

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291453 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.03

(22) Дата подачи заявки
2020.11.12

(51) Int. Cl. C07D 213/75 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
C07D 239/69 (2006.01)
C07D 241/22 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

(54) 6-ЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОАРИЛАМИНОСУЛЬФОНАМИДЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ И СОСТОЯНИЙ, ОПОСРЕДОВАННЫХ НЕДОСТАТОЧНОЙ
АКТИВНОСТЬЮ CFTR

(31) 62/934,287

(32) 2019.11.12

(33) US

(86) PCT/US2020/060176

(87) WO 2021/097054 2021.05.20

(71) Заявитель:

ДЖЕНЗИМ КОРПОРЕЙШН (US)

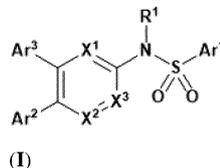
(72) Изобретатель:

Гао Чжунли, Хёрлбат Грегори, Ляо
Цзюнькай, Мансон Марк (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к гетероарильным соединениям, их фармацевтически приемлемым солям и их фармацевтическим препаратам. В данном документе также описаны композиции и применение таких соединений в способах лечения заболеваний и состояний, опосредованных недостаточной активностью CFTR, в частности муковисцидоза.



202291453 A1

202291453 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574355EA/081

6-ЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОАРИЛАМИНОСУЛЬФОНАМИДЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СОСТОЯНИЙ, ОПОСРЕДОВАННЫХ НЕДОСТАТОЧНОЙ АКТИВНОСТЬЮ CFTR

Перекрестная ссылка на родственную заявку

Данная заявка испрашивает приоритет и преимущество по предварительной заявке на патент США № 62/934 287, поданной 12 ноября 2019 г. содержание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Муковисцидоз (CF), аутосомно-рецессивное заболевание, вызывается функциональной недостаточностью cAMP-активируемого хлоридного канала плазматической мембраны, муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), что может привести к повреждению легких, поджелудочной железы и других органов. Ген, кодирующий CFTR, был идентифицирован и секвенирован (см. Gregory, R. J. et al. (1990) Nature 347:382-386; Rich, D. P. et al. (1990) Nature 347:358-362; Riordan, J. R. et al. (1989) Science 245:1066-1073). CFTR, член суперсемейства АТФ-связывающих кассет (ABC), состоит из двух шеститрансмембранных доменов (MSD1 и MSD2), двух доменов связывания нуклеотидов (NBD1 и NBD2), регуляторной области (R) и четырех цитозольных петель (CL1-4). В норме белок CFTR локализуется в основном в апикальной мембране эпителиальных клеток, где его функция заключается в проведении анионов, включая хлорид, бикарбонат и тиоцианат, в клетку и из нее. CFTR может играть регулируемую роль по сравнению с другими электролитными каналами, включая эпителиальный натриевый канал ENaC.

У больных муковисцидозом отсутствие или дисфункция CFTR приводит к дисфункции экзокринных желез и мультисистемному заболеванию, характеризующемуся панкреатической недостаточностью и нарушением всасывания, а также нарушением мукоцилиарного клиренса в легких, стазом слизистой оболочки, хронической легочной инфекцией и воспалением, снижением функции легких и в конечном итоге дыхательной недостаточностью.

Хотя в гене CFTR было идентифицировано более 1900 мутаций, подробное понимание того, как каждая мутация CFTR может влиять на функцию канала, известно только для подмножества. (Derichs, European Respiratory Review, 22:127, 58-65 (2013)). Наиболее частая мутация CFTR представляет собой внутрирамочную делецию фенилаланина в остатке 508 ($\Delta F508$) в первом домене связывания нуклеотидов (NBD1). Более 80% пациентов с муковисцидозом имеют делецию остатка 508 по крайней мере в одном аллеле CFTR. Потеря этого ключевого фенилаланина делает домен NBD1 CFTR конформационно нестабильным при физиологической температуре и нарушает целостность междоменного интерфейса между NBD1 и вторым трансмембранным доменом CFTR (ICL4). Мутация $\Delta F508$ вызывает выработку белка CFTR с неправильной

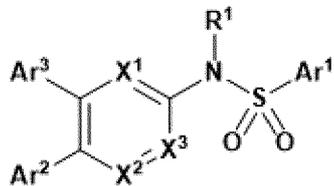
укладкой, который вместо перемещения на плазматическую мембрану, сохраняется в эндоплазматическом ретикулуме и подвергается деградации убиквитин-протеасомной системой.

Потеря функционального канала CFTR на плазматической мембране нарушает ионный гомеостаз и гидратацию поверхности дыхательных путей, что приводит к снижению функции легких. Уменьшенный объем перилиарной жидкости и повышенная вязкость слизи препятствуют мукоцилиарному клиренсу, что приводит к хронической инфекции и воспалению. В легких потеря CFTR-функции приводит к многочисленным физиологическим эффектам после изменения проводимости анионов, что приводит к дисфункции дополнительных органов, таких как поджелудочная железа, кишечник и желчный пузырь.

Руководствуясь, частично, исследованиями механистических аспектов неправильной укладки и дисфункции CFTR, были идентифицированы низкомолекулярные модуляторы CFTR, которые могут действовать как корректоры и/или потенциаторы CFTR. Несмотря на идентификацию соединений, которые модулируют CFTR, лекарства от этого смертельного заболевания не существует, и необходима идентификация новых соединений и новых методов терапии, а также новых методов лечения или уменьшения тяжести муковисцидоза и других состояний и заболеваний, опосредованных CFTR у пациента.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе раскрыты соединения Формулы (I):



(I)

где:

X¹ представляет собой СН или N;

X² представляет собой СН или N;

X³ представляет собой СН или N; где по меньшей мере один из X¹, X² или X³ представляет собой N;

R¹ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

Ar¹ представляет собой арил или 5-6-членный гетероарил, замещенный 0-3 экземплярами R²;

каждый R² независимо представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, -NR^aR^b или 3-8-членный гетероциклил, замещенный 0-3 экземплярами R⁵;

Ar² представляет собой арил или 5-6-членный гетероарил, замещенный 0-3 экземплярами R³;

каждый R³ независимо представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆

галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси, C₃₋₈ циклоалкил, замещенный 0-3 экземплярами R⁵ или 3-8-членный гетероциклил, замещенный 0-3 экземплярами R⁵;

Ar³ представляет собой арил или 5-6-членный гетероарил, замещенный 0-3 экземплярами R⁴;

каждый R⁴ независимо представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси или C₁₋₆ галогеналкокси;

R^a представляет собой H или C₁₋₄ алкил;

R^b представляет собой H, C₁₋₄ алкил, -SO₂-C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, или 3-8-членный гетероциклил, замещенный 0-3 экземплярами R⁵;

каждый R⁵ независимо представляет собой гидроксил, CO₂H, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил или C₁₋₄ галогеналкокси.

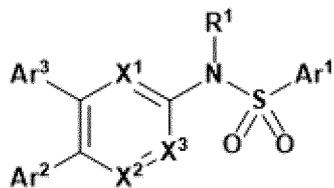
В настоящем документе описаны способы лечения недостаточной активности CFTR, посредством чего лечат заболевание или состояние, опосредованное недостаточной активностью CFTR. Такие заболевания и состояния включают, но не ограничиваются ими, муковисцидоз, врожденное двустороннее отсутствие семявыводящих протоков (CBAVD), острый, рецидивирующий или хронический панкреатит, панкреатическую стеаторею, диссеминированные бронхоэктазы, астму, аллергический аспергиллез легких, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), хронический риносинусит, полипоз носа, синдром сухого глаза, дефицит протеина C, абеталипопротеинемию, лизосомную болезнь накопления, хиломикронемия I типа, легочное заболевание легкой степени, недостаточность метаболизма липидов, наследственный ангионевротический отек I типа, коагуляцию-фибринолиз, наследственный гемохроматоз, метаболический синдром, связанный с CFTR, хронический бронхит, врожденную пневмонию, нетуберкулезную микобактериальную инфекцию, запор, недостаточность поджелудочной железы, глютенную болезнь, атрезию кишечника, наследственную эмфизему и синдром Шегрена. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой муковисцидоз.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, подходящую для применения у субъекта при лечении или профилактике заболеваний и состояний, связанных с недостаточной активностью CFTR, содержащую эффективное количество любого из соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение изобретения, такое как соединение формулы (I)), и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты могут быть использованы для лечения или профилактики состояния или заболевания, как описано в настоящем документе.

В настоящем документе предложена комбинированная терапия соединениями формулы (I) с CFTR-активными агентами, которая может усилить терапевтическую пользу по сравнению со способностью одной первичной терапии.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящем документе раскрыты соединения Формулы (I):



(I)

где:

X^1 представляет собой СН или N;

X^2 представляет собой СН или N;

X^3 представляет собой СН или N; где по меньшей мере один из X^1 , X^2 или X^3 представляет собой N;

R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

Ar^1 представляет собой арил или 5-6-членный гетероарил, замещенный 0-3 экземплярами R^2 ;

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-NR^aR^b$ или 3-8-членный гетероцикл, замещенный 0-3 экземплярами R^5 ;

Ar^2 представляет собой арил или 5-6-членный гетероарил, замещенный 0-3 экземплярами R^3 ;

каждый R^3 независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкил, замещенный 0-3 экземплярами R^5 или 3-8-членный гетероцикл, замещенный 0-3 экземплярами R^5 ;

Ar^3 представляет собой арил или 5-6-членный гетероарил, замещенный 0-3 экземплярами R^4 ;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} галогеналкокси;

R^a представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил, $-SO_2-C_{1-6}$ алкил, C_{3-8} циклоалкил или 3-8-членный гетероцикл, замещенный 0-3 экземплярами R^5 ;

каждый R^5 независимо представляет собой гидроксил, CO_2H , C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил или C_{1-4} галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления, X^1 представляет собой N и X^2 и X^3 представляют собой СН. В некоторых вариантах осуществления, X^1 и X^2 представляют собой N и X^3 представляет собой СН. В некоторых вариантах осуществления, X^1 и X^3 представляют собой N и X^2 представляет собой СН.

В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой C_{1-6} алкил (например, метил).

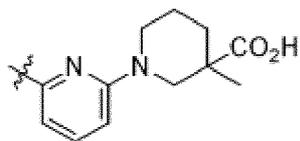
В некоторых вариантах осуществления, Ar^1 представляет собой арил (например, фенил), замещенный 0-3 экземплярами R^2 . В некоторых вариантах осуществления, Ar^1

представляет собой фенил, замещенный 0-3 экзemplярами R^2 . В некоторых вариантах осуществления, Ar^1 представляет собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления, Ar^1 представляет собой фенил, замещенный 1 экзemplяром R^2 . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой $-NR^aR^b$. В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой водород и R^b представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой водород и R^b представляет собой $-SO_2-C_{1-6}$ алкил (например, $-SO_2-Me$). В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой водород и R^b представляет собой 3-8-членный гетероциклил, замещенный 0-3 экзemplярами R^5 . В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой водород и R^b представляет собой C_{3-8} циклопропил, замещенный 0-3 экзemplярами R^5 . В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой водород и R^b представляет собой циклобутил, замещенный 2 экзemplярами R^5 . В некоторых вариантах осуществления, один экзemplяр R^5 представляет собой гидроксил и другой экзemplяр R^5 представляет собой C_{1-4} алкил (например, метил).

В некоторых вариантах осуществления, Ar^1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, замещенный 0-3 экзemplярами R^2 . В некоторых вариантах осуществления, Ar^1 представляет собой 5-членный гетероарил, замещенный 0-3 экзemplярами R^2 . В некоторых вариантах осуществления, Ar^1 представляет собой пиазолил, замещенный 0-3 экзemplярами R^2 . В некоторых вариантах осуществления, Ar^1 представляет собой 4-пиазолил, замещенный 0-3 экзemplярами R^2 . В некоторых вариантах осуществления, Ar^1 представляет собой 4-пиазолил, замещенный 2 экзemplярами R^2 . В некоторых вариантах осуществления, оба R^2 представляют собой C_{1-6} алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления, Ar^1 представляет собой 1,3-диметил-4-пиазолил.

В некоторых вариантах осуществления, Ar^1 представляет собой 6-членный гетероарил, замещенный 0-3 экзemplярами R^2 . В некоторых вариантах осуществления, Ar^1 представляет собой 2-пиадинил, замещенный 0-3 экзemplярами R^2 . В некоторых вариантах осуществления, Ar^1 представляет собой 2-пиадинил, замещенный 0 экзemplярами R^2 . В некоторых вариантах осуществления, Ar^1 представляет собой 2-пиадинил, замещенный 1 экзemplяром R^2 . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой галоген (например, хлор). В некоторых вариантах осуществления, Ar^1 представляет собой 3-хлор-2-пиадинил. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой $-NR^aR^b$. В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой водород и R^b представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, Ar^1 представляет собой 3-амино-2-пиадинил. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой 3-8-членный гетероциклил, замещенный 0-3 экзemplярами R^5 . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой 1-пиадинил, замещенный 0-3 экзemplярами R^5 . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой 1-пиадинил, замещенный 2 экзemplярами R^5 . В некоторых вариантах осуществления,

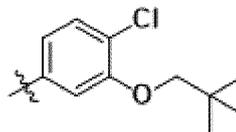
один экземпляр R^5 представляет собой гидроксил и экземпляр R^5 представляет собой C_{1-4} алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления, Ar^1 представляет собой



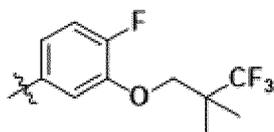
В некоторых вариантах осуществления, Ar^1 представляет собой 3-пиридинил, замещенный 0-3 экземплярами R^2 . В некоторых вариантах осуществления, Ar^1 представляет собой 3-пиридинил, замещенный 0 экземплярами R^2 .

В некоторых вариантах осуществления, Ar^2 представляет собой арил (например, фенил), замещенный 0-3 экземплярами R^3 . В некоторых вариантах осуществления, Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 0-3 экземплярами R^3 . В некоторых вариантах осуществления, Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 0 экземплярами R^3 . В некоторых вариантах осуществления, Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 1 экземпляром R^3 . В некоторых вариантах осуществления, R^3 замещен в орто-положении. В некоторых вариантах осуществления, R^3 замещен в мета-положении. В некоторых вариантах осуществления, R^3 замещен в пара-положении. В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой C_{1-6} алкокси (например, 2,2-диметилпропокси или 3,3-диметилбутокси). В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкокси (например, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2,2-дифтор-3,3-диметилбутокси или 2,2-диметил-3,3,3-трифторпропокси). В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, замещенный 0-3 экземплярами R^5 . В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой циклопентил, замещенный 0-3 экземплярами R^5 . В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой циклопентил, замещенный 1 экземпляром R^5 . В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_{1-4} галогеналкокси (например, трифторметокси).

В некоторых вариантах осуществления, Ar^2 представляет собой фенил, замещенный 2 экземплярами R^3 . В некоторых вариантах осуществления, один экземпляр R^3 представляет собой галоген (например, фтор или хлор) и другой экземпляр R^3 представляет собой C_{1-6} алкокси (например, 2,2-диметилпропокси). В некоторых

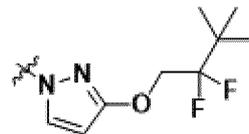


вариантах осуществления, Ar^2 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления, один экземпляр R^3 представляет собой галоген (например, фтор или хлор) и другой экземпляр R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкокси (например, 2,2-диметил-3,3,3-трифторпропокси). В некоторых вариантах осуществления, Ar^2



представляет собой

В некоторых вариантах осуществления, Ar^2 представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, 1-пиразолил), замещенный 0-3 экземплярами R^3 . В некоторых вариантах осуществления, Ar^2 представляет собой 1-пиразолил, замещенный 0-3 экземплярами R^3 . В некоторых вариантах осуществления, Ar^2 представляет собой 1-пиразолил, замещенный 1 экземпляром R^3 . В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкокси (например, 2,2-дифтор-2,2-диметилбутокси). В

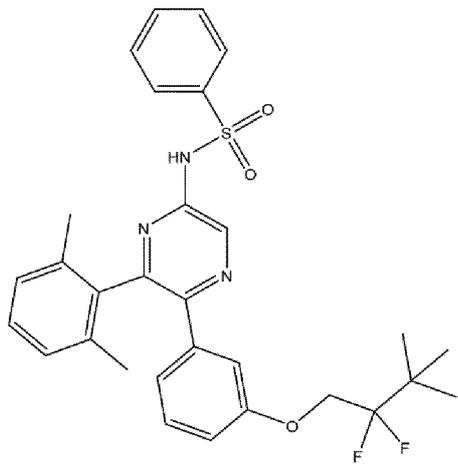
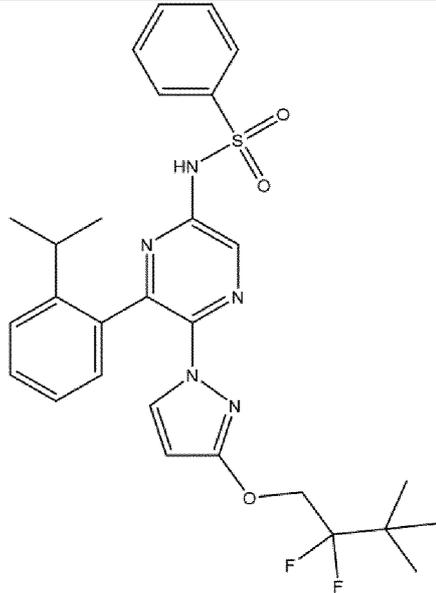
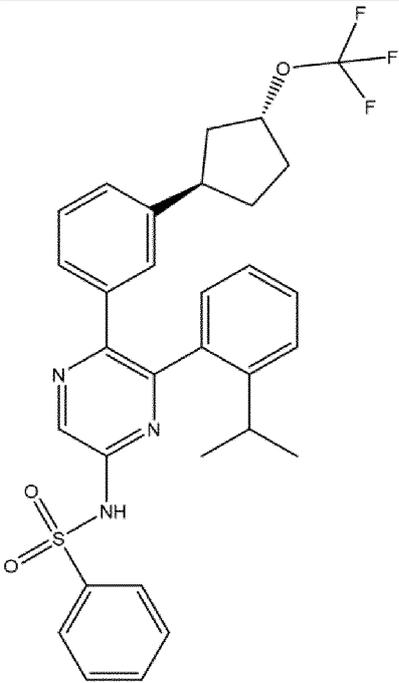
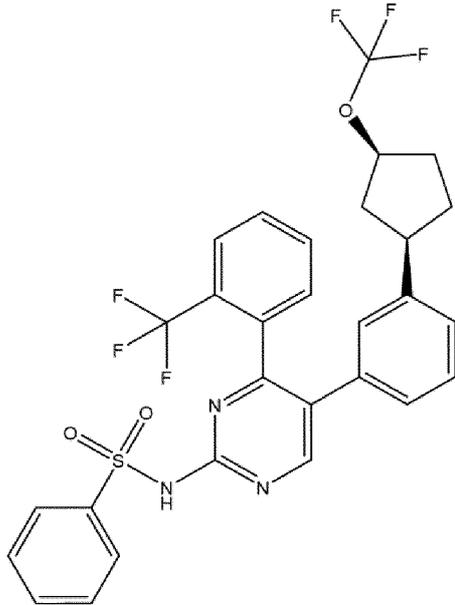
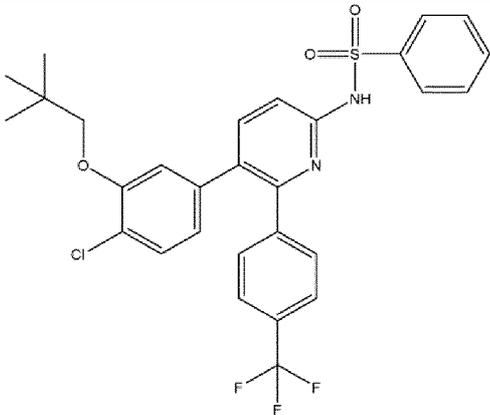
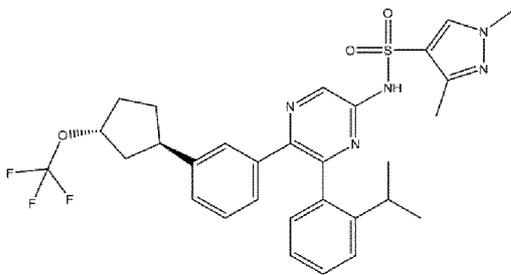


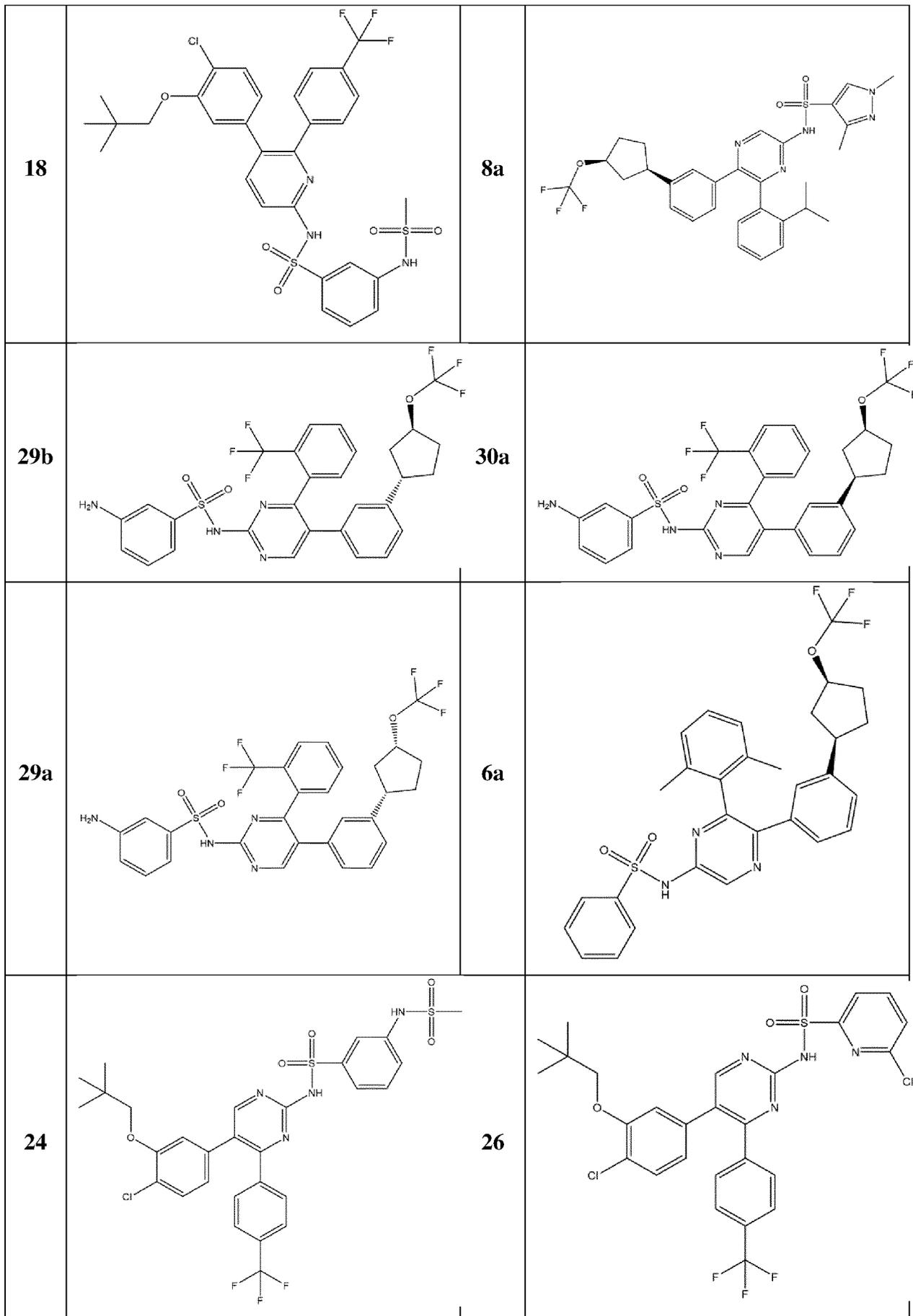
некоторых вариантах осуществления, Ar^2 представляет собой

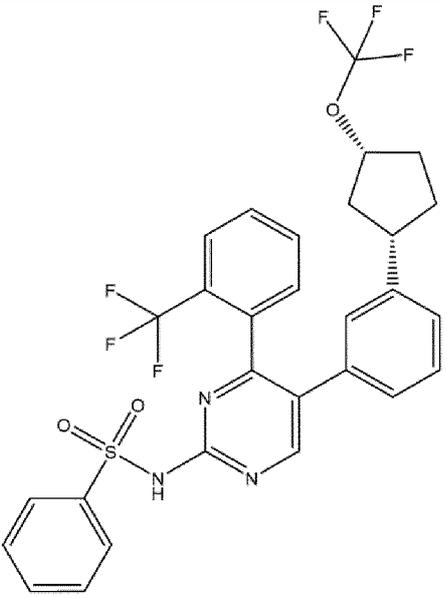
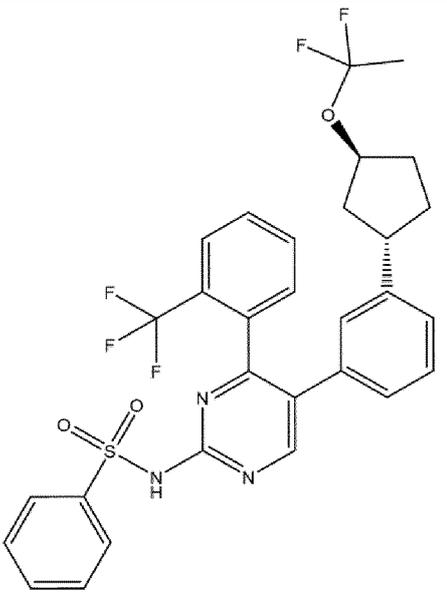
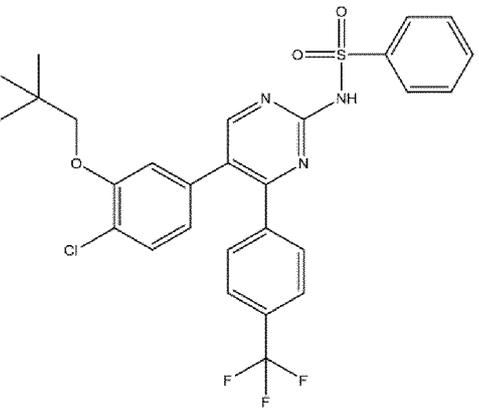
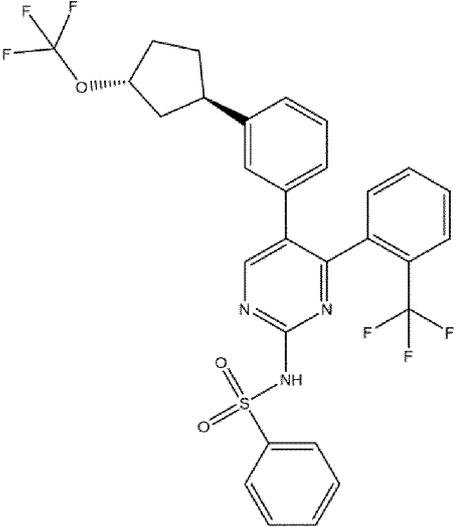
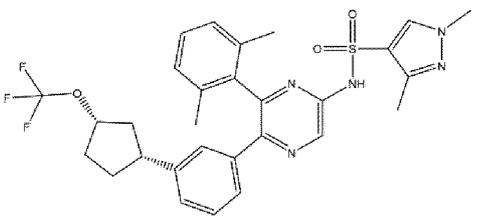
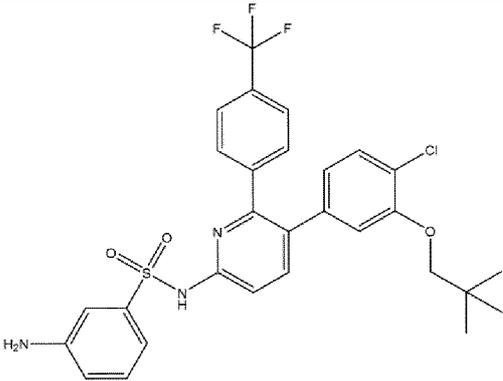
В некоторых вариантах осуществления, Ar^3 представляет собой арил (например, фенил), замещенный 0-3 экземплярами R^4 . В некоторых вариантах осуществления, Ar^3 представляет собой фенил, замещенный 0-3 экземплярами R^4 . В некоторых вариантах осуществления, Ar^3 представляет собой фенил замещенный 0 экземплярами R^4 . В некоторых вариантах осуществления, Ar^3 представляет собой фенил, замещенный 1 экземпляром R^4 . В некоторых вариантах осуществления, R^4 замещается в орто-положении. В некоторых вариантах осуществления, R^4 замещен в мета-положении. В некоторых вариантах осуществления, R^4 замещен в пара-положении. В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой C_{1-6} алкил (например, изопропил или этил). В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил (например, трифторметил).

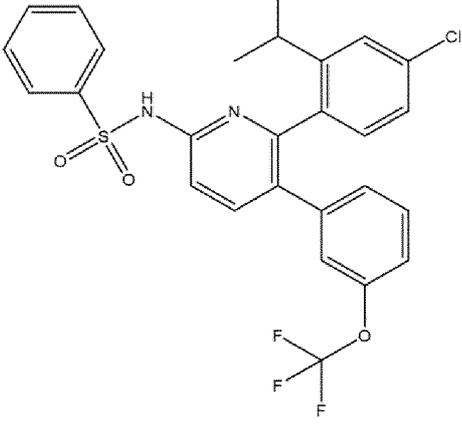
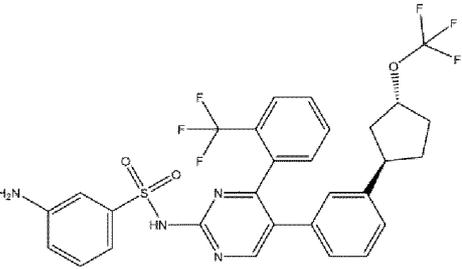
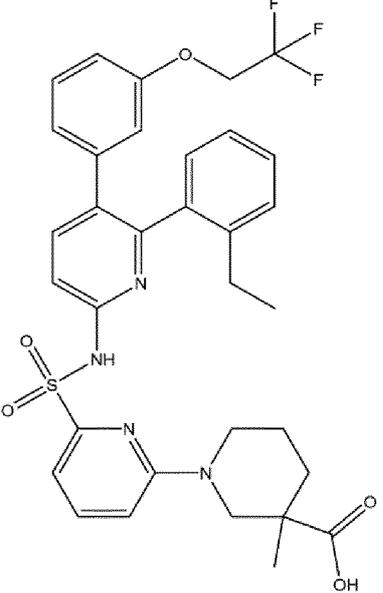
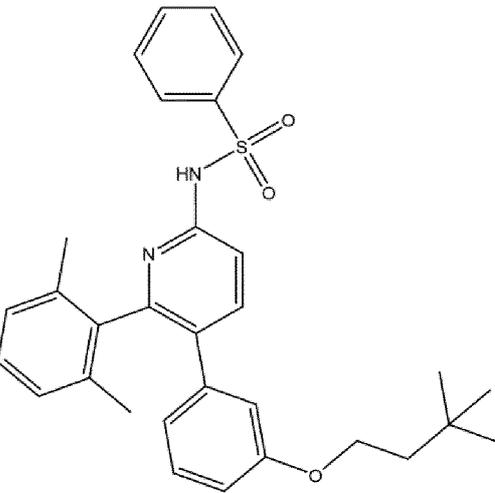
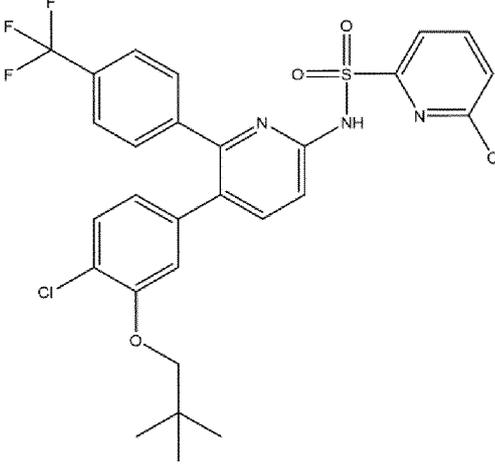
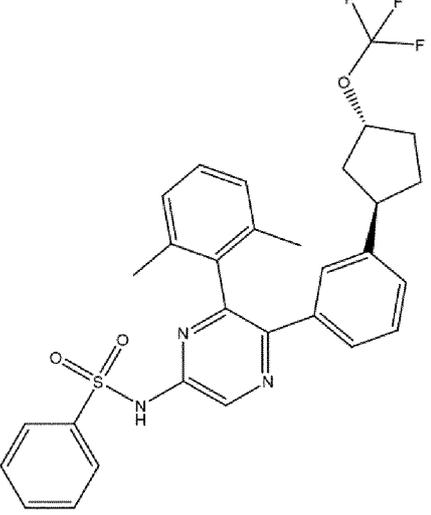
В некоторых вариантах осуществления, Ar^3 представляет собой фенил, замещенный 2 экземплярами R^4 . В некоторых вариантах осуществления, один экземпляр R^4 представляет собой галоген (например, фтор или хлор) и другой экземпляр R^4 представляет собой C_{1-6} алкил (например, изопропил). В некоторых вариантах осуществления, Ar^3 представляет собой 2-изопропил-4-хлорфенил. В некоторых вариантах осуществления, оба экземпляра R^4 представляют собой C_{1-6} алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления, Ar^3 представляют собой 2,6-диметилфенил.

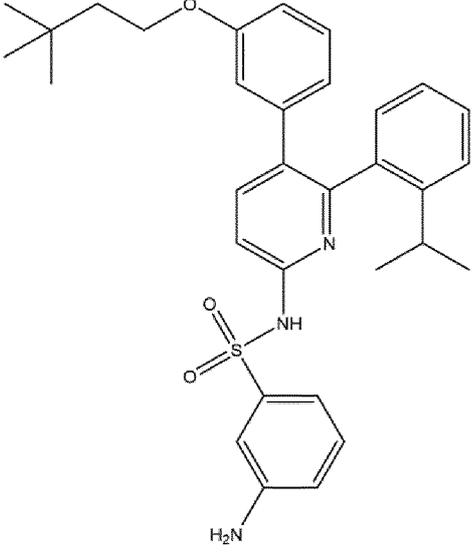
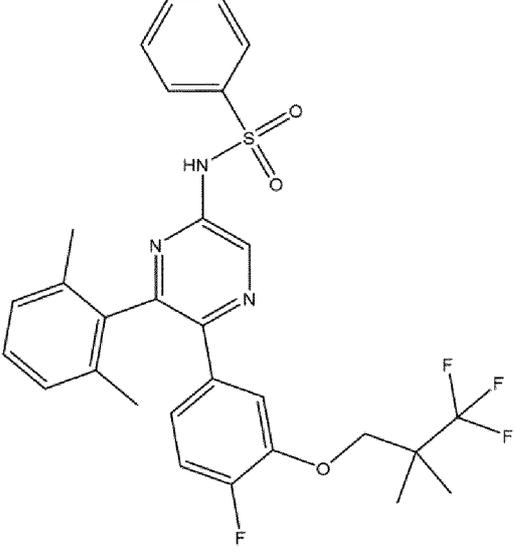
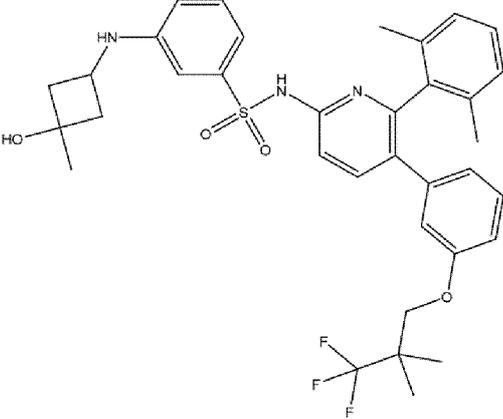
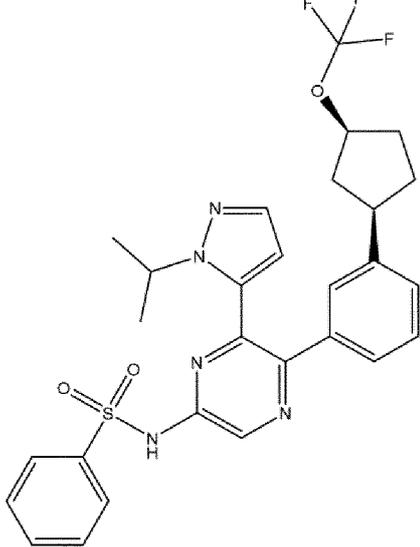
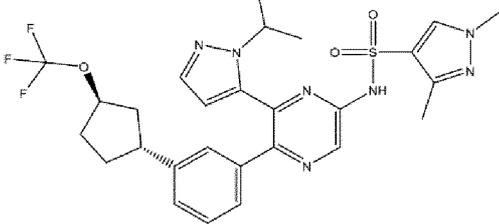
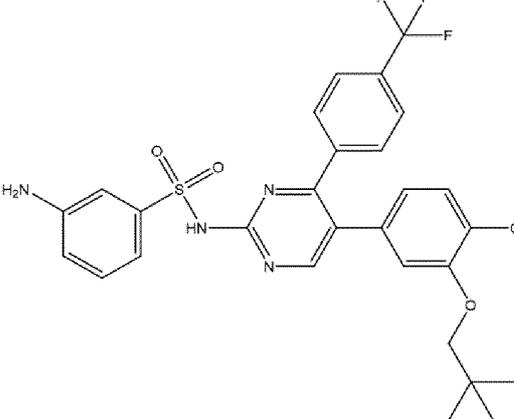
В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение, выбранное из следующей таблицы:

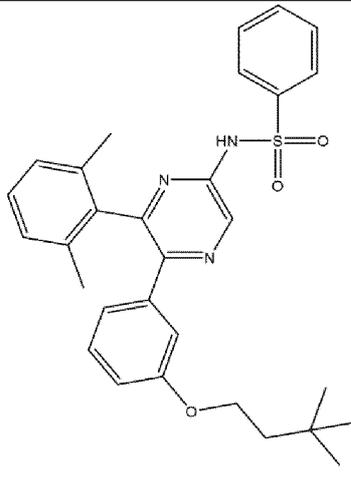
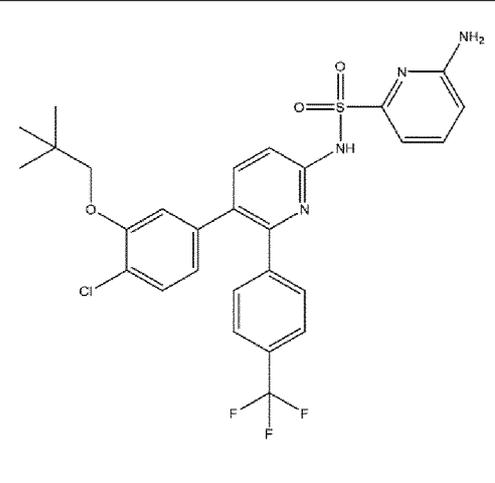
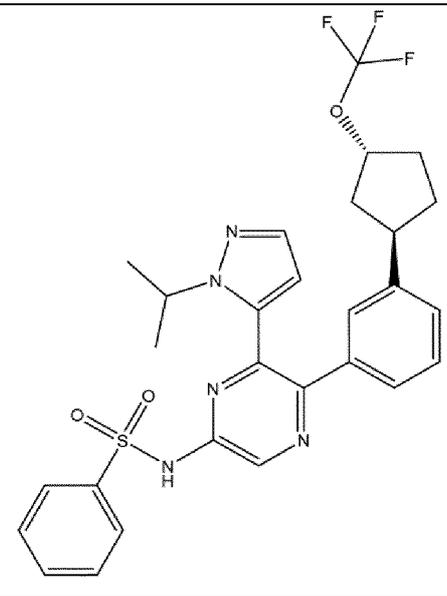
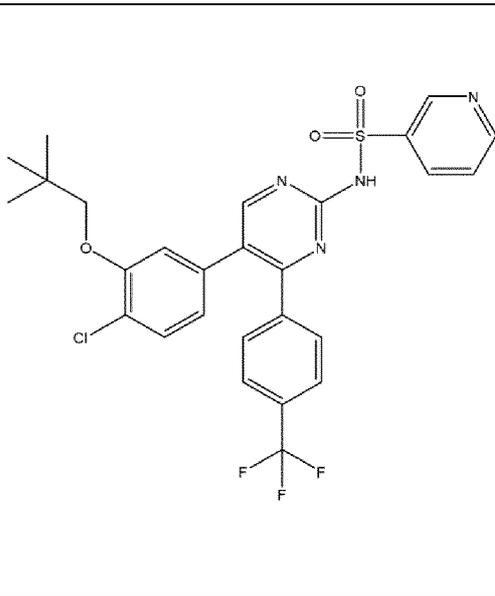
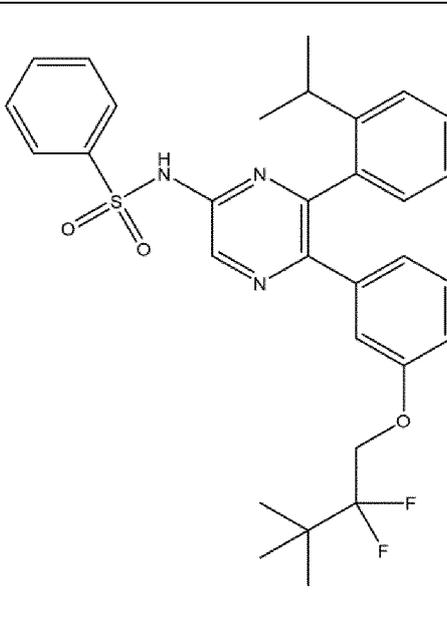
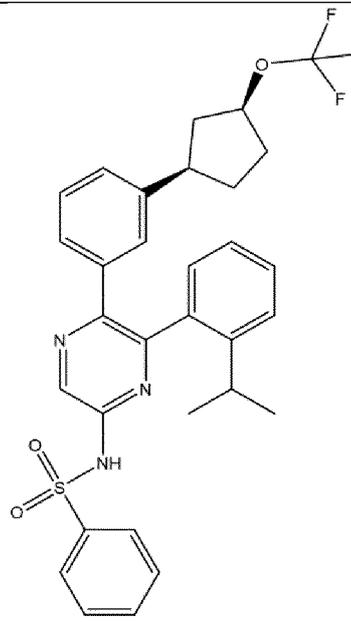
#	Соединение	#	Соединение
2		5	
9b		27b	
14		8b	

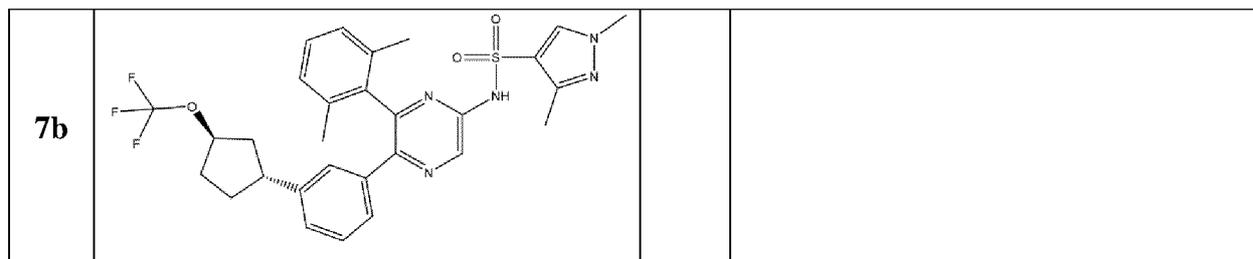


28a		27a	
22		28b	
7a		17	

19		30b	
21		15	
12		6b	

16		4	
20		10a	
11		23	

3		13	
10b		25	
1		9a	



Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют значение, обычно понятное квалифицированному специалисту в области настоящего изобретения. Следующие ссылки дают квалифицированному специалисту общее определение многих терминов, используемых в данном описании: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); and Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Используемые здесь следующие термины имеют значения, приписываемые им ниже, если не указано иное.

В этом описании термины «содержит», «содержащий», «охватывающий» и «имеющий» и т.п. могут иметь значение, приписываемое им в патентном законодательстве США, и могут означать «включает», «включающий» и т.п.; «состоящий в основном из» или «состоит в основном из» также имеет значение, указанное в патентном праве США, и этот термин является открытым, допуская наличие большего, чем то, что цитируется, при условии, что основные или новые характеристики того, что цитируется не изменяется при наличии большего, чем указано, но исключает варианты осуществления предшествующего уровня техники.

Если специально не указано или не очевидно из контекста, используемого в настоящем документе, термин «или» понимается как включающий. Если специально не указано или не очевидно из контекста, в контексте настоящего документа термины «а», «an» и «the» отсылают к единственному или множественному числу.

Термин «ацил» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбил-С(О)-, предпочтительно алкилС(О)-.

Термин «ациламино» известен в данной области техники и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой гидрокарбилС(О)NH-.

Термин «ацилокси» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилС(О)О-, предпочтительно алкилС(О)О-.

Термин «алкокси» относится к алкильной группе, предпочтительно к низшей алкильной группе, к которой присоединен кислород. Типичные алкоксигруппы включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и т.п.

Термин «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой, и может быть представлен общей формулой алкил-О-алкил.

Термин «алкенил», используемый в данном документе, относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, и включает как «незамещенные алкенилы», так и «замещенные алкенилы», последние из которых относятся к алкенильным остаткам, имеющим заместители, замещающие водород на одном или нескольких атомах углерода алкенильной группы. Такие заместители могут встречаться на одном или нескольких атомах углерода, которые включены или не включены в одну или несколько двойных связей. Более того, такие заместители включают все заместители, предполагаемые для алкильных групп, как описывается ниже, за исключением случаев, когда стабильность недопустима. Например, предполагается замещение алкенильных групп одной или несколькими алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

«Алкильная» группа или «алкан» представляет собой неароматический углеводород с прямой или разветвленной цепью, который является полностью насыщенным. Обычно алкильная группа с прямой или разветвленной цепью содержит от 1 до около 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до около 10, более предпочтительно от 1 до 6, если не определено иное. Примеры алкильных групп с прямой и разветвленной цепью включают метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, пентил и октил. C₁-C₆ алкильную группу с прямой или разветвленной цепью также называют "низшей алкильной" группой.

Кроме того, термин «алкил» (или «низший алкил»), используемый в описании, примерах и формуле изобретения, включает как «незамещенные алкилы», так и «замещенные алкилы», причем последний из них относится к алкильным остаткам, имеющим заместители, замещающие водород на одном или нескольких атомах углерода углеводородного остова. Такие заместители, если не указано иное, могут включать, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэстер, тиоацетат, или тиоформиат), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамил, сульфонамидо, сульфонила, гетероциклический, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Квалифицированным специалистам в данной области техники будет понятно, что фрагменты, замещенные в углеводородной цепи, сами могут быть замещены, если это целесообразно. Например, заместители замещенного алкила могут включать замещенные и незамещенные формы амино, азидо, имино, амидо, фосфорила (включая фосфонат и фосфинат), сульфонила (включая сульфат, сульфонамидо, сульфоамил и сульфонат) и силильных групп, а также простые эфиры, алкилтиогруппы, карбонилы (включая кетоны, альдегиды, карбоксилаты и сложные эфиры), -CF₃, -CN и т.п. Примеры замещенных алкилов описаны ниже. Циклоалкилы могут быть дополнительно замещены алкилами, алкенилами, алкокси, алкилтио, аминоалкилами, карбонилзамещенными алкилами, -CF₃, -CN и т.п.

Термин «C_{x-y}» при использовании в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, включает группы, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. Например, термин «C_{x-y}-алкил» относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкильные группы с прямой и разветвленной цепью, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т.д. C₀-алкил указывает на водород, где группа находится в конечном положении, связь, если она внутренняя. Термины «C_{2-y}-алкенил» и «C_{2-y}-алкинил» относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь соответственно.

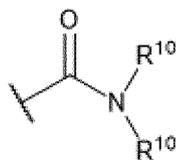
Термин «алкиламино», используемый здесь, относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

Термин «алкилтио», используемый здесь, относится к тиоловой группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкилS-.

Термин «галогеналкил», используемый здесь, относится к алкильной группе, в которой по меньшей мере один водород заменен галогеном, таким как фтор, хлор, бром или йод. Примеры галогеналкильных групп включают трифторметил, дифторметил, фторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил и 2,2,2-трифторэтил.

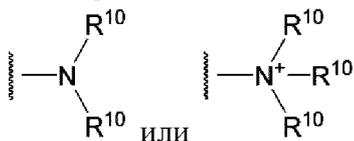
Термин «алкинил», используемый здесь, относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, и включает как «незамещенные алкинилы», так и «замещенные алкинилы», последние из которых относятся к алкинильным остаткам, имеющим заместители, замещающие водород на один или несколько атомов углерода алкинильной группы. Такие заместители могут встречаться на одном или нескольких атомах углерода, которые включены или не включены в одну или несколько тройных связей. Более того, такие заместители включают все предполагаемые для алкильных групп, как обсуждалось выше, за исключением тех случаев, когда стабильность недопустима. Например, предполагается замещение алкинильных групп одной или несколькими алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

Термин «амид», используемый здесь, относится к группе



где каждый R¹⁰ независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два R¹⁰ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины «амин» и «амино» известны в данной области техники и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например, фрагменту, который может быть представлен

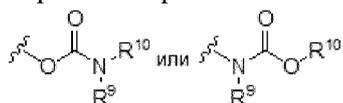


где каждый R^{10} независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два R^{10} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре. Термин «аминоалкил», используемый здесь, относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

Термин «аралкил», используемый здесь, относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Используемый здесь термин «арил» включает замещенные или незамещенные ароматические группы с одним кольцом, в которых каждый атом кольца представляет собой углерод. Предпочтительно кольцо представляет собой 5-7-членное кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по крайней мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклилами. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и т.п.

Термин «карбамат» известен в данной области техники и относится к группе



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбильную группу, такую как алкильная группа, или R^9 и R^{10} , взятые вместе с промежуточным(и) атомом(ами), образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины «карбоцикл» и «карбоциклический», используемые в настоящем документе, относятся к насыщенному или ненасыщенному кольцу, в котором каждый атом кольца представляет собой углерод. Термин карбоцикл включает как ароматические карбоциклы, так и неароматические карбоциклы. Неароматические карбоциклы включают как циклоалкановые кольца, в которых все атомы углерода насыщены, так и циклоалкеновые кольца, содержащие по крайней мере одну двойную связь.

Термин «карбоцикл» включает 5-7-членные моноциклические и 8-12-членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два, три или более атомов являются общими для двух колец. Термин «конденсированный карбоцикл» относится к бициклическому

карбоциклу, в котором каждое из колец имеет два общих атома по соседству с другим кольцом. Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В типичном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексеном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если позволяет валентность, включается в определение карбоциклического соединения. Примеры «карбоциклов» включают циклопентан, циклогексан, бицикло[2.2.1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Примеры конденсированных карбоциклов включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-инден и бицикло[4.1.0]гепт-3-ен. «Карбоциклы» могут быть замещены в любом одном или нескольких положениях, способных нести атом водорода.

Группа «циклоалкил» представляет собой циклический углеводород, который является полностью насыщенным. «Циклоалкил» включает моноциклические и бициклические кольца. Обычно моноциклическая циклоалкильная группа имеет от 3 до около 10 атомов углерода, более типично от 3 до 8 атомов углерода, если не указано иное. Второе кольцо бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Циклоалкил включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Термин «конденсированный циклоалкил» относится к бициклическому циклоалкилу, в котором каждое из колец имеет два общих атома, расположенных рядом с другим кольцом. Второе кольцо конденсированного бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец.

«Циклоалкенильная» группа представляет собой циклический углеводород, содержащий одну или несколько двойных связей. Циклоалкенильное кольцо может иметь от 3 до 10 атомов углерода. Таким образом, циклоалкенильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими. Индивидуальные кольца таких мультициклических циклоалкенильных групп могут иметь различную связность, например, конденсированные, мостиковые, спиро и т.д. в дополнение к замещению ковалентной связи. Примеры циклоалкенильных групп включают циклопропил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, 1,3-циклогексадиенил, 1,4-циклогексадиенил и 1,5-циклооктадиенил.

Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнанил, бицикло[3.2.1]октанил, октагидропенталенил, спиро[4.5]деканил, циклопропил и адамантил.

Термин «карбоциклилалкил», используемый здесь, относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин «карбонат» известен квалифицированным специалистам а данной области техники и относится к группе $-\text{OCO}_2\text{-R}^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбильную группу.

Используемый здесь термин «карбокси» относится к группе, представленной формулой $-\text{CO}_2\text{H}$.

Используемый здесь термин «эфир» относится к группе $-\text{C(O)OR}^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбильную группу.

Используемый здесь термин «эфир» относится к гидрокарбильной группе, связанной через атом кислорода с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, эфирный заместитель гидрокарбильной группы может представлять собой гидрокарбил-О-. Эфиры могут быть как симметричными, так и несимметричными. Примеры простых эфиров включают, но не ограничиваются, гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Простые эфиры включают «алкоксиалкильные» группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Термины «галоген» и «галоген», используемые здесь, означают галоген и включают хлор, фтор, бром и йод.

Термины «гетаралкил» и «гетероаралкил», используемые здесь, относятся к алкильной группе, замещенной гетарильной группой.

Термин «гетероалкил», используемый здесь, относится к насыщенной или ненасыщенной цепи атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, где никакие два гетероатома не являются соседними.

Термины «гетероарил» и «гетарил» включают замещенные или незамещенные ароматические одинарные кольцевые структуры, предпочтительно 3-10-членные кольца, более предпочтительно 5-9-членные кольца, чьи кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероарил» и «гетарил» также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по крайней мере одно из колец является гетероароматическим, например, другими циклическими кольцами могут быть циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т.п.

Отдельные кольца таких мультициклических гетероарильных групп могут иметь различную связность, например, слитые и т. д. в дополнение к замещению ковалентной связи. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают фурил, тиенил, тиазолил, пиразолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пирролил, триазолил, тетразолил, имидазолил, 1,3,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,5-тиадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, 1,2,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, 1,3,5-триазинил, пиразоло[3,4-

b]пиридинил, циннолинил, птеридинил, пуринил, 6,7-дигидро-5Н-[1]пириндинил, бензо[b]тиофенил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, тианафтенил, изотианафтенил, бензофуранил, изобензофуранил, изоиндолил, индолил, индолизинил, индазолил, изохинолил, хинолил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил и бензоксазинил и т. д. В целом гетероарильная группа обычно присоединена к основной структуре через атом углерода.

Используемый здесь термин «гетероатом» означает атом любого элемента, отличного от углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера.

Термины «гетероциклил», «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно 3-10-членным кольцам, более предпочтительно 3-7-членным кольцам, чьи кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероциклил» и «гетероциклический» также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по крайней мере одно из колец является гетероциклическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероариллами и/или гетероциклилами. Гетероциклильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и т.п.

Индивидуальные кольца таких полициклических гетероциклоалкильных групп могут иметь различную связность, например конденсированные, соединенные мостиком, спиро и т.д. в дополнение к ковалентному замещению связи. Иллюстративные примеры гетероциклоалкильных групп включают пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидропиранил, пиранил, тиопиранил, азиндинил, азетидинил, оксиранил, метилendiоксил, хроменил, барбитурил, изоксазолидинил, 1,3-оксазолидин-3-ил, изотиазолидинил, 1,3-тиазолидин-3-ил, 1,2-пиразолидин-2-ил, 1,3-пиразолидин-1-ил, пиперидинил, тиоморфолинил, 1,2-тетрагидротиазин-2-ил, 1,3-тетрагидротиазин-3-ил, тетрагидротиадиазинил, морфолинил, 1,2-тетрагидродиазин-2-ил, 1,3-тетрагидродиазин-1-ил, тетрагидроазепинил, пиперазинил, пиперизин-2-онил, пиперизин-3-онил, хроманил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 1,4-диоксанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октанил, октагидро-2Н-пиридо[1,2-а]пиразинил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил 2-азаспиро[4.4]нонанил, 7-окса-1-азаспиро[4.4]нонанил, 7-азабицикло[2.2.2]гептанил, октагидро-1Н-индолил и т.д. В целом, гетероциклоалкильная группа обычно присоединена к основной структуре через атом углерода или атом азота.

Термин «гетероциклилалкил», используемый здесь, относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой.

Термин «гидрокарбил», используемый здесь, относится к группе, которая связана через атом углерода, который не имеет заместителя =O или =S, и обычно имеет по меньшей мере одну углерод-водородную связь и преимущественно углеродную основную цепь, но может необязательно включать гетероатомы. Таким образом, такие группы, как метил, этоксиэтил, 2-пиридил и трифторметил, считаются гидрокарбилами для целей данной заявки, но такие заместители, как ацетил (который имеет заместитель =O на связывающем углероде) и этокси (который связан через кислород, а не углерод) такими не являются. Гидрокарбильные группы включают, но не ограничиваются, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероциклил, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Термин «гидроксиалкил», используемый здесь, относится к алкильной группе, замещенной гидроксильной группой.

Термин «низший» при использовании в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, означает, что он включает группы, в которых десять или меньше неводородных атомов в заместителе, предпочтительно шесть или меньше. «Низший алкил», например, относится к алкильной группе, которая содержит десять или меньше атомов углерода, предпочтительно шесть или меньше. В некоторых вариантах осуществления изобретения ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси заместители, определенные в настоящем документе, представляют собой, соответственно, низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси, независимо от того, появляются ли они отдельно или в комбинации с другими заместителями, например, в перечнях гидроксиалкил и аралкил (в этом случае, например, атомы в арильной группе не учитываются при подсчете атомов углерода в алкильном заместителе).

Термины «полициклил», «полицикл» и «полициклический» относятся к двум или более кольцам (например, циклоалкилам, циклоалкенилам, циклоалкинилам, арилам, гетероарилам и/или гетероциклилам), в которых два или более атомов являются общими для двух соседних колец, например, кольца являются «конденсированными кольцами». Каждое из колец полицикла может быть замещено или незамещено. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 7.

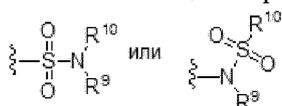
Термин «силлил» относится к кремниевому фрагменту с тремя присоединенными к ней гидрокарбильными группами.

Термин «замещенный» относится к фрагментам, имеющим заместители, замещающие водород на одном или нескольких атомах углерода основной цепи. Следует понимать, что термины «замещение» или «замещено на» включают неявное условие, что такое замещение соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое не самопроизвольно подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация,

отщепление и т. Д. Предполагается, что используемый здесь термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут быть одним или несколькими и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных здесь, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, amino, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамил, сульфоамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Квалифицированным специалистам в данной области техники должно быть понятно, что заместители сами по себе могут быть замещены, если это целесообразно. Если конкретно не указано «незамещенный», ссылки на химические фрагменты в настоящем описании включают замещенные варианты. Например, ссылка на «арильную» группу или фрагмент неявно включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

Термин «сульфат» известен в данной области техники и относится к группе -OSO₃H или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин «сульфонамид» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общими формулами



где R⁹ и R¹⁰ независимо представляют собой водород или гидрокарбил, такой как алкил, или R⁹ и R¹⁰, взятые вместе с промежуточным(и) атомом(ами), составляют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «сульфоксид» известен в данной области техники и относится к группе -S(O)-R¹⁰, где R¹⁰ представляет собой гидрокарбил.

Термин «сульфонат» известен в данной области техники и относится к группе SO₃H или его фармацевтически приемлемой соли.

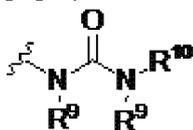
Термин «сульфон» известен в данной области техники и относится к группе -S(O)₂-R¹⁰, где R¹⁰ представляет собой гидрокарбил.

Термин «тиоалкил», используемый здесь, относится к алкильной группе, замещенной тиольной группой.

Используемый здесь термин «тиоэфир» относится к группе $-C(O)SR^{10}$ или $-SC(O)R^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбил.

Используемый здесь термин «тиоэфир» эквивалентен простому эфиру, в котором кислород заменен серой.

Термин «мочевина» известен в данной области техники и может быть представлен общей формулой



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбил, такой как алкил, или любой вариант R^9 , взятый вместе с R^{10} , и промежуточный(е) атом(ы) составляют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «защитная группа» относится к группе атомов, которые при присоединении к реакционноспособной функциональной группе в молекуле маскируют, снижают или предотвращают реакционную способность функциональной группы. Как правило, защитная группа может быть селективно удалена по желанию в ходе синтеза. Примеры защитных групп можно найти в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Типичные азотзащитные группы включают, но не ограничиваются, формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил («CBZ»), трет-бутоксикарбонил («Boc»), триметилсилил («TMS»), 2-триметилсилилэтансульфонил («TES»), тритильные и замещенные тритильные группы, аллилоксикарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил («Fmoc»), нитровератрилоксикарбонил («NVOC») и т.п. Репрезентативные гидроксильные защитные группы включают, но не ограничиваются, группы, в которых гидроксильная группа либо ацилирована (этерифицирована), либо алкилирована, такие как бензиловый и тритиловый эфиры, а также алкиловые эфиры, тетрагидропираниловые эфиры, триалкилсилиловые эфиры (например, группы TMS или TIPS), простые эфиры гликолей, такие как производные этиленгликоля и пропиленгликоля, и простые аллиловые эфиры.

Изобретение также включает различные изомеры и их смеси. Некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать в различных стереоизомерных формах. Стереоизомеры - это соединения, различающиеся только своим пространственным расположением. Энантиомеры представляют собой пары стереоизомеров, зеркальные отображения которых не накладываются друг на друга, чаще всего потому, что они содержат асимметрично замещенный атом углерода, который действует как хиральный центр. «Энантиомер» означает одну из пары молекул, которые являются зеркальным отображением друг друга и не накладываются друг на друга. Диастереомеры - это стереоизомеры, которые не связаны как зеркальные отображения, чаще всего потому, что они содержат два или более асимметрично замещенных атома углерода. «R» и «S» представляют собой конфигурацию заместителей вокруг одного или

нескольких хиральных атомов углерода. Когда хиральный центр не определяется как R или S, присутствует либо чистый энантиомер, либо смесь обеих конфигураций.

«Рацемат» или «рацемическая смесь» означает соединение эквимольных количеств двух энантиомеров, при этом такие смеси не проявляют оптической активности; т. е. они не вращают плоскость поляризованного света. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения могут быть рацемическими.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения могут быть обогащены одним энантиомером. Например, соединение изобретения может иметь более около 30% ee, около 40% ee, около 50% ee, около 60% ee, около 70% ee, около 80% ee, около 90% ee или даже около 95% или выше ee. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения могут иметь более одного стереоцентра. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения соединения могут быть обогащены одним или несколькими диастереомерами. Например, соединение настоящего изобретения может иметь более, чем около 30% de, около 40% de, около 50% de, около 60% de, около 70% de, около 80% de, около 90% de или даже около 95% или выше de.

В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический препарат может быть обогащен для получения преимущественно одного энантиомера соединения (например, Формулы (I)). Обогащенная энантиомерами смесь может содержать, например, по меньшей мере около 60 мольных процентов одного энантиомера или, более предпочтительно, по меньшей мере около 75, около 90, около 95 или даже около 99 мольных процентов. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, обогащенное одним энантиомером, практически не содержит другой энантиомер, где «существенным образом свободное» означает, что рассматриваемое вещество составляет менее около 10%, или менее около 5%, или менее около 4%, или менее около 3%, или менее около 2%, или менее около 1% по сравнению с количеством другого энантиомера, например, в композиции или смеси соединений. Например, если композиция или смесь соединений содержит около 98 граммов первого энантиомера и около 2 граммов второго энантиомера, можно сказать, что они содержат около 98 мольных процентов первого энантиомера и только около 2% второго энантиомера.

В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический препарат может быть обогащен для получения преимущественно одного диастереомера соединения (например, Формулы (I)). Обогащенная диастереомерами смесь может содержать, например, по меньшей мере около 60 мольных процентов одного диастереомера или, более предпочтительно, по меньшей мере около 75, около 90, около 95 или даже около 99 мольных процентов.

Соединения настоящего изобретения могут быть получены в виде индивидуальных изомеров либо путем специфического синтеза изомеров, либо путем выделения из смеси изомеров. Обычные методы разделения включают образование соли свободного основания каждого изомера изомерной пары с использованием оптически активной кислоты (с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободного

основания), образование соли кислотной формы каждого изомера изомерной пары с использованием оптически активного амина (с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободной кислоты), образование эфира или амида каждого из изомеров изомерной пары с использованием оптически чистой кислоты, амина или спирта (с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного элемента), или разделение изомерной смеси либо исходного материала, либо конечного продукта с использованием различных хорошо известных хроматографических методов.

Когда стереохимия описанного соединения названа или изображена структурой, названный или изображенный стереоизомер имеет чистоту по меньшей мере около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 99% или около 99,9% по массе относительно других стереоизомеров. Когда одиночный энантиомер назван или изображен структурой, изображенный или названный энантиомер является оптически чистым по меньшей мере на около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 99% или около 99,9% по массе. Процент оптической чистоты по массе представляет собой отношение массы присутствующего энантиомера к общей массе присутствующего энантиомера и массе его оптического изомера.

В графическом изображении соединений, представленном в этой заявке, утолщенная сужающаяся линия () указывает на заместитель, который находится выше плоскости кольца, к которому принадлежит асимметрический углерод, а пунктирная линия () указывает на заместитель, который находится ниже плоскости кольца, к которому принадлежит асимметрический углерод.

Используемое здесь соединение настоящего изобретения может быть в форме одного из возможных изомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде существенным образом чистых геометрических (цис- или транс-) изомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

В меченой изотопом форме описанного соединения один или несколько атомов соединения заменены атомом или атомами, имеющими атомную массу или массовое число, отличные от тех, которые обычно встречаются в большем количестве в природе. Примеры изотопов, которые легко доступны в продаже и которые могут быть включены в описанное соединение хорошо известными способами, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например, 2H , 3H , 13C , 14C , 15N , 18O , 17O , 31P , 32P , 35S , 18F и 36Cl соответственно. Представленное в настоящем документе меченое изотопом соединение обычно может быть получено путем проведения описанных здесь процедур с заменой немеченого изотопом реагента меченым изотопом реагентом.

Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может определяться коэффициентом изотопного обогащения. Используемый здесь термин «коэффициент изотопного обогащения» означает соотношение между содержанием

изотопов и естественным содержанием определенного изотопа. Если атом водорода в соединении настоящего изобретения заменен дейтерием, такое соединение имеет коэффициент изотопного обогащения для каждого указанного атома дейтерия, по меньшей мере, 3500 (включения дейтерия 52,5% на каждый указанный атом дейтерия), по меньшей мере, 4000 (60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (включение дейтерия 67,5%), по меньшей мере 5000 (включение дейтерия 75%), по меньшей мере 5500 (включение дейтерия 82,5%), по меньшей мере 6000 (включение дейтерия 90%), по меньшей мере 6333,3 (включение дейтерия 95%), по меньшей мере 6466,7 (включение дейтерия 97%), по меньшей мере 6600 (включение дейтерия 99%) или по меньшей мере 6633,3 (включение дейтерия 99,5%).

Соединение, меченное изотопом, как представлено в настоящем документе, может быть использовано рядом полезных способов. Соединения, содержащие ^{14}C , пригодны для анализа распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Тритий (^3H) и углерод-14 (^{14}C) являются предпочтительными изотопами из-за простоты получения и отличной обнаруживаемости. Более тяжелые изотопы, например дейтерий (^2H), обладают терапевтическими преимуществами благодаря более высокой метаболической стабильности. На метаболизм влияет первичный кинетический изотопный эффект, при котором более тяжелый изотоп имеет более низкую энергию основного состояния и вызывает уменьшение разрыва связи, ограничивающего скорость. Замедление метаболизма может привести к увеличению периода полувыведения *in vivo*, снижению требований к дозировке или улучшению терапевтического индекса.

Для дальнейшего обсуждения см. Harbeson S.L. and Tung R.D. Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417, Foster, A. B., "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends in Pharmacological Sciences, 5: 524-527 (1984) AND Foster, A. B., "Deuterium Isotope Effects in the Metabolism of Drugs and Xenobiotics: Implications for Drug Design," Advances in Drug Research, 14: 1-40 (1985).

Метаболическая стабильность может зависеть от обработки соединения в различных органах тела. Например, соединения с плохими фармакокинетическими профилями подвержены окислительному метаболизму. Доступные в настоящее время микросомальные анализы печени *in vitro* дают ценную информацию о ходе окислительного метаболизма этого типа, что, в свою очередь, помогает в рациональном дизайне дейтерированных соединений, как описано в настоящем документе. Улучшения можно измерить с помощью ряда анализов, известных в данной области, таких как увеличение периода полувыведения *in vivo* ($t_{1/2}$), концентрации при максимальном терапевтическом эффекте (C_{max}), площади под кривой доза-эффект (AUC) и биодоступности; и с точки зрения снижения клиренса, дозы и стоимости материалов.

Другим эффектом дейтерированных соединений может быть уменьшение или устранение нежелательных токсичных метаболитов. Например, если токсичный метаболит образуется в результате окислительного разрыва углерод-водородной (C-H)

связи, дейтерированный аналог будет иметь более медленное время реакции и замедлит образование нежелательного метаболита, даже если конкретное окисление не является лимитирующей стадией. См., например, Hanzlik et al., *J. Org. Chem.* 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., *J. Org. Chem.* 52, 3326-3334, 1987, Foster, *Adv. Drug Res.* 14, 1-40, 1985, Gillette et al, *Biochemistry* 33(10) 2927-2937, 1994, and Jarman et al. *Carcinogenesis* 16(4), 683-688, 1993.

Термин «субъект», которому предполагается введение, включает, но не ограничивается, человека (т. е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например, пациента детского возраста (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодого взрослого, взрослого среднего возраста или пожилого взрослого)) и/или других приматов (например, яванские макаки, макаки-резусы); млекопитающих, включая коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки; и/или птиц, включая коммерчески значимых птиц, таких как куры, утки, гуси, перепела и/или индейки. Предпочтительными субъектами являются люди.

Используемый в данном документе терапевтический препарат, который «предотвращает» расстройство или состояние, относится к соединению, которое в статистической выборке уменьшает возникновение расстройства или состояния в обработанном образце по сравнению с необработанным контрольным образцом, или задерживает начало или уменьшает тяжесть одного или более симптомов расстройства или состояния по сравнению с необработанным контрольным образцом.

Термин «лечение» означает уменьшение, подавление, ослабление, снижение, остановку или стабилизацию развития или прогрессирования заболевания (например, заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе), уменьшение тяжести заболевания или улучшение симптомов, связанных с болезнью. Лечение включает лечение симптома заболевания, расстройства или состояния. Не ограничиваясь какой-либо теорией, в некоторых вариантах осуществления изобретения лечение включает усиление недостаточной активности CFTR. Если его вводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, болезни или другого нежелательного состояния субъекта), то лечение является профилактическим (т.е. оно защищает субъекта от развития нежелательного состояния), тогда как если его вводят после проявления нежелательного состояния лечение является терапевтическим (т.е. оно предназначено для уменьшения, облегчения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

Используемый здесь термин «пролекарство» означает фармакологическое производное исходной молекулы лекарственного средства, которое требует биотрансформации, либо спонтанной, либо ферментативной, в организме для высвобождения активного лекарственного средства. Например, пролекарства представляют собой вариации или производные соединений изобретения, которые имеют группы, расщепляемые при определенных метаболических условиях, которые при

расщеплении становятся соединениями изобретения. Такие пролекарства являются фармацевтически активными *in vivo* в том случае, если они подвергаются сольволизу в физиологических условиях или подвергаются ферментативному расщеплению. Пролекарственные соединения здесь могут называться одинарными, двойными, тройными и т. д., в зависимости от количества стадий биотрансформации, необходимых для высвобождения активного лекарства в организме, и количества функциональных групп, присутствующих в форме типа предшественника. Формы пролекарств часто обладают преимуществами растворимости, совместимости с тканями или замедленного высвобождения в организме млекопитающих (см. Bundgard, *Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 and Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, CA, 1992). Пролекарства, широко известные в данной области техники, включают хорошо известные производные кислот, такие как, например, сложные эфиры, полученные реакцией исходной кислоты с подходящим спиртом, амиды, полученные реакцией соединения исходной кислоты с амином, основные группы, прореагировавшие с образованием производного ацилированного основания и т.д. Конечно, другие производные пролекарства могут быть объединены с другими признаками, описанными в настоящем документе, для повышения биодоступности.

Таким образом, квалифицированным специалистам в данной области техники будет понятно, что некоторые из описанных в настоящее время соединений, имеющие свободные amino-, амидо-, гидроксид- или карбоксильные группы, могут быть превращены в пролекарства. Пролекарства включают соединения, имеющие аминокислотный остаток или полипептидную цепь из двух или более (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков, ковалентно соединенных пептидными связями со свободными amino-, гидроксид- или карбоксигруппами соединений, описанных в настоящем документе. Аминокислотные остатки включают 20 встречающихся в природе аминокислот, обычно обозначаемых трехбуквенными символами, а также включают 4-гидроксипролин, гидроксизин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллингомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионин сульфон. Пролекарства также включают соединения, имеющие карбонатную, карбаматную, амидную или алкилэфирную часть, ковалентно связанную с любым из указанных выше заместителей, описанных в настоящем документе.

Используемый здесь термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, достаточному для достижения желаемого терапевтического эффекта. Например, терапевтически эффективное количество может относиться к количеству, достаточному для улучшения по меньшей мере одного признака или симптома муковисцидоза.

«Ответ» на метод лечения может включать уменьшение или ослабление негативных симптомов, замедление прогрессирования заболевания или его симптомов, усиление полезных симптомов или клинических исходов, уменьшение побочных

эффектов, стабилизацию заболевания, частичное или полное излечение болезни, среди прочего.

Используемый здесь термин «CFTR» означает трансмембранный регулятор проводимости при муковисцидозе. Мутации потери функции CFTR являются причиной муковисцидоза и приводят к дисфункции экзокринных желез и аномальному мукоцилиарному клиренсу. Мутации в гене или белке CFTR могут привести к снижению активности CFTR. Наиболее распространенной мутацией является специфическая мутация делеции трех нуклеотидов кодона фенилаланина в положении 508 (около 70% больных муковисцидозом), обозначаемая как « $\Delta F508$ ». Мутация $\Delta F508$ снижает стабильность домена CFTR NBD1 и ограничивает междоменный узел CFTR. Пациент может быть гомозиготным по $\Delta F508$ или гетерозиготным по $\Delta F508$ ($\Delta F508/\Delta F508$). Конкретные мутации приводят к дефекту гейтинга CFTR, так что вероятность того, что ионный канал CFTR достигнет своей открытой конформации, снижается. Такие мутации включают, но не ограничиваются, G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P и G1349D.

Используемый здесь термин «модулятор CFTR» относится к соединению, которое повышает активность CFTR. В некоторых аспектах модулятор CFTR представляет собой корректор CFTR или потенциатор CFTR, или соединение двойного действия, обладающее активностью корректора и потенциатора. Эти агенты двойного действия полезны, когда мутации приводят к отсутствию или снижению количества синтезируемого белка CFTR.

Используемый здесь термин «корректор CFTR» относится к соединению, которое увеличивает количество функционального белка CFTR на клеточной поверхности, тем самым усиливая перенос ионов через CFTR. Корректоры CFTR частично «спасают» неправильную укладку белка CFTR, особенно такую неправильную укладку, которая возникает в результате мутаций CFTR, тем самым обеспечивая созревание белка CFTR и функциональную экспрессию на клеточной поверхности. Корректоры CFTR могут изменять среду фолдинга клетки таким образом, чтобы способствовать фолдингу CFTR, и включают соединения, которые взаимодействуют непосредственно с белком CFTR, модифицируя его фолдинг, конформационное созревание или стабильность. Примеры корректоров включают, но не ограничиваются, VX-809, VX-661, VX-152, VX-440, VX-445, VX-659, VX-121, соединения, описанные в US 20190248809A1, VX-983, GLPG2222, GLPG2737, GLPG3221, GLPG2851, FDL169, FDL304, FDL2052160, FD2035659 и PTI-801.

Используемый здесь термин «потенциатор CFTR» относится к соединению, которое повышает активность ионного канала белка CFTR, расположенного на поверхности клетки, что приводит к усилению ионному переносу. Потенциаторы MBTP восстанавливают функцию дефектного канала, возникающую в результате мутаций MBTP, или иным образом повышают активность MBTP на клеточной поверхности. Примеры потенциаторов включают, но не ограничиваются, ивакафтор (VX770), дейтерированный ивакафтор (CPT 656, VX-561), PTI-808, QBW251, GLPG1837, GLPG2451, ABBV-3067, ABBV-974, ABBV-191, FDL176 и генистеин.

Используемый здесь термин «заболевание или состояние CFTR» относится к заболеванию или состоянию, связанному с недостаточной активностью CFTR, например, муковисцидозу, врожденному двустороннему отсутствию семявыводящих протоков (CBAVD), острому, рецидивирующему или хроническому панкреатиту, панкреатической стеаторее, диссеминированной бронхоэктатической болезни, астме, аллергическому легочному аспергиллезу, хронической обструктивной болезни легких (COPD), риносинуситу, полипозу носа, синдрому сухого глаза, дефициту протеина С, абеталипопротеинемии, лизосомной болезни накопления, хиломикронемии 1 типа, легочному заболеванию легкой степени, дефициту липидного обмена, наследственному ангионевротическому отеку 1 типа, коагуляции-фибринолізу, наследственному гемохроматозу, метаболическому синдрому, связанному с CFTR, хроническому бронхиту, врожденной пневмонии, нетуберкулезной микобактериальной инфекции, запору, недостаточности поджелудочной железы, глютеновой болезни, атрезии кишечника, наследственной эмфиземе и синдрому Шегрена.

Методы применения

В настоящем документе описаны способы лечения недостаточной активности CFTR в клетке, включающие приведение клетки в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт с клеткой происходит у нуждающегося в этом субъекта, что позволяет лечить заболевание или нарушение, опосредованное недостаточной активностью CFTR.

Также в настоящем документе описаны способы лечения заболевания или нарушения, опосредованного недостаточной активностью CFTR, включающие введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее, предпочтительно человека. В некоторых вариантах осуществления заболевание связано с регуляцией объемов жидкости через эпителиальные мембраны, в частности, с обструктивным заболеванием дыхательных путей, таким как CF или COPD.

Такие заболевания и состояния включают, но не ограничиваются ими, муковисцидоз, астму, вызванную курением COPD, хронический бронхит, риносинусит, запор, панкреатит, недостаточность поджелудочной железы, мужское бесплодие, вызванное врожденным двусторонним отсутствием семявыводящих протоков (CBAVD), легочное заболевание легкой степени, идиопатический панкреатит, аллергический бронхолегочный аспергиллез (ABPA), заболевание печени, наследственную эмфизему, наследственный гемохроматоз, дефицит коагуляции-фибринолиза, дефицит протеина С, глютеновую болезнь, полипоз носа, врожденную пневмонию, нарушение всасывания в кишечнике, панкреатическую стеаторею, атрезии кишечника, нетуберкулезную микобактериальную инфекцию, наследственный ангионевротический отек 1-го типа, нарушения липидного обмена, семейную гиперхолестеринемию, хиломикронемии 1-го типа, абеталипопротеинемии, лизосомальные болезни накопления, I-клеточную

болезнь/псевдо-Гурлер, мукополисахаридозы, болезнь Сандхоффа/Тей-Сакса, синдром Криглера-Наджара II типа, полиэндокринопатию/гиперинсулемию, сахарный диабет, карликовость Ларона, дефицит миеопероксидазы, первичный гипопаратиреоз, меланому, гликаноз CDG тип 1, врожденный гипертиреоз, несовершенный остеогенез, наследственную гипофибриногенемию, дефицит АСТ, несахарный диабет (DI), нейрофизарный DI, непрогенный DI, синдром Шарко-Мари-Тута, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, Болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующую надъядерную плазию, болезнь Пика, несколько полиглутаминовых неврологических расстройств, болезнь Хантингтона, спиноцеребуллярную атаксию I типа, спинальную и бульбарную мышечную атрофию, дентаторубрально-паллидолуизианскую атрофию, миотоническую дистрофию, губчатые энцефалопатии, наследственную болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Фабри, синдром Штраусслера-Шейнкера, COPD, синдром сухого глаза, болезнь Шегрена, остеопороз, остеопению, заживление кости и рост кости, восстановление кости, регенерацию кости, снижение резорбции кости, увеличение отложения кости, синдром Горхема, хлоридные каналопатии, врожденную миотонию, синдром Барттера III типа, болезнь Дента, гиперэмплексию, эпилепсию, гиперэмплексию, лизосомную болезнь накопления, синдром Ангельмана, первичную цилиарную дискинезию (PCD), PCD с situs inversus, PCD без situs inversus и цилиарную аплазию.

Такие заболевания и состояния включают, но не ограничиваются ими, муковисцидоз, врожденное двустороннее отсутствие семявыводящих протоков (CBAVD), острый, рецидивирующий или хронический панкреатит, диссеминированные бронхоэктазы, астму, аллергический аспергиллез легких, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), хронический синусит, синдром сухого глаза, дефицит протеина С, абетаполипротеинемия, лизосомную болезнь накопления, хиломикронемия I-го типа, легочное заболевание легкой степени, дефицит липидного обмена, наследственный ангионевротический отек I-го типа, коагуляцию-фибринолиз, наследственный гемохроматоз, метаболический синдром, связанный с CFTR, хронический бронхит, запор, недостаточность поджелудочной железы, наследственную эмфизему и синдром Шегрена. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой муковисцидоз.

В настоящем документе предусмотрены способы лечения муковисцидоза, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем документе также предусмотрены способы уменьшения тяжести муковисцидоза, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект подвержен риску развития муковисцидоза, и введение осуществляют до появления у субъекта симптомов муковисцидоза.

В настоящем документе представлены соединения, описанные в настоящем

документе, для применения при лечении заболевания или состояния, опосредованного недостаточной активностью CFTR. В настоящем документе также представлены применения соединения, описанные в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного недостаточной активностью CFTR.

Соединения и способы, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения субъектов с дефицитом активности CFTR и наличием мутаций CFTR, таких как $\Delta F508$. Мутация $\Delta F508$ препятствует нормальной укладке, стабильности, транспортировке и функционированию CFTR за счет снижения стабильности домена NBD1 CFTR, способности сборки домен-домен CFTR или того и другого. Из-за своего влияния на интерфейс ICL4 корректор CFTR с механизмом, направленным на ICL4, может быть эффективен у субъектов, имеющих следующие мутации: $\Delta F508$ -CFTR (> 70% всех пациентов с муковисцидозом имеют по крайней мере одну копию) и мутации, вызывающие нестабильность интерфейса ICL4, например: G85E, H139R, H1054D, L1065P, L1077P, R1066C и другие мутации CFTR, при которых нарушается стабильность интерфейса ICL4.

В настоящем документе предусмотрены наборы для измерения активности CFTR или его фрагмента в биологическом образце *in vitro* или *in vivo*. Набор может содержать: (i) соединение, описанное в настоящем документе, или фармацевтическую композицию, содержащую описанное соединение, и (ii) инструкции по: а) контактированию соединения или композиции с биологическим образцом; и б) измерение активности указанного CFTR или его фрагмента. В некоторых вариантах осуществления изобретения биологический образец представляет собой материал биопсии, полученный от млекопитающего, или его экстракты; кровь, слюна, моча, фекалии, сперма, слезы, другие биологические жидкости или их экстракты. В некоторых вариантах осуществления изобретения млекопитающее представляет собой человека.

Комбинированные лечения

Используемый здесь термин «комбинированная терапия» означает введение субъекту (например, человеку) двух или более модуляторов CFTR или модулятора CFTR и агента, такого как антибиотики, ингибиторы ENaC, ингибиторы редуктазы GSNO (S-нитрозотиол s-нитроглутантион) и CRISPR C в качестве корректирующей терапии или системы (как описано в US 2007/0022507 и т.п.).

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ лечения или профилактики заболевания или состояния, опосредованного недостаточной активностью CFTR, включает введение соединения, описанного в настоящем документе, вместе с одним или более другим терапевтическим агентом(ами). В некоторых вариантах осуществления изобретения вводят одно другое терапевтическое средство. В других вариантах осуществления изобретения вводят по меньшей мере два других терапевтических агента.

Дополнительные терапевтические агенты включают, например, ингибиторы ENaC,

муколитические агенты, бронходилататоры, антибиотики, противоинфекционные агенты, противовоспалительные агенты, агенты, модулирующие ионные каналы, терапевтические агенты, используемые в генной терапии, агенты, которые уменьшают поверхностную жидкость дыхательных путей и/или уменьшают pH поверхности дыхательных путей, корректоры CFTR и потенциаторы CFTR или другие агенты, которые модулируют активность CFTR.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство выбрано из одного или нескольких модуляторов CFTR, одного или нескольких корректоров CFTR и одного или нескольких потенциаторов CFTR.

Неограничивающие примеры дополнительных модуляторов, корректоров и потенциаторов CFTR включают VX-770 (ивакафтор), VX-809 (лумакафтор, 3-(6-(1-(2,2,5-дифторбензо[d][1,3]диоксо1-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойную кислоту, VX-661 (тезакафтор, 1-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксо1-5-ил)-N-[[1-(2R)-2,3-дигидроксипропил]-6-фтор-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1H-индол-5-ил]-циклопропанкарбоксамид), VX-983, VX-152, VX-440, VX-445, VX-659, VX-371, VX-121, оркамби, соединения, описанные в US20190248809A1, аталурен (PTC 124) (3-[5-(2-фторфенил)-1,2,4-оксадиазо 1-3-ил]бензойная кислота), PTI-130 (протеостаз), PTI-801, PTI-808, PTI-428, N91115.74 (кавосонстат), соединения QBW251 (Novartis), описанные в WO2011113894, соединения N30 Pharmaceuticals (например, WO 2014/186704), дейтерированный ивакафтор (например, CTP-656 или VX-561), GLPG2222, GLPG3221, GLPG2451, GLPG3067, GLPG2851, GLPG2737, GLPG1837 (N-(3-карбамоил-5,5,7,7-тетраметил-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид), GLPG2665 (Galapagos), ABBV-191 (Abbvie), ABBV-974, FDL 169 (лаборатория Flatley Discovery), FDL 176, FDL438, FDL304, FD2052160, FD1881042, FD2027304, FD2035659, FD2033129, FD1860293, CFFT-Pot01, CFFT-Pot-02, P-1037, глицерин, фенолбутират и т. п.

Неограничивающими примерами противовоспалительных средств являются N6022 (3-(5-(4-(1H-имидазол-1-ил)10-фенил)-1-(4-карбамоил-2-метилфенил)-1H-пиррол-2-ил)пропановая кислота), ибупрофен, ленабазум (анабазум), ацебилустат (CTX-4430), LAU-7b, POL6014, докозагексаеновая кислота, альфа-1 антитрипсин, силденафил. Дополнительные терапевтические агенты также включают, но не ограничиваются ими, муколитический агент, модификатор реологии слизи (например, гипертонический солевой раствор, маннитол и терапия на основе олигосахаридов), бронхорасширяющее средство, противоинфекционное средство (такое как тазобактам, пиперациллин, рифампин, меропенем, цефтазидим, азтреонам, тобрамицин, фосфомицин, азитромицин, ванкомицин, галлий и колистин), противоинфекционное средство, противовоспалительное средство, модулятор CFTR, отличный от соединения по настоящему изобретению, и питательное средство. Дополнительные терапевтические агенты могут включать лечение сопутствующих состояний муковисцидоза, таких как экзокринная недостаточность поджелудочной железы, которую можно лечить с помощью панкреатической липотамазы.

Примеры потенциаторов CFTR включают, но не ограничиваются ими, ивакафтор (VX-770), CTP-656, NVS-QBW251, PTI-808, ABBV-3067, ABBV-974, ABBV-191, FDL176, FD1860293, GLPG2451, GLPG1837 и N-(3-карбамоил-5,5,7,7-тетраметил-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид. Примеры потенциаторов также описаны в публикациях: WO2005120497, WO2008147952, WO2009076593, WO2010048573, WO2006002421, WO2008147952, WO2011072241, WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, WO2013038390, WO2014180562, WO2015018823, и заявке на патент США сер. №№ 14/271 080, 14/451 619 и 15/164 317.

[135][134] Неограничивающие примеры корректоров включают Lumacaftor (VX-809), 1-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-{1-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил}циклопропан карбоксамид (VX-661), VX-983, GLPG2222, GLPG2665, GLPG2737, GLPG3221, GLPG2851, VX-152, VX-440, VX-121, VX-445, VX-659, соединения, описанные в US20190248809A1, PTI-801, FDL169, FDL304, FD2052160 и FD2035659. Примеры корректоров также описаны в US 20160095858A1 и заявке США сер. №№ 14/925,649 и 14/926,727.

В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой усилитель CFTR. Усилители CFTR усиливают действие известных модуляторов CFTR, таких как потенциаторы и корректоры. Примеры усилителя CFTR включают PTI130 и PTI-428. Примеры усилителей также раскрыты в публикациях: WO2015138909 и WO2015138934.

В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой агент, который снижает активность блокатора эпителиальных натриевых каналов (ENaC) либо непосредственно путем блокирования канала, либо опосредованно путем модуляции протеаз, которые приводят к повышению активности ENaC (например, сериновых протеаз, протеаз, активирующих каналы). Примеры таких агентов включают камостат (ингибитор трипсиноподобной протеазы), QAU145, 552-02, GS-9411, INO-4995, ETD001, Аэролитик, амилорид, AZD5634 и VX-371. Дополнительные агенты, снижающие активность блокатора эпителиальных натриевых каналов (ENaC), можно найти, например, в публикациях PCT № WO 2009074575 и WO 2013043720; и патенте США № 8 999 976.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор ENaC представляет собой VX-371. В одном варианте осуществления изобретения ингибитор ENaC представляет собой SPX-101 (S18).

В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой агент, который модулирует активность не-CFTR Cl-канала TMEM16A. Неограничивающие примеры таких агентов включают активаторы TMEM16A, денуфозол, Мелиттин, коричневый альдегид, 3,4,5-триметокси-N-(2-метоксиэтил)-N-(4-фенил-2-тиазолил)бензамид, INO-4995, CLCA1, ETX001, ETD002 и фосфатидилинозитол diC8-PIP2 и ингибиторы TMEM16A, 10bm, Арктигенин, дегидроандрографолид, Ani9, Никлозамид и бензбромарон.

В некоторых вариантах осуществления изобретения комбинация соединения формулы (I) со вторым терапевтическим агентом может иметь синергетический эффект при лечении рака и других заболеваний или нарушений, опосредованных аденозином. В других вариантах осуществления изобретения комбинация может иметь аддитивный эффект.

Фармацевтические композиции

Композиции и способы настоящего изобретения могут быть использованы для лечения субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой млекопитающее, такое как человек, или млекопитающее, отличное от человека. При введении субъекту, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение изобретения и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологически забуференный солевой раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или органические сложные эфиры для инъекций. В предпочтительном варианте осуществления изобретения, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности, для инвазивных путей введения (т.е. путей, таких как инъекция или имплантация, которые обходят транспортировку или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор является апирогенным, или существенным образом апирогенным. Эксципиенты могут быть выбраны, например, для обеспечения замедленного высвобождения агента или для избирательного воздействия на одну или несколько клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть в стандартной дозированной форме, такой как таблетка, капсула (включая капсулы с посыпкой и желатиновые капсулы), гранулы, лиофилизаты для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция и т.п. Композиция также может присутствовать в системе трансдермальной доставки, например, кожный пластырь. Композиция также может находиться в растворе, подходящем для местного применения, таком как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, которые действуют, например, стабилизируя, увеличивая растворимость или увеличивая абсорбцию соединения, такого как соединение изобретения. Такие физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или эксципиенты. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, в том числе физиологически приемлемого агента, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства или

самомикроэмульгирующую систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, в которую может быть включено, например, соединение изобретения. Липосомы, например, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно просто изготовить и ввести.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется здесь для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для применения в контакте с тканями субъекта без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соответствующие разумному соотношению польза/риск.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель», используемая здесь, означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами препарата и не вреден для субъекта. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и воск для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатно-буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из нескольких способов введения, включая, например, пероральный (например, примочки в виде водных или неводных растворов или суспензий, таблетки, капсулы (включая капсулы с посыпкой и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анально, ректально или вагинально (например, в виде пессария, крема или пены); парентерально (в том числе внутримышечно, внутривенно, подкожно или интратекально в виде, например, стерильного раствора или суспензии); назально; внутрибрюшинно; подкожно; трансдермально (например, в виде пластыря, накладываемого на кожу); и местно (например, в виде крема, мази или спрея, наносимого

на кожу, или в виде глазных капель). Соединение также может быть приготовлено для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение можно просто растворить или суспендировать в стерильной воде. Подробности соответствующих путей введения и композиций, подходящих для них, можно найти, например, в патенте США №. 6 110 973, 5 763 493, 5 731 000, 5 541 231, 5 427 798, 5 358 970 и 4 172 896, а также в цитируемых в них патентах.

Композиции могут быть представлены в стандартной дозированной форме и могут быть приготовлены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения разовой лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от субъекта, которого лечат, и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения разовой лекарственной формы, обычно будет таким количеством соединения, которое оказывает терапевтическое действие. Как правило, из ста процентов это количество составляет от около 1 до около девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от около 5 до около 70 процентов, наиболее предпочтительно от около 10 до около 30 процентов.

Способы получения этих препаратов или композиций включают стадию связывания активного соединения, такого как соединение изобретения, с носителем и, необязательно, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Как правило, составы готовят путем однородного и тесного связывания соединения настоящего изобретения с жидкими носителями, или тонкоизмельченными твердыми носителями, или обоими, а затем, при необходимости, формованием продукта.

Препараты изобретения, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул (включая капсулы с посыпкой и желатиновые капсулы), облаток, пилюль, таблеток, пастилок (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и акации или трагаканта), лиофилизатов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такие как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь) и/или жидкости для полоскания рта и т.п., каждая из которых содержит заданное количество соединения настоящего изобретения в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения можно также вводить в виде болюса, электуария или пасты.

Для приготовления твердых лекарственных форм для приема внутрь (капсулы (в том числе капсулы с посыпкой и желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. п.) активный ингредиент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любое из следующего: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин,

поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедлители растворения, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразователи, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (включая капсулы с посыпкой и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Таблетку можно изготовить прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, крахмалгликолята натрия или сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая капсулы с посыпкой и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, необязательно могут иметь надрезы или быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолубильные покрытия и другие покрытия, известные в области создания фармацевтических препаратов. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения желаемого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием. Эти композиции могут также необязательно содержать агенты, придающие непрозрачность, и могут иметь такую композицию, в которой они высвобождают только активный ингредиент(ы) или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать,

включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микрокапсулированной форме, при необходимости, с одним или несколькими из вышеописанных эксципиентов.

Жидкие лекарственные формы, подходящие для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилизаты для восстановления, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать обычно используемые в данной области техники инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, 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, ростковое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

Помимо инертных разбавителей, композиции для ухода за полостью рта могут также включать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.

Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть представлены в виде суппозиториев, которые могут быть приготовлены путем смешивания одного или нескольких активных соединений с одним или несколькими подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиториев или салицилат, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, будет таять в прямой кишке или вагинальной полости и высвободить активное соединение.

Составы фармацевтических композиций для введения в рот могут быть представлены в виде жидкости для полоскания рта, или перорального спрея, или пероральной мази.

Альтернативно или дополнительно композиции могут быть приготовлены для доставки через катетер, стент, проволоку или другое внутрисветное устройство. Доставка с помощью таких устройств может быть особенно полезной для доставки в мочевой пузырь, уретру, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Препараты, подходящие для вагинального введения, также включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие такие носители, которые, как известно в данной области техники, являются подходящими.

Лекарственные формы для местного или чрескожного введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалянты. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать помимо действующего вещества эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать помимо действующего вещества эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения настоящего изобретения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования активного соединения в соответствующей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для увеличения потока соединения через кожу. Скорость такого потока можно регулировать либо с помощью регулирующей скорости мембраны, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические препараты, глазные мази, порошки, растворы и т.п. также входят в объем настоящего изобретения. Примеры офтальмологических составов описаны в публикациях США № 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и в патенте США № 6583124, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Если желательно, жидкие офтальмологические препараты обладают свойствами, сходными со свойствами слезной жидкости, водянистой влаги или стекловидного тела, или совместимы с такими жидкостями. Предпочтительным путем введения является местное введение (*например*, местное введение, такое как глазные капли, или введение через имплантат).

Фразы «парентеральное введение» и «вводимый парентерально», используемые здесь, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенные, внутримышечные, внутриартериальные, интратекальные, внутрикапсульные, интраорбитальные, внутрисердечные, внутрикожные, внутрибрюшинные, транстрахеальные, подкожные, субкутикулярные, внутрисуставные, субкапсульные, субарахноидальные, интраспинальные и интратеральные инъекцию и инфузию.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или несколько активных соединений в сочетании с одним или несколькими

фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть преобразованы в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях изобретения, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования материалов для покрытия, таких как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и за счет использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предупреждение действия микроорганизмов может быть обеспечено включением в состав различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенатов, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательным включение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и т.п. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть вызвано включением агентов, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для продления действия препарата желательно замедлить всасывание препарата при подкожном или внутримышечном введении. Этого можно достичь путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, плохо растворимого в воде. Тогда скорость всасывания лекарства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера и формы кристаллов. Альтернативно, замедленное всасывание парентерально вводимой лекарственной формы достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Формы-хранилища для инъекций изготавливают путем формирования микроинкапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные составы пролонгированного действия также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Для применения в способах данного изобретения активные соединения можно давать сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения также могут быть обеспечены перезаряжаемыми или биоразлагаемыми устройствами. В последние годы были разработаны и испытаны *in vivo* различные полимерные устройства с медленным высвобождением для контролируемой доставки лекарств, включая белковые биофармацевтические препараты. Разнообразие биосовместимых полимеров (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, можно использовать для формирования имплантата для замедленного высвобождения соединения в конкретном целевом участке.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно варьировать, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не оказывая при этом токсического воздействия на организм пациент.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного соединения или комбинации используемых соединений, или их сложного эфира, соли или амида, пути введения, времени введения, скорости выведения конкретного используемого соединения(ий), продолжительность лечения, другие лекарства, соединения и/или материалы, используемые в сочетании с конкретным используемым соединением(ями), возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующая история болезни субъект, которого лечат, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Врач или ветеринар, обладающие обычными знаниями в данной области техники, могут легко определить и прописать терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринарный врач может начинать введение доз фармацевтической композиции или соединения с более низких уровней, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект. Под «терапевтически эффективным количеством» понимают концентрацию соединения, достаточную для получения желаемого терапевтического эффекта. Обычно понятно, что эффективное количество соединения будет варьироваться в зависимости от веса, пола, возраста и истории болезни субъекта. Другие факторы, влияющие на эффективное количество, могут включать, но не ограничиваются, тяжесть состояния субъекта, заболевание, которое лечат, стабильность соединения и, при желании, другой тип терапевтического средства, вводимого с соединением изобретения. Большая общая доза может быть доставлена путем многократного введения агента. Способы определения эффективности и дозировки известны квалифицированным специалистам в данной области техники (Isselbacher et al (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed.,

1814-1882, включено сюда в качестве ссылки).

В общем, подходящей суточной дозой активного соединения, используемого в композициях и способах изобретения, будет такое количество соединения, которое представляет собой наименьшую дозу, эффективную для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от факторов, описанных выше.

При желании эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более поддоз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение дня, необязательно, в виде стандартных лекарственных форм. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение можно вводить два или три раза в день. В предпочтительных вариантах осуществления активное соединение вводят один раз в сутки.

В некоторых вариантах дозирование осуществляется по схеме 3+3. Традиционный план 3+3 не требует моделирования кривой доза-токсичность, кроме классического предположения для цитотоксических препаратов, что токсичность увеличивается с дозой. Этот план, основанный на правилах, проводится с когортами из трех пациентов; первую когорту лечат начальной дозой, которая считается безопасной на основании экстраполяции токсикологических данных о животных, а последующие когорты лечат возрастающими дозами, которые были установлены заранее. В некоторых вариантах осуществления три дозы соединения формулы (I) составляют от около 100 мг до около 1000 мг перорально, например, от около 200 мг до около 800 мг, например, от около 400 мг до около 700 мг, например, около 100 мг до около 400 мг, например, от около 500 мг до около 1000 мг, а также от около 500 мг до около 600 мг. Дозировка может быть три раза в день при приеме без еды или два раза в день при приеме с пищей. В некоторых вариантах осуществления три дозы соединения формулы (I) находятся в диапазоне от около 400 мг до около 800 мг, например, от около 400 мг до около 700 мг, например, от около 500 мг до около 800 мг, и дополнительно, например, от около 500 мг до около 600 мг два раза в день. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения дозу, превышающую примерно 600 мг, вводят два раза в день.

Если ни у одного из трех пациентов в когорте не возникло дозолимитирующей токсичности, еще трем пациентам будет назначено лечение на следующем более высоком уровне дозы. Однако, если у одного из первых трех пациентов возникает дозозависимая токсичность, еще трое пациентов будут лечиться теми же дозами. Повышение дозы продолжается до тех пор, пока по крайней мере у двух пациентов из группы от трех до шести пациентов не возникнет дозолимитирующая токсичность (т. е. \geq примерно 33% пациентов с дозолимитирующей токсичностью при таком уровне дозы). Рекомендуемая доза для испытаний фазы II обычно определяется как уровень дозы чуть ниже уровня токсической дозы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения схема дозирования может составлять от около 40 мг/м² до около 100 мг/м², например, от около 50 мг/м² до около 80 мг/м², а также, например, от около 70 мг/м² до около 90 мг/м² внутривенно в течение 3

недель из 4-недельного цикла.

В некоторых вариантах осуществления соединения изобретения можно применять отдельно или совместно с другим типом терапевтического агента. Используемая здесь фраза «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений, так что второе соединение вводят, когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще эффективно в организме (*например*, два соединения одновременно эффективны у субъекта, что может включать синергетическое действие двух соединений). Например, различные терапевтические соединения можно вводить либо в одном и том же составе, либо в виде отдельного состава либо одновременно, либо последовательно. В некоторых вариантах осуществления изобретения различные терапевтические соединения можно вводить в течение одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или недели друг от друга. Таким образом, субъект, получающий такое лечение, может получить пользу от комбинированного действия различных терапевтических соединений.

В некоторых вариантах осуществления изобретения совместное введение соединений изобретения с одним или более дополнительным терапевтическим средством(ами) (*например*, одним или более дополнительным химиотерапевтическим средством(ами)) обеспечивает улучшенную эффективность по сравнению с каждым отдельным введением соединения изобретения (*например*, соединение формулы I или Ia) или одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения совместное введение обеспечивает аддитивный эффект, при этом аддитивный эффект относится к сумме каждого из эффектов индивидуального введения соединения изобретения и одного или более дополнительного терапевтического агента(ов).

Это изобретение включает применение фармацевтически приемлемых солей соединений изобретения в композициях и способах настоящего изобретения. Соль соединения настоящего изобретения образуется между кислотой и основной группой соединения, такой как функциональная аминогруппа, или основанием и кислотной группой соединения, такой как функциональная карбоксильная группа. В соответствии с другим вариантом осуществления изобретения соединение представляет собой фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль.

«Фармацевтически приемлемая соль» означает любую нетоксичную соль, которая при введении реципиенту способна прямо или косвенно обеспечивать соединение настоящего изобретения. «Фармацевтически приемлемый противоион» представляет собой ионную часть соли, которая не является токсичной при высвобождении из соли при введении реципиенту.

Кислоты, обычно используемые для образования фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические кислоты, такие как сероводород, соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, а также органические кислоты, такие как пара-толуолсульфоновая кислота,

салициловая кислота, винная кислота, дивинная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, бесиловая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, муравьиная кислота, глутаминовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, парабромфенилсульфоновая кислота, угольная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота и уксусная кислота, а также связанные неорганические и органические кислоты. Таким образом, такие фармацевтически приемлемые соли включают сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капрат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацинат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, фталат, терефталат, сульфонат, ксилосульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, β -гидроксibuтират, гликолят, малеат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат и другие соли. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли включают соли, образованные с минеральными кислотами, такими как соляная кислота и бромистоводородная кислота, и особенно соли, образованные с органическими кислотами, такими как малеиновая кислота.

В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые соли изобретения включают, но не ограничиваются ими, соли алкила, диалкила, триалкила или тетраалкиламмония. В некоторых вариантах осуществления предполагаемые соли изобретения включают, но не ограничиваются ими, L-аргинин, бенентамин, бензатин, бетаин, гидроксид кальция, холин, деанол, диэтаноламин, диэтиламин, 2-(диэтиламино)этанол, этаноламин, этилендиамин, N-метилглюкамин, гидрабамин, 1H-имидазол, литий, L-лизин, магний, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, пиперазин, калий, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, натрий, триэтаноламин, трометамин и соли цинка. В некоторых вариантах осуществления предполагаемые соли изобретения включают, но не ограничиваются, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов.

Фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли также могут существовать в виде различных сольватов, например, с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и т.п. Также можно приготовить смеси таких сольватов. Источником такого сольвата может быть растворитель кристаллизации, присущий растворителю приготовления или кристаллизации, или посторонний к такому растворителю. В композициях также могут присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезивы, покровные агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1)

водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т.п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.п.; и (3) агенты, хелатирующие металлы, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т.п.

Несмотря на то, что теперь будут описаны конкретные варианты осуществления настоящего изобретения со ссылкой на препараты и схемы, следует понимать, что такие варианты осуществления приведены только в качестве примера и просто иллюстрируют лишь небольшое число из многих возможных конкретных вариантов осуществления изобретения, которые могут представлять применение принципов настоящего описания. Различные изменения и модификации будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области техники с учетом преимущества настоящего описания и считаются соответствующими духу и объему настоящего описания, как дополнительно определено в прилагаемой формуле изобретения.

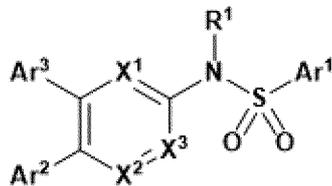
Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается квалифицированным специалистом в данной области техники, к которой относится данное описание. Несмотря на то, что на практике или при тестировании могут быть использованы другие соединения или способы, здесь описаны некоторые предпочтительные способы в контексте следующих препаратов и схем.

Для получения описанных здесь соединений использовали ряд синтетических протоколов. Эти синтетические протоколы (см. схемы ниже) имеют общие пересечения и могут альтернативно использоваться для синтеза описанных здесь соединений.

ПРИМЕРЫ

ОБЩИЕ СХЕМЫ

Соединение Формулы (I) можно синтезировать по одной из схем 1-3, исходя из природы X^1 , X^2 и X^3 , заместителей и доступности исходных материалов.



(I)

Схема 1

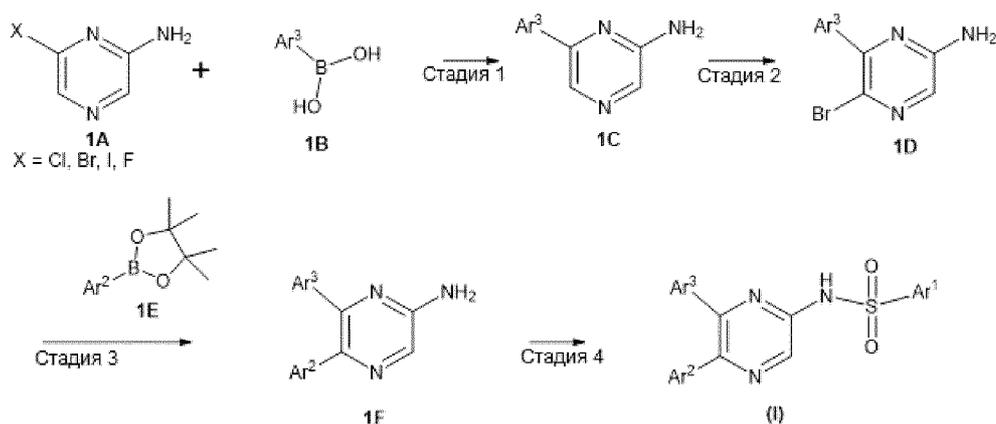


Схема 1 иллюстрирует синтез соединения формулы (I). На стадии 1,6-галогенпиразин-2-амин **1A** конденсируют с арилбороновой кислотой **1B** с соответствующими присоединенными заместителями с получением 6-арилпиразин-2-амин **1C** в стандартных условиях сочетания Сузуки, известных в данной области техники. Бромирование на стадии 2 селективно переходит в положение 5 в данных условиях (см. примеры). Второе сочетание Сузуки (стадия 3) **1D** с правильно замещенной арилбороновой кислотой **1E** с получением **1F**. Затем проводят образование сульфонамида (стадия 4) с арилсульфонилхлоридом, катализируемым основанием, таким как триэтиламин, с получением соединения формулы (I).

Схема 2

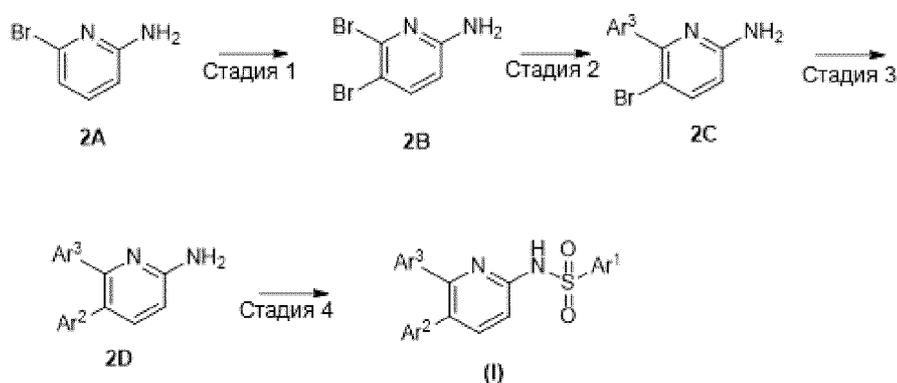
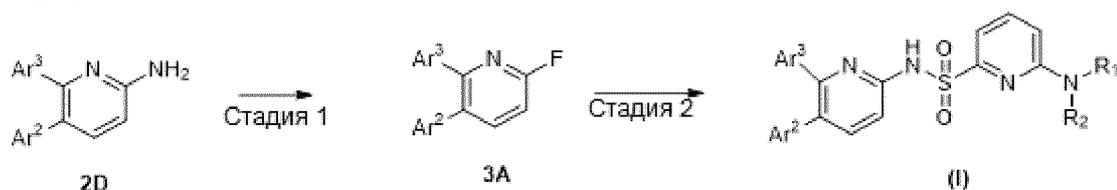


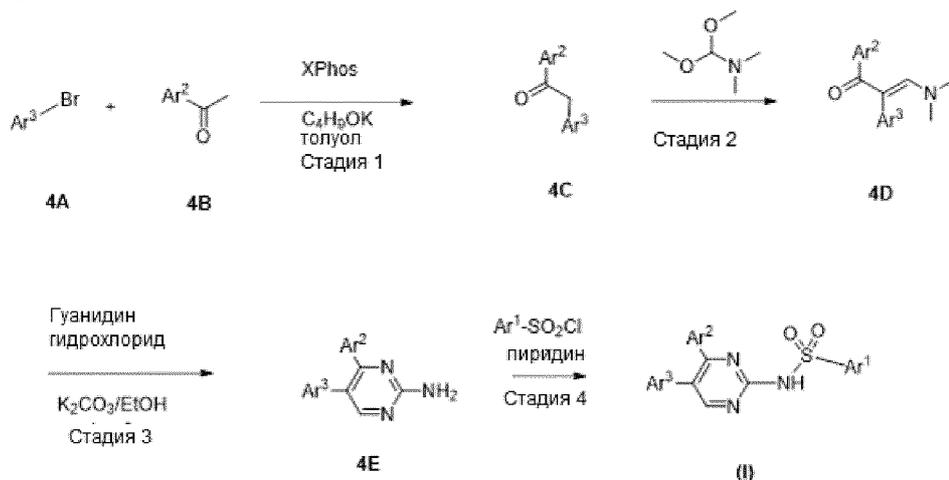
Схема 2 иллюстрирует синтез соединений формулы (I), где X^1 представляет собой азот, X^2 и X^3 представляет собой углерод. Исходный материал **2A** бродируют с получением **2B** (Стадия 1). На этапе 2 6-бром селективно заменяют арил Ar^3 с помощью реакции сочетания Сузуки или аналогичного протокола для получения **2C**. Затем вводят второй арил (стадия 3), снова посредством реакции Сузуки или аналогичной реакции сочетания с получением **2D**. Конечное соединение формулы (I) можно синтезировать посредством образования сульфонамида (стадия 4).

Схема 3



В качестве альтернативы аминогруппа в **2D** может быть преобразована во фторид **3A** обработкой NaNO_2 в HF (стадия 1). Атом фтора может служить уходящей группой для проведения реакции нуклеофильного замещения с получением соединения формулы (I).

Схема 4



В этой последовательности синтеза арилбромид **4A** сочетают с арилметилкетонем **4B** в каталитических условиях при повышенной температуре с получением **4C**. Кетон **4C** конденсируют с 1,1-диметокси-N,N-диметилметанаминем с образованием **4D**. Промежуточное соединение **4D** подвергают циклизации с гидрохлоридом гуанидина, катализируемой основанием, таким как карбонат калия, в протонном растворителе, таком как этанол, при нагревании с получением **4E**. Стандартные условия образования арилсульфонамида дают ожидаемое соединение формулы (I).

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Спектры ^1H ЯМР снимают на частоте 400 МГц на спектрометре Gemini 400 или Varian Mercury 400 с зондом ASW 5 мм и обычно регистрируют при температуре окружающей среды в дейтерированном растворителе, таком как D_2O , DMCO-D_6 или CDCl_3 , если не указано иное. Значения химических сдвигов (δ) указаны в частях на миллион (ppm) относительно тетраметилсилана (ТМС) в качестве внутреннего стандарта.

Эксперименты по жидкостной хроматографии высокого давления-масс-спектрометрии (LCMS) для определения времени удерживания (RT) и связанных масс-ионов проводили с использованием одного из следующих методов.

Масс-спектры (МС) регистрировали с использованием масс-спектрометра Micromass. Как правило, применялся метод положительной ионизации электрораспылением, сканирование массы m/z от 100 до 1000. Жидкостную

хроматографию выполняли на бинарном насосе и дегазаторе Hewlett Packard серии 1100; В качестве вспомогательных детекторов использовались: УФ-детектор Hewlett Packard серии 1100, длина волны=220 нм и детектор испарительного рассеяния света (ELS) Sedere SEDEX 75, температура=46°C, давление N₂=4 бар.

LCT: Grad (AcN+0,05% TFA):(H₂O+0,05% TFA)=от 5:95 (0 мин) до 95:5 (2,5 мин) до 95:5 (3 мин). Колонка: YMC Jsphere 33×2 4 мкМ, 1 мл/мин.

MUX: Колонка: YMC Jsphere 33×2, 1 мл/мин.

Grad (AcN+0,05% ТФУ):(H₂O+0,05% ТФУ)=от 5:95 (0 мин) до 95:5 (3,4 мин) до 95:5 (4,4 мин).

LCT2: YMC Jsphere 33×2 4 мкМ, (AcN+0,05%ТФУ):(H₂O+0,05%ТФУ)=от 5:95 (0 мин) до 95:5 (3,4 мин) до 95:5 (4,4 мин).

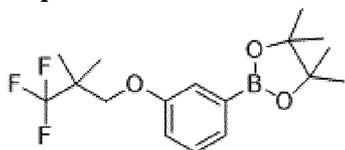
QU: YMC Jsphere 33×2 1 мл/мин, (AcN+0,08% муравьиной кислоты):(H₂O+0,1% муравьиной кислоты)=от 5:95 (0 мин) до 95:5 (2,5 мин) до 95:5 (3,0 мин).

СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В этом разделе иллюстрируется синтез типичных распространенных промежуточных соединений, используемых при получении типовых соединений. Процедуры, показанные здесь, являются только иллюстративными и не ограничивают методы, которые можно использовать для синтеза примеров.

Промежуточное соединение А.

4,4,5,5-Тетраметил-2-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил)-1,3,2-диоксаборолан

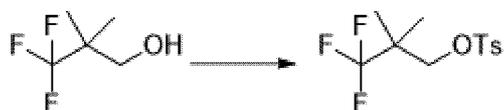


Стадия 1.



Раствор **3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропановой кислоты** (10,0 г, 64,1 ммоль) в Et₂O (150 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли LiAlH₄ (4,87 г, 128 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Когда реакция была завершена, реакцию гасили H₂O (5 мл), NaOH (15%, 5 мл) и H₂O (15 мл). Смесь фильтруют через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением **3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропан-1-ола** (8,4 г, 92,3%) в виде желтого масла.

Стадия 2.

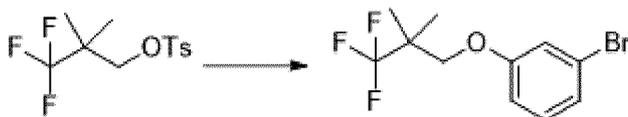


К раствору **3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропан-1-ола** (8,4 г, 59,1 ммоль) в Et₂O (100 мл) добавляли NaOH (4,73 г, 118 ммоль), затем 4-метилбензолсульфонилхлорид (12,4 г,

65,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре в течение ночи. Два слоя разделяли и органический слой промывали водой (120 мл × 3), NaHCO₃ (50 мл). Концентрировали в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием PE:EA (5:1) в качестве элюента с получением **3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил 4-метилбензолсульфонат** (12,6 г, Y: 71,9%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС (кислотная среда): время удерживания ЖХ 2,130 мин. МС (ESI) m/z 297 [M+H]⁺.

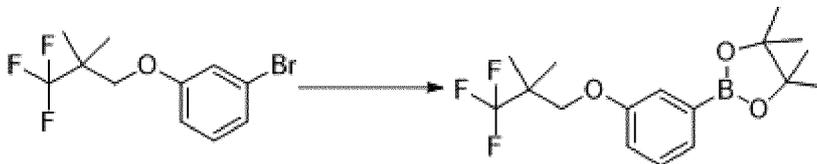
Стадия 3.



К раствору **3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил 4-метилбензолсульфоната** (6,0 г, 20,2 ммоль) в ДМСО (60 мл) добавляли 3-бромфенол (3,50 г, 20,2 ммоль), Cs₂CO₃ (19,8 г, 60,7 ммоль). Смесь нагревали при перемешивании при 130 °С в течение ночи. По завершении реакции смесь разбавляли EA (100 мл), промывали H₂O (100 мл × 3). Смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием PE в качестве элюента с получением **1-бром-3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)бензола** (4,20 г, 69,8%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС (кислотная среда): время удерживания ЖХ 2,337 мин. MS (ESI) m/z: m/z не наблюдается.

Стадия 4.



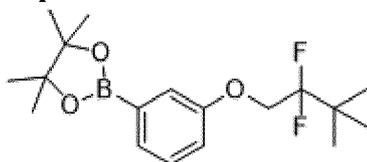
Реакционную смесь **1-бром-3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)бензола** (4 г, 13,5 ммоль), бис(пинаколато)дибора (5,13 г, 20,2 ммоль), CH₃COOK (3,30 г, 33,7 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (985 мг, 1,35 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) нагревали при 80 °С в атмосфере аргона в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью SGC (PE:EA=10:1) с получением **4,4,5,5-тетраметил-2-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил)-1,3,2-диоксаборолана**

(2,93 г, Выход: 63,2%) в виде желтого масла.

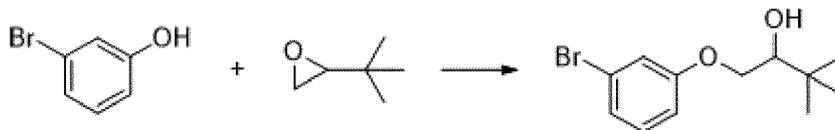
ЖХ-МС (кислотная среда): время удерживания ЖХ 2,539 мин. МС (ESI) m/z 345 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение В.

2-(3-(2,2-Дифтор-3,3-диметилбутоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



Стадия 1.



К раствору **3-бромфенола** (1,9 г, 11,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли **2-(трет-бутил)оксиран** (1,65 г, 16,5 ммоль) и карбонат цезия (7,16 г, 22,0 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (150 мл), экстрагировали этилацетатом (40 мл × 3), промывали рассолом (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали на колонке с силикагелем (9% этилацетата в петролейном эфире) с получением **1-(3-бромфенокси)-3,3-диметилбутан-2-ола** в виде бесцветного масла (2,46 г, выход 82%).

ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 2,24 мин. МС (ESI) m/z 275 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,17-7,06 (m, 3 H), 6,87-6,84 (m, 1 H), 4,10-4,07 (m, 1 H), 3,85 (t, $J=9,2$ Гц, 1 H) 3,69-3,66 (m, 1 H), 2,36 (d, $J=3,2$ Гц, 1 H), 1,01 (s, 9 H).

Стадия 2.



(1,1-диацетокси-3-оксо-1 λ 5,2-бензиодоксол-1-ил)ацетат (5,73 г, 13,5 ммоль) добавляли к раствору **1-(3-бромфенокси)-3,3-диметилбутана-2-ола** (2,46 г, 9,01 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при комнатной температуре, полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали на колонке с силикагелем (10% этилацетата в петролейном эфире) с получением **1-(3-бромфенокси)-3,3-диметилбутан-2-она** в виде бесцветного масла (2,18 г, выход 89%).

ЖХ-МС: Время удерживания LC 2,18 мин. МС (ESI) m/z 273 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,16-7,10 (m, 2 H), 7,02 (s, 1 H), 6,81 (d, $J=7,2$ Гц, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 1,25 (s, 9 H).

Стадия 3.



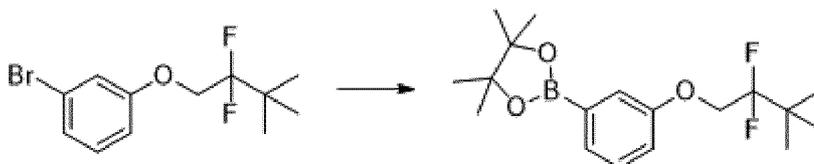
К раствору **1-(3-бромфенокси)-3,3-диметилбутан-2-она** (2,18 г, 8,04 ммоль) по каплям добавляли N-этил-N-(трифтор- λ 4-сульфанил)этанамин (5,18 г, 32,2 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл) при 0 °С в атмосфере аргона, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 65 часов. Гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и после прекращения выделения CO_2

экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл), объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир) с получением **1-бром-3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксид)бензола** в виде бесцветного масла (1,56 г, выход 66%).

ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 2,35 мин. МС (ESI) m/z не наблюдается.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,18-7,10 (m, 3 H), 6,88 (m, 1 H), 4,23 (t, $J=13,2$ Гц, 2 H), 1,14 (s, 9 H).

Стадия 4.

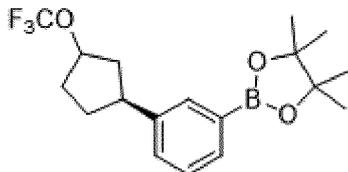


Смесь **1-бром-3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксид)бензола** (1,56 г, 5,32 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,03 г, 7,99 ммоль), ацетата калия (1,56 г, 15,96 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (389 мг, 0,532 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (20,0 мл) перемешивали при 90 °С в атмосфере аргона в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали, разбавляли водой (120 мл), экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали на колонке с силикагелем (3% этилацетата в петролейном эфире) с получением **2-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксид)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана** в виде бесцветного масла (1,343 г, выход 74%).

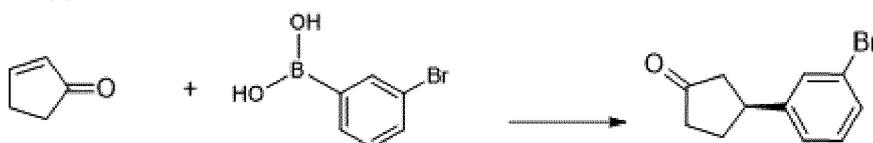
ЖХ-МС: Время удерживания LC 2,42 мин. МС (ESI) m/z 340 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение С.

4,4,5,5-Тетраметил-2-(3-((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-1,3,2-диоксаборолан



Стадия 1.

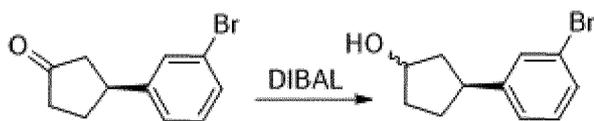


К смеси 6,84 г (34,2 ммоль) **(3-бромфенил)бороновой кислоты**, 188,6 мг (0,74 ммоль) ацетилацетонатобис(этилен)родия (I) и 455 мг (0,74 ммоль) s-BINAP в 40 мл диоксана и 4 мл H_2O в атмосфере азота добавляли 2,0 г (24,4 ммоль) **циклопент-2-ен-1-**

она. После кипячения с обратным холодильником в течение 5,0 ч реакционную смесь концентрировали. Остаток распределяли между 100 мл EtOAc и 100 мл 1 н. NaHCO₃. После разделения фаз органический слой промывали 100 мл солевого раствора, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (PE/EA =5/1) с получением 4,7 г **(S)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-она** в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 2,14 мин. МС (ESI) m/z 241[M+H]⁺.

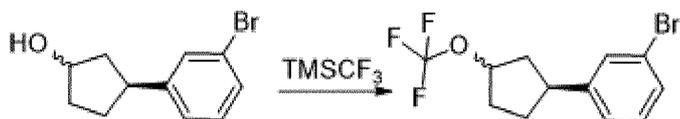
Стадия 2.



Раствор **(S)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-она** (4,58 г, 19,2 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (40,0 мл) охлаждали до -78°C и добавляли DIBAL (1М в толуоле) (76,7 мл) при той же температуре в атмосфере аргона. Затем смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли насыщенный раствор тетрагидрата тартрата калия-натрия (80 мл) и перемешивали еще в течение часа, после чего смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с обращенной фазой для мгновенного испарения с получением **(3S)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-ола** (3,25 г, выход: 70,4%) в виде бесцветного масла.

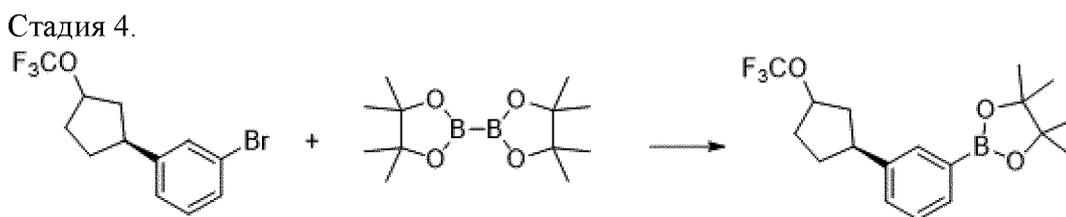
ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 2,05 мин. МС (ESI) m/z 225 [M-H₂O]⁺.

Стадия 3.



В колбу добавляли AgOTf (3,20 г, 12,4 ммоль), Select-F[®] (2,20 г, 6,22 ммоль), KF (964 мг, 16,6 ммоль) и **(3S)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-ол** (1,0 г, 4,15 ммоль) продували аргоном, затем добавляли EtOAc (20 мл), затем TMSCF₃ (1,77 г, 12,4 ммоль), 2-фторпиридин (1,21 г, 12,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере аргона. Реакционную смесь фильтруют через слой целита. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (100% ПЭ) с получением **1-бром-3-((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)бензола** (402 мг, выход: 31,4%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,36 (dd, J=16,2, 9,0 Гц, 2H), 7,16 (dd, J=15,8, 6,8 Гц, 2H), 4,85 (d, J=28,0 Гц, 1H), 3,39-2,95 (m, 1H), 2,61-2,21 (m, 2H), 2,16-1,59 (m, 5H).

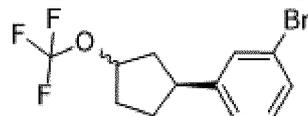


Реакционную смесь из **1-бromo-3-[(1S)-3-(трифторметокси)циклопентил]бензола** (1,0 г, 3,23 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли **2,4,4,5,5-пентаметил-1,3,2-диоксаборолан** (1,38 г, 4,85 ммоль), KOAc (793 мг, 8,09 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (70,9 мг, 9,70×10⁻⁵ моль) и перемешивали при 90 °С в течение ночи в атмосфере аргона. Смесь концентрировали и экстрагировали EA (10 мл × 3), органическую фазу промывали соляным раствором (20 мл), органическую фазу концентрировали и очищали SGC (PE: EA=10: 1), получая **4,4,5,5-тетраметил-2-[3-[(1S)-3-(трифторметокси)циклопентил]фенил]-1,3,2-диоксаборолан** (720 мг, выход: 62,5%) в виде легкого масла.

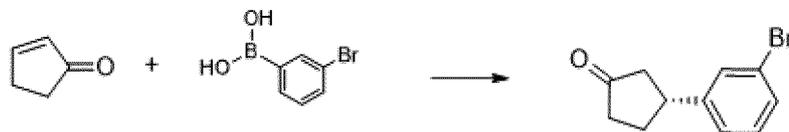
ЖХ-МС (кислая среда): время удерживания ЖХ 2,41, МС (ESI): m/z 357 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение D.

1-Бromo-3-((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)бензол



Стадия 1.

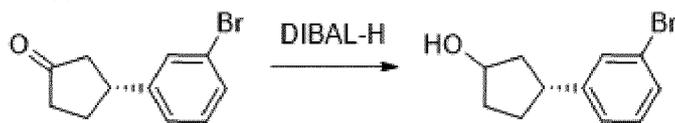


Циклопент-2-ен-1-он (1,0 г, 12,2 ммоль) добавляли к смеси (3-бромфенил)бороновой кислоты (2,94 г, 14,6 ммоль), ацетилацетонатобис(этилен)родия(I) (189 мг, 0,731 ммоль) и (R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (758 мг, 1,22 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (2,0 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 105 °С в течение 5,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенные органические слои промывали рассолом (60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали на флэш-колонке (петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением **(R)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-она** в виде светло-желтого масла (2,551 г, выход 88%).

ЖХ-МС: Время удерживания ЖХ 2,00 мин. МС (ESI) m/z 239 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,40-7,37 (m, 2 H), 7,23-7,17 (m, 2 H), 3,43-3,35 (m, 1 H), 2,70-2,63 (m, 1 H), 2,51-2,41 (m, 2 H), 2,35-2,26 (m, 2 H), 2,02-1,92 (m, 1H).

Стадия 2.

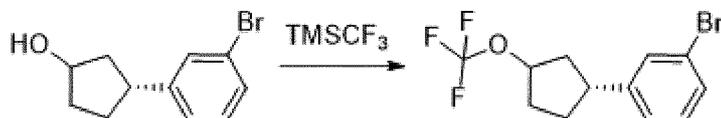


Гидрид диизобутилалюминия (6,3 мл, 1 М раствор в толуоле, 6,3 ммоль) добавляли к раствору **(R)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-она** (1,0 г, 4,18 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10,0 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере аргона, полученную реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2,0 часов. Реакцию гасили, добавляя по каплям метанол (5,0 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем смеси давали нагреться до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор тетрагидрата тартрата калия-натрия (50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали на колонке с силикагелем (30% этилацетат в петролейный эфир) с получением **(3R)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-ола** в виде бесцветного масла (798 мг, выход 79%).

ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 1,97 мин. МС (ESI) m/z 223 $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,44-7,37 (m, 1 H), 7,33-7,30 (m, 1 H), 7,23-7,14 (m, 2 H), 4,55-4,43 (m, 1 H), 3,41-2,97 (m, 1 H), 2,49-2,07 (m, 2 H), 1,95-1,79 (m, 2 H), 1,74-1,58 (m, 2 H).

Стадия 3.



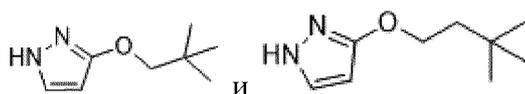
(Трифторметил)триметилсилан (1,41 г, 9,93 ммоль) добавляли к смеси **(3R)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-ола** (798 мг, 3,31 ммоль), трифторметансульфоната серебра (2,55 г, 9,93 ммоль), 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октан-бис(тетрафторбората) (1,758 г, 4,97 ммоль) и фторида калия (0,768 г, 13,24 ммоль) в этилацетате (15,0 мл) при атмосфере аргона при комнатной температуре, затем 2-фторпиридин (0,963 г, 9,93 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 94 часов. Фильтрат фильтровали через слой целита, фильтрат концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (100% петролейный эфир) с получением **1-бром-3-((1R)-3-(трифторметокси)циклопентил)бензола** в виде бесцветного масла (468 мг, выход 46%).

ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 2,74 мин. MS (ESI) не наблюдается.

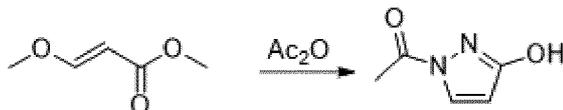
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,40-7,33 (m, 2 H), 7,19-7,13 (m, 2 H), 4,90-4,79 (m, 1 H), 3,37-2,98 (m, 1 H), 2,59-2,32 (m, 1 H), 2,29-1,63 (m, 5 H).

Промежуточные соединения Е и F.

3-(Неопентилокси)-1H-пирозол и 3-(3,3-диметилбутокси)-1H-пирозол



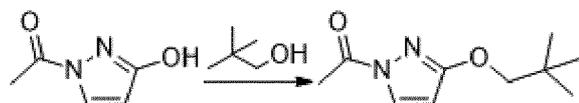
Стадия 1.



К перемешиваемому раствору **метил(Е)-3-метоксиакрилата** (6,0 г, 51,72 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли гидразингидрат (30 мл) при комнатной температуре, раствор смеси перемешивали с обратным холодильником в течение 16 часов. После завершения реакции растворитель удаляли. Остаток (3,69 г, 43,93 ммоль) растворяли в пиридине (30 мл) и медленно добавляли Ac₂O (4,7 г, 46,12 ммоль) при 95 °С. Затем раствор смеси перемешивали при 95°С в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и к остатку добавляли Et₂O (60 мл). Суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем твердое вещество отфильтровывали и промывали Et₂O (30 мл), получая **1-(3-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)этан-1-он** (4,32 г, 78%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС Чистота: 93%; MS (ESI) m/z 127 [M+H]⁺.

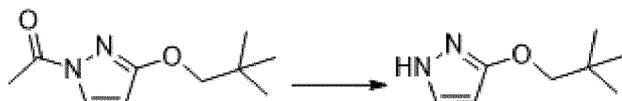
Стадия 2а.



К перемешиваемому раствору **1-(3-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она** (4,32 г, 34,29 ммоль), 2,2-диметилпропан-1-ола (3,0 г, 34,29 ммоль) и PPh₃ (9,88 г, 37,72 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли DIAD (7,62 г, 37,72 ммоль) при комнатной температуре, раствор смеси перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (30 мл × 3), промывали рассолом (20 мл × 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*, остаток очищали хроматографией на силикагеле (EA/ PE=1/10) с получением **1-(3-(неопентилокси)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она** (3,3 г, 49%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС Чистота: 91%; MS (ESI) m/z 197 [M+H]⁺.

Стадия 3а.

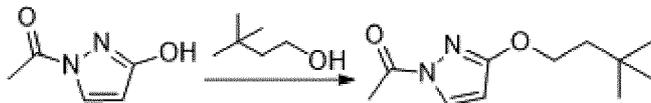


К перемешиваемому раствору **1-(3-(неопентилокси)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она** (3,3 г, 16,84 ммоль) в MeOH/H₂O (30 мл/3 мл) добавляли NaOH (673 мг, 16,84 ммоль) при комнатной температуре раствор смеси перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EA (20 мл × 3), промывали рассолом (20 мл × 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*, остаток очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE=1/5) с получением **3-**

(неопентилокси)-1H-пиразола (2 г, 80%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС Чистота: 87%; MS (ESI) m/z 155 $[M+H]^+$.

Стадия 2b.



К перемешиваемому раствору **1-(3-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она** (3,8 г, 30,16 ммоль), 2,2-диметилпропан-1-ола (3,69 г, 36,19 ммоль) и PPh_3 (11,85 г, 45,24 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли DIAD (9,14 г, 45,24 ммоль) при комнатной температуре, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (30 мл \times 3), промывали соляным раствором (20 мл \times 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая **1-(3-(3,3-диметилбутоксид)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-он** (8,8 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое используют непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС Чистота: 73%; MS (ESI) m/z 211 $[M+H]^+$.

Стадия 3b.

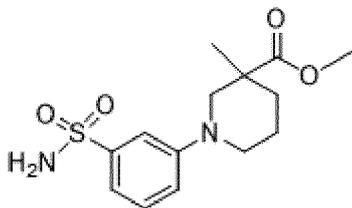


К перемешиваемому раствору **1-(3-(3,3-диметилбутоксид)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она** (8,8 г, 41,9 ммоль) в MeOH/ H_2O (100 мл/10 мл) добавляли NaOH (1,68 г, 41,9 ммоль) при комнатной температуре, раствор смеси перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (30 мл \times 3), промывали рассолом (30 мл \times 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*, остаток очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE=1/4) с получением **3-(3,3-диметилбутоксид)-1H-пиразола** (2,6 г, 51% для двух стадий) в виде желтого масла.

ЖХ-МС Чистота: 92%; MS (ESI) m/z 169 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение G.

Метил 3-метил-1-(3-сульфамойлфенил)пиперидин-3-карбоксилат



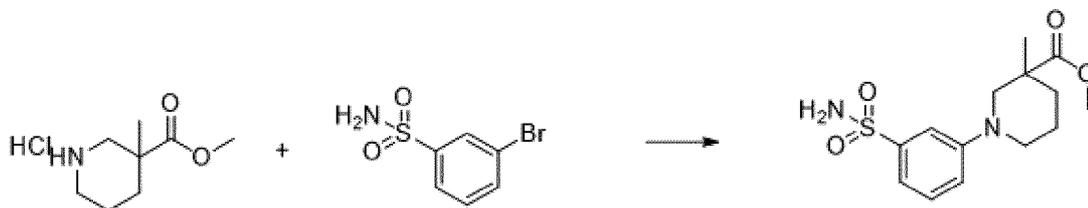
Стадия 1.



К раствору **1-(трет-бутил) 3-метил-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилата** (2,00 г, 0,00777 моль) в диоксане (10,0 мл) добавляли HCl в диоксане (4,00 M, 11,2 мл, 0,0447 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. ТСХ

(ПЭ/ЭА=8/1) показала, что исходный материал израсходован, смесь выпаривали досуха с получением гидрохлорида **метил-3-метилпиперидин-3-карбоксилата** (0,140 г, 0,00775 моль, выход: 99,7%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2.



К раствору гидрохлорида **метил-3-метилпиперидин-3-карбоксилата** (0,500 г, 0,00258 моль) в ДМСО (8,00 мл) добавляли 3-бромбензолсульфонамид (0,508 г, 0,00215 моль), K_2CO_3 (0,714 г, 0,00516 моль), CuI (30,0%, 0,328 г, 0,000516 моль), L-пролин (0,0892 г, 0,000775 моль), затем смесь дегазировали и продували N_2 3 раза, смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. ЖХ-МС показала, что желаемый MS был обнаружен, была добавлена H_2O (16 мл) и смесь экстрагирована ЕА (10 мл × 3), объединенные органические слои были высушены над Na_2SO_4 , отфильтрованы и сконцентрированы досуха с получением неочищенного продукта, который был очищен препаративной ВЭЖХ с получением **метил-3-метил-1-(3-сульфамойлфенил)пиперидин-3-карбоксилата** (0,100 г, 0,000320 моль, выход: 12,4%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 1,82 мин. MS (ESI) m/z 313 $[M+H]^+$

ПРИМЕРЫ

Пример 1:

N-(5-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксифенил)-6-(2-изопропилфенил)пиазин-2-ил)бензолсульфонамид

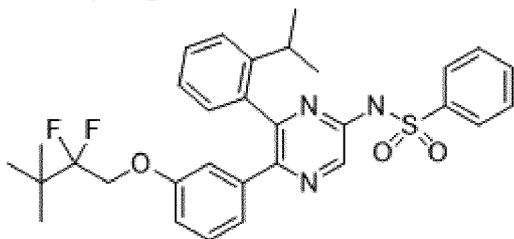
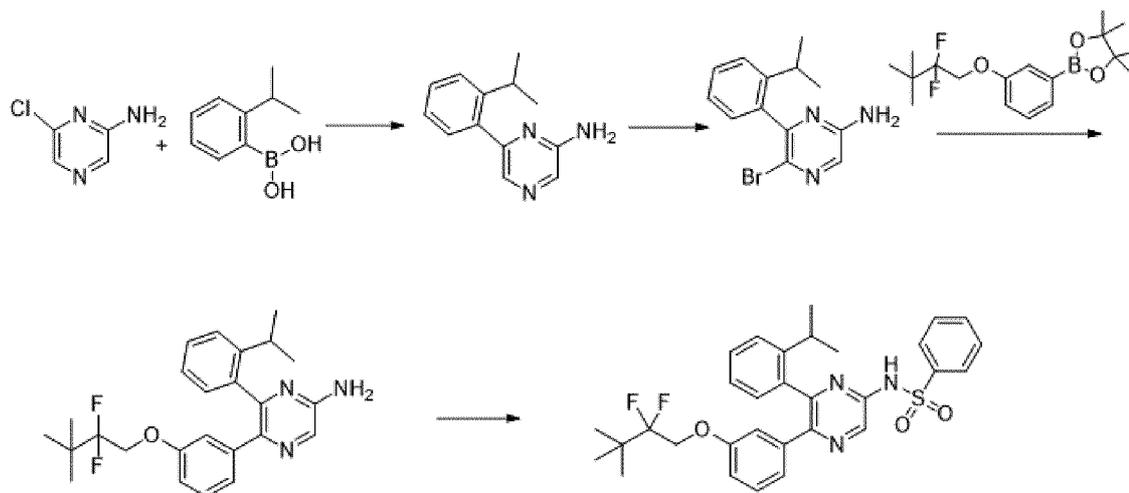
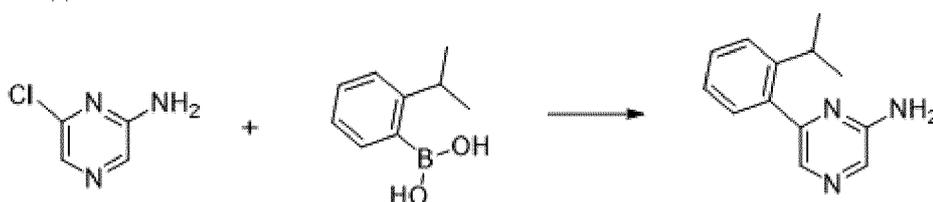


Схема синтеза:



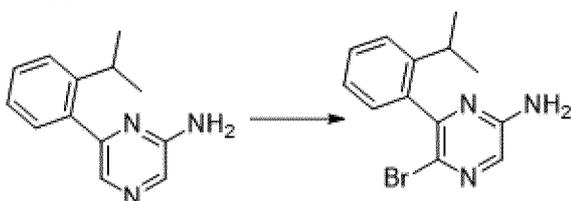
Стадия 1.



К раствору **6-хлорпиазин-2-амина** (1,3 г, 10 ммоль) в DMF/H₂O (об/об=6/1) (35 мл) добавляли (2-изопропилфенил)бороновую кислоту (1,97 г, 12 ммоль), Cs₂CO₃ (9,81 г, 30,1 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (734 мг, 1,0 ммоль). Реакцию проводили в микроволновой печи при температуре 120 °С в течение 3 часов. Реакционный раствор фильтровали и разбавляли ЭА (100 мл), промывали водой (100 мл×3) и сушили над безводным Na₂SO₄. Фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью SGC (PE:EA=2:1) с получением **6-(2-изопропилфенил)пиазин-2-амина** (1,81 г, выход: 84,6%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (кислотная среда): время удерживания ЖХ 1,888 мин, MS (ESI): m/z 214 [M+H]⁺.

Стадия 2.

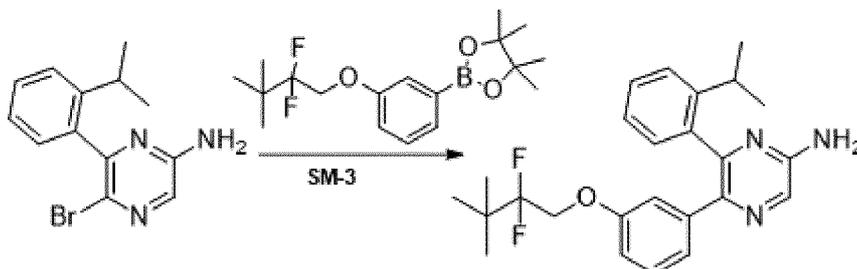


К охлажденному до 0°С раствору **6-(2-изопропилфенил)пиазин-2-амина** (1 г, 4,69 ммоль) в смеси ДМСО (60 мл) и воды (1,5 мл) добавляли NBS (835 мг, 4,69 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (50 мл×3). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с обращенной фазой (MeCN/H₂O=0-70%), получая **5-бром-6-(2-**

изопропилфенил)пиразин-2-амин (990 мг, выход: 59,3%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС (кислотный): Время удерживания ЖХ 2,032, MS (ESI): m/z 294 $[M+H]^+$.

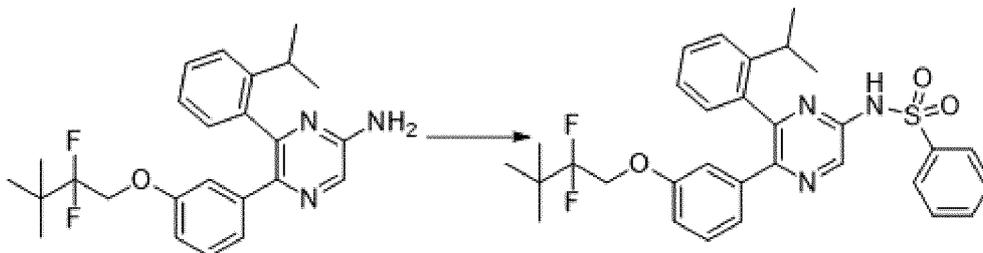
Стадия 3.



К раствору **5-бром-6-(2-изопропилфенил)пиразин-2-амина** (250 мг, 0,856 ммоль) в толуоле/EtOH/H₂O (об./об./об.=4/2/1) (7 мл), добавляли **2-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан** (349 мг, 1,03 ммоль), Na₂CO₃ (272 мг, 2,57 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (кат.). Полученную смесь подвергали реакции в атмосфере аргона при 90°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл×3). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью SGC (PE:EA=3:1) с получением **5-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксифенил)-6-(2-изопропилфенил)пиразин-2-амина** (180 мг, выход: 49,4%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС (кислотная среда): время удерживания ЖХ 2,546 мин., MS (ESI): m/z 426 $[M+H]^+$.

Стадия 4.



Реакционную смесь **5-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксифенил)-6-(2-изопропилфенил)пиразин-2-амина** (80 мг, 0,188 ммоль) и бензолсульфонилхлорида (99,6 мг, 0,564 ммоль) в пиридине (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Разбавляют EtOAc (50 мл), промывают соляным раствором (50 мл×3). Органический раствор сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют, получая неочищенный продукт, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением **N-(5-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксифенил)-6-(2-изопропилфенил)пиразин-2-ил)бензолсульфонамида** (71,8 мг, выход: 67,5%) в виде белого твердого вещества.

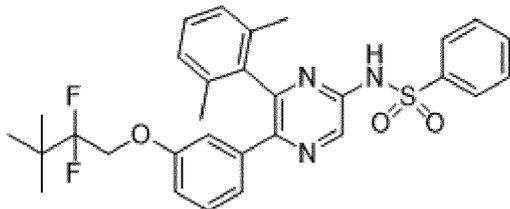
ЖХ-МС (кислотный): Время удерживания ЖХ 2,588, MS (ESI): m/z 566 $[M+H]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,82 (s, 1H), 7,98 (d, J=7,2Гц, 2H), 7,63 (t, J=7,4Гц, 1H), 7,53 (t, J=7,8Гц, 2H), 7,39-7,3 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 2H),

6,87- 6,77 (m, 2H), 3,88 (t, J=13,2Гц, 1H), 2,52-2,44 (m, 1H), 1,09 (s, 9H), 0,93-0,67 (m, 6H).

Пример 2.

N-(5-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксифенил)-6-(2,6-диметилфенил)пиазин-2-ил)бензолсульфонамид



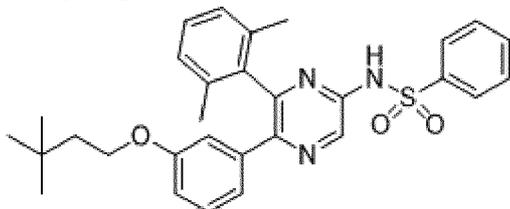
Пример 2 был синтезирован практически по тому же протоколу, что и **Пример 1**, начиная с 6-хлорпиазин-2-амина в сочетании с (2,6-диметилфенил)бороновой кислотой, бромированием с последующей конденсацией с 2-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана и, наконец, образование сульфонамида аналогично образованию **N-(5-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксифенил)-6-(2,6-диметилфенил)пиазин-2-ил)бензолсульфонамида (Пример 2).**

ЖХ-МС (кислотный): Время удерживания ЖХ 2,301, MS (ESI): m/z 552 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,50 (s, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,46 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 3H), 6,88-6,86 (m, 1H), 6,86-6,71 (m, 1H), 3,92 (t, J=13,4 Гц, 2H), 1,76 (s, 6H), 1,09 (s, 9H).

Пример 3.

N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-6-(2,6-диметилфенил)пиазин-2-ил)бензолсульфонамид



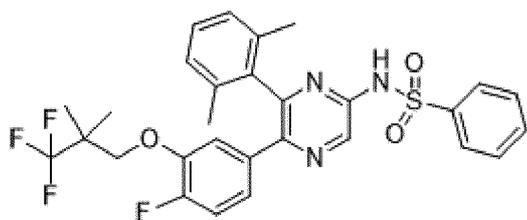
Пример 3 был синтезирован практически по тем же протоколам, что и **Пример 1.**

ЖХ-МС (кислая среда): время удерживания ЖХ 2,441, MS (ESI): m/z 516,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,50 (s, 1H), 7,94 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,46 (t, 2H), 7,21-7,12 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 3H), 6,80-6,76 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,64 (t, 2H), 1,75 (s, 1H), 1,59 (t, 2H), 0,96 (s, 9H).

Пример 4.

N-(6-(2,6-диметилфенил)-5-(4-фтор-3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил)пиазин-2-ил)бензолсульфонамид



Пример 4 был синтезирован практически по тем же протоколам, что и **Пример 1**.

ЖХ-МС (кислотный): Время удерживания ЖХ 2,441, MS (ESI): m/z 516 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,51 (s, 1H), 7,94 (d, $J=8,0$ Гц), 7,60 (t, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 3H), 6,76-6,73 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 1,75 (s, 6H), 1,20 (s, 6H).

Пример 5.

N-(5-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутокси)-1H-пиразол-1-ил)-6-(2-изопропилфенил)пиразин-2-ил)бензолсульфонамид

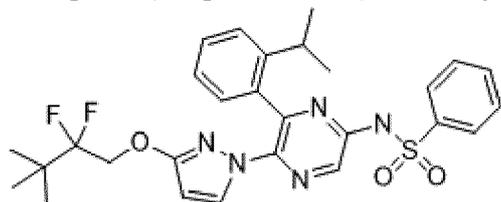
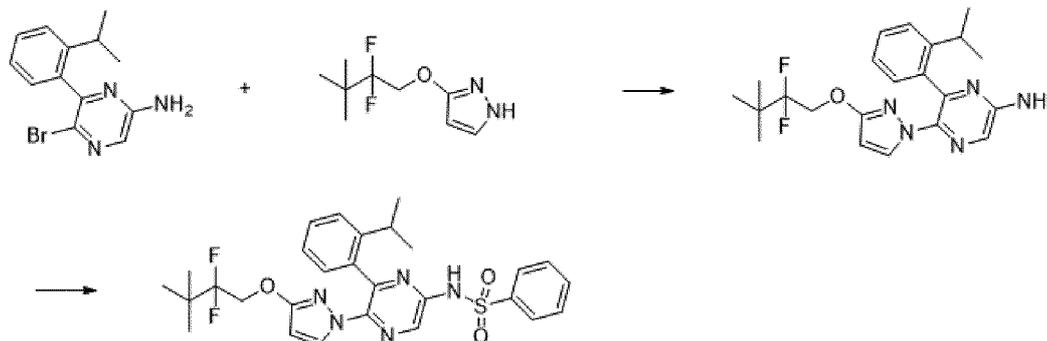
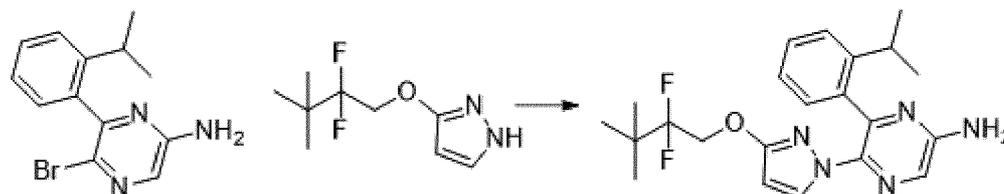


Схема синтеза:



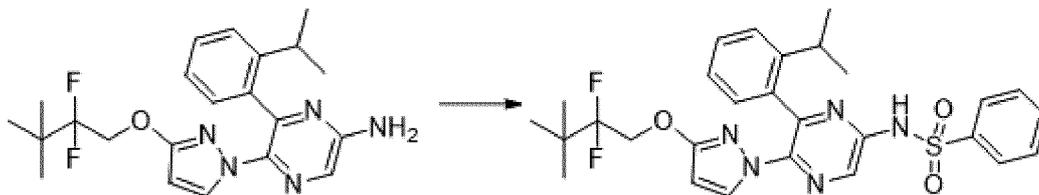
Стадия 1.



Смесь **3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутокси)-1H-пиразола** (100 мг, 0,490 ммоль), **5-бром-6-(2-изопропилфенил)пиразин-2-амин**, полученный промежуточный продукт из Примера 1, (186 мг, 0,637 ммоль), K_2CO_3 (169 мг, 1,22 ммоль), L-(-)-пролин (28 мг, кат.) и йодид меди(I) (10 мг, кат.) реагировали в перчаточной камере при 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли NH_4Cl (100 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 2). Объединенные органические вещества концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищали на обращенно-фазовой колонке с получением **5-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутокси)-1H-пиразол-1-ил)-6-(2-изопропилфенил)пиразин-2-амин** (40 мг,

19,7%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (кислотный): Время удерживания LC 2,228 мин. MS (ESI) m/z 416 $[M+H]^+$.

Стадия 2.



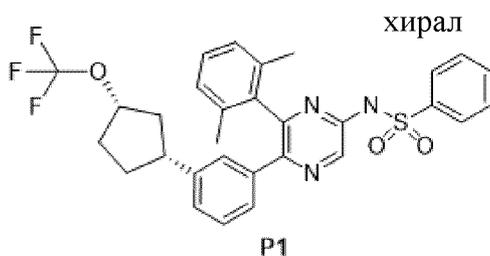
Реакционную смесь **5-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутокс)-1H-пиразол-1-ил)-6-(2-изопропилфенил)пиразин-2-амин** (40 мг, 0,096 ммоль) и бензолсульфонилхлорида (51 мг, 0,289 ммоль) в пиридине (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Разбавляют EtOAc (50 мл), промывают соляным раствором (50 мл×3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **N-(5-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутокс)-1H-пиразол-1-ил)-6-(2-изопропилфенил)пиразин-2-ил)бензолсульфонамида** (14,3 мг, выход: 26,7%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (кислотный): Время удерживания ЖХ 2,359, MS (ESI): m/z 556 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,33 (s, 1H), 7,93 (d, 3H), 7,60 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,48 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,19 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 6,97 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,86 (t, $J=14,6$ Гц, 2H), 2,53-2,46 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,94 (t, $J=6,8$ Гц, 1H).

Пример 6а.

N-(6-(2,6-диметилфенил)-5-(3-((1R,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пиразин-2-ил)бензолсульфонамид



Пример 6b

N-(6-(2,6-диметилфенил)-5-(3-((1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пиразин-2-ил)бензолсульфонамид

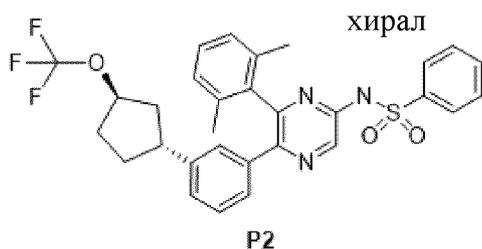
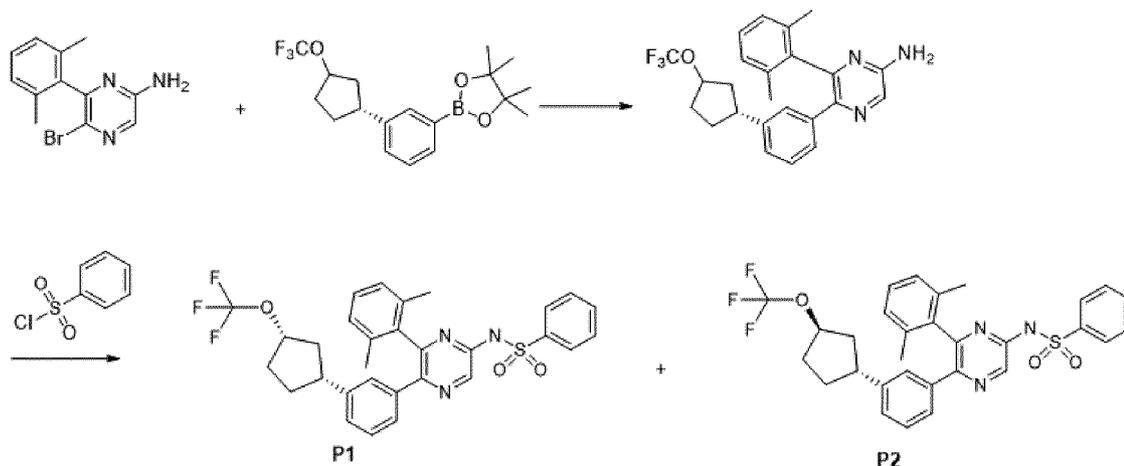
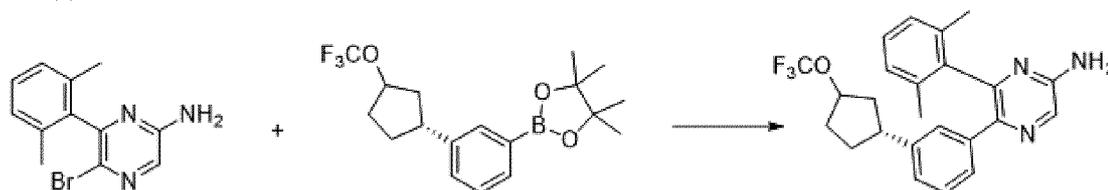


Схема синтеза:



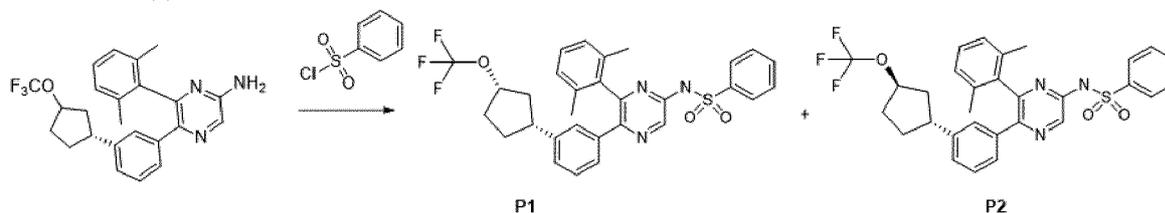
Стадия 1.



К смеси **5-бром-6-(2,6-диметилфенил)пиразин-2-амина**, полученной из Примера 2, (400 мг, 1,44 ммоль), **4,4,5,5-тетраметил-2-(3-((1R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-1,3,2-диоксаборолана** (614 мг, 1,73 ммоль) и Na_2CO_3 (152 мг, 4,31 ммоль) в толуоле/ЭтОН/ H_2O (= 4 мл/2 мл/1 мл) медленно добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (166 мг, 0,144 ммоль) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 10 ч, давали остыть до комнатной температуры. Добавляли воду (20 мл), затем экстрагировали ЭА (20 мл × 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=2/1) с получением желаемого продукта **6-(2,6-диметилфенил)-5-(3-((1R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пиразин-2-амин** (400 мг, 0,936 ммоль, выход 65,1%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 2,300 мин; MS (ESI) m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.



К смеси **6-(2,6-диметилфенил)-5-(3-((1R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пиразин-2-амина** (150 мг, 0,351 ммоль) и **бензолсульфонилхлорида** (247 мг, 1,4 ммоль) в пиридине (2 мл) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали EA (20 мл × 3), промывали водой

(30 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта **P1** (24,3 мг) и **P2** (30,3 мг) в виде серого твердого вещества.

P1: ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 2,431 мин, MS (ESI) m/z 568 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,881 (s, 1H), 7,939-7,919 (m, 2H), 7,608-7,588 (m, 1H), 7,522-7,485 (m, 2H), 7,343-7,325 (m, 1H), 7,211-7,089 (m, 4H), 7,032-7,013 (m, 2H), 4,743-4,72 (m, 1H), 2,896-2,844 (m, 1H), 2,360-2,343 (m, 1H), 1,980-1,917 (m, 3H), 1,765-1,484 (m, 8H).

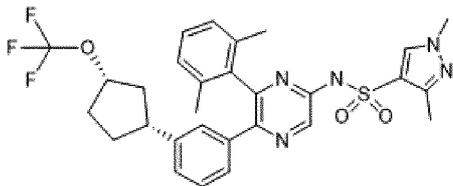
P2: ЖХ-МС: Время удерживания LC 2,452 мин, MS (ESI) m/z 568 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,886 (s, 1H), 7,940-7,921 (m, 2H), 7,627-7,591 (m, 1H), 7,504-7,485 (m, 2H), 7,36-7,342 (m, 1H), 7,283-7,208 (m, 2H), 7,189-7,120 (m, 1H), 7,102-7,02 (m, 3H), 4,751 (s, 1H), 3,212-3,167 (m, 1H), 2,168-2,038 (m, 3H), 1,947-1,882 (m, 1H), 1,727-1,490 (m, 6H), 1,332-1,257 (m, 2H).

Стереохимия **P1** и **P2** была назначена произвольно.

Пример 7а.

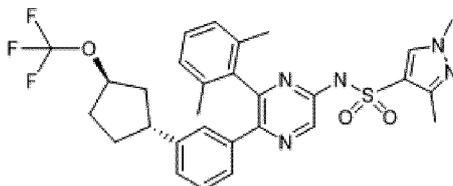
N-(6-(2,6-диметилфенил)-5-(3-((1R,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пиазин-2-ил)-1,3-диметил-1H-пиазол-4-сульфонамид



P1

Пример 7b

N-(6-(2,6-диметилфенил)-5-(3-((1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пиазин-2-ил)-1,3-диметил-1H-пиазол-4-сульфонамид



P2

Примеры 7а и 7b (**P1** и **P2**) были синтезированы аналогично с использованием промежуточного соединения **6-(2,6-диметилфенил)-5-(3-((1R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пиазин-2-амин** (190 мг, 0,444 ммоль), полученного из Примера 6, в сочетании с **1,3-диметил-1H-пиазол-4-сульфонилхлоридом** (345 мг, 1,78 ммоль) в пиридине (2 мл) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при 35 °С в течение 16 ч, давали остыть до

комнатной температуры. Реакционную смесь экстрагировали ЕА (20 мл×3), промывали водой (30 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта **P1** (43,3 мг) и **P2** (25,9 мг) в виде серого твердого вещества.

P1: ЖХ-МС: Время удерживания LC 2,228 мин, MS (ESI) m/z 586 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,741 (s, 1H), 7,846 (s, 1H), 7,541-7,507 (m, 1H), 7,486-7,444 (m, 1H), 7,282-7,239 (m, 2H), 7,221-7,187 (m, 2H), 7,187-7,07 (m, 2H), 4,767-4,713 (m, 1H), 3,811 (s, 3H), 2,924-2,833 (m, 1H), 2,407-2,335 (m, 4H), 1,947-1,929 (m, 9H), 1,608-1,576 (m, 2H).

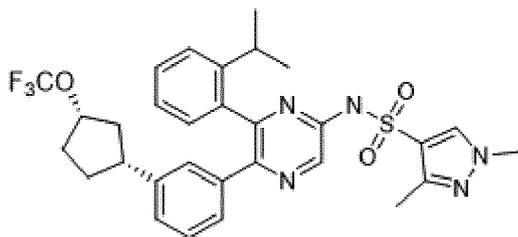
P2: ЖХ-МС: Время удерживания LC 2,251 мин, MS (ESI) m/z 586 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,736 (s, 1H), 7,849 (s, 1H), 7,437 (s, 1H), 7,435-7,372 (m, 2H), 7,353-7,331 (m, 1H), 7,238-7,199 (m, 2H), 7,148-7,109 (m, 2H), 7,076-7,05 (m, 3H), 4,781-4,74 (m, 1H), 2,367 (s, 3H), 2,177-2,046 (m, 3H), 1,957-1,940 (m, 7H), 1,540-1,504 (m, 1H), 1,344-1,324 (m, 1H).

Стереохимия **P1** и **P2** была назначена произвольно.

Пример 8а

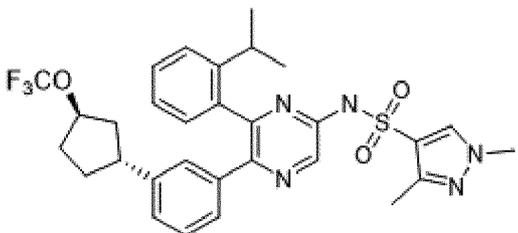
N-(6-(2-изопропилфенил)-5-(3-((1R,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пиазин-2-ил)-1,3-диметил-1H-пиазол-4-сульфонамид



P1

Пример 8b

N-(6-(2-изопропилфенил)-5-(3-((1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пиазин-2-ил)-1,3-диметил-1H-пиазол-4-сульфонамид



P2

Примеры **8а** и **8b** (**P1** и **P2**) были синтезированы практически по тому же протоколу, что и **Пример 7**.

P1: ЖХ-МС (кислая): время удерживания ЖХ-МС 2,37, MS (ESI): m/z 600 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,45-7,39 (t, 1H), 7,33-7,31 (d, 2H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,20-7,16 (t, 1H), 7,13-7,11 (d, 2H), 4,74-4,72 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,53-2,50 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 3H), 1,59-1,53 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

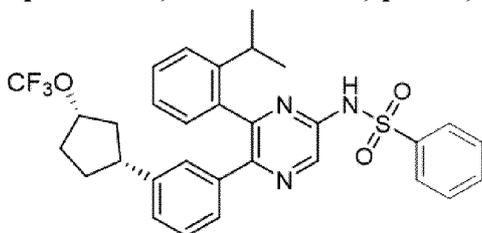
P2: ЖХ-МС (кислотный): Время удерживания ЖХ-МС 2,42, MS (ESI): m/z 600,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,45-7,39 (t, 1H), 7,33-7,31 (d, 2H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,20-7,16 (t, 1H), 7,13-7,11 (d, 2H), 4,74-4,72 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 3H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,73 (s, 3H).

Стереохимия **P1** и **P2** была назначена произвольно.

Пример 9а.

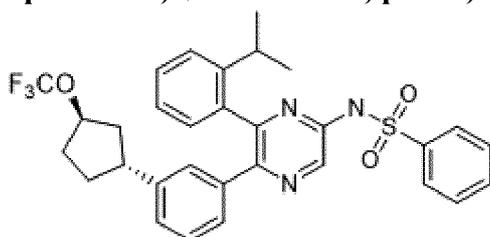
N-(6-(2-изопропилфенил)-5-(3-((1R,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пиразин-2-ил)бензолсульфонамид



P1

Пример 9b.

N-(6-(2-изопропилфенил)-5-(3-((1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пиразин-2-ил)бензолсульфонамид



P2

Примеры 9а и 9b (P1 и P2) были синтезированы практически по тому же протоколу, что и **Пример 8**.

P1: ЖХ-МС (кислотный): Время удерживания ЖХ-МС 2,56, MS (ESI): m/z 582,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,84 (s, 1H), 7,99-7,97 (t, 2H), 7,63-7,61 (t, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,88-4,73 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,19-2,07 (m, 3H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,53 (s, 2H), 0,90 (s, 3H),

0,62 (s, 3H).

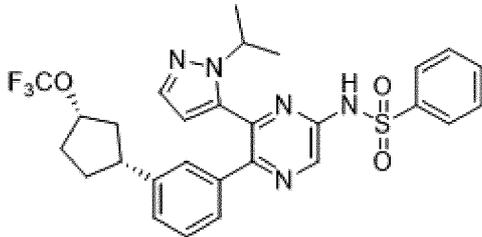
P2: ЖХ-МС (кислотный): Время удерживания ЖХ-МС 2,52, MS (ESI): m/z 582,2 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,84 (s, 1H), 7,99-7,97 (t, 2H), 7,63-7,61 (t, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 3H), 1,96 -1,85 (m, 3H), 1,58 -1,50 (m, 2H), 0,90 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

Стереохимия **P1** и **P2** была назначена произвольно.

Пример 10а.

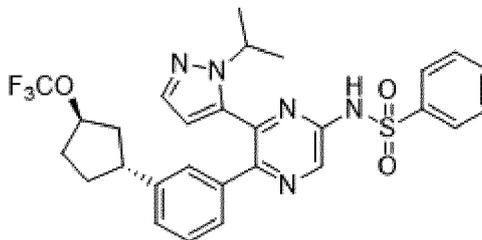
N-(6-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-((1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пиразин-2-ил)бензолсульфонамид



P1

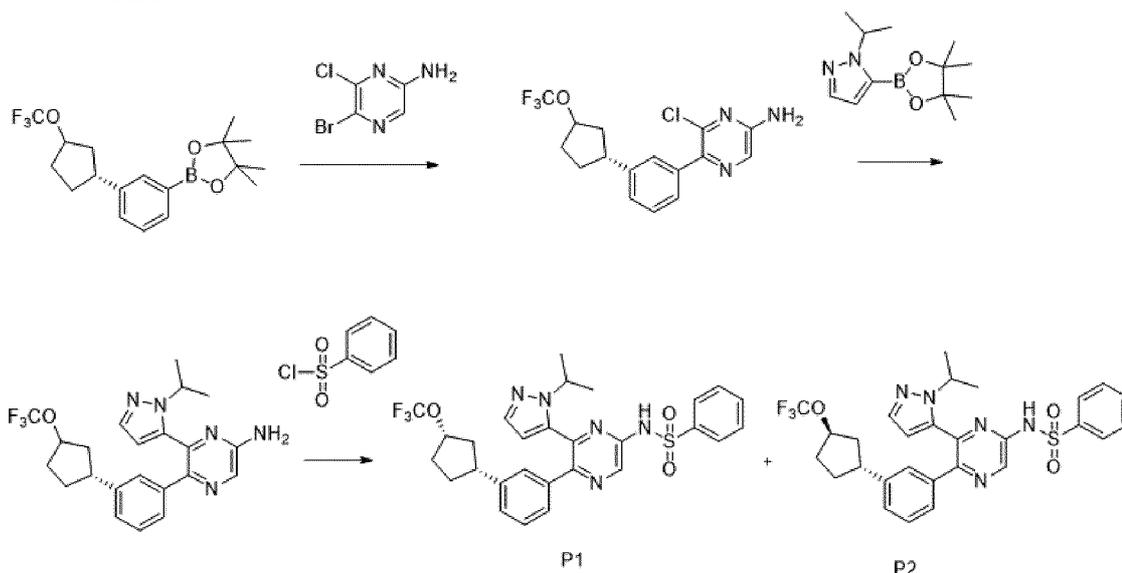
Пример 10b.

N-(6-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-((1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пиразин-2-ил)бензолсульфонамид

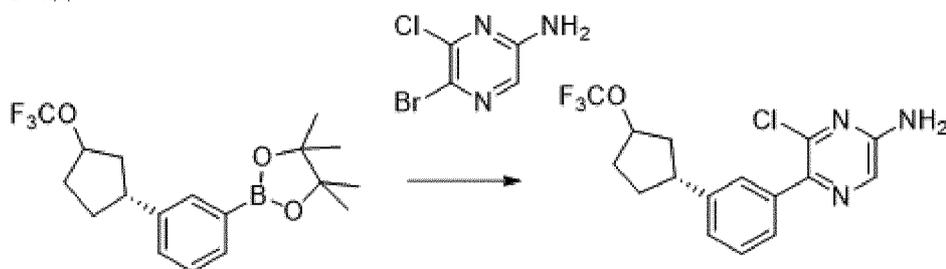


P2

Схема синтеза:



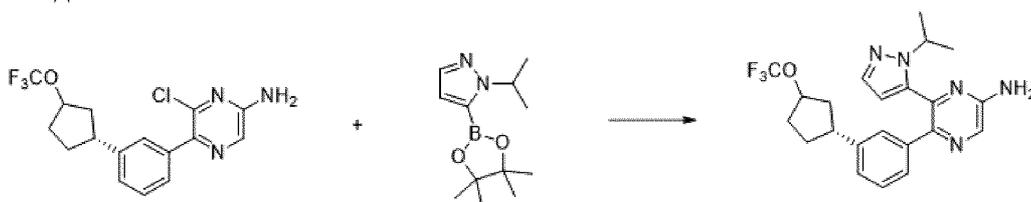
Стадия 1.



К раствору **4,4,5,5-тетраметил-2-(3-((1R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-1,3,2-диоксаборолана** (299 мг, 0,84 ммоль) в толуоле (8,0 мл), этаноле (4,0 мл), воде (2,0 мл) добавляли 5-бром-6-хлорпирозин-2-амин (146 мг, 0,7 ммоль), карбонат натрия (223 мг, 2,1 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (81 мг, кат.), полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов в атмосфере аргона. После этого к реакционной смеси добавляли воду (60 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл×3), промывали рассолом (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=1/1) с получением **6-хлор-5-(3-((1R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пирозин-2-амин** (245 мг, 97,8%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 2,22 мин. MS (ESI) m/z 358 [M+H]⁺.

Стадия 2.

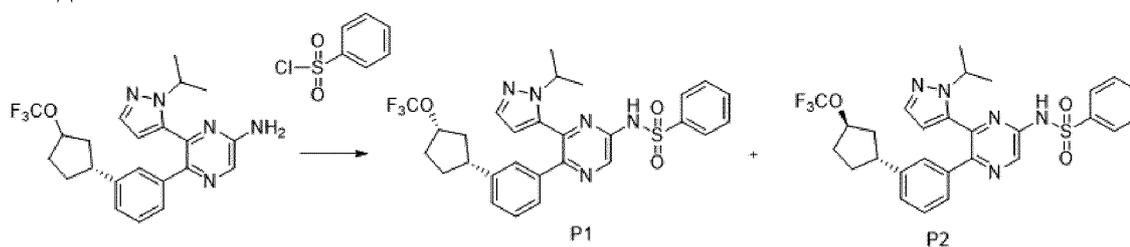


К раствору **6-хлор-5-(3-((1R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пирозин-2-амин** (190 мг, 0,53 ммоль) в N,N-Диметилформамиде (1,50 мл), воде (0,250 мл)

добавляли 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (163 мг, 0,69 ммоль), карбонат цезия (519 мг, 1,59 ммоль) и дихлорметановый комплекс 1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорида (43,3 мг, кат.), полученную смесь перемешивали при 120 °С в течение 3 часов с помощью микроволновой печи. К реакционной смеси добавляли воду (40 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл×3), промывали рассолом (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ/ЕА=2/1) с получением **6-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-((1R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пиразин-2-амин** (62 мг, 27,1%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: Время удерживания ЖХ 2,16 мин. MS (ESI) m/z 432 [M+H]⁺.

Стадия 3.



Смесь **6-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-((1R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пиразин-2-амин** (80 мг, 0,185 ммоль) и бензолсульфонилхлорида (131 мг, 0,742 ммоль) в пиридине (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После этого реакционную смесь сушили азотом и добавляли бикарбонат натрия (30 мл), этилацетат (30 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не израсходуется бензолсульфонилхлорид. После этого реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3), промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **N-(6-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-((1R,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пиразин-2-ил)бензолсульфонамида (P1)** (17,9 мг), **N-(6-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-((1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пиразин-2-ил)бензолсульфонамида (P2)** (20,9 мг) в виде белого твердого вещества.

P1: ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 2,29 мин. MS (ESI) m/z 572 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,79 (s, 1 H), 8,00 (d, J=7,2 Гц, 2 H), 7,63 (t, J=15,2, 7,2 Гц, 1 H), 7,55-7,50 (m, 3 H), 7,25 (s, 3 H), 7,22-7,19 (m, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,16 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,10-4,04 (m, 1 H), 2,96-2,92 (m, 1 H), 2,49-2,42 (m, 1 H), 2,03-1,95 (m, 3 H), 1,78-1,73 (m, 1 H), 1,08 (d, J=6,8 Гц, 6 H).

P2: ЖХ-МС: ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 2,30 мин. MS (ESI) m/z 572 [M+H]⁺.

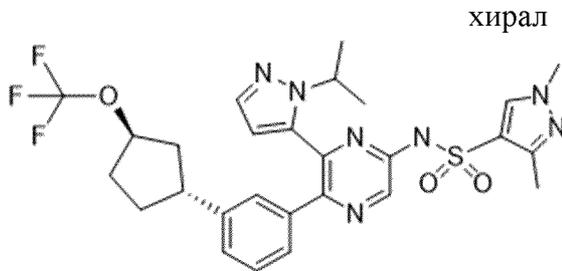
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,78 (s, 1 H), 8,00 (d, J=8,8 Гц, 2 H), 7,63 (t, J=14,8, 7,2 Гц, 1 H), 7,56-7,51 (m, 3 H), 7,25 (s, 2 H), 7,15 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,16 (d, J=1,6 Гц, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,10-4,06 (m, 1 H), 3,27-3,23 (m, 1 H), 2,17-2,14 (m, 2 H), 1,97

(m, 1 H), 1,71-1,65 (m, 1 H), 1,43 (m, 2 H), 1,08 (d, J=6,4 Гц, 6 H).

Стереохимия **P1** и **P2** была назначена произвольно.

Пример 11.

N-(6-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-((1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)пиразин-2-ил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид



Пример 11 был синтезирован практически по тому же протоколу, что и **Пример 10**, за исключением того, что был получен только **P2**.

ЖХ-МС: Время удерживания ЖХ 2,29 мин. MS (ESI) m/z 590 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,70 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,58 (d, J=30,4 Гц, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 7,18 (t, J=9,2, 4,8 Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,15-4,12 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,26-3,24 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,27-2,21 (m, 1 H), 2,19-2,12 (m, 2 H), 2,05-1,95 (m, 1 H), 1,73-1,65 (m, 1 H), 1,48-1,43 (m, 1 H), 1,11 (d, J=6,8 Гц, 6 H).

Пример 12.

6-хлор-N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)пиридин-2-сульфонамид

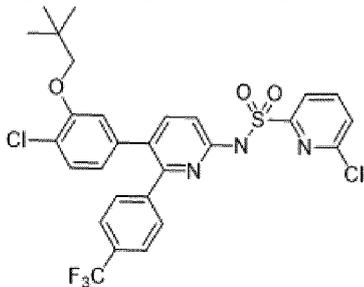
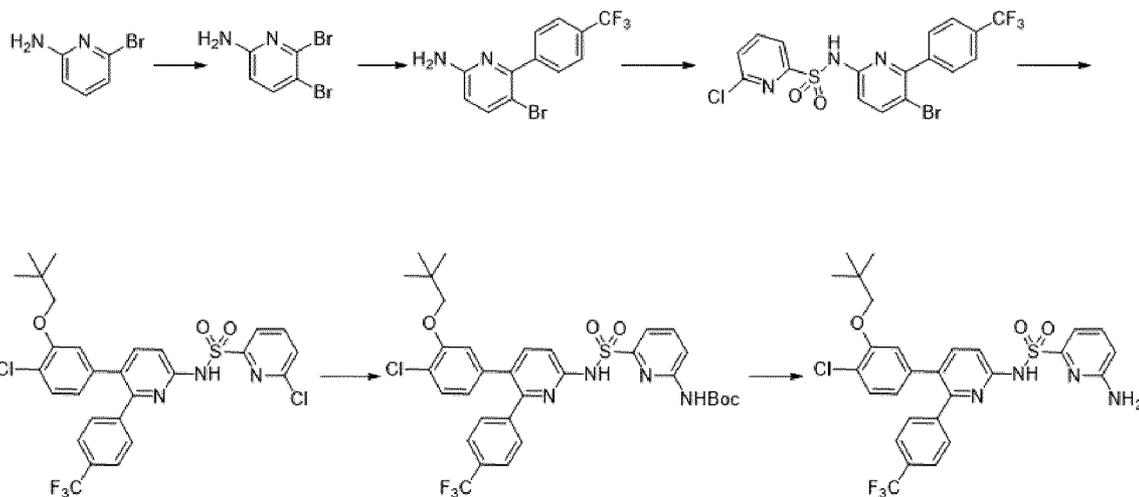


Схема синтеза



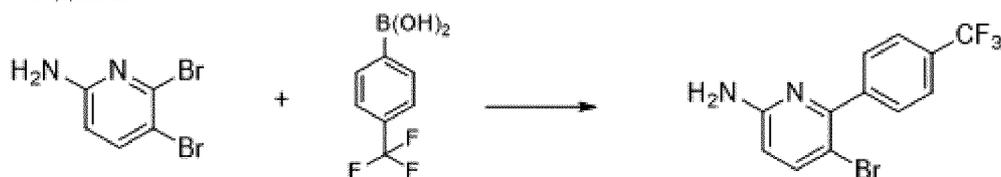
Стадия 1.



Смесь **6-бромпиридин-2-амина** (3,0 г, 0,017 ммоль) и NBS (3,09 мг, 0,017 ммоль) в ДМФ (10,0 мл) перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Затем смесь выливали в H₂O (80 мл) и экстрагировали EA (3×50 мл). После этого органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Смесь очищали SGC (PE/EA=100/1) с получением продукта **5,6-дибромпиридин-2-амина** (3,9 г, 89,3%) в виде коричневого твердого вещества.

Время удерживания ЖХ 1,80 мин., MS (ESI) m/z 252 [M+H]⁺.

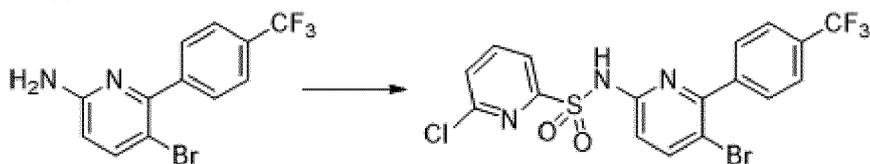
Стадия 2.



К раствору **5,6-дибромпиридин-2-амина** (2 г, 7,94 ммоль) в толуоле (40 мл) и метаноле (4 мл) добавляли **(4-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту** (1,11 г, 7,94 ммоль), Na₂CO₃ (5,03 г, 36,4 ммоль) и Pd₃(PPh₃)₄. Смесь перемешивали при 55 °С в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали соляным раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=5/1) с получением неочищенного продукта **5-бром-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-2-амина** (2,1 г, 84%) в виде легкого белого твердого вещества.

ЖХ-МС Чистота: 92,93%; MS (ESI) m/z 316 [M+H]⁺.

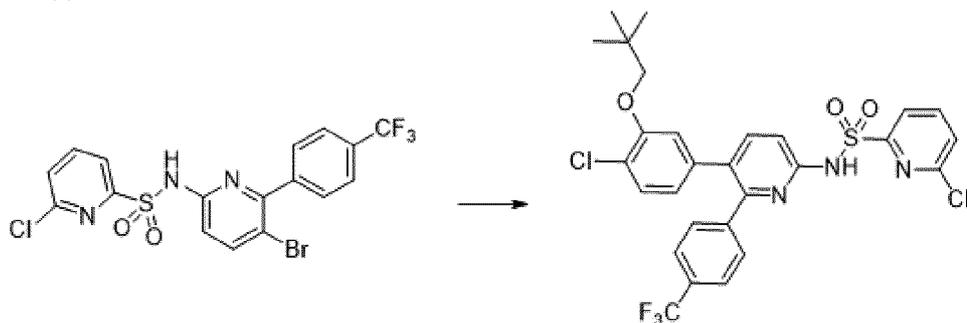
Стадия 3.



К раствору **5-бром-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-2-амин** (250 мг, 0,79 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляли 6-хлорпиридин-2-сульфонилхлорид (167 мг, 0,79 ммоль) смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. Реакцию охлаждали до 0 °С и гасили соляным раствором (5 мл). Фильтрат разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали соляным раствором (50 мл×2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Фильтрат концентрировали для очистки SGC (PE/EA=3/1) с получением **N-(5-бром-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)-6-хлорпиридин-2-сульфонамида** (300 мг, 77%) в виде светло-коричневого масла.

ЖХМС Чистота: 73%; MS (ESI) m/z 491 $[M+H]^+$.

Стадия 4.



К раствору **N-(5-бromo-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)-6-хлорпиридин-2-сульфонамида** (300 мг, 0,61 ммоль) в диоксане (2 мл, об./об.=2/1) добавляли (4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)бороновую кислоту (148 мг, 0,61 ммоль), PdCl₂(dppf) (22 мг, 0,31 ммоль), Cs₂CO₃ (398 мг, 1,22 ммоль), смесь перемешивали при 90 °С в течение ночи. Реакцию охлаждали до 0 °С и гасили соляным раствором (5 мл). Фильтрат разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали рассолом (50 мл × 2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением **6-хлор-N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси) фенил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)пиридин-2-сульфонамида** (250 мг, 67%) в виде светло-коричневого масла.

ЖХ-МС (214 нм и 254 нм) чистота > 99%; время удерживания 2,16 мин; MS (ESI) m/z 610 $[M+H]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,10 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=8,0 Гц & 7,6 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,36-7,28 (m, 4H), 6,80 (dd, J=2,0 Гц & 8,4 Гц, 1H), 6,59 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,25 (s, 2H), 0,97 (m, 9H) ppm.

Пример 13.

6-амино-N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)пиридин-2-сульфонамид

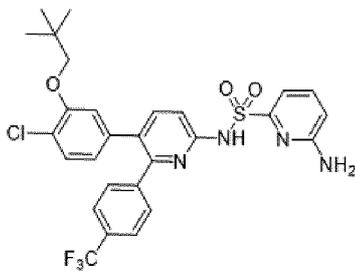
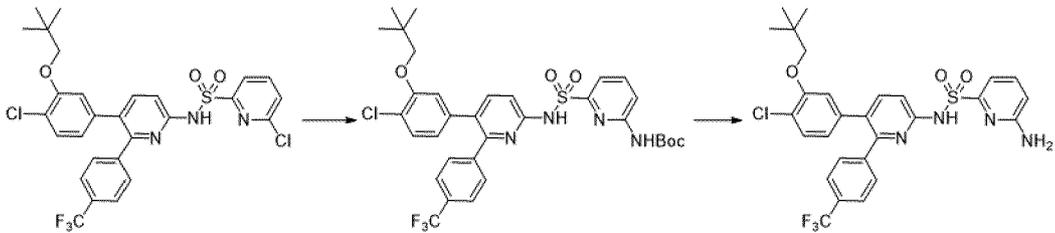
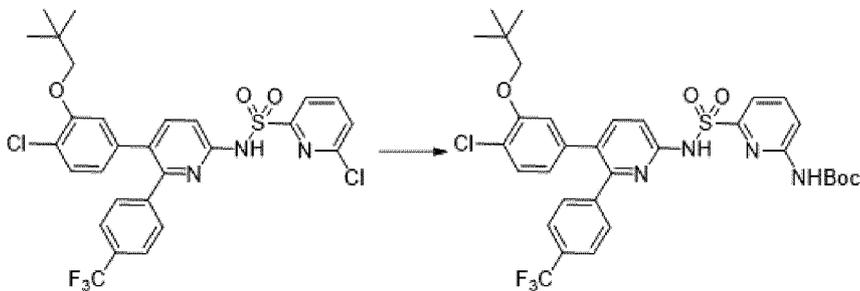


Схема синтеза:



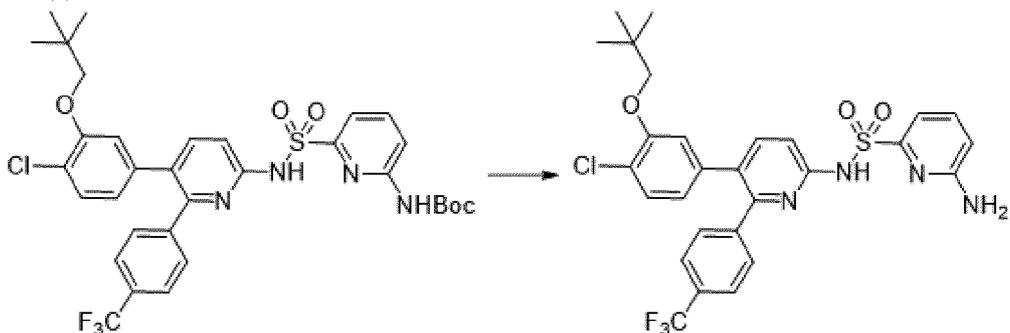
Стадия 1.



К раствору **6-хлор-N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)пиридин-2-сульфонамида** (230 мг, 0,38 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли BocNH_2 (44 мг, 0,38 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (17 мг, 0,02 ммоль), X-phos (17 мг, 0,04 ммоль), смесь перемешивали при 90 °С в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°С и гасили рассолом (5 мл). Фильтрат разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали рассолом (50 мл×2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Фильтрат концентрировали для очистки SGC (PE/EA=2/1) с получением **трет-бутил-(6-(N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)сульфамоил)пиридин-2-ил)карбамата** (150 мг, 53%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

ЖХ-МС Чистота: 84%; MS (ESI) m/z 691 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.



К раствору **трет-бутил-(6-(N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-6-(4-**

(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)сульфамоил)пиридин-2-ил)карбамата (140 мг, 0,2 ммоль) в 4М HCl в диоксане (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Затем удаляли растворитель и очищали препаративной ВЭЖХ с получением

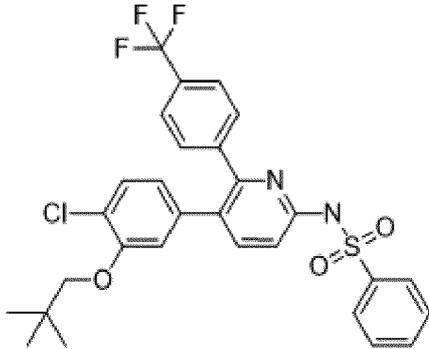
6-амино-N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил) пиридин-2-сульфонамида (11,4 мг, 9%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС чистота: > 99% (214 нм и 254 нм); время удерживания 1,96 мин; MS (ESI) m/z 591 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,59-7,55 (m, 3H), 7,46-7,43 (m, 3H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,28 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,66 (dd, J=2,0 Гц & 8 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,51 (d, J=1,6 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,00 (m, 9H) ppm.

Пример 14:

N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)бензолсульфонамид



Пример 14 был синтезирован аналогично **Примеру 12**.

ЖХ-МС Чистота: 99%; MS (ESI) m/z 574 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,97 -7,95 (m, 2H) 7,85-7,82 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 3H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,69-6,73 (m, 2H), 2,34-2,30 (m, 2H), 0,97 (s, 9H) ppm.

Пример 15.

N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-6-(2,6-диметилфенил)пиридин-2-ил)бензолсульфонамид

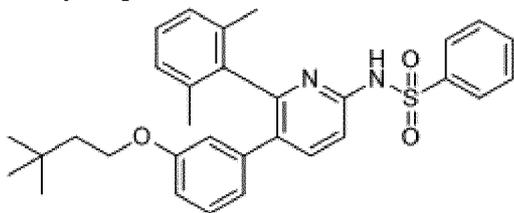
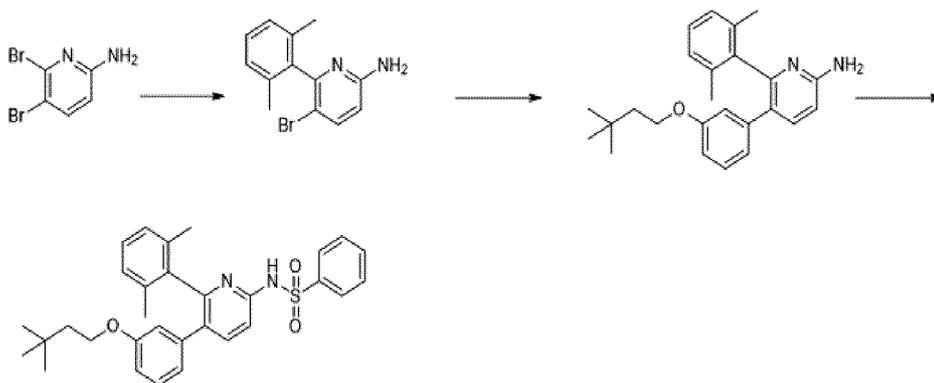
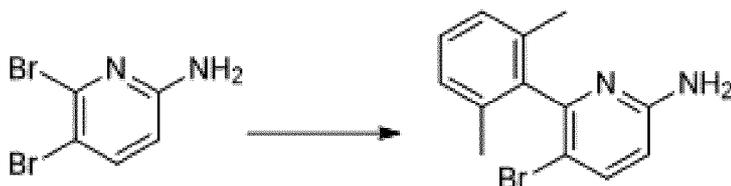


Схема синтеза



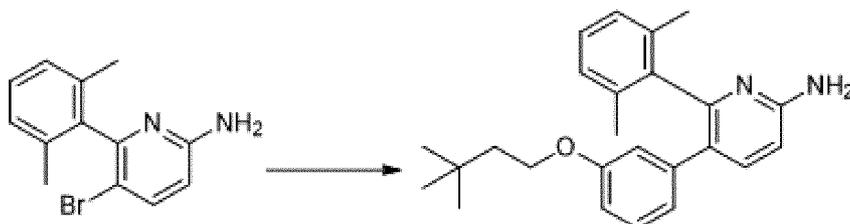
Стадия 1.



Смесь (2,6-диметилфенил)бороновой кислоты (119 мг, 0,79 ммоль), Na_2CO_3 (168 мг, 0,168 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (91 мг, 0,079 мкмоль) и **5,6-дибромпиридин-2-амина** (200 мг, 0,79 ммоль) в ДМФА/ H_2O (4/1 мл) перемешивали при 110°C в микроволновой печи в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×8 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Смесь очищали с помощью SGC (PE/EA=4/1) с получением продукта **5-бром-6-(2,6-диметилфенил)пиридин-2-амина** (110 мг, 20%) в виде коричневого масла.

Время удерживания ЖХ 1,76 мин. MS (ESI) m/z 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

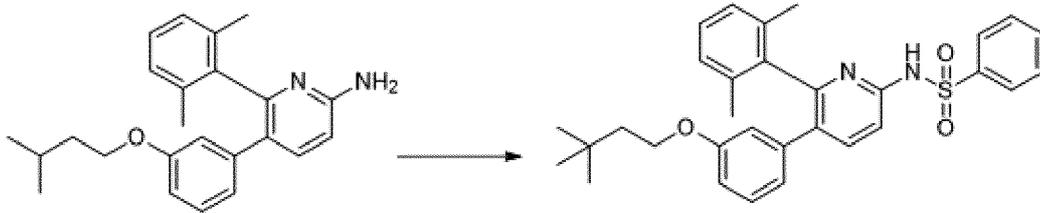
Стадия 2.



Смесь 3-(3,3-диметилбутоксифенил)бороновой кислоты (96,2 мг, 0,43 ммоль), Na_2CO_3 (138 мг, 1,2 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50 мг, 0,1 ммоль) и **5-бром-6-(2,6-диметилфенил)пиридин-2-амина** (120 мг, 0,43 ммоль) в смеси толуол/ $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4/2/1, 10 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×8 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Смесь очищали SGC (PE/EA=4/1) с получением продукта **5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-6-(2,6-диметилфенил)пиридин-2-амина** (30 мг, 18,5%) в виде желтого масла.

Время удерживания ЖХ 2,01 мин. MS (ESI) m/z 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3.



К смеси **5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-6-(2,6-диметилфенил)пиридин-2-амина** (30 мг, 8,01 ммоль) и бензолсульфонилхлорида (42,4 мг, 0,24 ммоль) в пиридине (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×8 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта **N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-6-(2,6-диметилфенил)пиридин-2-ил)бензолсульфонамида** (13,5 мг, 32,7%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: Время удерживания ЖХ 2,44 мин. MS (ESI) m/z 515 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,89-7,90 (m, 1H), 7,79-7,81 (m, 1H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,33- 7,35 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 6,97-6,99 (m, 2H), 6,64-6,73 (m, 2H), 6,41-6,42 (m, 1H), 3,63 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,86 (s, 6H), 1,60 (t, $J=4,0$ Гц, 2H), 0,93 (s, 9H).

Пример 16.

3-амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-6-(2-изопропилфенил)пиридин-2-ил)бензолсульфонамид

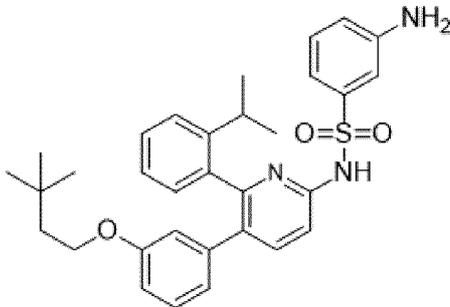
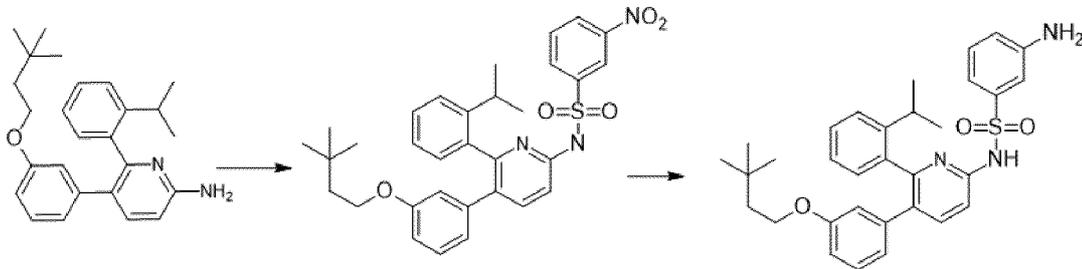
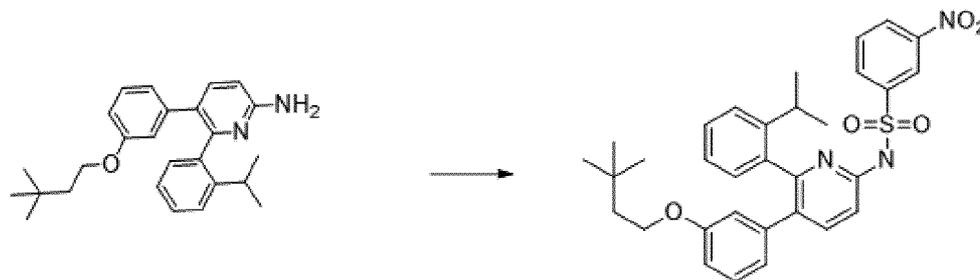


Схема синтеза:



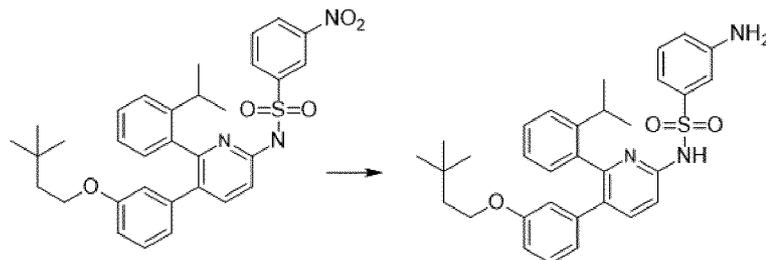
Стадия 1.



Реакционная смесь из **5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-6-(2-изопропилфенил)пиридин-2-амин**, синтезированного аналогично Примеру 15, (120 мг, 0,158 ммоль) и NaOH (63,3 мг, 1,58 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали в вакууме. Добавляли 30 мл воды, затем экстрагировали ЭА (30 мл×3), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта **3-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-2-(2-изопропилфенил)-6-(((3-нитрофенил)сульфонил)-12-азанил)пиридина** (77 мг, 0,134 ммоль, выход 84,9%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 2,562 мин; MS (ESI) m/z 574 [M+H]⁺.

Стадия 2.



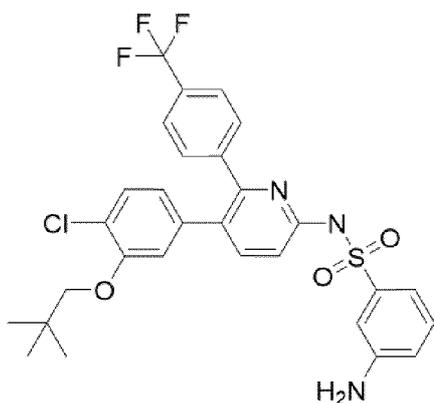
К смеси **3-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-2-(2-изопропилфенил)-6-(((3-нитрофенил)сульфонил)-12-азанил)пиридина** (50 мг, 0,087 ммоль) и NH₄Cl (46,6 мг, 0,87 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Fe (24,4 мг, 0,436 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч, давали остыть до комнатной температуры. Реакционную смесь экстрагировали ЭА (30 мл × 3), промывали водой (30 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта **3-амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-6-(2-изопропилфенил)пиридин-2-ил)бензолсульфонамида** (19,4 мг, выход: 40,9%) в виде серого твердого вещества.

ЖХ-МС: Время удерживания LC 2,359 мин; MS (ESI) m/z 544 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,81-7,75 (m, 1H), 7,3-7,28 (m, 3H), 7,39-7,35 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 3H), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,84-6,83 (m, 2H), 6,7-6,4 (s, 1H), 3,88-3,65(s, 1H), 3,65-3,63(s, 2H), 2,64-2,58 (m, 1H), 1,6-1,58 (m, 9H), 1,01-0,94 (s, 9H).

Пример 17.

3-амино-N-(5-(4-хлор-3-(неопентилоксифенил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)бензолсульфонамид



Пример 17 был синтезирован аналогично **Примеру 15**.

Чистота: > 99% ЖХ-МС (214 нм и 254 нм); время удерживания 1,96 мин; 591 (M+H⁺).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,59-7,55 (m, 3H), 7,46-7,43 (m, 3H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,28 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,66 (dd, J=2,0 Гц & 8 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,51 (d, J=1,6 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,00 (m, 9H) ppm.

Пример 18:

N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(метилсульфонамидо)бензолсульфонамид

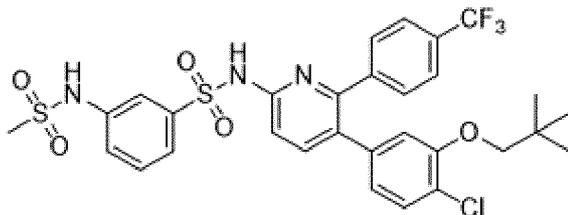
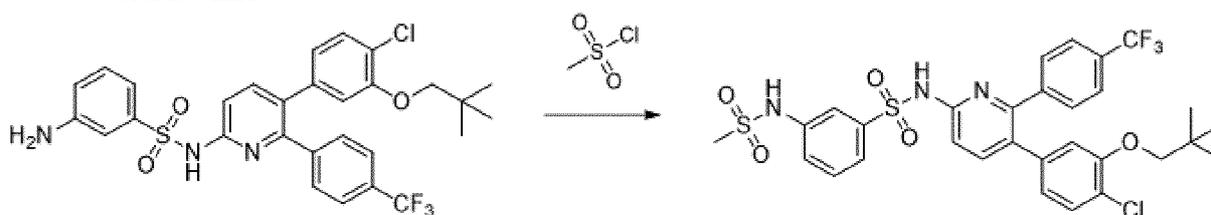


Схема синтеза:



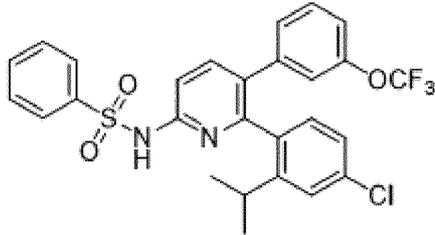
К смеси **3-амино-N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)бензолсульфонамида**, полученной по аналогичному протоколу, как для Примера 16 (210 мг, 0,34 ммоль) и DMAP (78 мг, 0,62 ммоль) в пиридине (5,0 мл) добавляли **метансульфонилхлорид** (0,1 мл, 4,30 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи. Смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали экстрактом (3×10,0 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, очищали с помощью предварительной ТСХ (PE/EA=5/1) с получением указанного в заголовке продукта **N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-6-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(метилсульфонамидо)бензолсульфонамида** (15 мг, 30%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС Чистота: 93%; MS (ESI) m/z 667 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,79-7,73 (m, 3H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,51-7,36 (m, 5H), 7,29 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,66-6,64 (m, 1H), 6,51-6,50 (m, 1H) ppm.

Пример 19.

N-(6-(4-хлор-2-изопропилфенил)-5-(3-(трифторметокси)фенил)пиридин-2-ил)бензолсульфонамид



Пример 19 был синтезирован практически по тому же протоколу, что и **Пример 15**.

ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 1,98 мин. MS (ESI) m/z 547 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,93 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,71 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,58 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7,23 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,11 (dd, $J=8,0, 4,0$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,85 (s, 1H), 2,47 (dt, $J=12,0, 8,0$ Гц, 1H), 0,80 (d, $J=92,0$ Гц, 6H).

Пример 20.

N-(6-(2,6-диметилфенил)-5-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил)пиридин-2-ил)-3-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)бензолсульфонамид

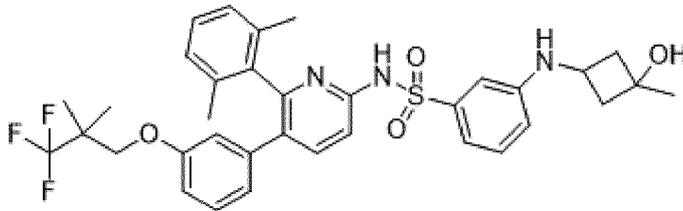
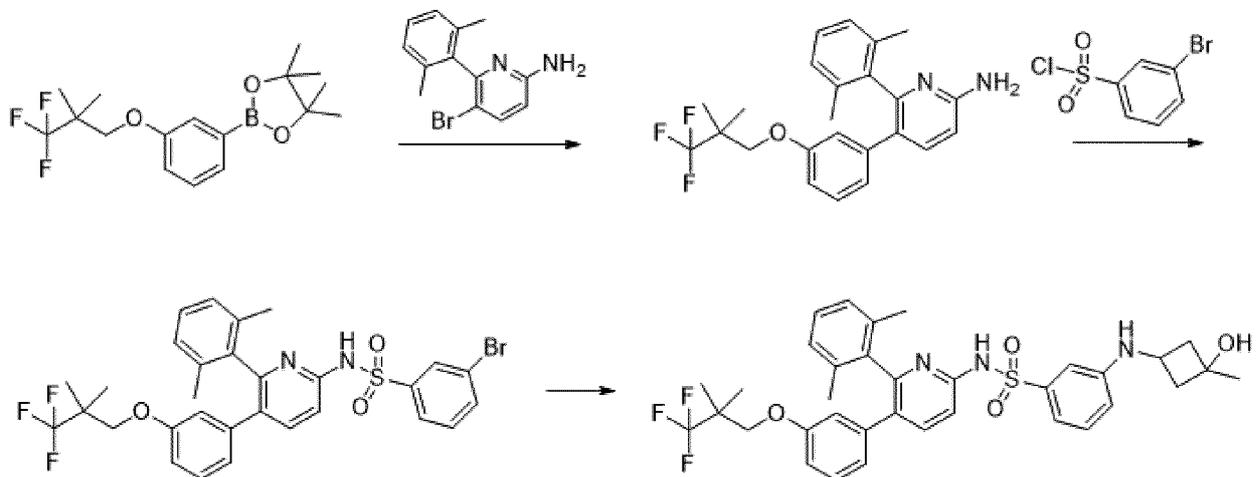
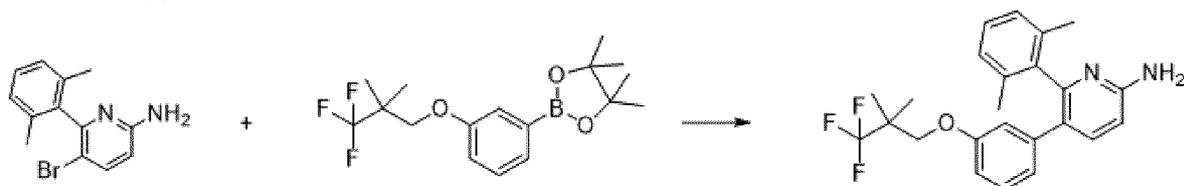


Схема синтеза:



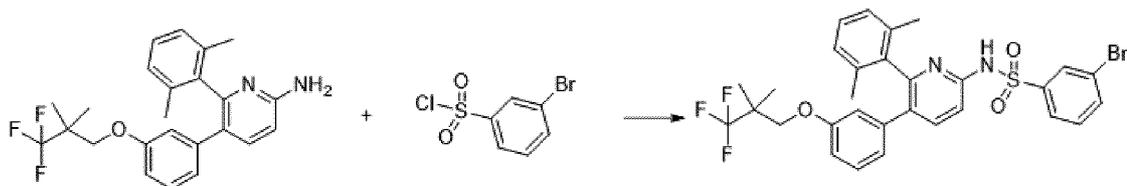
Стадия 1.



К раствору **5-бром-6-(2,6-диметилфенил)пиридин-2-амина** (870 мг, 3,14 ммоль) в толуоле/EtOH/H₂O (об./об./об.=4/2/1) (17,5 мл), добавляли **4,4,5,5-тетраметил-2-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил)-1,3,2-диоксаборолан** (1,4 г, 4,08 ммоль), Na₂CO₃ (998 мг, 9,42 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (363 мг, 0,314 ммоль). Полученную смесь подвергли реакции в атмосфере аргона при 90°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл×3). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью SGC (PE:EA=4:1) с получением **6-(2,6-диметилфенил)-5-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил)пиридин-2-амина** (326 мг, выход: 25,1%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС (кислотный): Время удерживания ЖХ 2,093, MS (ESI): m/z 415 [M+H]⁺.

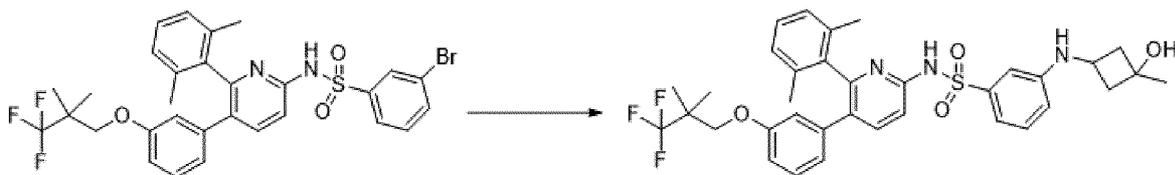
Стадия 2.



Реакционную смесь **6-(2,6-диметилфенил)-5-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил)пиридин-2-амина** (150 мг, 0,362 ммоль) и **3-бромбензолсульфонилхлорид** (277 мг, 1,09 ммоль) в пиридине (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Разбавляют EtOAc (50 мл), промывают соляным раствором (50 мл×3). Органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют, получая неочищенный продукт, который очищают совместным флэш-анализом (PE:EA=4:1) с получением **3-бром-N-(6-(2,6-диметилфенил)-5-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил)пиридин-2-ил)бензолсульфонамида** (180 мг, выход: 78,5%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (кислотный): Время удерживания ЖХ 2,406, MS (ESI): m/z 635 [M+H]⁺.

Стадия 3.



Смесь **3-бром-N-(6-(2,6-диметилфенил)-5-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил)пиридин-2-ил)бензолсульфонамида** (160 мг, 0,253 ммоль), **3-амино-1-метилциклобутан-1-ол гидрохлорида** (52 мг, 0,379 ммоль), K₂CO₃ (140 мг, 1,01

ммоль), L(-)-пролина (15 мг, кат.) и йодид меди(I) (15 мг, кат.) подвергали реакции в перчаточной камере при 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором (100 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические вещества концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого соединения **N-(6-(2,6-диметилфенил)-5-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил)пиридин-2-ил)-3-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)бензолсульфонамида** (61,1 мг, 37,0%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (кислотный): Время удерживания ЖХ 2,240 мин. MS (ESI) m/z 654 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,90 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 4H), 7,02-6,99 (m, 3H), 6,83-6,73 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,53-2,48 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,90-1,85 (m, 6H), 1,36-1,31 (m, 3H), 1,18 (s, 6H).

Пример 21.

1-[6-[[6-(2-этилфенил)-5-[3-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-2-пиридил]сульфамойл]-2-пиридил]-3-метил-пиперидин-3-карбоновая кислота

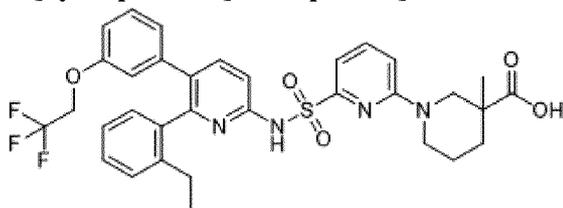
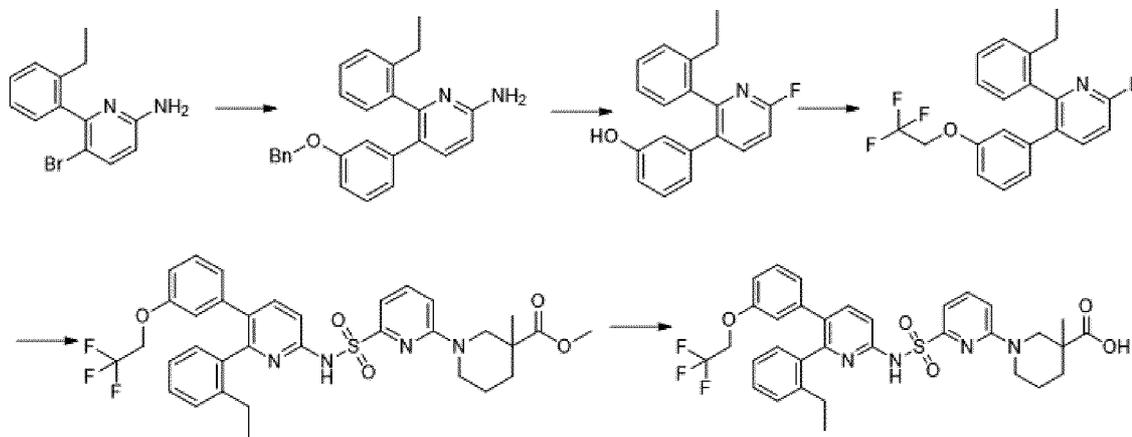
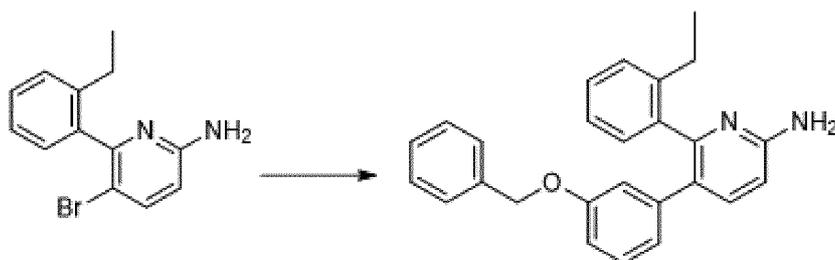


Схема синтеза



Стадия 1.

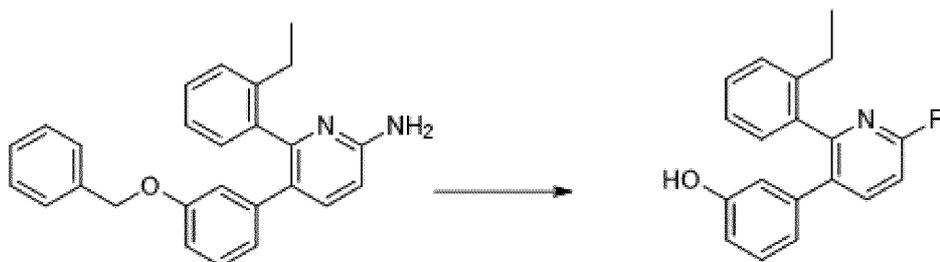


К смеси **5-бром-6-(2-этилфенил)пиридин-2-амина** (1,01 г, 3,6 ммоль), синтезированного аналогично Примеру 20, Cs_2CO_3 (3,5 г, 10,8 ммоль), PdCl_2 (264 мг, 0,3 ммоль) и (3-бензилоксифенил)бороновой кислоты (1,0 г, 3,6 ммоль) в 1,4-дио/ H_2O (12 мл)

перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Смесь очищали с помощью SGC (PE/EA=4/1) с получением продукта **5-(3-(бензилокси)фенил)-6-(2-этилфенил)пиридин-2-амин** (700 мг, 51%) в виде коричневого масла.

ЖХ-МС: Время удерживания ЖХ 2,04 мин. MS (ESI) m/z 381 [M+H]⁺.

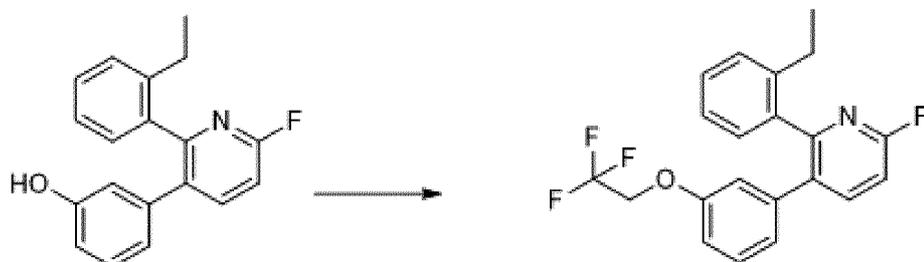
Стадия 2.



К смеси **5-(3-(бензилокси)фенил)-6-(2-этилфенил)пиридин-2-амин** (700 мг, 1,8 ммоль) в HF (3,0 мл) добавляли NaNO₂ (190 мг, 2,7 ммоль) и перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Затем смесь выливали в H₂O (8 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические смывы сушат над Na₂SO₄, концентрируют. Смесь очищали SGC (PE/EA=10/1) с получением продукта **3-(2-(2-этилфенил)-6-фторпиридин-3-ил)фенола** (340 мг, 63%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 2,09 мин. m/z 294 [M+H]⁺.

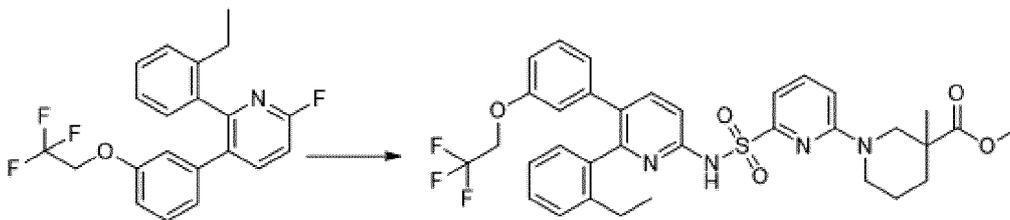
Стадия 3.



Смесь **3-(2-(2-этилфенил)-6-фторпиридин-3-ил)фенола** (340 мг, 1,16 ммоль) и 1,1,1-трифтор-2-иодэтана (268 мг, 1,27 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) добавляли K₂CO₃ (480 мг, 3,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Смесь очищали SGC (PE/EA=20/1) с получением продукта **2-(2-(2-этилфенил)-6-фтор-3-(3-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)пиридина** (180 мг, 41,4%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 2,36 мин. m/z 376 [M+H]⁺.

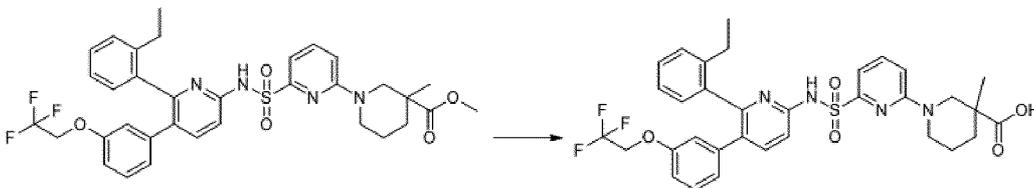
Стадия 4.



К раствору **2-(2-этилфенил)-6-фтор-3-(3-(2,2,2-трифторэтоксифенил)пиридина** (180 мг, 0,48 ммоль) в ДМСО (3,0 мл) добавляли **метил 3-метил-1-(6-сульфамойл-2-пиридил)пиперидин-3-карбоксилат** (0,225 г, 0,7 ммоль) и K_2CO_3 (0,662 г, 4,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 130 °С в течение ночи. После этого реакционную смесь промывали водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (15 мл×3), промывали рассолом (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=2/1) с получением продукта **метил 1-(6-(N-(6-(2-этилфенил)-5-(3-(2,2,2-трифторэтоксифенил)пиридин-2-ил)сульфамойл)пиридин-2-ил)-3-метилпиперидин-3-карбоксилата** (80 мг, 24,9%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: Время удерживания LC 2,33 мин. MS (ESI) m/z 669 $[M+H]^+$.

Стадия 5.



К раствору метилового эфира **1-[6-[[6-(2-этилфенил)-5-[3-(2,2,2-трифторэтоксифенил]-2-пиридил]сульфамойл]-2-пиридил]-3-метил-пиперидин-3-карбоксилата** (0,0800 г, 0,000120 моль) в смешанных растворителях MeOH/THF/H₂O (4/2/1 мл), добавляли LiOH·H₂O (0,0301 г, 0,000718 моль), затем смесь перемешивают при 25 °С в течение 16 часов. ТСХ (PE/EA=4/1) показала, что исходный материал израсходован, смесь упарили для удаления органических растворителей, остаток довели до pH=7 с помощью 1 н. HCl, экстрагировали EA (10 мл×3), объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха с получением неочищенного продукта, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением **1-[6-[[6-(2-этилфенил)-5-[3-(2,2,2-трифторэтоксифенил]-2-пиридил]сульфамойл]-2-пиридил]-3-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты** (8,0 мг, 0,01 ммоль, выход: 10,2%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 2,21 мин. MS (ESI) m/z 655 $[M+H]^+$

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,86 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (m, 4H), 6,79 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,99 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,92 (m, 3H), 3,04 (t, J=12,2 Гц, 1H), 2,73 (m, 1H), 1,78 (m, 4H), 1,33 (m, 5H), 1,17 (s, 3H).

Пример 22.

5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-2-((фенилсульфонил)-12-азанеил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин

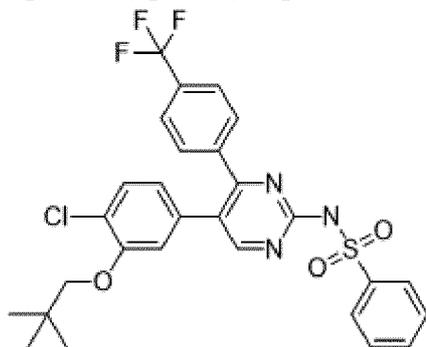
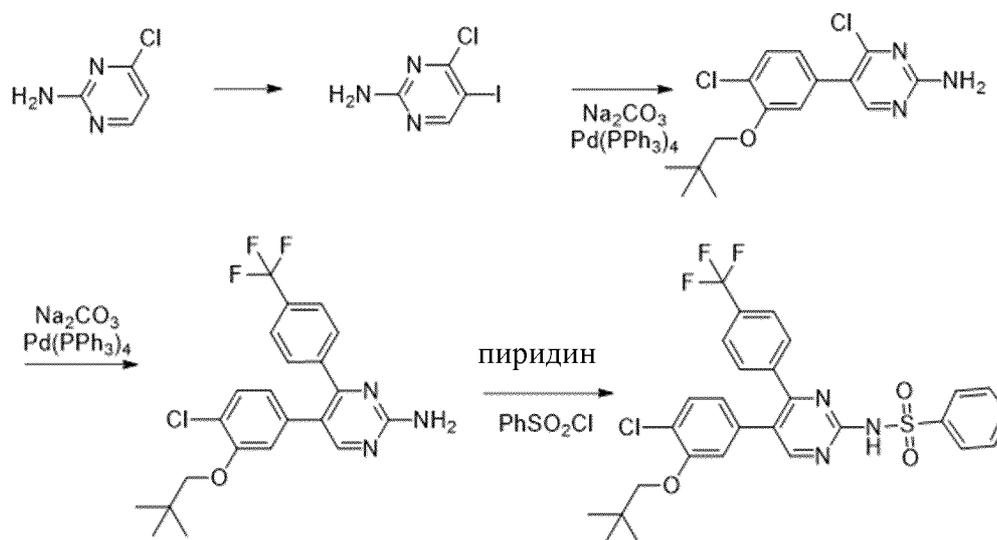
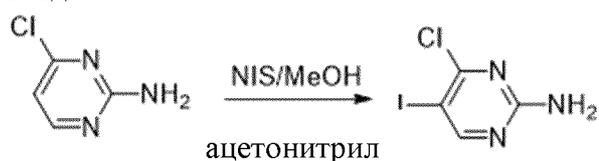


Схема синтеза:



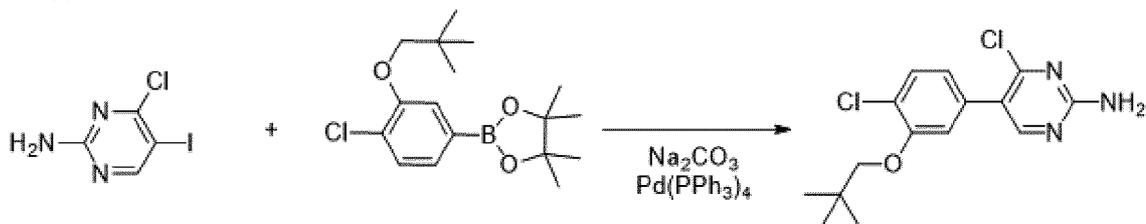
Стадия 1.



К смеси **4-хлорпиримидин-2-амина** (496 мг, 3,83 ммоль) в метаноле (7 мл) и ацетонитриле (5 мл) добавляли N-йодосукцинимид (876 мг, 3,89 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 часов. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, обрабатывали ЭА (100 мл), промывали водой (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=5:1) с получением **4-хлор-5-йодпиримидин-2-амина** (800 мг, 81,9%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: чистота 81,2%; MS (ESI) m/z 255 [M+H]⁺.

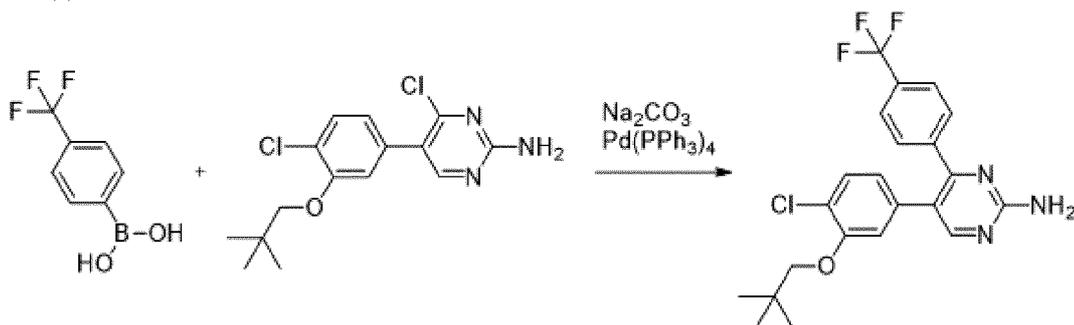
Стадия 2.



К раствору **4-хлор-5-йодпиримидин-2-амина** (110 мг, 0,431 ммоль), Na_2CO_3 (93 мг, 0,877 ммоль) и **2-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана** (160 мг, 0,493 ммоль) добавляли толуол (4 мл), EtOH (2 мл) и воду (1 мл). Смесь барботировали аргоном в течение 5 мин, затем загружали $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (82 мг, 0,071 ммоль). Смесь перемешивали при 73 °С в течение 5 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=3/1) с получением **4-хлор-5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)пиримидин-2-амина** (84 мг, 60%) в виде желтого твердого вещества.

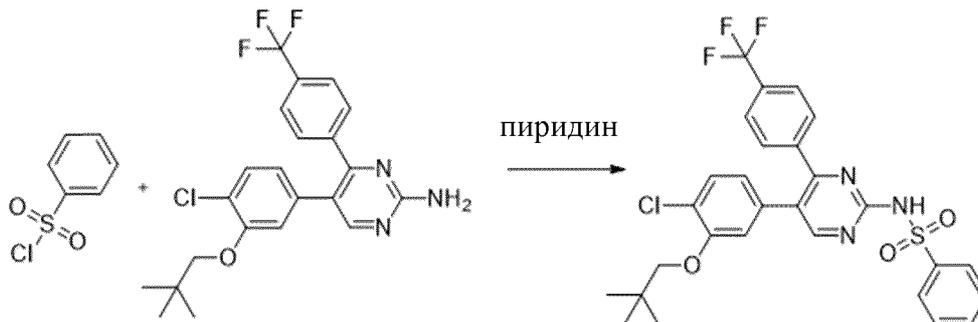
ЖХ-МС: чистота 100%; MS (ESI) m/z 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3.



4-хлор-5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)пиримидин-2-амин (60 мг, 0,185 ммоль), Na_2CO_3 (43 мг, 0,406 ммоль) и **4-(трифторметил)фенилбороновую кислоту** (65 мг, 0,342 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл). Смесь барботировали аргоном в течение 5 мин, затем загружали $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (40 мг, 0,035 ммоль). Смесь перемешивали при 73 °С в течение 20 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь распределяли между (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=5/1) с получением **5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-амина** (70 мг, 87,5%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС: чистота 85,2%; MS (ESI) m/z 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4.



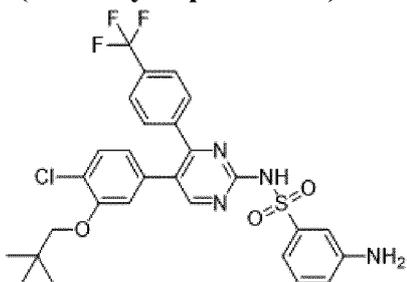
5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-амин (36 мг, 0,083 ммоль) и **бензолсульфонилхлорид** (30 мг, 0,169 ммоль) суспендировали в пиридине (3 мл). Смесь барботировали азотом и перемешивали при 75 °С в течение 20 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь распределяли между (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=5/1) с получением **N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)бензолсульфонамида** (10 мг, 47,6%) в виде твердого вещества желтого цвета.

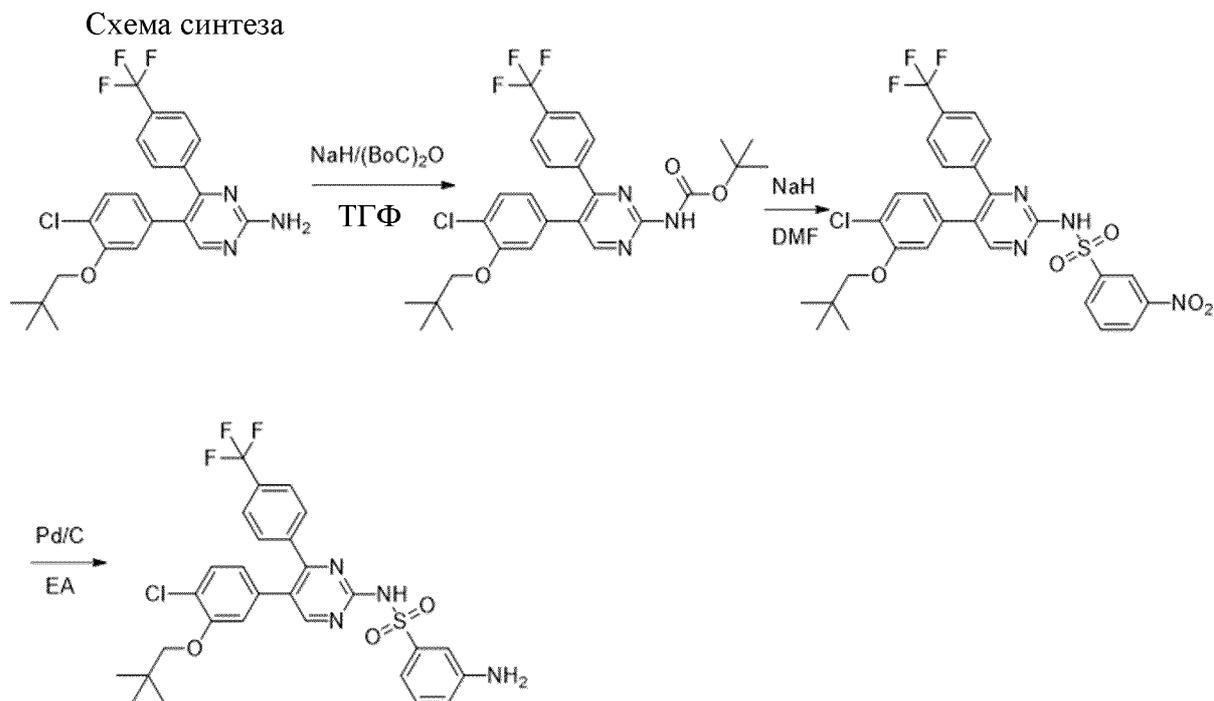
ЖХ-МС: чистота 100%; время удерживания 1,78 мин.; MS (ESI) m/z 576 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,13 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,01 (d, J=5,2 Гц, 2H), 7,77-7,60 (m, 5H), 7,46-7,35 (m, 3H), 6,86-6,74 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 0,89 (s, 9H) ppm.

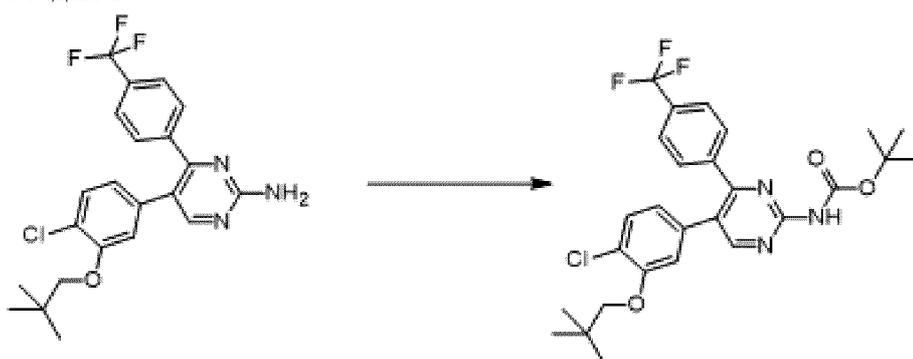
Пример 23.

N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-3-(метилсульфонамидо)бензолсульфонамид





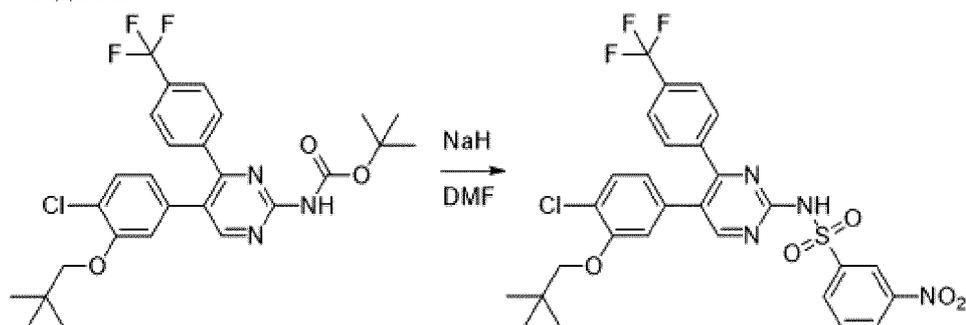
Стадия 1.



Гидрид натрия (23 мг, 0,58 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) добавляли к перемешиваемому раствору **5-(4-хлор-3-(неопентилоксифенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-амин** (95 мг, 0,22 ммоль) в сухом ТГФ (7 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (70 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°С и гасили рассолом (5 мл). Фильтрат разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали соляным раствором (50 мл×2) и сушили над сульфатом натрия. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ), получая **трет-бутил-(5-(4-хлор-3-(неопентилоксифенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)карбамат** (80 мг, 68,3%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,65 (s, 1H), 7,59-7,56 (m, 5H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,69 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,01 (s, 9H).

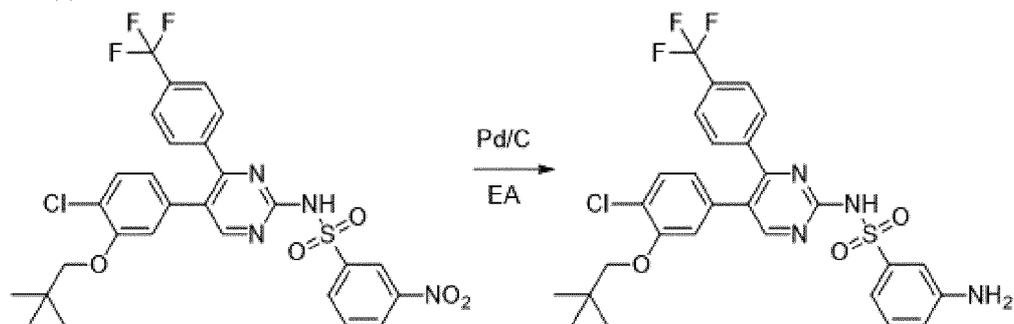
Стадия 2.



Гидрид натрия (15 мг, 0,375 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) добавляли к перемешиваемому раствору **трет-бутил-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)карбамат** (60 мг, 0,11 ммоль) в сухом ДМФ (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота с последующим добавлением **3-нитробензолсульфонамида** (50 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°С и гасили рассолом (8 мл). Фильтрат разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали соляным раствором (50 мл×2) и сушили над сульфатом натрия. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ/ЕА=2/1) с получением **N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамида** (27 мг, 39,1%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: чистота 83,2%; MS (ESI) m/z 621 $[M+H]^+$.

Стадия 3.



Смесь

N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-3-нитробензолсульфонамида (27 мг 0,044 ммоль) и 32 мг 10% Pd-C в 4 мл ЭА, содержащего 1% воды, энергично перемешивали при 1 атм H_2 при комнатной температуре в течение 3 часов и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, а затем очищали с помощью предварительной ВЭЖХ с получением **3-амино-N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)бензолсульфонамида** (10 мг, 18,7%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: Время удерживания ЖХ 1,74 мин. MS (ESI) m/z 591 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,58 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,50-7,45 (m, 4H), 7,33 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,01 (s, 9H).

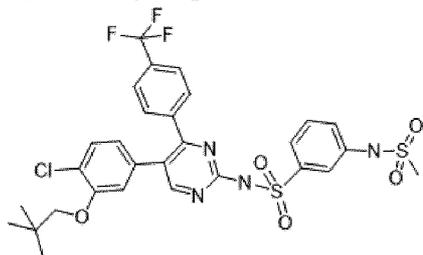
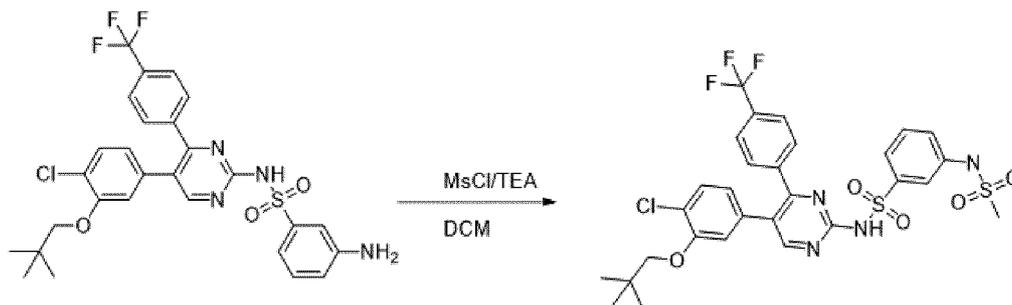
Пример 24.**N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-3-(метилсульфонамидо)бензолсульфонамид**

Схема синтеза:

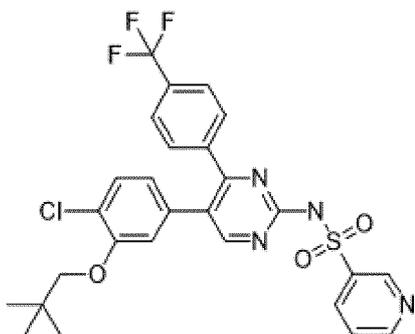


К раствору **3-амино-N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)бензолсульфонамида** (10 мг, 0,017 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TEA (48 мг, 0,475 ммоль) и MsCl (32 мг, 0,28 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 20 °С в течение 20 часов и добавляли воду (5 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла, затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением **N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-3-(метилсульфонамидо)бензолсульфонамида** (6,0 мг; 53%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: Время удерживания ЖХ 1,67 мин. MS (ESI) m/z 669 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,58 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,43 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,52-7,46 (m, 4H), 7,35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,79 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

Пример 25.**N-(5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)пиридине-3-сульфонамид**



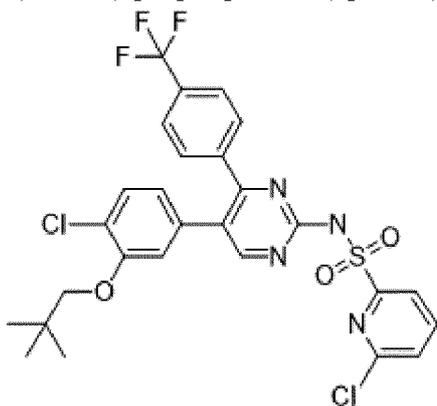
Пример 25 был синтезирован практически по тому же протоколу, что и **Пример 23**.

ЖХ-МС: Время удерживания ЖХ 1,67 мин. MS (ESI) m/z 577 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,37 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,33 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,34 (s, 2H), 0,90 (s, 9H).

Пример 26.

5-(4-хлор-3-(неопентилокси)фенил)-2-(((6-хлорпиридин-2-ил)сульфонил)-1,2-азанеил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин



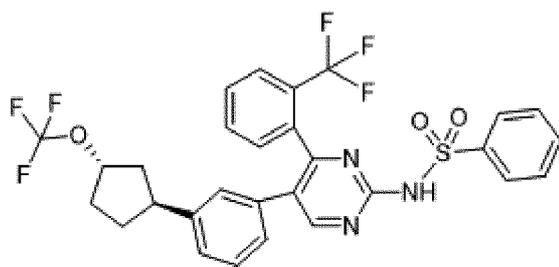
Пример 26 был синтезирован практически по тому же протоколу, что и **Пример 23**.

ЖХ-МС: чистота 100%; время удерживания 2,23 мин; MS (ESI) m/z 612 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 8,22 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,82 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,50 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,32 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,35 (s, 2H), 1,01 (s, 9H) ppm.

Пример 27а

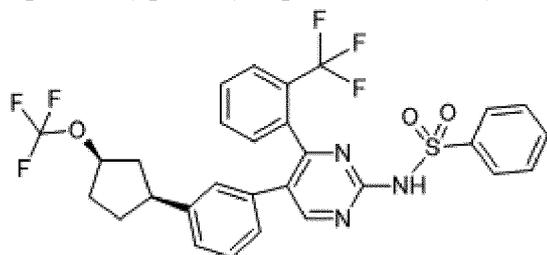
N-(5-(3-((1S,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)бензолсульфонамид (P1)



P1

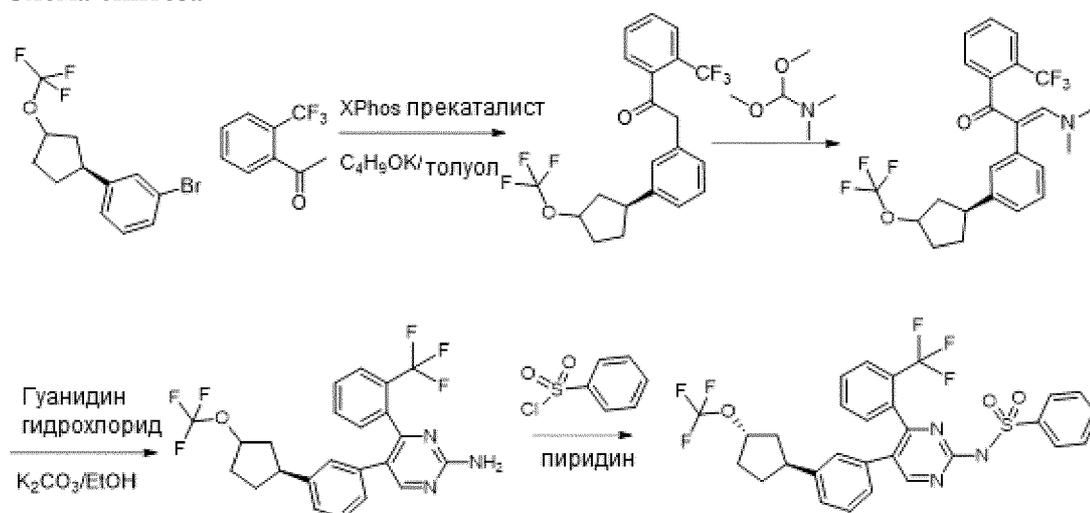
Пример 27b

N-(5-(3-((1S,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)бензолсульфонамид

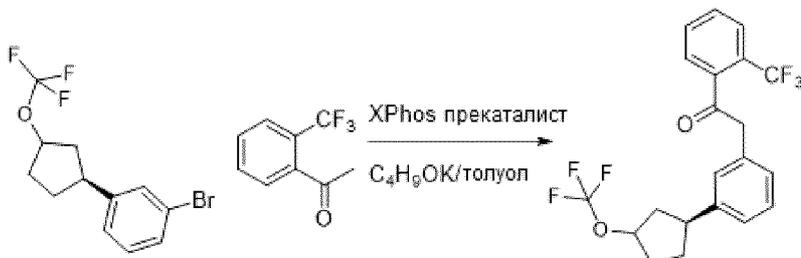


P2

Схема синтеза



Стадия 1.

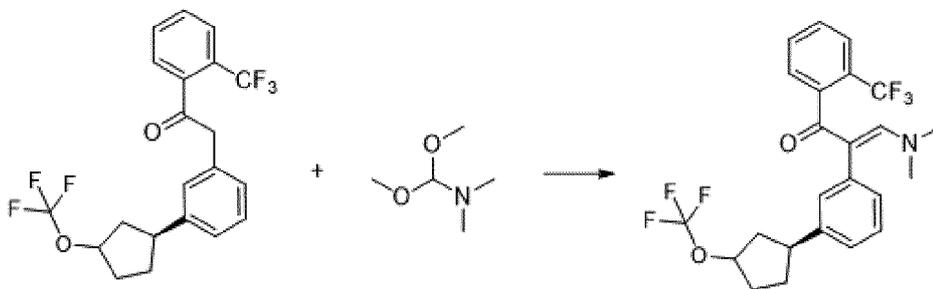


Прекализатор XPhos (16 мг, 0,01 ммоль) и C_4H_9OK (441 мг, 3,94 ммоль) добавляли в пробирку, снабженную мешалкой. Пробирку закрывали навинчивающейся крышкой с тефлоновой прокладкой и откачивали/наполняли аргоном **1-(2-**

(трифторметил)фенил)этан-1-она (366 мг, 1,95 ммоль) и **1-бром-3-((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)бензол** (610 мг, 1,97 ммоль) и толуол (16 мл) последовательно добавляли в реакционный сосуд с помощью шприца. Реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (40 мл) и полученную смесь энергично встряхивали. Затем эту смесь выливали в делительную воронку и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенный органический раствор промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле на приборе Biotage (PE/EA=3/1) с получением **2-(3-((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-1-(2-(трифторметил)фенил)этан-1-она** (700 мг, 86,4%) в виде светло-желтого масла.

ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 2,29 мин. MS (ESI) m/z 439 [M+Na]⁺

Стадия 2.



К раствору **2-(3-((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-1-(2-(трифторметил)фенил)этан-1-она** (110 мг, 0,264 ммоль) в диметилацетале диметилформамида (0,5 мл) перемешивали при 80 °С в течение ночи. После этого реакционную смесь концентрировали и получали **(E)-3-(диметиламино)-2-(3-((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-1-(2-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он** (124 мг, 100%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: Время удерживания ЖХ 2,23 мин. MS (ESI) m/z 472 [M+H]⁺

Стадия 3.

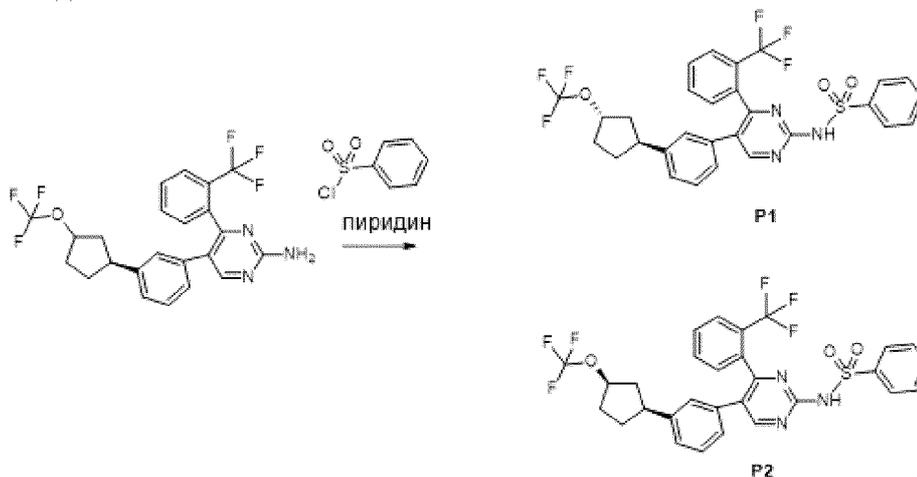


К раствору **(E)-3-(диметиламино)-2-(3-((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-1-(2-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она** (124 мг, 0,263 ммоль) в EtOH (2,0 мл) добавляли гидрохлорид гуанидина (28 мг, 0,293 ммоль) и K₂CO₃ (113 мг, 0,818 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником при 80 °С в течение ночи. После этого реакционную смесь промывали водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл×3), промывали рассолом (50 мл),

сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=1/1) с получением **5-(3-((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-амин** (105 мг; 85,4%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: Время удерживания ЖХ 2,16 мин. MS (ESI) m/z 468 $[M+H]^+$

Стадия 4.



К раствору **5-(3-((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-амин** (105 мг, 0,225 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли **бензолсульфонилхлорид** (636 мг, 3,6 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением **N-(5-(3-((1S,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)бензолсульфонамида P1** (23,8 мг, 17,5%) и **N-(5-(3-((1R,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)бензолсульфонамида P2** (34,8 мг, 25,6%) в виде белого твердого вещества.

P1: ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 2,27 мин. MS (ESI) m/z 608 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,63 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,70 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,61 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,54-7,44 (m, 4H), 7,20 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,95 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,78-4,74 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,18-1,88 (m, 4H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,35-1,27 (m, 1H) ppm.

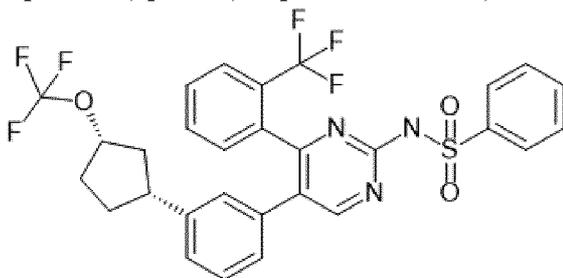
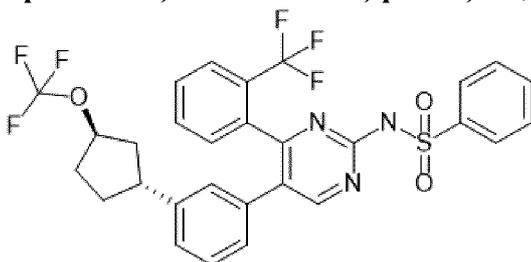
P2: Чистота: > 95% ЖХ-МС (214 нм & 254 нм); время удерживания 2,28 мин; MS (ESI) m/z 608 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,62 (s, 1H), 8,14 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,69 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,61 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,51-7,45 (m, 4H), 7,20 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 6,96 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,77-4,72 (m, 1H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,03-1,86 (m, 3H), 1,57-1,47 (m, 2H) ppm.

Стереохимия **P1** и **P2** была назначена произвольно.

Пример 28а.

N-(5-(3-((1R,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-

(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)бензолсульфонамид (P1)**Пример 28b.****2-((фенилсульфонил)-12-азанеил)-5-(3-((1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)пиримидин**

Примеры 28a и 28b (P1 и P2) были синтезированы практически по тому же протоколу, что и **Примеры 27, P1 и P2**, исходя из **1-бром-3-((1R)-3-(трифторметокси)циклопентил)бензола**.

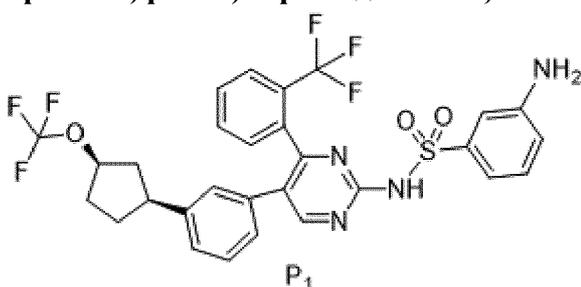
P1: ЖХ-МС (кислотная среда): время удерживания ЖХ 2,311, MS (ESI): m/z 608 $[M+H]^+$.

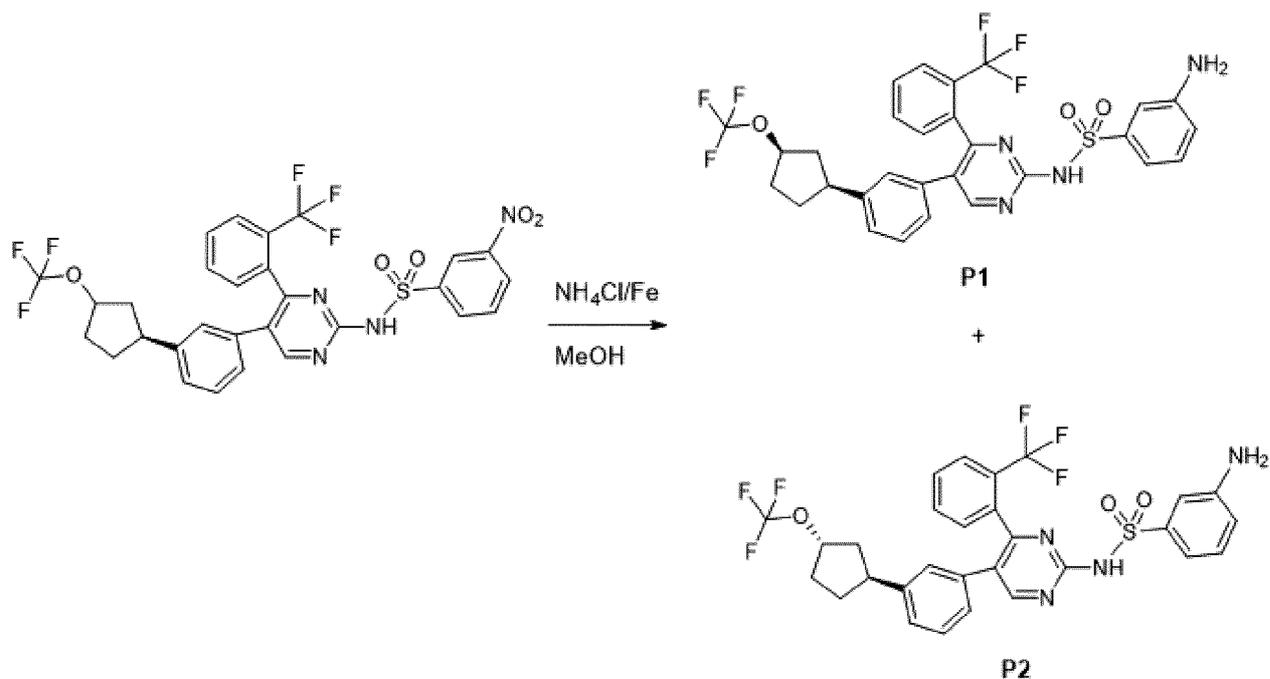
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,57 (s, 1H), 8,05 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,72-7,45 (m, 6H), 7,22-7,12 (m, 3H), 7,01 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 3H), 1,55-1,47 (m, 2H).

P2: ЖХ-МС (кислотный): Время удерживания ЖХ 2,330, MS (ESI): m/z 608 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,57 (s, 1H), 8,05 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,72-7,45 (m, 6H), 7,22-7,12 (m, 3H), 7,01 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 3,32-3,11 (m, 1H), 2,21-1,85 (m, 4H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,41-1,32 (m, 2H).

Стереохимия **P1** и **P2** была назначена произвольно.

Пример 29a.**3-амино-N-(5-(3-((1S,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)бензолсульфонамид**



К раствору **3-нитро-N-(5-(3-((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)бензолсульфонамида** (165 мг, 0,253 ммоль) в MeOH (8 мл) и H₂O (0,8 мл), добавляли NH₄Cl (300 мг, 5,61 ммоль) и Fe (290 мг, 5,20 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл×2). Экстракты промывали водой (50 мл×2), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением **3-амино-N-(5-(3-((1S,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)бензолсульфонамида P1** (27,2 мг, 17,3%) и **P2** (33,2 мг, 21,1%) в виде белого твердого вещества.

P1: ЖХ-МС: время удерживания ЖХ 1,71 мин. MS (ESI) m/z 623 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,57-7,23 (m, 2H), 7,36 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 7,11 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,90-6,87 (m, 2H), 4,85-4,79 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,42-2,34 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 3H), 1,55-1,45 (m, 2H) ppm.

P2: ЖХ-МС: Время удерживания ЖХ 1,71 мин; MS (ESI) m/z 623 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (s, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,35 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,22-7,16 (m, 3H), 7,10 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,88 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4,89-4,81 (m, 1H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,21-1,85 (m, 4H), 1,55-1,32 (m, 2H) ppm.

Стереохимия **P1** и **P2** была назначена произвольно.

Пример 30а

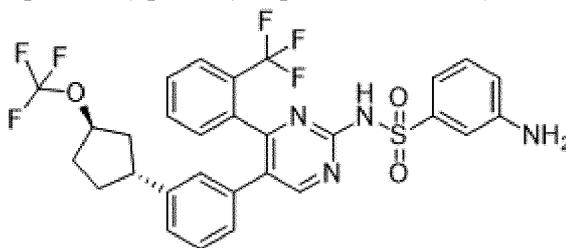
3-амино-N-(5-(3-((1R,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)бензолсульфонамид



P1

Пример 30b

3-амино-N-(5-(3-((1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)бензолсульфонамид



P2

Примеры 30a и 30b (P1 и P2) были синтезированы по существу таким же образом, как в **Примере 28**, P1 и P2, начиная с **1-бromo-3-((1R)-3-(трифторметокси)циклопентил)бензола** и **2-(3-((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-1-(2-(трифторметил)фенил)этан-1-она**.

P1: ЖХ-МС: Время удерживания LC 2,163 мин. MS (ESI) m/z 623 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,29-7,01(m, 5H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,90-6,88 (m, 2H), 4,92-4,81 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,39-2,36 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 3H), 1,53-1,47 (m, 2H).

P2: ЖХ-МС: Время удерживания LC 2,184 мин. MS (ESI) m/z 623 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (s, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,29-7,10(m, 5H), 7,03-7,89 (m, 1H), 6,88-6,86 (m, 2H), 4,96-4,84 (m, 1H), 3,33-3,13 (m, 1H), 2,12-1,83 (m, 4H), 1,69-1,95 (m, 1H), 1,39-1,31 (m, 2H).

Стереохимия **P1** и **P2** была назначена произвольно.

Биологические Анализы**Пример 31: ТЕСС24 AUC кратно DMSO @ 3 мкМ**

Эффекты тестируемого агента на CFTR-опосредованный трансэпителиальный транспорт хлоридов измеряли с помощью анализа записи ТЕСС24. Тест-агенты солюбилизовали в DMSO. Солюбилизованные тест-агенты смешивали с инкубационной средой, содержащей DMEM/F12, Ultrosер G (2%; Crescent Chemical, № по каталогу 67042), Hyclone Fetal Clone II (2%; GE Healthcare, № по каталогу SH30066.02), экстракт бычьего мозга (0,25%; Lonza, № по каталогу CC-4098), инсулин (2,5 мкг/мл), IL-13 (10 нг/мл), гидрокортизон (20 нМ), трансферрин (2,5 мкг/мл), трийодтиронин (500 нМ), этаноламин (250 нМ), адреналин (1,5 мкМ), фосфоэтанолламин (250 нМ) и ретиноевая

кислота (10 нМ). Первичные клетки бронхиального эпителия человека от гомозиготного донора CF ΔF508 (клетки CF-НВЕ; из Центра закупок тканей муковисцидоза Университета Северной Каролины), выращенные на 24-луночных вставках для клеточных культур Transwell HTS (Costar, № по каталогу 3378), подвергали воздействию тест-агенты или контроли, растворенные в инкубационной среде. Клетки CF-НВЕ культивировали при 36,5°C в течение 48 часов, после чего регистрировали ТЕСС24 в присутствии или в отсутствие тестируемого агента, положительного контроля или носителя (DMSO).

После инкубации вставки трансвелловых культур клеток, содержащие тестируемый агент или обработанные контролем клетки CF-НВЕ, загружали в аппарат ТЕСС24 (ТЕСС v7 или МТЕСС v2; EP Design) для регистрации трансэпителиального напряжения (VT) и резистентности (TEER) с использованием 4 электродов AgCl на лунку, настроенных в режиме фиксации тока. Апикальный и базолатеральный растворы для ванны содержали (в мМ) 140 NaCl, 5 KCl, 2 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 Hерес и 10 глюкозы (рН доведен до 7,4 с помощью NaOH). Для ингибирования базального поглощения Na⁺ в ванну добавляли ингибитор ENaC бензамил (10 мкМ). Затем в ванну добавляли активатор аденилатциклазы форсколин (10 мкМ) для активации CFTR. Стимулированный форсколином транспорт Cl⁻ останавливали добавлением буметанида (20 мкМ), ингибитора базолатерального котранспортера хлоридов NKCC1, в ванну, чтобы подтвердить, что обнаруженный сигнал зависит от хлорида. Записи VT и TEER были получены в цифровом виде с обычными интервалами с использованием программного обеспечения ТЕСС или МТЕСС (EP Design). VT и TEER были преобразованы в эквивалентный трансэпителиальный Cl⁻-поток (IEQ), а площадь под кривой (AUC) временной динамики IEQ между добавлением форсколина и буметанида была создана с использованием Excel (Microsoft). Эффективность выражается как отношение AUC тестируемого агента к AUC носителя. EC50 на основе AUC генерируются с использованием журнала нелинейной регрессии (агонист) и функции отклика в программном обеспечении Prism (GraphPad) с фиксированным угловым коэффициентом Хилла=1.

Если тестируемый агент увеличивал AUC стимулированного форсколином IEQ по сравнению с носителем в клетках CF-НВЕ, и это увеличение ингибировалось буметанидом, тогда тестируемый агент считался корректором CFTR.

Данные для примеров 1-30 представлены в Таблице 1 ниже.

Таблица 1

ПРИМЕР NO.	ТЕСС24 AUC vs. DMSO (@3 мкМ)
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A

6a	B
6b	A
7a	C
7b	B
8a	C
8b	B
9a	C
9b	C
10a	C
10b	C
11	C
12	B
13	C
14	C
15	A
16	A
17	C
18	C
19	A
20	A
21	A
22	C
23	B
24	C
25	C
26	C
27a	B
27b	A
28a	A
28b	A
29a	B
29b	B
30a	B
30b	A

«А» относится к $AUC > 5$; «В» относится к AUC от 2 до 5; «С» относится к $AUC < 2$.

Включение в описание изобретения сведений путем ссылки

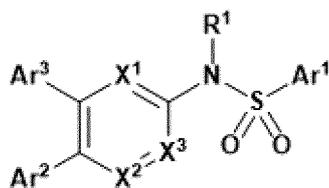
Все публикации и патенты, упомянутые в данном документе, настоящим полностью включены посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патент были специально и отдельно указаны для включения посредством ссылки. В случае конфликта настоящая заявка, включая любые приведенные здесь определения, будет иметь преимущественную силу.

Эквиваленты

Несмотря на то, что обсуждались конкретные варианты осуществления предмета изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничительным. Многие варианты осуществления изобретения станут очевидными для квалифицированных специалистов в данной области техники после ознакомления с этим описанием и приведенной ниже формулой изобретения. Полный объем изобретения должен определяться ссылками на пункты формулы изобретения вместе с их полным объемом эквивалентов и описанием вместе с такими вариантами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X¹ представляет собой СН или N;

X² представляет собой СН или N;

X³ представляет собой СН или N; где по меньшей мере один из X¹, X² или X³ представляет собой N;

R¹ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

Ar¹ представляет собой арил или 5-6-членный гетероарил, замещенный 0-3 экземплярами R²;

каждый R² независимо представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, -NR^aR^b или 3-8-членный гетероцикл, замещенный 0-3 экземплярами R⁵;

Ar² представляет собой арил или 5-6-членный гетероарил, замещенный 0-3 экземплярами R³;

каждый R³ независимо представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси, C₃₋₈ циклоалкил, замещенный 0-3 экземплярами R⁵, или 3-8-членный гетероцикл, замещенный 0-3 экземплярами R⁵;

Ar³ представляет собой арил или 5-6-членный гетероарил, замещенный 0-3 экземплярами R⁴;

каждый R⁴ независимо представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси или C₁₋₆ галогеналкокси;

R^a представляет собой H или C₁₋₄ алкил;

R^b представляет собой H, C₁₋₄ алкил, -SO₂-C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил или 3-8-членный гетероцикл, замещенный 0-3 экземплярами R⁵; и

каждый R⁵ независимо представляет собой гидроксил, CO₂H, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил или C₁₋₄ галогеналкокси.

2. Соединение по п. 1, где X¹ представляет собой N и X² и X³ представляют собой СН.

3. Соединение по п. 1, где X¹ и X² представляют собой N и X³ представляет собой СН.

4. Соединение по п. 1, где X¹ и X³ представляют собой N и X² представляет собой СН.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R¹ представляет собой водород.

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Ar1 представляет собой арил (например, фенил), замещенный 0-3 экземплярами R2.

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Ar1 представляет собой незамещенный фенил.

8. Соединение по любому из пп. 1-6, где Ar1 представляет собой фенил, замещенный 1 экземпляром R2.

9. Соединение по п. 8, где R2 представляет собой -NRaRb.

10. Соединение по п. 9, где Ra представляет собой водород и Rb представляет собой водород.

11. Соединение по п. 9, где Ra представляет собой водород и Rb представляет собой -SO₂-C₁₋₆ алкил (например, -SO₂-Me).

12. Соединение по п. 9, где Ra представляет собой водород и Rb представляет собой C₃₋₈ циклоалкил, замещенный 0-3 экземплярами R5.

13. Соединение по п. 12, где Ra представляет собой водород и Rb представляет собой циклобутил, замещенный 2 экземплярами R5.

14. Соединение по п. 13, где один экземпляр R5 представляет собой гидроксильную группу и другой экземпляр R5 представляет собой C₁₋₄ алкил (например, метил).

15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Ar1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, замещенный 0-3 экземплярами R2.

16. Соединение по п. 15, где Ar1 представляет собой пиразолил (например 4-пиразолил).

17. Соединение по п. 16, где Ar1 представляет собой 4-пиразолил, замещенный 2 экземплярами R2.

18. Соединение по п. 17, где оба R2 представляют собой C₁₋₆ алкил (например, метил).

19. Соединение по любому из пунктов 1-14, где Ar1 представляет собой 6-членный гетероарил, замещенный 0-3 экземплярами R2.

20. Соединение по п. 19, где Ar1 представляет собой пиридилил (например 2-пиридилил или 3-пиридилил).

21. Соединение по п. 20, где Ar1 представляет собой 2-пиридилил, замещенный 0 или 1 заместителями R2.

22. Соединение по п. 21, где R2 представляет собой галоген (например, хлор) или -NRaRb (например, -NH₂).

23. Соединение по п. 21, где R2 представляет собой 3-8-членный гетероцикл, замещенный 0-3 экземплярами R5.

24. Соединение по п. 23, где R2 представляет собой пиперидинил (например, 1-пиперидинил).

25. Соединение по п. 24, где R2 представляет собой 1-пиперидинил, замещенный 2 экземплярами R5.

26. Соединение по п. 25, где один экземпляр R5 представляет собой гидроксильную группу и

другой экземпляр R5 представляет собой C1-4 алкил (например, метил).

27. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Ar2 представляет собой арил (например, фенил), замещенный 0-3 экземплярами R3.

28. Соединение по п. 27, где Ar2 представляет собой фенил, замещенный 0 или 1 экземпляром R3.

29. Соединение по п. 28, где R3 представляет собой C1-6 алкокси или C1-6 галогеналкокси.

30. Соединение по п. 28, где R3 выбран из 2,2-диметилпропокси или 3,3-диметилбутокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2,2-дифтор-3,3-диметилбутокси и 2,2-диметил-3,3,3-трифторпропокси.

31. Соединение по п. 28, где R3 представляет собой C3-8 циклоалкил, замещенный 0-3 экземплярами R5.

32. Соединение по п. 31, где R3 представляет собой циклопентил, замещенный 1 экземпляром R5 и R5 представляет собой C1-4 галогеналкокси (например, трифторметокси).

33. Соединение по п. 27, где Ar2 представляет собой фенил, замещенный 2 экземплярами R3.

34. Соединение по п. 33, где один экземпляр R3 представляет собой галоген (например, фтор или хлор) и другой экземпляр R3 представляет собой C1-6 алкокси (например, 2,2-диметилпропокси).

35. Соединение по п. 33, где один экземпляр R3 представляет собой галоген (например, фтор или хлор) и другой экземпляр R3 представляет собой C1-6 галогеналкокси (например, 2,2-диметил-3,3,3-трифторпропокси).

36. Соединение по любому из пп. 1-26, где Ar2 представляет собой 5-6-членный гетероарил (например, 1-пиразолил), замещенный 0-3 экземплярами R3.

37. Соединение по п. 36, где Ar2 представляет собой 1-пиразолил, замещенный 1 экземпляром R3.

38. Соединение по п. 37, где R3 представляет собой C1-6 галогеналкокси (например, 2,2-дифтор-2,2-диметилбутокси).

39. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Ar3 представляет собой арил (например, фенил), замещенный 0-3 экземплярами R4.

40. Соединение по п. 39, где Ar3 представляет собой фенил, замещенный 0 или 1 экземплярами R4.

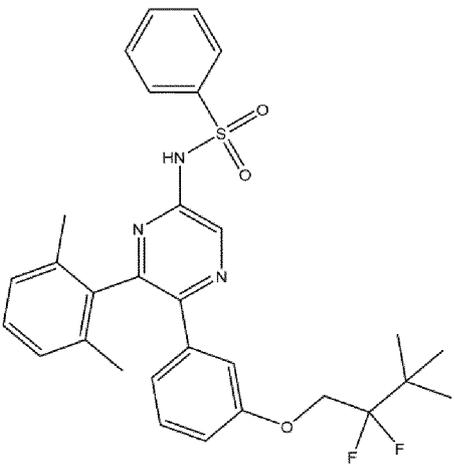
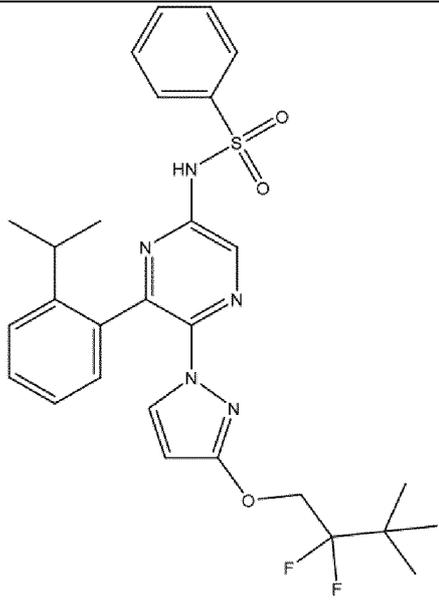
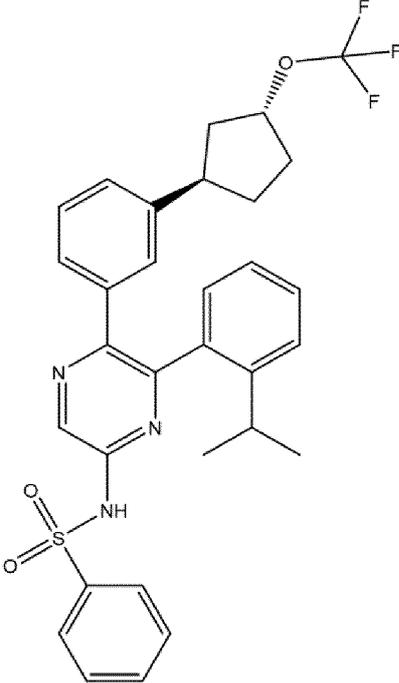
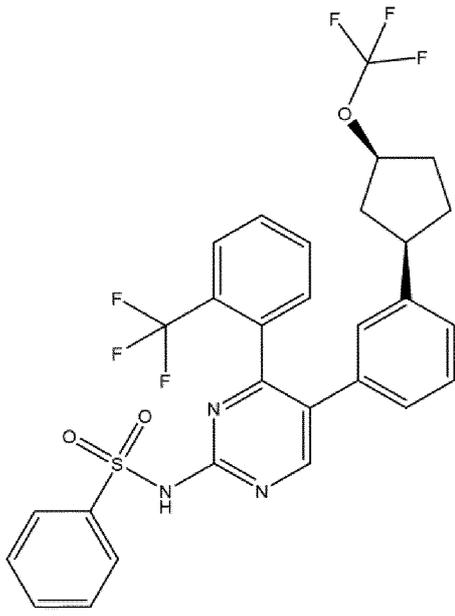
41. Соединение по п. 40, где R4 представляет собой C1-6 алкил (например, изопропил или этил) или C1-6 галогеналкил (например, трифторметил).

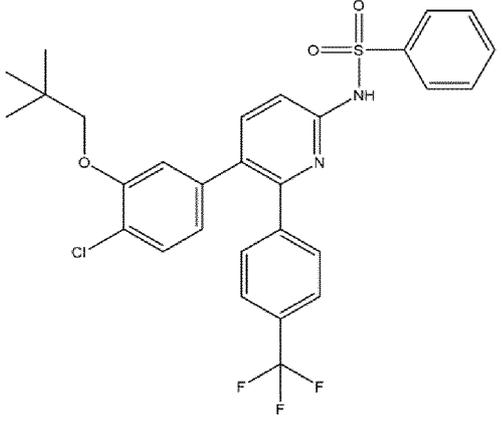
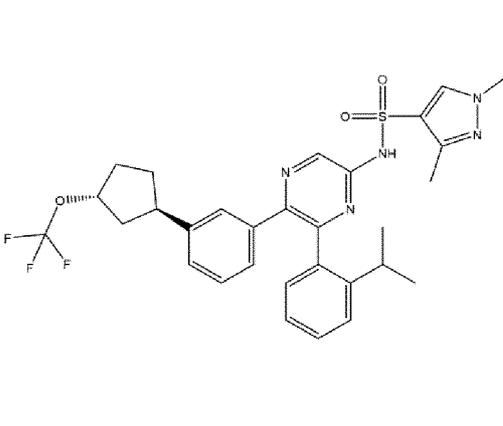
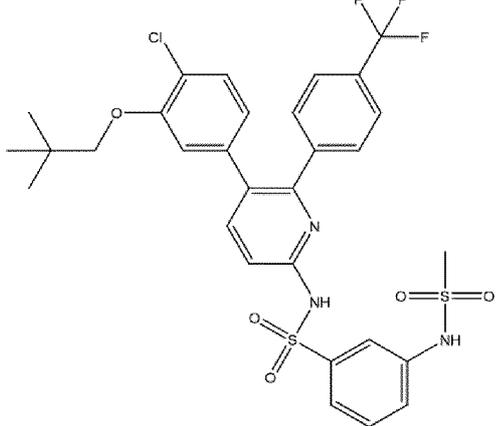
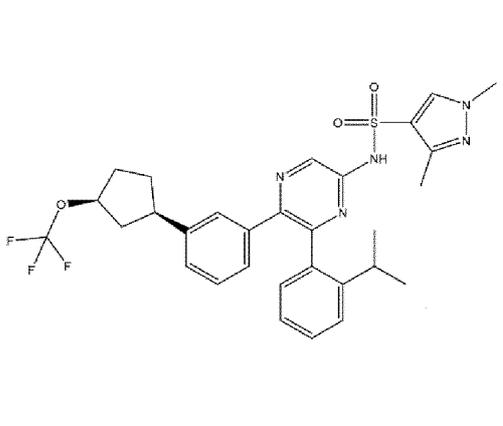
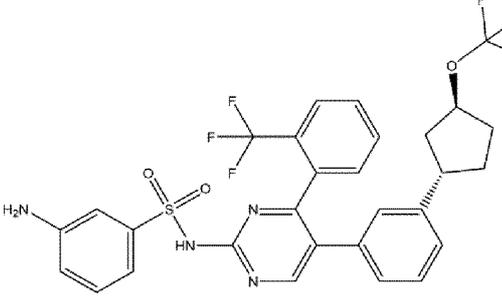
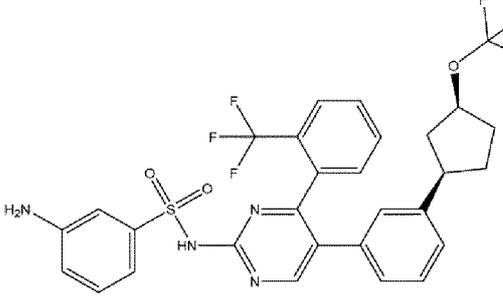
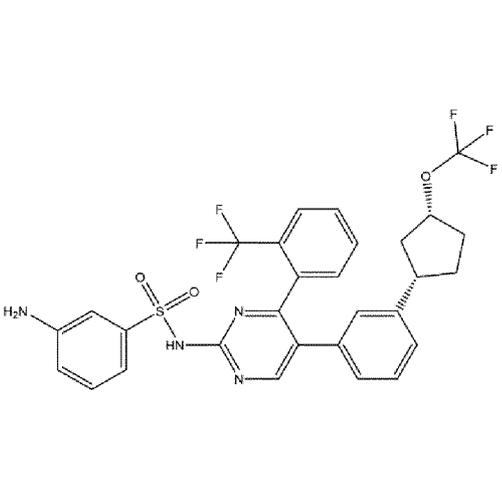
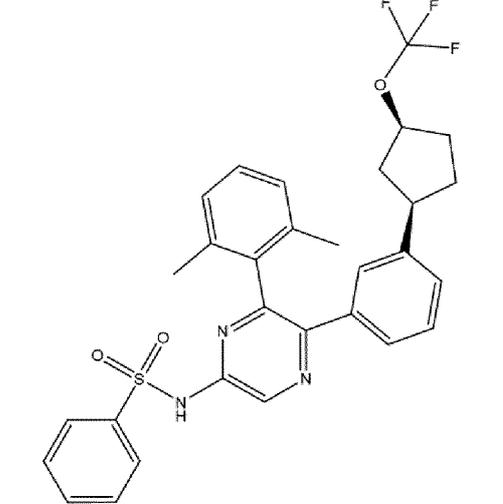
42. Соединение по п. 39, где Ar3 представляет собой фенил, замещенный 2 экземплярами R4.

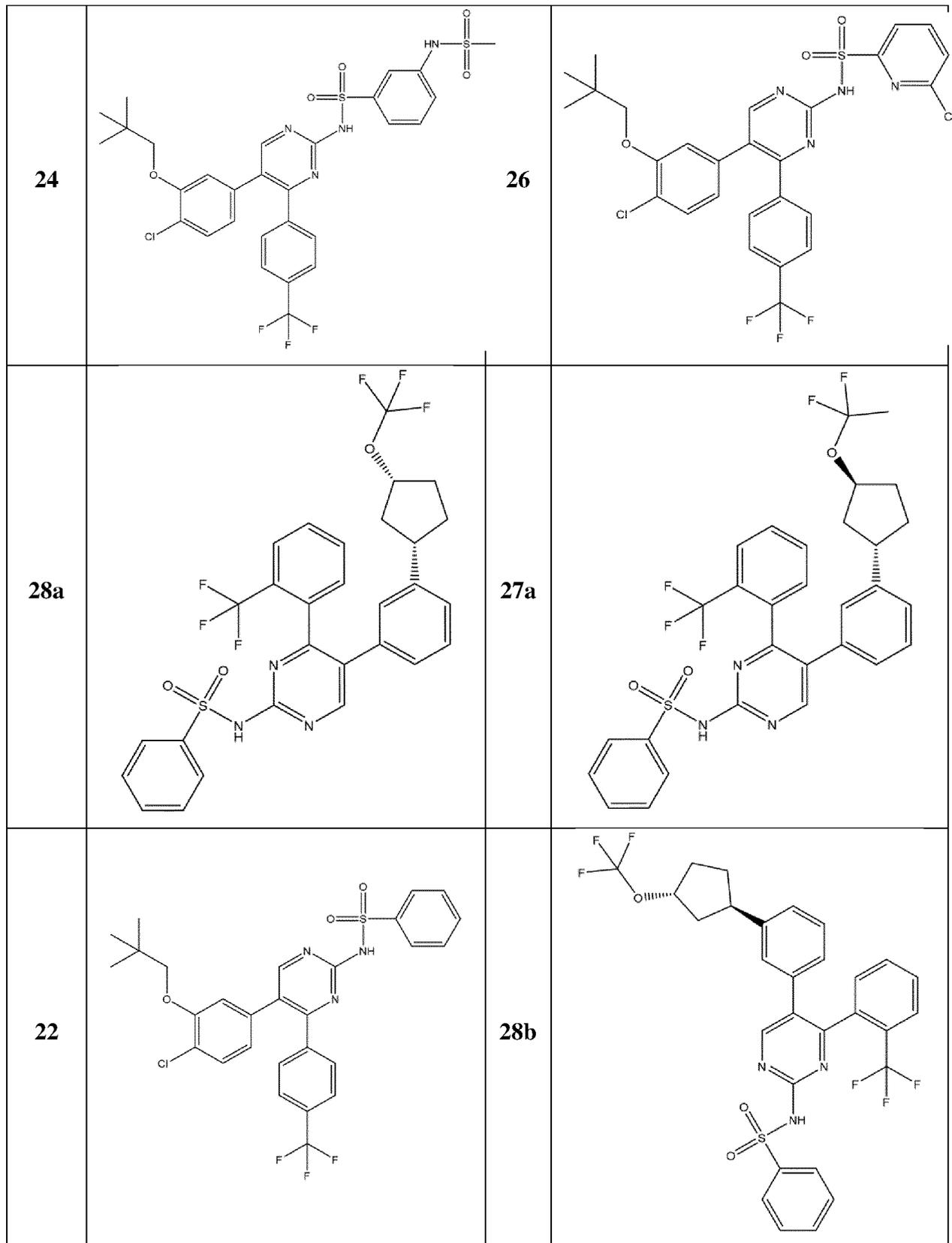
43. Соединение по п. 42, где один экземпляр R4 представляет собой галоген (например, фтор или хлор) и другой экземпляр R4 представляет собой C1-6 алкил (например, изопропил).

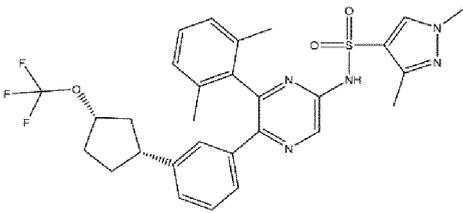
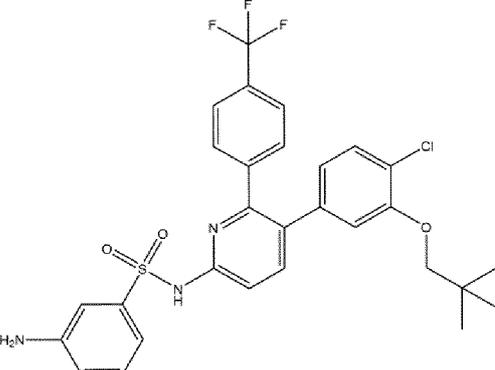
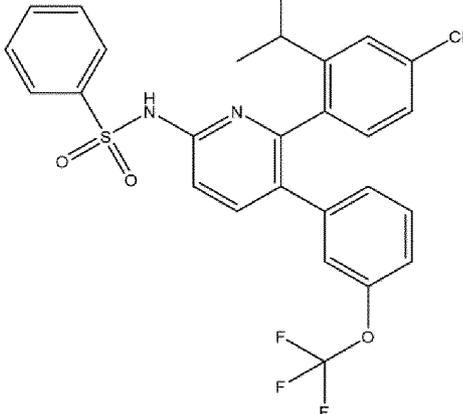
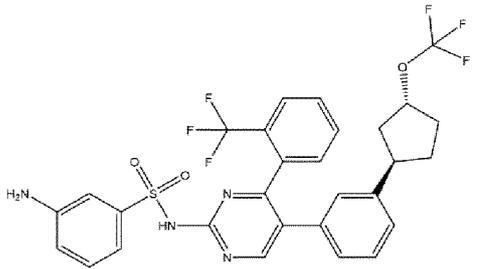
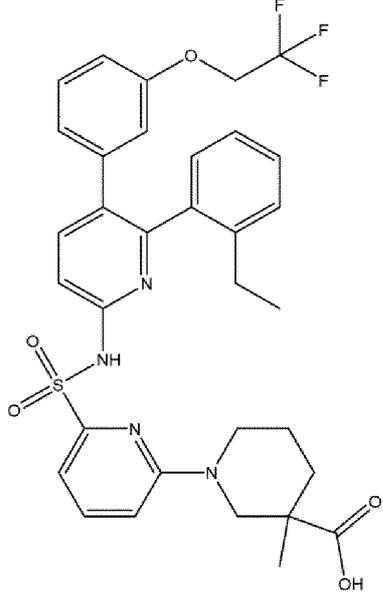
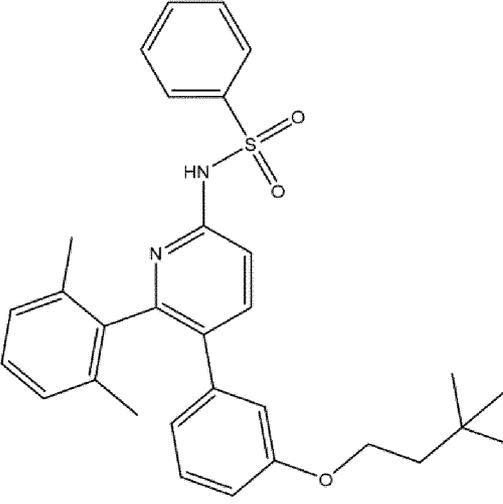
44. Соединение по п. 42, где оба экземпляра R4 представляют собой C1-6 алкил (например, метил).

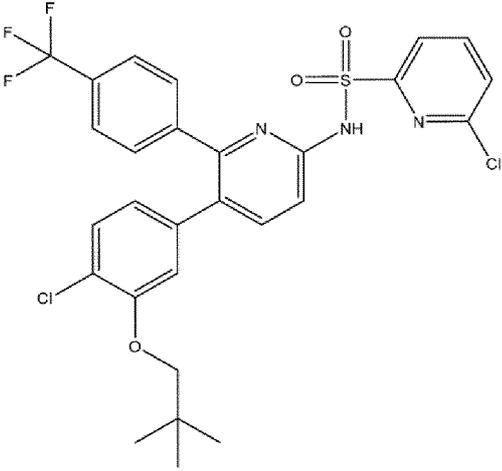
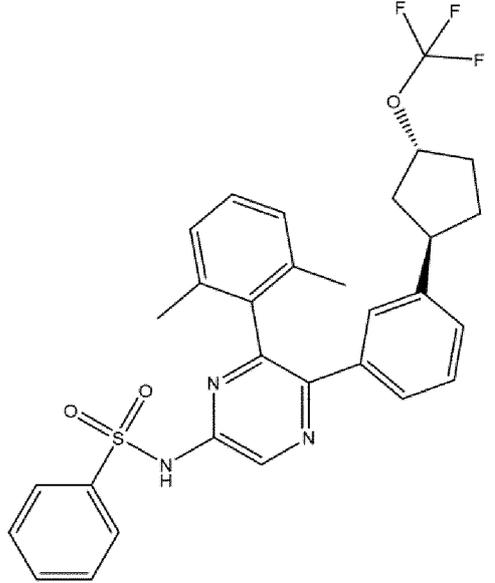
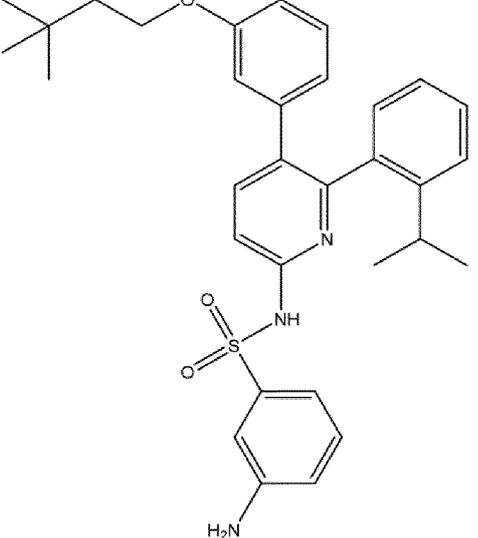
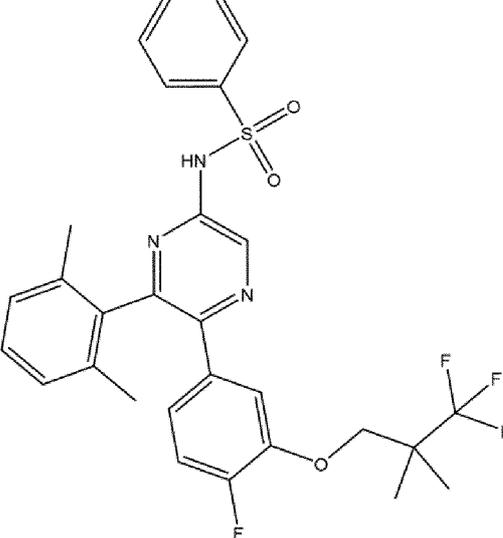
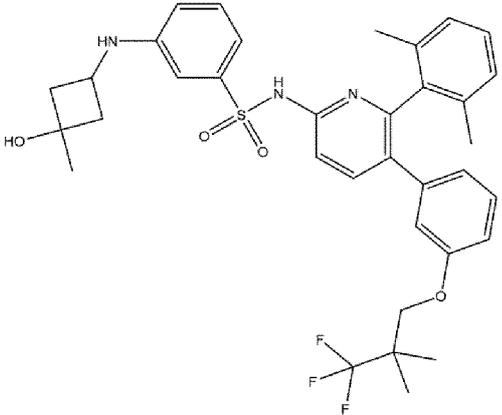
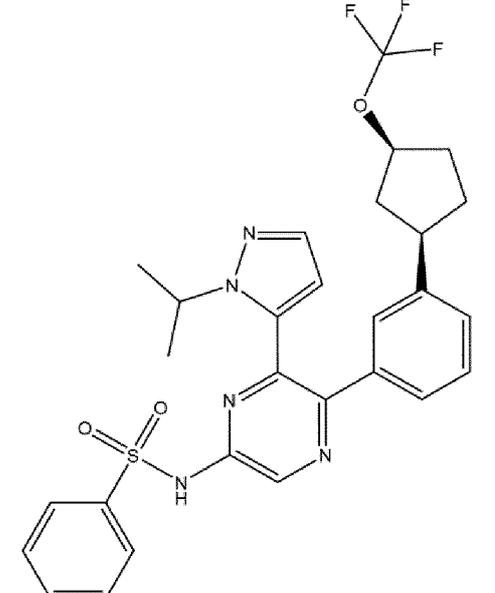
45. Соединение выбранное из

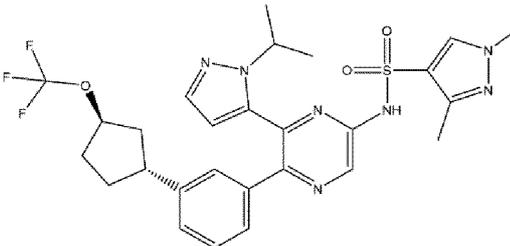
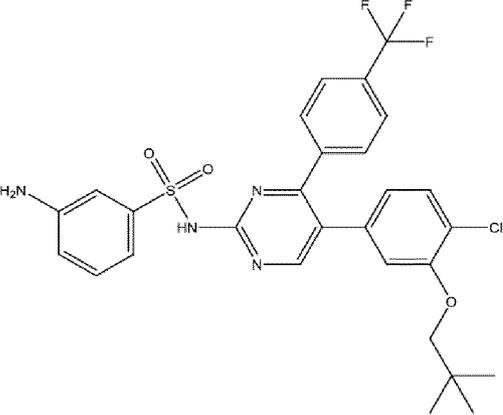
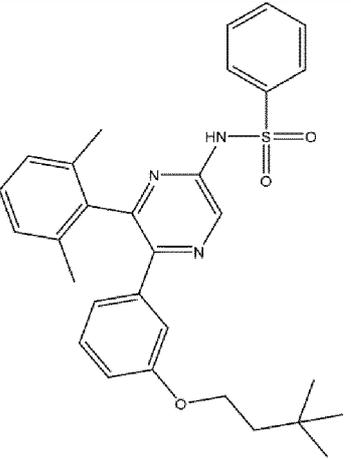
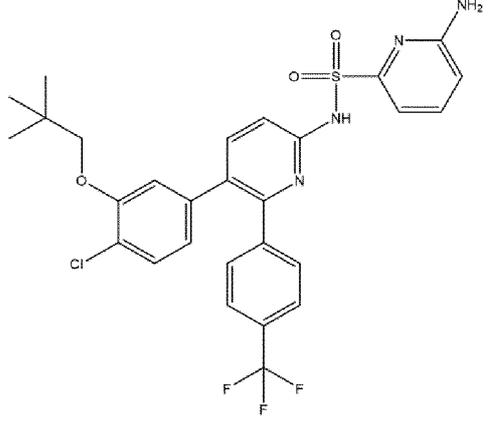
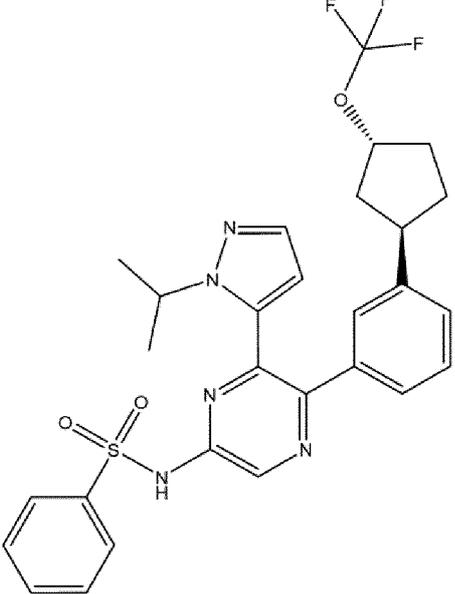
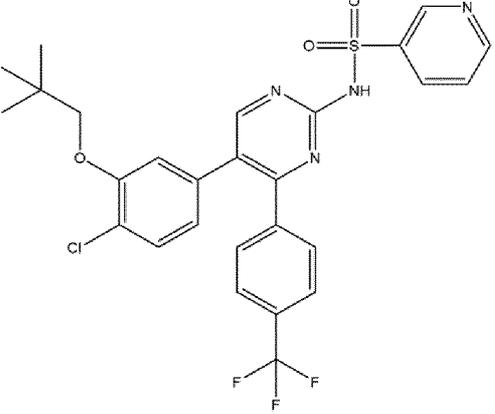
#	Соединение	#	Соединение
2		5	
9b		27b	

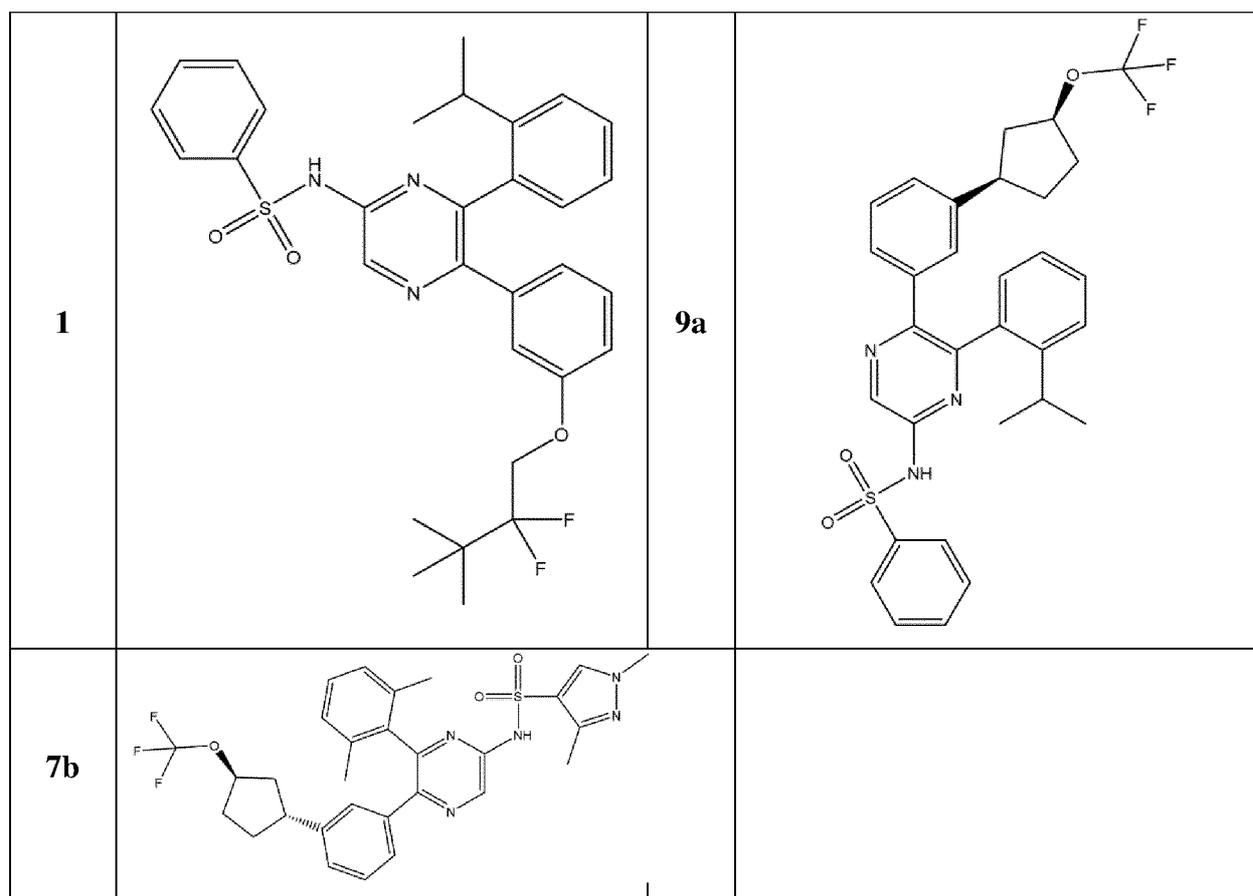
14		8b	
18		8a	
29b		30a	
29a		6a	



7a		17	
19		30b	
21		15	

12		6b	
16		4	
20		10a	

11		23	
3		13	
10b		25	



46. Соединение по любому из пп. 1-45, где соединение представляет собой корректор CFTR.

47. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-45 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

48. Фармацевтическая композиция по п. 46, дополнительно содержащая одно или несколько терапевтических средств CFTR.

49. Способ лечения недостаточной активности CFTR в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением по любому из пп. 1-45.

50. Способ по п. 49, в котором приведение в контакт с клеткой происходит у нуждающегося в этом субъекта, что позволяет лечить CFTR-опосредованное состояние и/или заболевание.

51. Способ по п. 49, причем заболевание или состояние выбрано из муковисцидоза, астмы, вызванной курением COPD, хронического бронхита, риносинусита, запора, панкреатита, недостаточности поджелудочной железы, мужского бесплодия, вызванного врожденным двусторонним отсутствием семявыводящих протоков (CBAVD), легочного заболевания легкой степени, врожденной пневмонии, кишечной мальабсорбции, целиакии, полипоза носа, нетуберкулезной микобактериальной инфекции, панкреатической стеатореи, атрезии кишечника, идиопатического панкреатита, аллергического бронхолегочного аспергиллеза (ABPA), заболевания печени, наследственной эмфиземы, наследственного гемохроматоза, дефицита коагуляци-фибринолиза, дефицита протеина С, наследственного ангионевротического отека 1 типа,

дефицита процессинга липидов, семейной гиперхолестеринемии, хиломикронемии I типа, абетаполипротеинемии, лизосомальных болезней накопления, I-клеточной болезни/псевдо-Гурлера, мукополисахаридоза, болезни Сандхоффа/Тей-Сакса, синдрома Криглера-Наджара II типа, полиэндокринопатии/гиперинсулемии, сахарного диабета, карликовости Ларона, дефицита миеопероксидазы, первичного гипопаратиреоза, меланомы, гликаноза CDG 1-го типа, врожденного гипертиреоза, несовершенного остеогенеза, наследственной гипофибриногенемии, дефицита АСТ, несахарного диабета (DI), нейрофизарного DI, непрогенного DI, синдрома Шарко-Мари-Тута, болезни Пелицеуса-Мерцбахера, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, амиотрофического бокового склероза, прогрессирующего надъядерного паралича, болезни Пика, нескольких полиглутаминовых неврологических расстройств, болезни Хантингтона, спиноцеребуллярной атаксии I типа, спинальной и бульбарной мышечной атрофии, дентаторубрально-паллидолуизианская атрофии, миотонической дистрофии, губкообразной энцефалопатии, наследственной болезни Крейтцфельда-Якоба, болезни Фабри, синдрома Штраусслера-Шейнкера, COPD, синдрома сухого глаза, болезни Шегрена, остеопороза, остеопении, заживления кости и роста кости, восстановления кости, регенерации кости, снижения резорбции кости, увеличения отложения костной ткани, синдрома Горхэма, хлоридных каналопатий, врожденной миотонии, синдрома Барттера III типа, болезни Дента, гиперэксплексии, эпилепсии, гиперэксплексии, лизосомной болезни накопления, синдрома Ангельмана, первичной цилиарной дискинезии (PCD), PCD с situs inversus, PCD без situs inversus и цилиарной аплазии.

52. Способ по пп. 49 или 50, причем заболевание или состояние выбрано из муковисцидоза, врожденного двустороннего отсутствия семявыводящих протоков (CBAVD), острого, рецидивирующего или хронического панкреатита, диссеминированных бронхоэктазов, астмы, аллергического аспергиллеза легких, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронического синусита, синдрома сухого глаза, дефицита протеина С, абетаполипротеинемии, лизосомной болезни накопления, хиломикронемии I типа, легочного заболевания легкой степени, врожденной пневмонии, мальабсорбции кишечника, глютенной болезни, полипоза носа, нетуберкулезной микобактериальной инфекции, панкреатической стеатореи, атрезии кишечника, недостаточности липидного обмена, наследственного ангионевротического отека I типа, коагуляции-фибринолиза, наследственного гемохроматоза, метаболического синдрома, связанного с CFTR, хронического бронхита, запора, недостаточности поджелудочной железы, наследственной эмфиземы и синдрома Шегрена.

53. Способ по любому из пп. 49-51, причем заболевание или состояние представляет собой муковисцидоз.

54. Способ лечения муковисцидоза или его симптома у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по п. 1.

55. Способ по п. 53, причем субъектом является человек.

56. Способ по пп. 53 или 54, причем указанный субъект подвержен риску развития муковисцидоза, и при этом указанный этап введения проводят до появления симптомов муковисцидоза у указанного субъекта.

По доверенности