5 экв.) и HBTU (9,6 г, 1,15 экв.) соединяли в DMF (80 мл) при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли по каплям TEA (11,2 г, 4,0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию разбавляли этилацетатом (200 мл) и гексаном (100 мл), затем промывали 2×150 мл воды, 2×100 мл 1 н. HCl, 2×100 мл насыщенного NaHCO_3 и рассолом. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 и концентрировали под вакуумом с получением 4-бром-3-этил-N-метокси-N-метилбензамида в виде бледно-желтого масла (5,8 г, выход 98%), которое применяли без дополнительной очистки. 4-Бром-3-этил-N-метокси-N-метилбензамид (3,0 г, 1,0 экв.) и 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (3,22 г, 1,15 экв.) растворяли в сухом диоксане (25 мл). Смесь дегазировали путем барботирования N_2 в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,81 г, 0,1 экв.) и ацетат калия (1,63 г, 1,5 экв.). Полученную в результате смесь нагревали при 100°C в герметично закрытой пробирке в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (80 мл) и гексаном (80 мл) и промывали 3×80 мл воды и 50 мл рассола. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 3-этил-N-метокси-N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (3,34 г, выход 95%) в виде бледно-желтого масла.

Стадия E.

2-(4-Бром-3-метоксифенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол заменяли на промежуточное соединение 1 в реакции сочетания Сузуки, описанной на стадии С примера С, с получением 2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-N,2'-диметокси-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид. 2-Этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-N,2'-диметокси-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид обрабатывали 1 М раствором LАH (1,2 экв.) при -78°C с получением промежуточного соединения альдегида 27.

Пример GG.

Синтез 4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метокси-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 28)



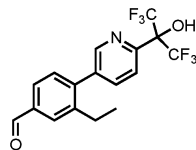
Промежуточное соединение 4 заменяли на промежуточное соединение 1 на стадии В примера А с получением 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола.

1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол заменяли на промежуточное соединение 2 и 4-бром-3-метоксибензальдегид заменяли на 5-бром-4-этилпиколионитрил в реакции сочетания Сузуки, описанной на стадии D примера DD, с получением

промежуточного соединения альдегида 28.

Пример НН.

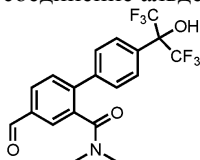
Синтез 3-этил-4-(6-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)бензальдегида (промежуточное соединение альдегида 29)



Метил 5-бромпиколинат (1,0 г, 1,0 экв.) и TMSCF_3 (6,5 г, 10 экв.) соединяли в сухом THF (20 мл). Смесь охлаждали при 0°C в течение 5 мин. К раствору добавляли 1 М TBAF (23 мл) по каплям на протяжении 10 мин. Смесь затем перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали 1 М HCl (50 мл) при 0°C . Смесь экстрагировали 3×30 мл гексана. Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем с получением 2-(5-бромпиридин-2-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (450 мг).

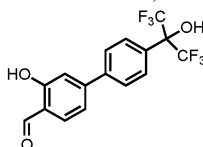
2-(5-Бромпиридин-2-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол заменяли на промежуточное соединение 1 в реакции сочетания Сузуки, описанной на стадии С примера С, с получением 3-этил-4-(6-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-N-метокси-N-метилбензамида, который затем обрабатывали 1 М раствором ЛАН (1,2 экв.) при -78°C с получением промежуточного соединения альдегида 29.

Пример II. Синтез 4-формил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-N,N-диметил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксиамида (промежуточное соединение альдегида 30)



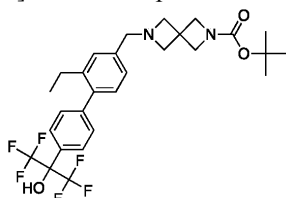
Метил 2-бром-5-формилбензоат заменяли на 5-бром-4-этилпиколилонитрил в реакции сочетания Сузуки, описанной на стадии D примера DD, с получением метил 4-формил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата. Метил 4-формил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилат обрабатывали раствором LiOH в воде и MeOH с получением 4-формил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты. 4-Формил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту подвергали реакции сочетания с N,O-диметилгидроксиламином гидрохлоридом в присутствии HBTU с получением промежуточного соединения альдегида 30.

Пример JJ. Синтез 4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-3-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (промежуточное соединение альдегида 31)



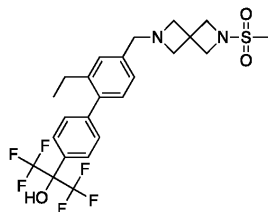
4-Бром-2-гидроксibenзальдегид заменяли на 5-бром-4-этилпиколилонитрил в реакции сочетания Сузуки, описанной на стадии D примера DD, с получением промежуточного соединения альдегида 31.

Пример 1. Синтез трет-бутил 6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



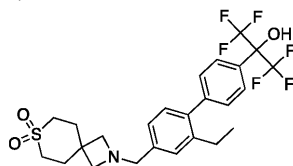
Коммерчески доступный трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат в виде оксалатной соли (62 мг, 1,2 экв.) суспендировали в 1,2-DCE (15 мл), добавляли Et_3N (26 мг, 2,0 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли промежуточное соединение альдегида 5 (80 мг, 1,0 экв.) с последующим добавлением уксусной кислоты (20 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и к раствору добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (136 мг, 3,0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию останавливали MeOH, разбавляли 20 мл насыщенного NaHCO_3 и экстрагировали 2×20 мл этилацетата. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 559,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 2. Синтез 2-(2'-этил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



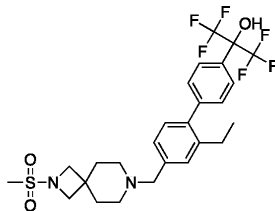
Промежуточное соединение амина 20 (3.7 г, соль TFA, 1,2 экв.) суспендировали в 1,2-DCE (50 мл) и добавляли промежуточное соединение альдегида 5 (4,0 г, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем к реакционной смеси добавляли твердый $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6,76 г, 3,0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию останавливали MeOH (10 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и рассолом. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (3.5 г, выход 61,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 537,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 3. Синтез 2-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-7-тиа-2-азаспиро[3.5]нонана 7,7-диоксида



7-Тиа-2-азаспиро[3.5]нонан 7,7-диоксид (50 мг, 1,2 экв.) и промежуточное соединение альдегида 5 (90 мг, 1,0 экв.) соединяли в 1,2-DCE (25 мл). К смеси добавляли уксусную кислоту (40 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (155 мг, 3,0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию останавливали MeOH , промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали 2×20 мл DCM. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, выход 22%). ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 536,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

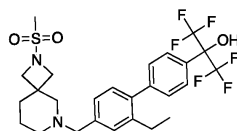
Пример 4. Синтез 2-(2'-этил-4'-((2-(метилсульфонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



трет-Бутил 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (100 мг, 1,2 экв.) и промежуточное соединение альдегида 5 (85 мг, 1,0 экв.) соединяли в 1,2-DCE (15 мл). К смеси добавляли уксусную кислоту (20 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (145 мг, 3,0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию останавливали MeOH , промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , и экстрагировали 2×20 мл DCM. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением трет-бутил 7-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (103 мг, выход 78%).

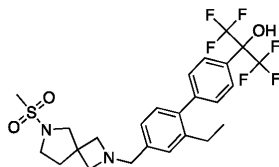
трет-Бутил 7-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (103 мг) обрабатывали 4 мл (80% TFA в DCM) в течение 1 ч. Растворитель удаляли под вакуумом с получением 2-(4'-((2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-2'-этил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (106 мг) в виде соли TFA, который применяли без очистки. 2-(4'-((2,7-Дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-2'-этил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол, соль TFA (53 мг) суспендировали в DCM (10 мл) и добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (5 мл). К смеси добавляли MsCl (3,0 экв.) в DCM (5 мл) по каплям на протяжении 20 мин при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь промывали водой и рассолом. Сырое вещество очищали на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 51%). ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 565,6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 5. Синтез 2-(2'-этил-4'-((2-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-6-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



Указанное в заголовке соединение получали, применяя способ, описанный в примере 4, но заменяя трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат на трет-бутил 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 565,5 ($M+H$)⁺.

Пример 6. Синтез 2-(2'-этил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола

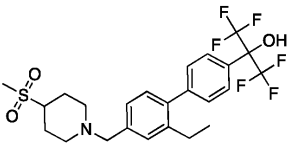
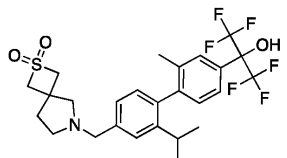
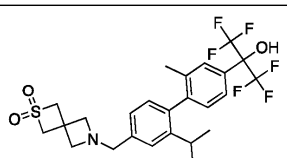
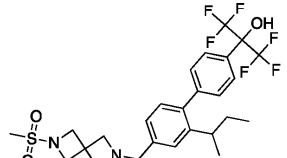
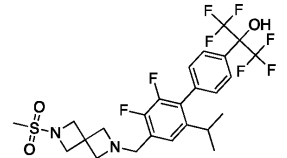


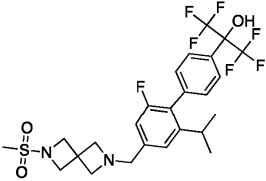
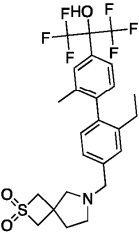
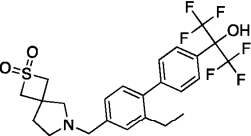
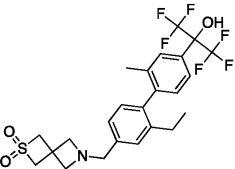
Указанное в заголовке соединение получали, применяя способ, описанный в примере 4, но заменяя трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат на трет-бутил 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 551,4 ($M+H$)⁺.

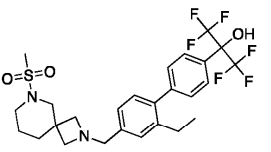
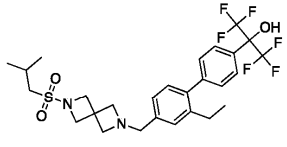
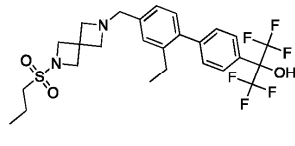
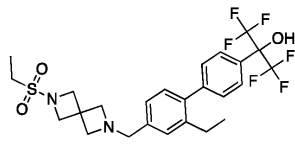
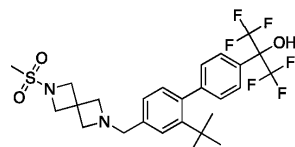
Примеры 7-61: следующие соединения в табл. 1 синтезировали, применяя способы, описанные в предыдущих примерах, где промежуточное соединение альдегида (пр. соед. альдегида) (1,0 экв.) и промежуточное соединение амина (пр. соед. амина) (1,2 экв.) соединяли с получением указанных в заголовке соединений.

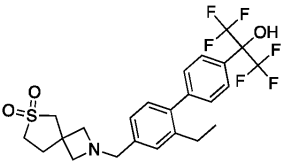
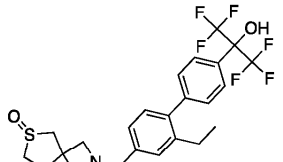
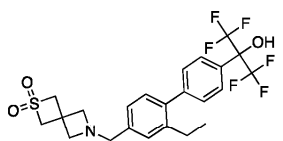
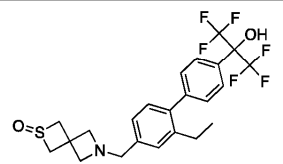
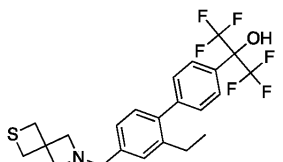
Таблица 1

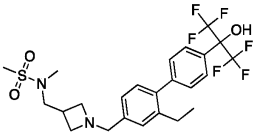
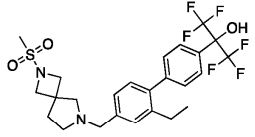
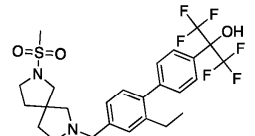
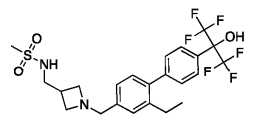
При- мер No.	Структура	Химическое наименование	Применяе- мые Промежу- точные соединения	ЖХ-МС (ЭРИ) m/z ($M+H$) ⁺
7		2-(3',6'-дифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соед. альдегида 11 Пр. соед. амина 2	587,2
8		2-(3',5'-дифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соед. альдегида 12 Пр. соед. амина 2	587,4
9		2-(2'-этил-4'-((4-((метилсульфонил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соед. альдегида 5 Пр. соед. амина 21	538,5

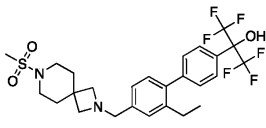
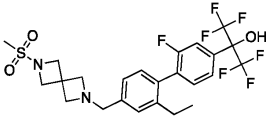
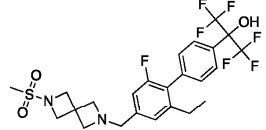
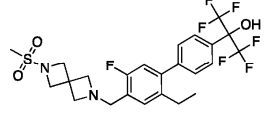
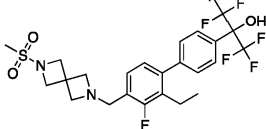
10		2-(2'-этил-4'-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соед. альдегида 5 Пр. соед. амина 21	524,4
11		6-((4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-тиа-6-азаспиро[3.4]октан 2,2-диоксид	Пр. соед. альдегида 20 Коммерчески доступный 2-тиа-6-азаспиро[3.4]октан 2,2-диоксид	550,5
12		6-((4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан 2,2-диоксид	Пр. соед. альдегида 20 Пр. соед. амина 11	536,4
13		2-(2'-(втор-бутил)-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соед. альдегида 10 Пр. соед. амина 2	565,5
14		2-(2',3'-дифтор-6'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-	Пр. соед. альдегида 23 Пр. соед. амина 2	587,3

		4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол		
15		1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(2'-фтор-6'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 24 Пр. соедин. амина 2	569,4
16		6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-тиа-6-азаспиро[3.4]октан 2,2-диоксид	Пр. соедин. альдегида 22 Коммерчески доступный 2-тиа-6-азаспиро[3.4]] октан 2,2-диоксид	536,5
17		6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-тиа-6-азаспиро[3.4]октан 2,2-диоксид	Пр. соедин. альдегида 5 Коммерчески доступный 2-тиа-6-азаспиро[3.4]] октан 2,2-диоксид	522,4
18		6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-тиа-6-азаспиро[3.4]октан 2,2-диоксид	Пр. соедин. альдегида 22 Пр. соедин. амина 11	522,5

		азаспиро[3.3]гептан 2,2-диоксид		
19		2-(2'-этил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 5 Пр. соедин. амин 17	565,6
20		2-(2'-этил-4'-((6-(изобутилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 5 Пр. соедин. амин 6	579,6
21		2-(2'-этил-4'-((6-(пропилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 5 Пр. соедин. амин 5	565,6
22		2-(2'-этил-4'-((6-(этилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 5 Пр. соедин. амин 3	551,5
23		2-(2'-(трет-бутил)-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 13 Пр. соедин. амин 2	565,4

24		2-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-6-тиа-2-азаспиро[3.4]октан 6,6-диоксид	Пр. соедин. альдегида 5 Пр. соедин. амин 12	522,5
25		2-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-6-тиа-2-азаспиро[3.4]октан 6-оксид	Пр. соедин. альдегида 5 Пр. соедин. амин 10	506,3
26		6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан 2,2-диоксид	Пр. соедин. альдегида 5 Пр. соедин. амин 11	508,2
27		6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан 2-оксид	Пр. соедин. альдегида 5 Пр. соедин. амин 9	492,3
28		2-(4'-((2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)-2'-этил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 5 Коммерчески и доступный 2-тиа-6-	476,3

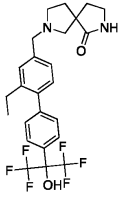
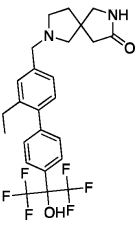
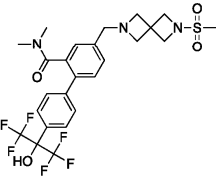
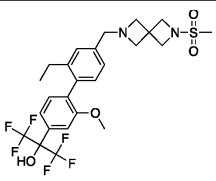
			азаспиро[3.3]] гептан	
29		N-((1-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)азетидин-3-ил)метил)-N-метилметансульфонамид	Пр. соедин. альдегида 5 Пр. соедин. амин 14	539,6
30		2-(2'-этил-4'-((2-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 5 Пр. соедин. амин 15	551,6
31		2-(2'-этил-4'-((7-(метилсульфонил)-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 5 Пр. соедин. амин 19	565,6
32		N-((1-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)азетидин-3-ил)метил)метансульфонамид	Пр. соедин. альдегида 5 Пр. соедин. амин 13	525,6

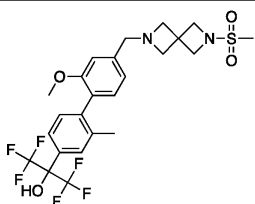
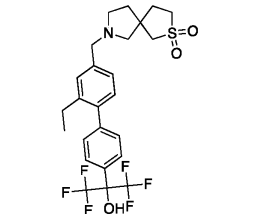
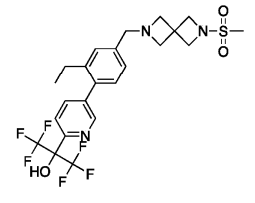
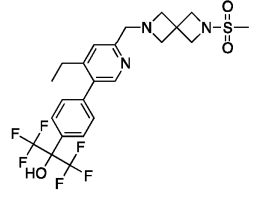
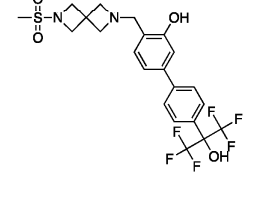
33		2-(2'-этил-4'-((7-(метилсульфонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соед. альдегида 5 Пр. соед. амин 16	565,7
34		2-(2'-этил-2-фтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соед. альдегида 21 Пр. соед. амин 2	555,2
35		2-(2'-этил-6'-фтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соед. альдегида 6 Пр. соед. амин 2	555,3
36		2-(2'-этил-5'-фтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соед. альдегида 7 Пр. соед. амин 2	555,3
37		2-(2'-этил-3'-фтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соед. альдегида 8 Пр. соед. амин 2	555,3

38		трет-бутил 2-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат	Пр. соед. альдегида 5 Коммерчески доступный <i>трет</i> -бутил 2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат	573,4
39		2-(2'-этил-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соед. альдегида 22 Пр. соед. амина 2	551,3
40		метил 6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат	Пр. соед. альдегида 5 Пр. соед. амина 8	517,5
41		2-(4'-((6-(циклопропилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-2'-этил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соед. альдегида 5 Пр. соед. амина 4	563,6
42		2-(2'-циклопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соед. альдегида 19 Пр. соед. амина 2	549,2

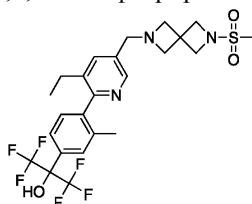
		4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол		
43		1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 20 Пр. соедин. амина 2	551,5
44		1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-2'-(проп-1-ен-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 18 Пр. соедин. амина 2	549,2
45		2-(2'-бром-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 17 Пр. соедин. амина 2	587,589 (1:1)
46		1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 16 Пр. соедин. амина 2	577,3
47		2-(2'-хлор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 15 Пр. соедин. амина 2	543, 545 (3:1)

48		1-(6-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,6-дiazаспи́ро[3.3]гептан-2-ил)этан-1-он	Пр. соедин. альдегида 5 Пр. соедин. амина 7	501,2
49		1-(6-((4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,6-дiazаспи́ро[3.3]гептан-2-ил)этан-1-он	Пр. соедин. альдегида 14 Пр. соедин. амина 7	487,3
50		1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(2'-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспи́ро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 14 Пр. соедин. амина 2	523,6
51		1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(2'-метил-4'-((6-(пиридин-4-илметил)-2,6-дiazаспи́ро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 14 Пр. соедин. амина 1	536,3
52		2-(4-(3-этил-5-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспи́ро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 26 Пр. соедин. амина 2	538,3

53		7-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-1-он	Пр. соед. альдегида 5 Коммерческ и доступный 2,7-диазаспиро[4.4]нонан-1-он	501,3
54		7-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-3-он	Пр. соед. альдегида 5 Коммерческ и доступный 2,7-диазаспиро[4.4]нонан-3-он	501,3
55		4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-N,N-диметил-4-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид	Пр. соед. альдегида 30 Пр. соед. амина 2	580,3
56		2-(2'-этил-2-метокси-4'-(6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соед. альдегида 27 Пр. соед. амина 2	567,5

57		1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(2'-метокси-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспи́ро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 28 Пр. соедин. амина 2	553,5
58		7-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-тиа-7-азаспи́ро[4.4]нонан-2,2-диоксид	Пр. соедин. альдегида 5 Коммерчески и доступный 2-тиа-7-азаспи́ро[4.4]нонан-2,2-диоксид	536,3
59		2-(5-(2-этил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-diazаспи́ро[3.3]гептан-2-ил)метил)фенил)пиридин-2-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 29 Пр. соедин. амина 2	538,4
60		2-(4-(4-этил-6'-((6-(метилсульфонил)-2,6-diazаспи́ро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-3-ил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	Пр. соедин. альдегида 25 Пр. соедин. амина 2	538,4
61		4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-4-((6-(метилсульфонил)-2,6-diazаспи́ро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ол	Пр. соедин. альдегида 31 Пр. соедин. амина 2	525,4

Пример 62. Синтез 2-(4-(3-этил-5-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспи́ро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



К раствору 3-этилпиридин-2-амина (1 г, 8,2 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) при 0°C добавляли NBS (1,45 г, 8,2 ммоль, 1 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM. Органическую фазу отделяли и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением 5-бром-3-этилпиридин-2-амина (1,5 г) в виде белого твердого вещества.

5-Бром-3-этилпиридин-2-амин (1 г, 1 экв.), Zn(CN)2 (1,5 экв.) и PdCl₂(dppf) (10%) соединяли в сухом DMF (18 мл). Полученную в результате смесь нагревали до 120°C на протяжении ночи. Реакционную смесь выливали в DCM (100 мл) и промывали водой и насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением 6-амино-5-этилникотинитрила (0,7 г) в виде белого твердого вещества.

К раствору 6-амино-5-этилникотинитрила (0,7 г, 1 экв.) в CH₃CN (15 мл) добавляли CuCl₂ (2 экв.) и CuCl (2 экв.). К смеси добавляли н-бутилнитрит (1,3 экв.) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем нагревали до кипения

с обратным холодильником на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали водой, насыщенным раствором NaHCO_3 и водой. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 6-хлор-5-этилникотинитрила (0,42 г) в виде белого твердого вещества.

6-Хлор-5-этилникотинитрил (200 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.) растворяли в 6 н. растворе HCl . Реакцию перемешивали при 100°C в течение 3 ч и затем концентрировали с получением 6-хлор-5-этилникотиновой кислоты, которую применяли без очистки.

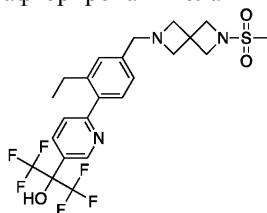
К смеси 6-хлор-5-этилникотиновой кислоты (220 мг, 1 экв.), триэтиламина (150 мг, 3 экв.) и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (85 мг, 1,5 экв.) в DCM (10 мл) добавляли HBTU (280 мг, 1,4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , 2 н. HCl и водой.

Органическую фазу высушивали над MgSO_4 и концентрировали под вакуумом с получением 6-хлор-5-этил-N-метокси-N-метилникотинамида (150 мг), который применяли без дополнительной очистки.

6-Хлор-5-этил-N-метокси-N-метилникотинамид подвергали стандартной реакции сочетания Сузуки с 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-олом с получением 5-этил-6-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-метокси-N-метилникотинамида. 5-Этил-6-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-метокси-N-метилникотинамид (Соединение 7) обрабатывали 1 М ЛАН (1,2 экв.) при -78°C с получением промежуточного соединения альдегида 5-этил-6-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)никотинальдегид.

Указанное в заголовке соединение получали, применяя способ восстановительного аминирования, описанный в общем способе, с промежуточным соединением альдегида с предыдущей стадии и промежуточным соединением амина 2 из примера Q.

Пример 63. Синтез 2-(6-(2-этил-4-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)фенил)пиридин-3-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



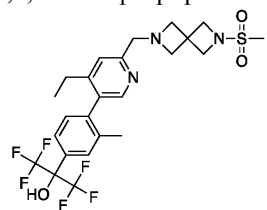
К раствору метил 6-бромникотината (1,0 экв.) в THF (20 мл) добавляли TMSCF_3 (5,0 экв.). Смесь охлаждали при -15°C . К смеси добавляли 1 М TBAF в THF (3,0 экв.) по каплям в течение 20 мин. После добавления TMSCF_3 медленно добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и экстрагировали 2×40 мл гексана. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 и концентрировали под вакуумом с получением 1-(6-бромпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она, который применяли на следующей стадии без очистки.

1-(6-Бромпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-он и TMSCF_3 (5,0 экв.) растворяли в THF (20 мл) и охлаждали до 0°C . TBAF (1 М, 5 мл) добавляли по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl (80 мл). Смесь экстрагировали 2×40 мл гексана. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 2-(6-бромпиридин-3-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.

2-(6-Бромпиридин-3-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол заменяли на промежуточное соединение 1 в реакции сочетания Сузуки, описанной на стадии C примера C, с получением 3-этил-4-(5-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-N-метокси-N-метилбензамида. 3-Этил-4-(5-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-N-метокси-N-метилбензамид восстанавливали до 3-этил-4-(5-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)бензальдегида с помощью ЛАН.

Указанное в заголовке соединение получали, применяя способ восстановительного аминирования, описанный в общем способе, с промежуточным соединением альдегида с предыдущей стадии и промежуточным соединением амина 2 из примера Q.

Пример 64. Синтез 2-(4-(4-этил-6-((6-(метилсульфонил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-3-ил)-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола

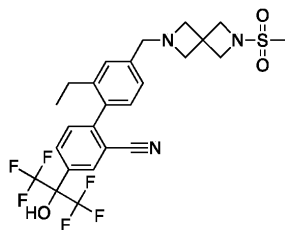


Коммерчески доступный 5-бром-4-этилпиридинальдегид (1,0 экв.) и 2-(метилсульфонил)-2,6-

дiazаспиро[3.3]гептан (промежуточное соединение амина 2) (1,2 экв.) соединяли в 1,2-DCE (3 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Путем стандартной обработки и очистки на колонке с силикагелем получали 2-((5-бром-4-этилпиридин-2-ил)метил)-6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан.

Путем стандартной реакции сочетания Сузуки между 2-((5-бром-4-этилпиридин-2-ил)метил)-6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептаном и 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-олом в условиях, описанных на стадии А примера К, получали указанное в заголовке соединение.

Пример 65. Синтез 2'-этил-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила



Стадия А. Синтез промежуточного соединения 3-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид. 4-Бром-3-этилбензойную кислоту (5,0 г, 1,0 экв.), N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (3,2 г, 1,5 экв.) и HBTU (9,6 г, 1,15 экв.) соединяли в DMF (80 мл) при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли TEA (11,2 г, 4,0 экв.) по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию разбавляли этилацетатом (200 мл) и гексаном (100 мл), затем промывали 2×150 мл воды, 2×100 мл 1 н. HCl, 2×100 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и рассолом. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 и концентрировали под вакуумом с получением 4-бром-3-этил-N-метокси-N-метилбензамида (5,8 г, выход 98%) в виде бледно-желтого масла, которое применяли без дополнительной очистки.

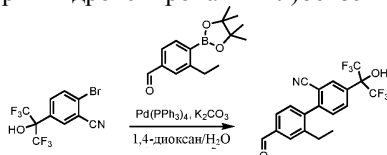
4-Бром-3-этил-N-метокси-N-метилбензамид (1,0 экв.) растворяли в сухом THF и охлаждали до -50°C . К раствору добавляли 1 М ЛАН в THF (0,6 экв.). Реакцию перемешивали при -30°C в течение 1 ч и затем останавливали 1 н. HCl при -10°C с получением 4-бром-3-этилбензальдегида, который применяли без очистки.

4-Бром-3-этилбензальдегид (1,0 экв.) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,15 экв.) растворяли в сухом толуоле (25 мл). Смесь дегазировали путем барботирования N_2 в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,1 экв.) и ацетат калия (1,5 экв.). Полученную в результате смесь нагревали при 100°C в герметично закрытой пробирке в течение 15 ч. Реакционную смесь высушивали под вакуумом. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 3-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида.

Стадия В.

Синтез промежуточного соединения 2-бром-5-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензонитрил. 2-Бром-5-формилбензонитрил (1,0 экв.) растворяли в THF, к которому добавляли TMSCF_3 (2,0 экв.), и смесь охлаждали до 0°C . К смеси добавляли CsF (0,3 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли 1 М TBAF (2,0 экв.). Реакцию затем останавливали насыщенным раствором NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали 2×40 мл гексана. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 и концентрировали под вакуумом с получением 2-бром-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензонитрила в виде масла, которое применяли без очистки. 2-Бром-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензонитрил растворяли в DCM, затем добавляли DMP (1,5 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем останавливали насыщенным раствором NaHCO_3 . Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 2-бром-5-(2,2,2-трифторацетил)бензонитрила.

2-Бром-5-(2,2,2-трифторацетил)бензонитрил и TMSCF_3 (2,0 экв.) растворяли в ангидриде THF (20 мл) и охлаждали до 0°C . Добавляли по каплям 1 М TBAF в THF (1,0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl (80 мл). Смесь экстрагировали 2×40 мл гексана. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 2-бром-5-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензонитрила.



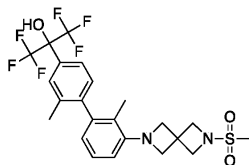
Стадия С: Синтез промежуточного соединения альдегида. Путем реакции сочетания Сузуки между

2-бром-5-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензонитрилом с предыдущей стадии и 3-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегидом со стадии А в реакционных условиях, описанных на стадии А примера К, получали промежуточное соединение альдегида 2'-этил-4'-формил-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил.

Стадия D:

Указанное в заголовке соединение получали, применяя способ восстановительного аминирования, описанный в общем способе, с промежуточным соединением альдегида со стадии С и промежуточным соединением амина 2 из примера Q.

Пример 66. Синтез 2-(2,2'-диметил-3'-(6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола

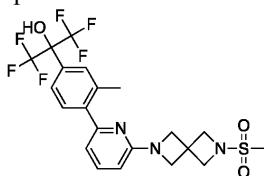


1,3-Дибром-2-метилбензол (1,2 экв.) и трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат шавелевой кислоты (1,0 экв.) суспендировали в 5 мл сухого толуола, к которому добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,05 экв.), RuPhos (0,1 экв.) и трет-бутилоксид натрия (2,5 экв.). Смесь барботировали N_2 в течение 5 мин. Полученную в результате смесь нагревали при 100°C в течение 5 ч. Растворитель удаляли под высоким вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением трет-бутил 6-(3-бром-2-метилфенил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата.

трет-Бутил 6-(3-бром-2-метилфенил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат с предыдущей стадии обрабатывали 50% TFA в DCM с получением соответствующего амина в виде соли TFA. Амин, соль TFA, суспендировали в DCM и воде и доводили до pH > 10 путем добавления 2 М K_2CO_3 . Смесь охлаждали до 0°C и добавляли MsCl (2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептана.

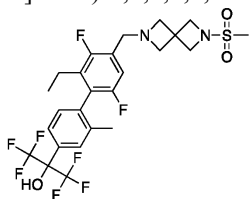
Путем стандартной реакции сочетания Сузуки между 2-(3-бром-2-метилфенил)-6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептаном и промежуточным соединением 2А в реакционных условиях, описанных на стадии А примера К, получали указанное в заголовке соединение.

Пример 67. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(3-метил-4-(6-(6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)фенил)пропан-2-ола



Указанное в заголовке соединение получали, применяя способ, описанный в примере 66, но заменяя 2,6-дибромпиридин на 1,3-дибром-2-метилбензол на первой стадии.

Пример 68. Синтез 2-(2'-этил-3',6'-дифтор-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



Стадия А.

2,5-Дифтор-4-метоксибензойную кислоту (500 мг) обрабатывали VBr_3 при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь обрабатывали 2 н. HCl и очищали на колонке с силикагелем с получением 2,5-дифтор-4-гидроксибензойной кислоты.

Стадия В.

К смеси 2,5-дифтор-4-гидроксибензойной кислоты (1 экв.), триэтиламина (3 экв.) и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (10 экв.) в DCM (20 мл) добавляли HBTU (2,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь промывали 2 н. HCl и водой. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 2,5-дифтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида в виде бесцветного масла.

Стадия С.

К раствору 2,5-дифтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида (1,0 экв.) в уксусной кислоте (4

мл) добавляли NBS (1,1 экв.) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в EtOAc, промывали водой, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 3-бром-2,5-дифтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида в виде белого твердого вещества.

Стадия D.

К раствору 3-бром-2,5-дифтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида (1 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (1,5 экв.), 2 М раствор карбоната калия (3 экв.), и Pd(PPh₃)₄ (0,05 экв.). Смесь дегазировали, затем барботировали N₂ в течение 5 мин и затем перемешивали при 90°C на протяжении ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь выливали в раствор NH₄Cl и экстрагировали DCM. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 2,5-дифтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метил-3-винилбензамида в виде белого твердого вещества.

Стадия E.

К смеси 2,5-дифтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метил-3-винилбензамида (1,0 экв.) и пиридина (0,5 мл) в DCM (10 мл) добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (1,5 экв.) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и водой. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 3,6-дифтор-4-(метокси(метил)карбамоил)-2-винилфенил трифторметансульфоната в виде бледно-желтого масла.

Стадия F.

К раствору 3,6-дифтор-4-(метокси(метил)карбамоил)-2-винилфенил трифторметансульфоната (1,0 экв.) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли промежуточное соединение 2A из примера A (1,5 экв.), 2 М раствор карбоната калия (3 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (0,05 экв.). Смесь дегазировали, затем барботировали N₂ в течение 5 мин и затем перемешивали при 90°C на протяжении ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь выливали в раствор NH₄Cl и экстрагировали DCM. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 3,6-дифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-N-метокси-N-метил-2-винил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида в виде белого твердого вещества.

Стадия G.

К раствору 3,6-дифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-N-метокси-N-метил-2-винил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида (1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (10 мас.%). Реакцию встряхивали в атмосфере H₂ (50 psi) в течение 4 ч. Смесь фильтровали для удаления катализатора и концентрировали с получением 2-этил-3,6-дифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-N-метокси-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида в виде белого твердого вещества.

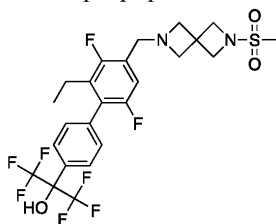
Стадия H.

К раствору 2-этил-3,6-дифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-N-метокси-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида (120 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) в безводном THF (2 мл) добавляли 1,0 М раствор ЛАН в THF (1,0 экв.) при -78°C. Реакцию перемешивали при -78°C в течение 1 ч и останавливали путем добавления EtOAc, затем нагревали до комнатной температуры. Смесь выливали в раствор NH₄Cl и экстрагировали DCM. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 2-этил-3,6-дифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида в виде белого твердого вещества.

Стадия I.

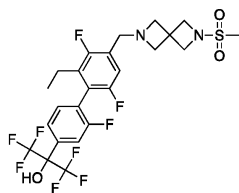
Указанное в заголовке соединение получали, применяя способ восстановительного аминирования, описанный в общем способе, с Промежуточным соединением альдегида с предыдущей стадии и промежуточным соединением амина 2 из примера Q.

Пример 69. Синтез 2-(2'-этил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



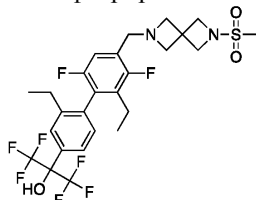
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 68, заменяя промежуточное соединение 2 на промежуточное соединение 2A на стадии F.

Пример 70. Синтез 2-(2'-этил-2,3',6'-трифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



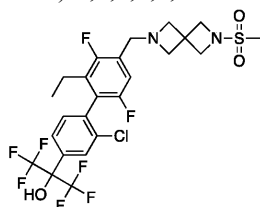
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 68, заменяя промежуточное соединение 2В на промежуточное соединение 2А на стадии F.

Пример 71. Синтез 2-(2,2'-диэтил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



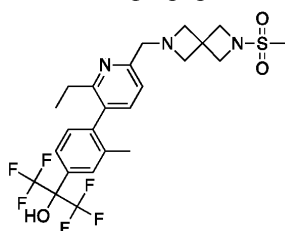
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 68, заменяя промежуточное соединение 2С на промежуточное соединение 2А на стадии F.

Пример 72. Синтез 2-(2-хлор-2'-этил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспи-ро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 68, заменяя промежуточное соединение 2D на промежуточное соединение 2A на стадии F.

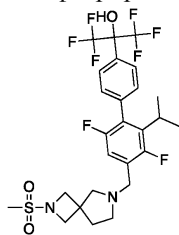
Пример 73. Синтез 2-(4-(2-этил-6-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-3-ил)-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



5-Бром-6-этилпиколиналидегид (1,0 экв.) и промежуточное соединение амина 2 из примера Q (1,2 экв.) соединяли в 1,2-DCE (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Путем стандартной обработки и очистки на колонке с силикагелем получали 2-((5-бром-6-этилпиридин-2-ил)метил)-6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан.

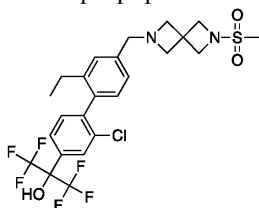
Путем стандартной реакции сочетания Сузуки между 2-((5-бром-6-этилпиридин-2-ил)метил)-6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептаном и промежуточным соединением 2А из примера А в условиях, описанных на стадии А примера К, получали 2-(4-(2-этил-6-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-3-ил)-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол.

Пример 74. Синтез 2-(3',6'-дифтор-2'-изопропил-4'-((2-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



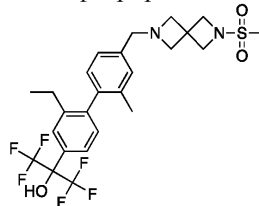
Указанное в заголовке соединение получали, применяя способ восстановительного аминирования, описанный в общем способе, с промежуточным соединением альдегида 11 из примера H и промежуточным соединением амина 15 из примера W.

Пример 75. Синтез 2-(2-хлор-2'-этил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



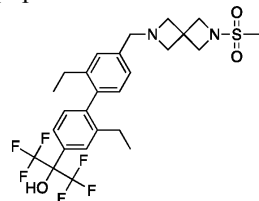
Указанное в заголовке соединение получали, применяя способ, описанный в примере 65, но заменяя 4-бром-3-хлорбензальдегид на 2-бром-5-формилбензонитрил на стадии А.

Пример 76. Синтез 2-(2-этил-2'-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



Указанное в заголовке соединение получали, применяя способ, описанный на стадиях В и С примера 65, но заменяя 4-бром-3-этилбензальдегид на 2-бром-5-формилбензонитрил на стадии В и заменяя (4-формил-2-метилфенил)бороновую кислоту на 3-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид на стадии С.

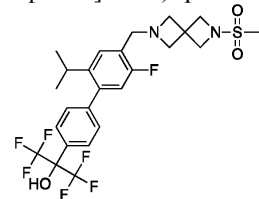
Пример 77. Синтез 2-(2,2'-диэтил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



Промежуточное соединение альдегида 2,2'-диэтил-4'-((1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегид получали, применяя способ, описанный на стадии С примера С, но заменяя 2-(4-бром-3-этилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол на промежуточное соединение 1 и заменяя 3-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид на соединение 9.

Указанное в заголовке соединение получали с применением общего способа, применяя альдегид с предыдущей стадии и промежуточное соединение амина 2 из примера Q.

Пример 78. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(5'-фтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ола



Стадия А.

К смеси 2-фтор-4-гидроксибензойной кислоты (1,0 экв.), триэтиламина (3,0 экв.) и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (10,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли HBTU (2,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи.

Реакционную смесь разбавляли 40 мл EtOAc и 20 мл гексана и промывали 2 н. HCl, водой и рассолом. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 2-фтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида.

Стадия В.

К раствору 2-фтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида (1,0 экв.) в AcOH (10 мл) добавляли NBS (1,0 г) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C до комнатной температуры в течение 1 ч, разбавляли EtOAc и промывали водой.

Органический слой концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 5-бром-2-фтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида.

Стадия С.

5-Бром-2-фтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамид растворяли в DMF, к которому добавляли

K_2CO_3 (3.0 экв.) и бензилбромид (1,2 экв.). Полученную в результате смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Реакцию разбавляли этилацетатом и промывали водой. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 4-(бензилокси)-5-бром-2-фтор-N-метокси-N-метилбензамида.

Стадия D.

Путем стандартной реакции сочетания Сузуки между 4-(бензилокси)-5-бром-2-фтор-N-метокси-N-метилбензамидом и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом получали 4-(бензилокси)-2-фтор-N-метокси-N-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)бензамид.

Стадия E.

4-(Бензилокси)-2-фтор-N-метокси-N-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)бензамид в MeOH гидрировали при 50 PSI в присутствии Pd/C (10% по массе) в течение 5 ч с получением 2-фтор-4-гидрокси-5-изопропил-N-метокси-N-метилбензамида.

Стадия F.

К смеси 2-фтор-4-гидрокси-5-изопропил-N-метокси-N-метилбензамида (1,0 экв.) и пиридина (3.0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (1,5 экв.) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и водой. Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 5-фтор-2-изопропил-4-(метокси(метил)карбамоил)фенила трифторметансульфоната в виде белого твердого вещества.

Стадия G.

К раствору 5-фтор-2-изопропил-4-(метокси(метил)карбамоил)фенила трифторметансульфоната (1,0 экв.) в безводном 1,4-диоксане (2 мл) добавляли бороновый эфир Промежуточного соединения 2 (1,3 экв.), 2 M раствор карбоната калия (3.0 экв.), и $Pd(PPh_3)_4$ (0,05 экв.). Смесь барботировали N_2 в течение 5 мин и затем перемешивали при 90°C в герметично закрытой пробирке в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в раствор NH_4Cl и экстрагировали DCM. Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 5-фтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-N-метокси-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида в виде белого твердого вещества.

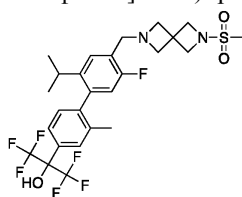
Стадия H.

К раствору 5-фтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-N-метокси-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида (1 экв.) в безводном THF (2 мл) добавляли 1,0 M раствор ЛАН в THF (1,0 экв.) при -78°C. Реакцию перемешивали при -78°C в течение 1 ч и останавливали путем добавления EtOAc, затем нагревали до комнатной температуры. Смесь выливали в раствор NH_4Cl и экстрагировали DCM. Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 5-фтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида в виде белого твердого вещества.

Стадия I.

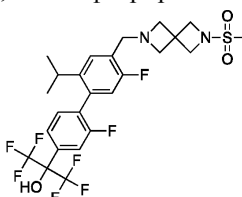
Указанное в заголовке соединение получали с применением общего способа, применяя промежуточное соединение альдегида с предыдущей стадии и промежуточное соединение амина 2.

Пример 79. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-((5'-фтор-2'-изопропил-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ола



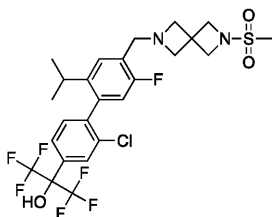
Указанное в заголовке соединение получали, применяя способ, описанный в примере 78, но заменяя промежуточное соединение 2A на промежуточное соединение 2 на стадии G.

Пример 80. Синтез 2-(2,5'-дифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



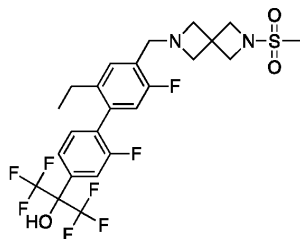
Указанное в заголовке соединение получали, применяя способ, описанный в примере 78, но заменяя промежуточное соединение 2C на промежуточное соединение 2 на стадии G.

Пример 81. Синтез 2-(2-хлор-5'-фтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



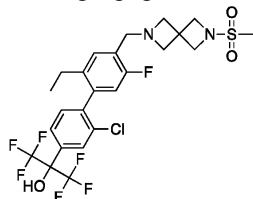
Указанное в заголовке соединение получали, применяя способ, описанный в примере 78, но заменяя промежуточное соединение 2D на промежуточное соединение 2 на стадии G.

Пример 82. Синтез 2-(2'-этил-2,5'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



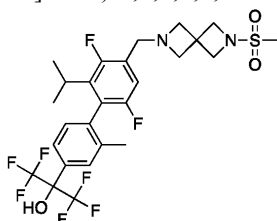
Указанное в заголовке соединение синтезировали, применяя способы, описанные на стадиях D - I примера 78, но заменяя 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан на 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан и заменяя промежуточное соединение 2C на промежуточное соединение 2 на стадии G.

Пример 83. Синтез 2-(2-хлор-2'-этил-5'-фтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



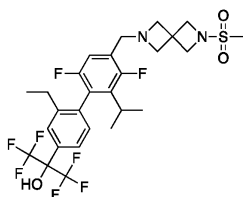
Указанное в заголовке соединение синтезировали, применяя способы, описанные на стадиях D - I примера 78, но заменяя 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан на 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан и заменяя промежуточное соединение 2D на промежуточное соединение 2 на стадии G.

Пример 84. Синтез 2-(3',6'-дифтор-2'-изопропил-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



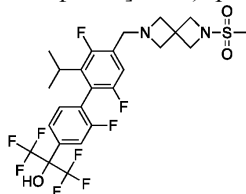
Промежуточное соединение альдегида 3,6-дифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегид получали, применяя способ, описанный в примере Н, но заменяя 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол на 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол на стадии F. Указанное в заголовке соединение получали с применением общего способа, применяя промежуточное соединение альдегида с предыдущей стадии и промежуточное соединение амина 2.

Пример 85. Синтез 2-(2-этил-3',6'-дифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



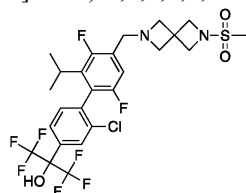
Промежуточное соединение альдегида 2'-этил-3,6-дифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегид получали, применяя способ, описанный в примере Н, но заменяя 2-(3-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол на 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол на стадии F. Указанное в заголовке соединение получали с применением общего способа, применяя промежуточное соединение альдегида с предыдущей стадии и промежуточное соединение амина 2.

Пример 86. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(2,3',6'-трифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ола



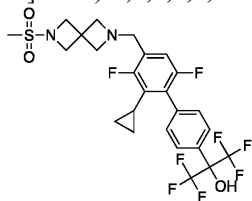
Промежуточное соединение альдегида 2',3,6-трифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегид получали, применяя способ, описанный в примере Н, но заменяя 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол на 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол на стадии F. Указанное в заголовке соединение получали с применением общего способа, применяя промежуточное соединение альдегида с предыдущей стадии и промежуточное соединение амина 2.

Пример 87. Синтез 2-(2-хлор-3',6'-дифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



Промежуточное соединение альдегида 2'-хлор-3,6-дифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегид получали, применяя способ, описанный в примере Н, но заменяя 2-(3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол на 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ол на стадии F. Указанное в заголовке соединение получали с применением общего способа, применяя промежуточное соединение альдегида с предыдущей стадии и промежуточное соединение амина 2.

Пример 88. Синтез 2-(2'-циклопропил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



Стадия А.

2,5-Дифтор-4-метоксибензойную кислоту (500 мг) обрабатывали VBBr_3 при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь обрабатывали 2 н. HCl , и очищали на колонке с силикагелем с получением соответствующей 2,5-дифтор-4-гидроксibenзойной кислоты.

Стадия В.

К смеси 2,5-дифтор-4-гидроксibenзойной кислоты (380 мг, 2,18 ммоль, 1,0 экв.), триэтиламина (660 мг, 6,6 ммоль, 3,0 экв.) и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (2,14 г, 21,8 ммоль, 10,0 экв.) в DCM (20 мл) добавляли HBTU (1,25 г, 3,27 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , 2 н. HCl и водой. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 2,5-дифтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида (190 мг) в виде бесцветного масла.

Стадия С.

К раствору 2,5-дифтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида (190 мг, 0,87 ммоль, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (4 мл) добавляли NBS (190 мг, 1,05 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C . Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в EtOAc, промывали водой, концентрировали и очищали на колонке с

силикагелем с получением 3-бром-2,5-дифтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида (240 мг) в виде белого твердого вещества.

Стадия D.

3-Бром-2,5-дифтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамид (1,0 экв.) и циклопропилтрифторборат калия (2,5 экв.) соединяли в диоксане (5 мл) и воде (2 мл), затем добавляли K_2CO_3 (3.0 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,08 экв.). Полученную в результате смесь барботировали N_2 в течение 5 мин, затем нагревали при $90^\circ C$ в герметично закрытой пробирке в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором NH_4Cl и водой. Сырую смесь очищали на колонке с силикагелем с получением 3-циклопропил-2,5-дифтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамида.

Стадия E.

3-Циклопропил-2,5-дифтор-4-гидрокси-N-метокси-N-метилбензамид обрабатывали ангидридом трифторметансульфоновой кислоты (1,5 экв.) в присутствии пиридина (1,5 экв.) в качестве основания при $0^\circ C$ с получением 2-циклопропил-3,6-дифтор-4-(метокси(метил)карбамоил)фенил-атрифторметансульфоната.

Стадия F.

Путем реакции сочетания Сузуки между 2-циклопропил-3,6-дифтор-4-(метокси(метил)карбамоил)фенилом трифторметансульфонатом и промежуточным соединением 2 в условиях, описанных на стадии A Примера K за исключением нагревания до $90^\circ C$ на протяжении ночи, получали 2-циклопропил-3,6-дифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-N-метокси-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид.

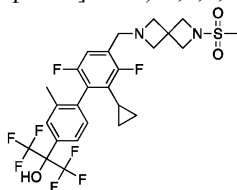
Стадия G.

2-Циклопропил-3,6-дифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-N-метокси-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид с предыдущей стадии восстанавливали до промежуточного соединения альдегида 2-циклопропил-3,6-дифтор-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида с помощью LАH при $-78^\circ C$.

Стадия H.

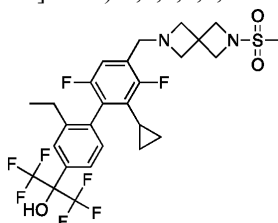
Указанное в заголовке соединение получали с применением общего способа, применяя промежуточное соединение альдегида с предыдущей стадии и промежуточное соединение амина 2.

Пример 89. Синтез 2-(2'-циклопропил-3',6'-дифтор-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



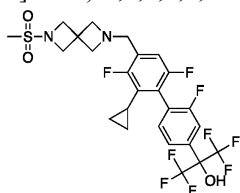
Указанное в заголовке соединение получали, применяя способ, описанный в примере 88, но заменяя промежуточное соединение 2A на промежуточное соединение 2 на стадии F.

Пример 90. Синтез 2-(2'-циклопропил-2-этил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



Указанное в заголовке соединение получали, применяя способ, описанный в примере 88, но заменяя промежуточное соединение 2B на промежуточное соединение 2 на стадии F.

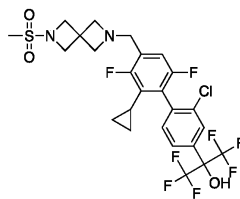
Пример 91. Синтез 2-(2'-циклопропил-2,3',6'-трифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



Указанное в заголовке соединение получали, применяя способ, описанный в примере 88, но заменяя промежуточное соединение 2C на промежуточное соединение 2 на стадии F.

Пример 92. Синтез 2-(2-хлор-2'-циклопропил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-диаза-

спиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола



Указанное в заголовке соединение получали, применяя способ, описанный в примере 88, но заменяя промежуточное соединение 2D на промежуточное соединение 2 на стадии F.

Пример 93. Анализ связывания лиганда Gal4

Соединения по настоящему изобретению тестировали в анализе связывания лиганда ROR γ человека с применением репортерного анализа связывания с лигандом на основе коммерчески доступных клеток в 96-луночном формате (номер по каталогу IB04001, INDIGO Biosciences, State College, PA). N-концевые ДНК-связывающие домены (DBD) нативных рецепторов ROR γ и ROR γ t были заменены GAL4-DBD доменами дрожжевого белка GAL4 и стабильно трансфицированы в клетки HEK293T, которые также стабильно экспрессируют люциферазу под контролем активирующей последовательности дрожжевого Gal4.

Эти клетки конститутивно экспрессируют высокий уровень активности ROR γ благодаря связыванию эндогенных кофакторов. Может быть обнаружена как агонистическая активность, так и активность обратного агониста. Анализ выполняли в соответствии с инструкциями производителя набора, как описано ниже. 10 мМ исходных соединений последовательно разбавляли 1:3 DMSO и дополнительно разбавляли полученную среду для получения 10 точек титрования от 60 мкМ до 3 нМ. Эти соединения с данными условиями обработки добавляли к планшетах в виде 2 $\times$ среды в объеме 100 мкл. Каждый планшет содержал положительный контроль с 10 точками титрования, а также 6 лунок отрицательного контроля только с носителем, с конечной концентрацией DMSO 0,2%. Клетки-репортеры ROR γ быстро размораживали и добавляли в планшеты в объеме 100 мкл. Планшеты инкубировали в течение 24 ч в инкубаторе с увлажнением с 5% CO₂ при 37°C. Среду удаляли перед добавлением субстрата люциферина для обнаружения при комнатной температуре. После инкубации в течение 5 мин относительные световые единицы (RLU) были количественно определены с применением люминометра для прочтения планшетов. Данные были нормализованы для лунок с положительным контролем только с 0,2% DMSO. Перед установлением внутренних контролей в качестве контроля применяли урсоловую кислоту.

Таблица 2. Значения IC₅₀ для обратных агонистов ROR γ t в анализе слияния ROR γ t Gal

Пример No.	ROR γ t (IC ₅₀)	Пример No.	ROR γ t (IC ₅₀)	Пример No.	ROR γ t (IC ₅₀)	Пример No.	ROR γ t (IC ₅₀)
1	B	2	A	3	A	4	A
5	A	6	B	7	A	8	A
9	B	10	A	11	A	12	B
13	A	14	A	15	A	16	A
17	B	18	A	19	B	20	B
21	B	22	B	23	A	24	B
25	C	26	B	27	B	28	C
29	C	30	A	31	A	32	C
33	B	34	A	35	A	36	A
37	A	38	B	39	A	40	B
41	B	42	A	43	A	44	A
45	B	46	B	47	C	48	C
49	C	50	B	51	C	52	B
53	B	54	B	55	C	56	B
57	A	58	A	59	B	60	A
61	B	62	B	63	B	64	A
65	A	66	B	67	C	68	A
69	A	70	A	71	A	72	A
73	C	74	B	75	A	76	A
77	A	78	A	79	A	80	A
81	A	82	A	83	A	84	A
85	A	86	A	87	A	88	A
89	A	90	A	91	A	92	A

A: IC₅₀<50 нМ; B: IC₅₀=50 нМ - 250 нМ; C: IC₅₀> 250 нМ

Пример 94. Анализ дифференцировки Th17 клеток в PBMC человека

В этом анализе тестировали соединения на их модулирующее воздействие на ROR γ t, измеренное по продукции IL-17 CD4⁺ Т-клетками в условиях, которые способствуют дифференцировке Th17. Свежие здоровые донорские мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) выделяли с применением градиента фикола. CD4⁺ Т-клетки очищали с использованием набора для негативной селекции и магнитной сепарации от Stemcell Technologies в соответствии с инструкциями производителя (номер по каталогу 17952, Vancouver, Canada). 2,5×10⁴ CD4⁺ Т-клеток на лунку инкубировали в 96-луночном планшете в соотношении 1:1 со стимулирующими гранулами анти-CD3/CD28 (номер по каталогу 11131D, Gibco DYNAL, Waltham, MA) в присутствии rhIL-6 (50 нг/мл), rhIL-1b (10 нг/мл), rhTGF-b1 (1 нг/мл), rhIL-23 (5 нг/мл), анти-1b-4 (10 мкг/мл) и анти-IFN γ (10 мкг/мл). Соединения добавляли за 1 ч до начала дифференцировки в различных концентрациях с конечной концентрацией 0,1% DMSO. Клетки инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 3 дней перед сбором супернатанта для U-plex human IL-17A ELISA (номер по каталогу K151ATA-4, Meso Scale Discovery, Rockville, MD). Данные были нормализованы для контрольных лунок с DMSO. Жизнеспособность клеток также измеряли после удаления супернатанта с использованием набора для анализа MTT (номер по каталогу 11465007001, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO).

В одном варианте осуществления было обнаружено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ менее, чем около 500 нМ. В другом варианте осуществления было обнаружено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ менее, чем около 250 нМ. В другом варианте осуществления было обнаружено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ менее, чем около 200 нМ. В другом варианте осуществления было обнаружено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ менее, чем около 150 нМ. В другом варианте осуществления было обнаружено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ менее, чем около 100 нМ.

Пример 95. Анализ ингибирования IL-17A в PBMC пациента

Этот анализ разработан для скрининга соединений на их ингибирующее действие на высвобождение IL-17 из изолированных Th17 клеток человека. Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) от пациентов с псориазом, системной красной волчанкой, болезнью Крона и ревматоидным артритом были приобретены у Precision For Medicine (Frederick, MD). 4×10⁵ клеток на лунку инкубировали в 96-луночном планшете с Cytostim, human (номер по каталогу 130-092-172, Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany) в соответствии с инструкциями производителя.

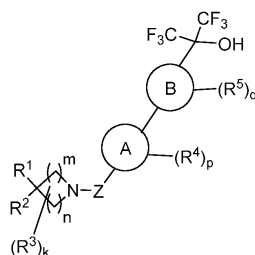
Клетки инкубировали в присутствии или в отсутствие различных концентраций соединений с конечной концентрацией 0,1% DMSO и начиная с момента стимуляции. После 48 ч инкубации при 37°C и 5% CO₂ супернатант удаляли для определения IL-17A с помощью ELISA (номер по каталогу BMS2017, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA). Данные были нормализованы для контрольных лунок с DMSO. Жизнеспособность клеток также измеряли после удаления супернатанта с использованием набора для люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (номер по каталогу G7570, Promega, Madison, WI).

В одном варианте осуществления было обнаружено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ менее, чем около 5 мкМ. В одном варианте осуществления было обнаружено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ менее, чем около 2,5 мкМ. В одном варианте осуществления было обнаружено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ менее, чем около 2 мкМ. В одном варианте осуществления было обнаружено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ менее, чем около 1 мкМ. В другом варианте осуществления было обнаружено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ менее, чем около 1500 нМ. В другом варианте осуществления было обнаружено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ менее, чем около 500 нМ. В другом варианте осуществления было обнаружено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ менее, чем около 250 нМ. В другом варианте осуществления было обнаружено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ менее, чем около 300 нМ. В другом варианте осуществления было обнаружено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ менее, чем около 200 нМ. В другом варианте осуществления было обнаружено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ менее, чем около 150 нМ. В другом варианте осуществления было обнаружено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ менее, чем около 100 нМ. В другом варианте осуществления было обнаружено, что соединения, представленные в настоящем документе, имеют значения IC₅₀ менее, чем около 50 нМ.

Примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, предназначены только для иллюстративных целей, и в некоторых вариантах осуществления различные модификации или изменения должны быть включены в рамки раскрытия и объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



Формула (I);

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

(A) представляет собой фенил или 5-членное или 6-членное гетероарильное кольцо;

(B) представляет собой фенил или 5-членное или 6-членное гетероарильное кольцо;

Z представляет собой $-(C(R^6)(R^7))_t-$;

R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным от 1 до 4 R^{3a} группами; и

каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 алкила;

каждый R^{3a} независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галоалкила, C_2 - C_9 гетероарила, $(C_2$ - C_9 гетероарил)- C_1 - C_6 алкилен-, оксо-, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{11}$ и $-C(O)N(R^{11})_2$, где C_2 - C_9 гетероарил и $(C_2$ - C_9 гетероарил)- C_1 - C_6 алкилен- необязательно замещены от 1 до 3 группами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галоалкила и гидроксила;

каждый R^4 и каждый R^5 независимо выбран из галогена, циано, $-OH$, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галоалкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила, $-N(R^9)_2$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)R^8$, $-N(R^9)SO_2R^8$, $-SO_2R^8$ и $-SO_2N(R^8)_2$;

каждый R^6 и каждый R^7 независимо представляют собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галоалкил;

каждый R^9 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галоалкил;

каждый R^{10} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галоалкил, C_1 - C_6 алкил-О- C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_8 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероцикл, фенил, (фенил)- C_1 - C_6 алкилен-, C_2 - C_9 гетероарил или $(C_2$ - C_9 гетероарил)- C_1 - C_6 алкилен-, где C_3 - C_8 циклоалкил, C_2 - C_9 гетероцикл, фенил, (фенил)- C_1 - C_6 алкилен-, C_2 - C_9 гетероарил или $(C_2$ - C_9 гетероарил)- C_1 - C_6 алкилен- являются необязательно замещенными от 1 до 3 группами, выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галоалкила и гидроксила;

каждый R^{11} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галоалкил;

m имеет значения 1, 2 или 3;

n имеет значения 1, 2 или 3;

k имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

p имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

q имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4 и

t имеет значения 0, 1, 2 или 3;

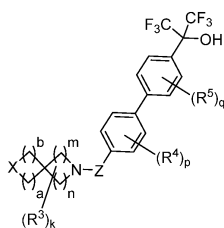
где гетероарил или гетероцикл содержит от одного до пяти гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S или N, при этом остальные кольцевые атомы являются атомами углерода.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где (B) представляет собой фенил.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где (A) представляет собой фенил.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^1 и R^2 , совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо является необязательно замещенным от 1 до 2 R^{3a} группами.

5. Соединение по п.4, имеющее формулу (II), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер



Формула (II);

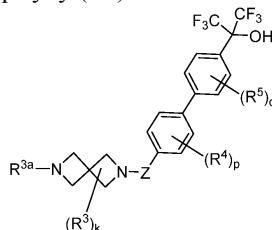
где

X представляет собой -O-, -NH-, -N(R^{3a})-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

a имеет значение 1 или 2 и

b имеет значение 1 или 2.

6. Соединение по п.5, имеющее формулу (IIa)



Формула (IIa);

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^{3a} представляет собой -S(O)₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰ или -C(O)OR¹¹.

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^{3a} представляет собой -S(O)₂R¹⁰.

9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил.

10. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где каждый R⁶ и каждый R⁷ представляют собой водород.

11. Соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где t равен 1.

12. Соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где r имеет значения 0, 1, 2 или 3.

13. Соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где каждый R⁴ независимо представляет собой галоген, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₁-C₆галоалкил, C₁-C₆алкокси или C₃-C₈циклоалкил.

14. Соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где q имеет значения 0, 1 или 2.

15. Соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где каждый R⁵ независимо представляет собой галоген, циано, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галоалкил или C₁-C₆алкокси.

16. Соединение по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где k равен 0.

17. Соединение, выбранное из следующих:

2-(2'-этил-4'-((4-(метилсульфонил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(2'-этил-4'-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

N-((1-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)азетидин-3-ил)метил)-N-метилметансульфонамид;

N-((1-((2-этил-4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)азетидин-3-ил)метил)метансульфонамид;

2-(3',6'-дифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

2-(3',5'-дифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;

6-((4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-тиа-6-азаспиро[3.4]октан 2,2-диоксид;

6-((4'-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропил-2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ме-

[illegible]

бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2-хлор-3',6'-дифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2-этил-3',6'-дифтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(3',6'-дифтор-2'-изопропил-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2,2'-диэтил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2-хлор-2'-этил-3',6'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2-хлор-2'-этил-5'-фтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-2,5'-дифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(5'-фтор-2'-изопропил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ол;
 2-(2,2'-диэтил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-2,3',6'-трифтор-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2-этил-2'-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2-хлор-2'-этил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(3',6'-дифтор-2'-изопропил-4'-((2-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(4-(2-этил-6-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-3-ил)-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(2'-этил-3',6'-дифтор-2-метил-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2'-этил-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-4'-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил;
 2-(4-(4-этил-6-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-3-ил)-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(6-(2-этил-4-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)фенил)пиридин-3-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 2-(4-(3-этил-5-((6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиридин-2-ил)-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол;
 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(3-метил-4-(6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)фенил)пропан-2-ол и
 2-(2,2'-диметил-3'-(6-(метилсульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол
 или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Фармацевтическая композиция для лечения псориаза, псориазического артрита, увеита, язвенного колита, астмы, аллергического ринита, хронической обструктивной болезни легких (COPD), атопического дерматита, витилиго, везикуло-буллезного дерматоза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, реактивного артрита, артрита, связанного с воспалительным заболеванием кишечника, ювенильного ревматоидного артрита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, волчанки, волчаночного нефрита, рассеянного склероза, аксиальных спондилоартритов, гнойного гидраденита, синдрома Шегрена, регионарного энтерита, синдрома Толоса-Ханта, недифференцированного заболевания соединительной ткани, ожирения, инсулинорезистентности, вызванной ожирением, атеросклероза или сахарного диабета II типа, причем композиция содержит соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

19. Применение соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера в лечении нарушения или состояния, выбранного из псориаза, псориазического артрита, увеита, язвенного колита, астмы, аллергического ринита, хронической обструктивной болезни легких (COPD), атопического дерматита, витилиго, везикуло-буллезного дерматоза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, реактивного артрита, артрита, связанного с воспалительным заболеванием кишечника, ювенильного ревматоидного артрита, болезни Крона, воспалительного заболевания ки-

шечника, волчанки, волчаночного нефрита, рассеянного склероза, аксиальных спондилоартритов, гнойного гидраденита, синдрома Шегрена, регионарного энтерита, синдрома Толоса-Ханта, недифференцированного заболевания соединительной ткани, ожирения, инсулинорезистентности, вызванной ожирением, атеросклероза и сахарного диабета II типа.

