



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115145** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)

C07D 207/34 (2006.01)

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 249/10 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

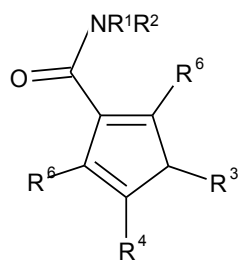
(21) Номер заявки: а 2015 01989	(72) Винахідник(и): Геґе Крістіан (DE), Кінзель Олаф (DE), Стінек Крістоф (DE), Клейманн Гералд (DE), Хоффманн Томас (DE)
(22) Дата подання заявки: 29.05.2013	(73) Власник(и): ФІНЕКС ФАРМАС'ЮТИКАЛС АГ, Donnersbergweg 1, 67059 Ludwigshafen, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.09.2017	(74) Представник: Олішевич Людмила Анатоліївна, реєстр. №194
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/681,296, 12005789.8	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2012/100734 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; WANG YONGHUI [CN]; YANG TING [CN]), 02.08.2012 WO 2012/100732 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; WANG YONGHUI [CN]; YANG TING [CN]), 02.08.2012 WO 2004/060870 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]), 22.07.2004 WO 2006/133926 A1 (CAREX SA [FR]; AMENGUAL REMI [FR]; MARSOL CLAIRE [FR]; MAYEUX ERIC [FR]), 21.12.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09.08.2012, 09.08.2012	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.04.2015, Бюл.№ 8	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.09.2017, Бюл.№ 18	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/EP2013/001594, 29.05.2013	

(54) КАРБОКСАМІД- АБО СУЛЬФОНАМІДЗАМІЩЕНІ АЗОТОВМІСНІ 5-ЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ ЯК МОДУЛЯТОРИ ОРФАНОВОГО ЯДЕРНОГО РЕЦЕПТОРА ROR_γ

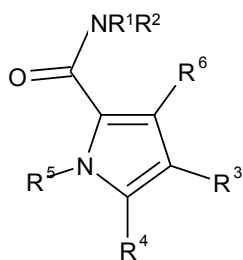
(57) Реферат:

Винахід забезпечує модулятори орфанового ядерного рецептора ROR_γ та способи лікування захворювань, опосередкованих ROR_γ, шляхом введення цих нових модуляторів ROR_γ людині або ссавцеві, що цього потребує. Зокрема, цей винахід забезпечує карбоксамідвмісні циклічні сполуки формул (1)-(5):

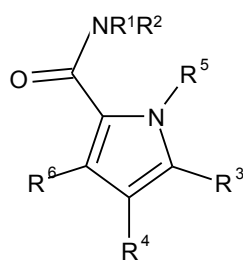
UA 115145 C2



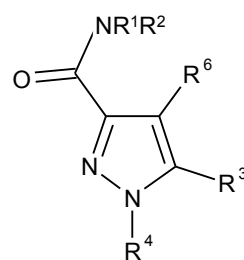
(1)



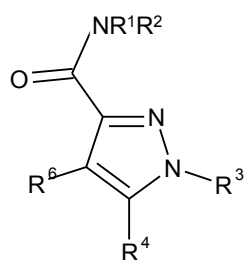
(2)



(3)

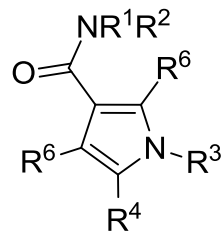


(4)

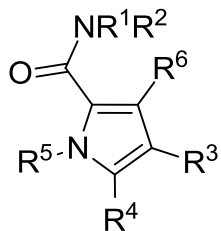


(5)

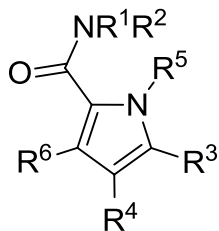
та їх енантіомери, діастереомери, таутомери, N-оксиди, сольвати та фармацевтично прийнятні солі.



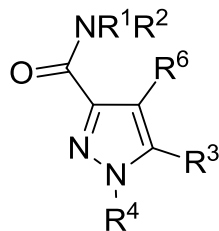
(1)



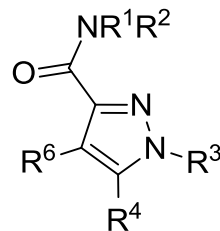
(2)



(3)



(4)



(5)

Винахід забезпечує карбоксамід або сульфонамід-заміщені азотовмісні 5-членні гетероциклічні сполуки, переважно піроли та піразоли, як модулятори сиротського ("орфанового") ядерного рецептора ROR γ та способи лікування хронічних запальних та аутоімунних хвороб, опосередкованих ROR γ , шляхом введення цих нових модуляторів ROR γ людині або ссавцеві, що цього потребує.

Орфанові рецептори, споріднені з ретиноїдним рецептором, складаються з трьох членів сімейства, а саме ROR α (Beckerand et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993, 194:1371), ROR β (Andre et al., Gene 1998, 216:277) та ROR γ (He et al., Immunity 1998, 9:797), і становлять підгрупу NR1F (ROR/RZR) суперсімейства ядерних рецепторів (Mangelsdorf et al., Cell 1995, 83:835).

Суперсімейство ядерних рецепторів має спільні модульні структурні домени, які складаються з гіперваріабельного N-кінцевого домену, консервативного ДНК-зв'язувального домену (DBD), шарнірної ділянки та консервативного ліганд-зв'язувального домену (LBD). Мішенню DBD є рецептор специфічних послідовностей ДНК (елементи ядерної гормональної відповіді, або NRE), а LBD задіяний у розпізнаванні ендегенних або екзогенних хімічних лігандів. Конститутивний транскрипційний домен активації перебуває на N-кінці (AF1), регульований лігандом транскрипційний домен активації вбудований у C-кінцевому ліганд-зв'язувальному домені типових ядерних рецепторів. Конститутивний транскрипційний домен активації перебуває на N-кінці (AF1), а регульований лігандом транскрипційний домен активації вбудований у C-кінцевому ліганд-зв'язувальному домені типових ядерних рецепторів. Ядерні рецептори можуть існувати у транскрипційному активуальному або репресувальному стані при зв'язуванні з їх цільовими елементами ядерної гормональної відповіді. Основний механізм активації генів включає ліганд-залежний обмін співрегуляторних білків, а саме співактиваторів і співрепресорів (McKenna et al., Endocrine Rev. 1999, 20:321). Ядерний рецептор у репресивному стані зв'язаний зі своїм елементом розпізнавання ДНК і асоційований зі співрепресорними білками, що залучають гістон-деацетилази (HDAC). У присутності агоніста співрепресори змінюються на співактиватори, що залучають фактори транскрипції, які спричиняють складання хроматин-ремоделювального комплексу, який послаблює транскрипційну репресію та стимулює транскрипційну ініціацію через ацетилювання. Домен AF-2 LBD діє як залежний від лігандів молекулярний перемикач, надаючи поверхні для взаємодії співрепресорних або співактиваторних білків та забезпечуючи консервативний механізм активації або репресії генів, що його поділяють члени суперсімейства ядерного рецептора.

Вважають, що члени сімейства ядерних рецепторів NR1F (такого як ROR γ) є конститутивно активними транскрипційними факторами за відсутності відомих лігандів, що є подібним до естроген-спорідненого рецептора альфа (Vanacker et al., Mol. Endocrinol. 1999, 13:764). Нещодавно було виявлено, що 7-окислені оксистерини є лігандами з високою афінністю ROR α і ROR γ (Wang et al., J. Biol. Chem. 2010, 285:5013). 7-Гідроксихолестерин є ключовим метаболітом під час перетворення холестерину на жовчні кислоти, але до нині є незрозумілим, чи він є справжнім ендегенним лігандом ROR. У будь-якому разі, можна очікувати, що зворотні агоністи ROR γ мають знижувати транскрипційну активність ROR γ та впливати на біологічні шляхи, контрольовані ROR γ .

ROR експресуються як ізоформи, що виникають з диференційного сплайсингу або альтернативних транскрипційних стартових сайтів. До нині були описані ізоформи, які відрізняються лише своїм N-кінцевим доменом (A/B-доменом). У людей було ідентифіковано чотири різні ізоформи ROR α (ROR α 1-4), тоді як лише дві ізоформи відомі для обох ROR β (1 і 2) та ROR γ (1 і 2) (Andre et al., Gene 1998, 216:277; Villey et al., Eur. J. Immunol. 1999, 29:4072). У цьому описі ROR γ використовують як термін, що описує як ROR γ 1, так і/або ROR γ 2 (що їх також називають ROR γ t).

Ізоформи ROR проявляють різні моделі експресії в тканині і регулюють різні гени-мішені та фізіологічні шляхи. Наприклад, ROR γ t дуже обмежений CD4⁺CD8⁺ тимоцитами та інтерлейкіном-17 (IL-17), що виробляє Т-клітини, тоді як інші тканини експресують ROR γ 1 (Eberl et al., Science 2004, 305:248; Zhou та Littmann, Curr. Opin. Immunol. 2009, 21:146).

ROR проявляють структурну архітектуру, що є типовою для ядерних рецепторів. ROR містять чотири основні функціональні домени: аміно-кінцевий (A/B) домен, ДНК-зв'язувальний домен, шарнірний домен та ліганд-зв'язувальний домен (Evans et al., Science 1988, 240:889). DBD складається з двох висококонсервативних мотивів цинкового пальця, залучених до розпізнавання елементів відповіді ROR (RORE), які складаються з консенсусного мотиву AGGTCA, перед яким йде багата на AT послідовність (Andre et al., Gene 1998, 216:277), що є подібною до послідовності ядерних рецепторів Rev-ErbA α та Rev-ErbB β (відповідно NR1D1 і D2) (Giguere et al., Genomics 1995, 28:596). Ці елементи розпізнавання також проявляють високу

подібність до елементів, ідентифікованих для естроген-споріднених рецепторів і, зокрема, ERR α (ERR, NR3B1, -2, -3) (Vanacker et al., Mol. Endocrinol. 1999, 13:764), стероїдогенного фактору 1 (SF-1, NR5A) та NGFI-B (NR4A1, -2, -3) (Wilson et al., Mol. Cell. Biol. 1993, 13:5794).

ROR α має високу експресію в різних ділянках мозку та найбільше в мозочку і таламусі. ROR α нокаутні миші проявляють атаксію із сильною мозочковою атрофією, що є дуже подібним до симптомів, які проявляються у так званої мутантної миші "staggerer" (ROR $\alpha^{sg/sg}$). Ця миша має мутації в ROR α , що спричиняє усичену ROR α , яка не містить LBD (Hamilton et al., Nature 1996, 379:736).

Аналіз ROR $\alpha^{sg/sg}$ миші "staggerer" виявив сильний вплив на ліпідний метаболізм на додаток до дефектів ЦНС, а саме значне зниження рівня тригліцериду в сироватці та печінці, знижені рівні високощільного ліпопротеїнового холестерину в сироватці та зменшення ожиріння. SREBP1c і транспортери холестерину ABCA1 та ABCG1 знижені в печінці мишей "staggerer", і аналіз CHIP свідчить, що ROR α безпосередньо залучений до та регулює промотор SREBP1c. Крім того, було виявлено, що PGC1 α , PGC1 β , ліпін1 і β 2-адренорецептор збільшені в тканинах, таких як печінка або біла і коричнева жирова тканина, що може допомогти пояснити спостережену стійкість до стимульованого харчуванням ожиріння у мишей "staggerer" (Lau et al., J. Biol. Chem. 2008, 283:18411).

Експресія ROR β загалом обмежена мозком і найбільше її зустрічають у сітківці. ROR β нокаутні миші проявляють утячу походку і дегенерацію сітківки, що спричиняє сліпоту (Andre et al., EMBO J. 1998, 17:3867). Молекулярні механізми, що стоять за цією дегенерацією сітківки, все ще є мало зрозумілими.

ROR γ (особливо ROR γ t) нокаутним мутантним мишам бракує лімфатичних вузлів та пейєрових бляшок (Eberl та Littmann, Immunol. Rev. 2003, 195:81) і клітини-індуктори лімфатичних тканин (LTi) повністю відсутні у брижі селезінки та кишечнику. Крім того, розмір тимусу і кількість тимоцитів значно знижені у ROR γ нокаутних мишей (Sun et al., Science 2000, 288:2369) внаслідок зниження двопозитивних CD4 $^{+}$ CD8 $^{+}$ та однопозитивних CD4 $^{-}$ CD8 $^{+}$ або CD4 $^{+}$ CD8 $^{-}$ клітин, що свідчить про дуже важливу роль ROR γ t у розвитку тимоцитів.

Розвиток тимоцитів відбувається за комплексною програмою, яка охоплює узгоджені цикли проліферації, диференціації, відмирання клітин і рекомбінації генів в популяціях клітин, визначені їх мікросередовищем. Пліуріпотентні лімфоцитні прогенітори, які мігрують від печінки ембріона або кісткового мозку дорослої людини до тимусу, передаються до послідовності клітинних поколінь Т-клітин. Вони розвиваються низкою етапів від CD4 $^{-}$ CD8 $^{-}$ подвійних негативних клітин до CD4 $^{+}$ CD8 $^{+}$ клітин, і клітини з низькою афінністю до само-MHC пептидів вилучаються негативним відбором. Потім вони розвиваються у CD4 $^{-}$ CD8 $^{+}$ (кілерні) або CD4 $^{+}$ CD8 $^{-}$ (хелперні) послідовності клітинних поколінь Т-клітин. ROR γ t не експресується у подвійних негативних і трохи експресуються в незрілих одинарних негативних тимоцитах (He et al., J. Immunol. 2000, 164:5668), тоді як вони є високо ап-регульованими в подвійно-позитивних тимоцитах і даун-регульованими під час диференціації в одно-позитивних тимоцитах. Дефіцит ROR γ спричиняє підвищений апоптоз в клітинах CD4 $^{+}$ CD8 $^{+}$, і кількість тимоцитів периферійної крові знижується у 6 разів (у 10 разів CD4 $^{+}$ тимоцитів і у 3 рази CD8 $^{+}$ тимоцитів).

Нещодавні експерименти на моделі індукованого овальбуміном (OVA) запалення у мишей як моделі алергійного захворювання дихальних шляхів продемонстрували сильне зниження розвитку алергійного фенотипу у ROR γ нокаутної миші зі зниженою кількістю клітин CD4 $^{+}$ та більш низьким Th2 цитокін/хемокін-білком та експресією mPDK в легенях після провокаційної проби OVA (Tilley et al., J. Immunol. 2007, 178:3208). Вироблення IFN- γ та IL-10 підвищилося в спленоцитах після рестимуляції антигеном OVA порівняно з вагою спленоцитів, що свідчило про зсув до імунної відповіді типу Th1 за рахунок зниження відповіді типу Th2. Це свідчить, що даун-модуляція транскрипційної активності ROR γ за допомогою ліганда може спричинити подібний зсув імунної відповіді до відповіді типу Th1, що може бути сприятливим при лікуванні певних легеневи хвороб, таких як астма, хронічне обструктивне захворювання легенів (COPD) або алергійних запальних станів.

Раніше вважали, що Т-хелперні клітини складаються з клітин Th1 і Th2. Однак, було також виявлено новий клас клітин Th, клітини Th17, що виробляють IL-17, як унікальний клас Т-клітин, які вважають протизапальними. Вважають, що вони відіграють ключову роль в аутоімунних та запальних захворюваннях, оскільки експресія IL-17 пов'язана з багатьма запальними хворобами, такими як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак (SLE) та відторгнення алотрансплантату (Tesmer et al., Immunol. Rev. 2008, 223:87).

ROR γ t експресується винятково в клітинах імунної системи, і його визначили головним регулятором диференціації Th17 клітин. Експресію ROR γ t індукуює TGF-бета або IL-6, а надмірна експресія ROR γ t спричиняє збільшену послідовність клітинних поколінь Th17 клітин та

експресію IL-17. ROR γ t нокаутні миші мають дуже малу кількість Th17 клітин в базальній мембрані кишечника і демонструють послаблену відповідь на виклики, що звичайно спричиняють аутоімунне захворювання (Ivanov et al., Cell 2006, 126:1121).

Інгібування вироблення IL-17 шляхом інгібування розвитку Th17 клітин також може бути сприятливим при atopічному дерматиті та псоріазі, до яких сильно залучений IL-17. Нещодавно було представлено цікаве свідчення, що IL-10 пригнічує експресію IL-17, секретованого як макрофагами, так і Т-клітинами. Крім того, було пригнічено експресію Th17 транскрипційного фактору ROR γ t (Gu et al., Eur. J. Immunol. 2008, 38:1807). Більше того, миші з дефіцитом IL-10 становлять гарну модель для запального захворювання кишечника, при якому часто спостерігають зсув до запальної відповіді типу Th1. Пероральне доставляння IL-10 становить потенційний варіант лікування запального захворювання кишечника.

Протизапальній дії IL-17, що виробляє клітини Th17, протидіє інший тип Т-хелперних клітин, так звані регулівні Т-клітини або Tregs. Незаражені Т-клітини видозмінюються на Tregs після стимулювання TGF β . Це спричиняє ап-регуляцію транскрипційного модулятора FoxP3, що спричиняє утворення CD4⁺FoxP3⁺Tregs. Якщо незаражені Т-клітини спільно стимульовані IL-6, експресія FoxP3 пригнічується, а експресія ROR γ t індукується. Після цього ці CD4⁺FoxP3⁺ROR γ t⁺Т-хелперні клітини видозмінюються на IL-17, що виробляє Th17 клітини (огляд здійснено Awasthi та Kuchroo, Int. Immunol. 2009, 21:489, і Zhou та Littmann, Curr. Opin. Immunol. 2009, 21:146). Декілька ліній підтверджень свідчать про те, що ці Th17 клітини відповідають за етіологію цілої низки аутоімунних захворювань, таких як множинний склероз, ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондилоартрит, псоріаз, хвороба Крона та інші типи запальних захворювань кишечника, червоний вовчак та астма. Схоже, що тяжкість хвороби корелює з присутністю IL-17⁺Th17 клітин, і вважають, що перехоплення ROR γ t зворотним агоністом або антагоністом малої молекули має спричинити скорочення цих IL-17⁺Th17 клітин, що зрештою спричиняє послаблення симптомів і наслідків хвороби (Crome et al., Clin. Exp. Immunol. 2010, 159:109).

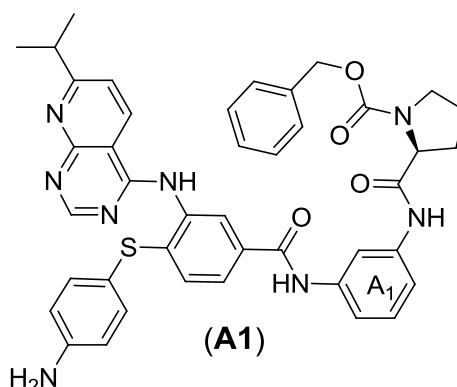
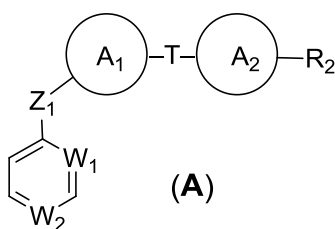
Вважають, що ефекторні CD4⁺Т-клітини підтипів Th1 та Th17 відіграють дуже важливу роль в патогенезі людського та експериментального серпоподібного гломерулонефриту (Paust et al., Kidney Int. 2012, doi: 10.1038/ki.2012.101). Відповідно, модулятори IL-17 можуть бути корисними при лікуванні гострого гломерулонефриту (Velden et al., Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2012, у пресі; Hopfer et al., Kidney Int. 2012, doi:10.1038/ki.2012.73).

Ліганди ROR

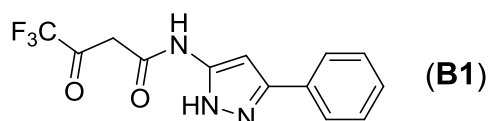
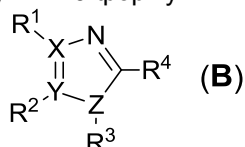
Повідомляли, що холестерин та його сульфатовані похідні можуть функціонувати як ліганди ROR α і, зокрема, холестерин-сульфат може відновлювати транскрипційну активність ROR α в безхолестеринових клітинах (Kallen et al., Структура 2002, 10:1697). Раніше вважали, що мелатонін (Missbach et al., J. Biol. Chem. 1998, 271:13515) і тiazолідиндіони зв'язуються з ROR α (Wiesenberg et al., Nucleic Acid Res. 1995, 23:327). Однак, вони не проявляли себе як функціональні ліганди ROR α або будь-яких інших ROR. Деякі ретиноїди, у тому числі повністю трансретіноєві кислоти, продемонстрували зв'язування з ROR β та функціонування як часткові антагоністи ROR β , але не ROR α (Stehlin-Gaon et al., Nat. Struct. Biol. 2003, 10:820).

Нещодавно 7-окислені стерини, такі як 7-гідрокси-холестерин і 7-кето-холестерин, були визначені як високопотужні модулятори активності ROR γ (Wang et al., J. Biol. Chem. 2010, 285:5013) у дослідженнях в умовах *in vitro*. Та сама група дослідників також виявила, що відомий агоніст LXR, T0901317 ([N-(2,2,2-трифторетил)-N-[4-[2,2,2-трифтор-1-гідрокси-1-(трифтор-метил)етил]феніл]-бензолсульфонамід]), діє як зворотний агоніст ROR γ при субмікромолярній потужності (Kumar et al., Mol. Pharmacol. 2010, 77:228). Однак, у жодному випадку не було одержано даних *in vivo*, які б демонстрували сприятливий вплив цих ROR γ модулювальних сполук. У разі 7-оксистеринів їх ендогенна присутність як метаболітів, що їх природним чином виробляє саме тіло, а також їх швидке поновлення та біологічна активність на багатьох клітинних білках запобігає значному дослідженню тварин, що дозволяє зробити висновки щодо ролі ROR γ . У разі T0901317, його поліфармакодинамічні властивості, що діють щонайменше на шість різних ядерних рецепторів (LXR α/β , FXR, PXR, ROR α/γ), позбавляють його можливості бути кандидатом при створенні ліків для застосування у лікуванні аутоімунного захворювання (Houck et al., Mol. Genet. Metab. 2004, 83:184; Xue et al., Bioorg. Med. Chem. 2007, 15:2156).

В міжнародній заявці WO2010/075376 описані сполуки загальної структури (A) для інгібування реплікації вірусу гепатиту С. A₁ визначений як 3-14 членний карбо- або гетероцикл, Т може означати, наприклад, CONR⁶ і SO₂NR⁶, тоді як A₂ може означати карбо- або гетероцикл. Однак, жодного піролу або піразолу в прикладах не описано – типовим прикладом є структура (A1), де позначено кільце A₁ із загальної структури (A).

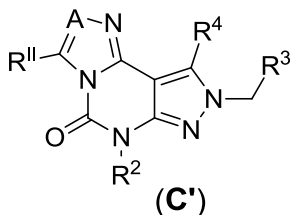
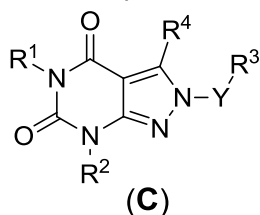


В заявці US2005/113283 заявлений спосіб модулювання опосередкованої Edg-4-рецептором біологічної активності, де модулятором є сполука структурної формули (B), вказаної у пункті 40 формули винаходу:

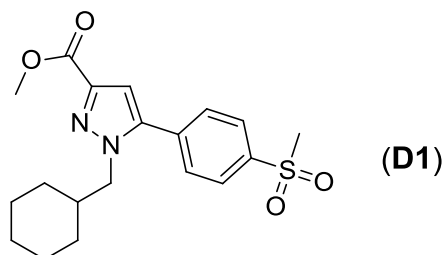
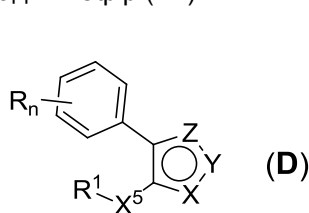


R^1 - R^4 вибирають з CONHR, CONR₂, фенілу, (CH₂)_{m=0-8}-R⁵ (R⁵, наприклад, означає циклоалкіл) поряд з іншими. Однак, жодного пірольного чи піразольного карбоксаміду у прикладах не наведено, розкритий лише інверсний амід структури (B1).

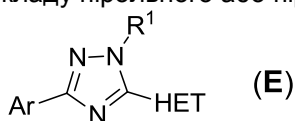
Міжнародні заявки WO2005/016929 і WO2003/002567 описують сполуки загальної структури (C) і (C') як інгібітори глутаматного рацемату, де R⁴ широко визначений як моноциклічна або біциклічна, насичена або ненасичена кільцева система, яка може містити від 5 до 12 кільцевих атомів, 0-4 з яких є гетероатомами, незалежно вибраними з N, O або S, і тому також містять піроли та піразоли. Однак, не розкрито жодної сполуки, де R⁴ означає пірол або піразол, заміщений карбоксамідною часткою.



В міжнародній заявці WO2004/010945 представлені селективні інгібітори циклооксигенази-2 загальної структури (D), де 5-членне кільце, що містить X, Y, і Z, може бути вибрано із широкого вибору >60 гетероциклів, у тому числі піролу та піразолу. Не наведено жодного прикладу піролу, а в прикладах піразолу немає карбоксамідної частки. Найближчим прикладом є складний ефір (D1).

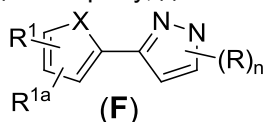


В міжнародній заявці WO2000/024739 описані інсектициди та акарициди формули (E), де HET може бути вибраний із широкого вибору гетероциклів. Однак, не наведено жодного прикладу пірольного або піразольного карбоксаміду.

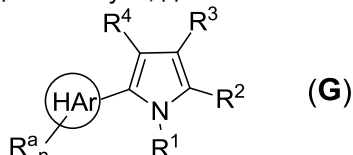


В заявці EP908456 розкриті піроло-похідні (X=NH, NMe) як серцево-судинні засоби структури (F), де R¹ може бути вибраний із циклоалкілалкілу та R^{1a} може бути вибраний із широкого спектру замісників, у тому числі заміщених карбоксамідів. Однак, у прикладах не розкрито

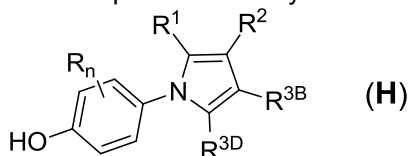
жодного піролу, де R^{1a} означає заміщений карбоксамід.



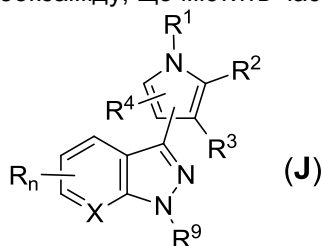
Заявка US5776954 описує піроло-похідні формули (G) як інгібітори біосинтезу і дію TNF- α та IL 1, де HAr широко визначений як гетероарильна група, переважно піридил, яка необов'язково заміщена залишками R^a . Із широкого спектру замісників R^1 може означати H або алкіл, R^2 може, наприклад, означати необов'язково заміщений карбоксамід, R^3 може бути вибраний з H, галогену або алкілу і R^4 може означати C_1 -алкілен-циклоалкіл або CO-циклоалкіл. Однак, не наведено жодного прикладу сполук, які загалом охоплені цим винаходом, тобто не розкрито жодної сполуки, де R^2 означає заміщений карбоксамід.



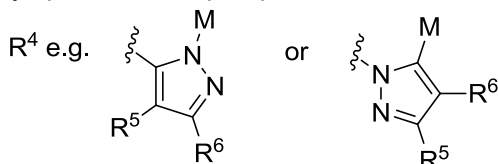
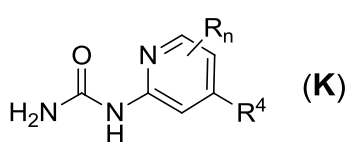
В міжнародній заявці WO2011/042477 описані заміщені піроли та імідазоли як ліганди естрогенового рецептора, представлені структурою (H). Однак, не розкрито жодного піролу, що має C_1 -алкілен-циклоалкілну, CO-циклоалкілну або SO_2 -циклоалкілну групу як R^{3D} у 2-положенні піролового азоту.



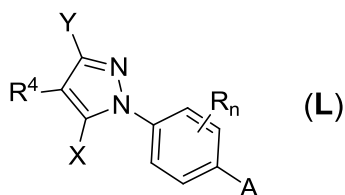
В міжнародній заявці WO2004/014368 3-піролілпіридопіразоли та 3-піроліліндазоли структури (J) описані як інгібітори протеїн кінази, однак, не наведено жодного прикладу піроліл-карбоксаміду, що містить частку C_1 -алкіл-циклоалкілу, CO-циклоалкілу або SO_2 -циклоалкілу.



В міжнародній заявці WO2012/064631 розкриті піридил-сечовини як антагоністи мінералкортикоїдного рецептора структури (K), де R^4 вибирають із декількох піразол-ізомерів (поряд з іншими), у тому числі зображених нижче залишків R^4 . Із дуже широкого спектру замісників як M може бути вибраний циклоалкілалкіл, як R^5 – наприклад, водень, галоген та алкіл, і як R^6 , наприклад, заміщений карбоксамід (і навпаки для R^5/R^6). Однак, жодної похідної піразолу з необов'язково заміщеним карбоксамідом і з необов'язково заміщеним C_1 -алкілен-циклоалкілом або SO_2 -циклоалкілом у прикладах не розкрито.

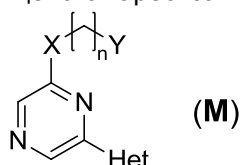


В міжнародній заявці WO2010/048559 описані фенілпіразоли структури (L) для застосування як модуляторів активності депо-керованих кальцієвих каналів, де A має означати (гетеро)арил-заміщений карбоксамід. Із широкого діапазону можливих замісників як X може бути вибраний циклоалкілалкіл, як R^4 – водень, галоген або алкіл і зрештою як Y – необов'язково заміщений карбоксамід. Однак, єдиними прикладами піразол-замісників є феніл, Me, Et, CF_3 , CO_2Me та CO_2Et .

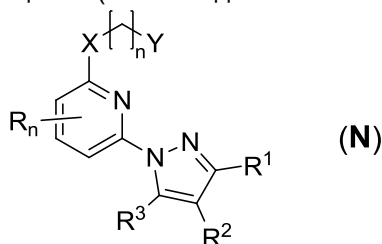


Заявка KR2009/044924 розкриває 3-карбоксамід заміщені піразол-похідні як антагоністи кальцієвого каналу Т-типу, однак, не розкрито жодного прикладу із замісником С₁-алкілен-циклоалкілу або SO₂-циклоалкілу і карбоксамідним замісником є комплексна частка з 6-членним ароматичним кільцем.

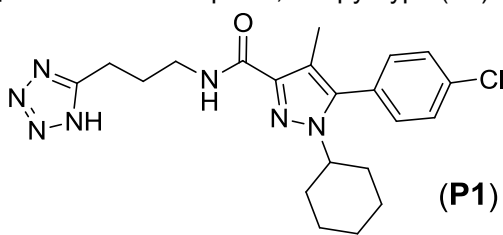
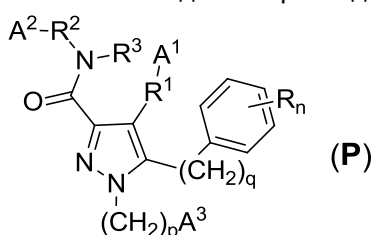
В міжнародній заявці WO2009/037247 описані піразинові похідні загальної структури (M) як модулювальні засоби калієвого каналу. 'Het' означає гетероциклічну групу, яка також може означати піразоліл. Частка 'Het' необов'язково заміщена, наприклад, циклоалкіл-алкілом, аміно-карбонілом і N, N-діалкіл-аміно-карбонілом. Не наведено жодного прикладу піразолу, заміщеного карбоксамідом.



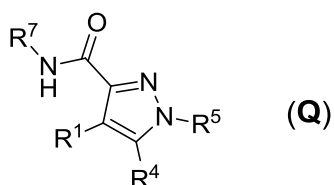
В міжнародній заявці WO2008/092942 описані піридиніл-піразольні похідні як модулятори калієвого каналу структури (N), де R¹ може означати, наприклад, залишок амінокарбонілу або N, N-діалкіламінокарбонілу, R² може означати водень, галоген або алкіл і зрештою R³ може означати, наприклад, циклоалкіл-алкіл. Проте, не наведено жодного прикладу з такою моделлю заміщення (тобто жодного замісника С₁-алкілен-циклоалкілу або SO₂-циклоалкілу).



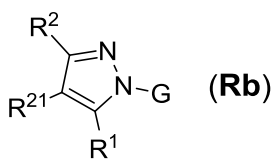
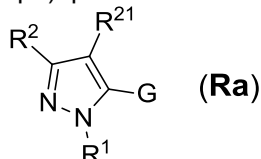
Міжнародна заявка WO2008/075013 описує піразольні карбоксаміди формули (P) як модулятори CB1 рецептора, де наведені далі замісники є можливими: R¹ означає зв'язок, A¹ означає алкіл або водень, R² означає зв'язок, алкілен або циклоалкілен, A² означає кислоту або тетразол, R³ означає водень або (необов'язково заміщений) алкіл, q=0, p=1 і зрештою A³ означає циклоалкіл. Однак, в усіх наведених прикладах q=p = 0 та A³ означає галогенований феніл. Подібно до цього, в заявці WO2008/075012 більше замісників дозволено для R¹, однак, знову в усіх наведених прикладах q=p = 0 та A³ означає галогенований феніл. У заявці WO2006/133926 єдиним прикладом, де A³ не означає феніл, є структура (P1).



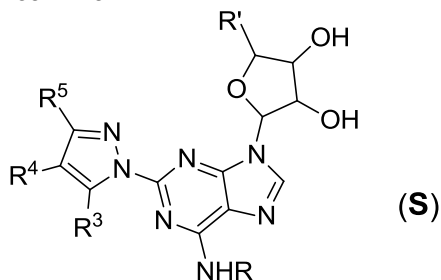
В міжнародній заявці WO2007/024744 в пункті 12ff згадані піразол-карбоксаміди структури (Q), де R⁵ може означати (гетеро)арил, R⁴ може означати алкіл, заміщений циклоалкілом, R¹ може означати CN, галоген, алкіл і R⁷ може означати необов'язково заміщений алкіл. Однак, в усіх наведених прикладах R⁴ завжди означає заміщений арил і ніколи не означає циклоалкілалкіл.



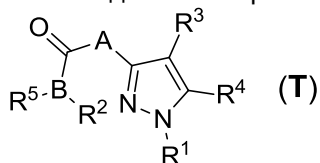
В міжнародній заявці WO2007/002559 описані піразольні сполуки структури (Ra) та (Rd) як модулятори LXR (X рецептора печінки), де із дуже широкого спектру замісників R¹ може означати циклоалкілалкіл, R² – необов'язково заміщений карбоксамід, R²¹ може означати CN, галоген, алкіл і G може означати необов'язково заміщений (гетероарил). Однак, із понад 1800 піразольних сполук, наведених у заявці, в усіх 208 сполуках, де R² означає необов'язково заміщений карбоксамід, залишок R¹ завжди означає необов'язково заміщений (гетеро)арил і ніколи не означає циклоалкілалкіл. Загалом, всі 1H-піразол-3-карбоксаміди заміщені двома (гетеро)арилами.



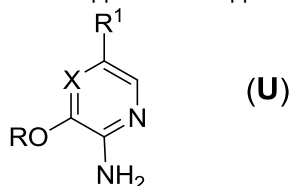
В міжнародній заявці WO2006/125211 описані піразол-нуклеозиди зі структурою (S) як агоністи аденозинового рецептора A1, де R¹ може означати необов'язково заміщений карбоксамід, R⁴ може означати водень або алкіл та R³ може означати алкіл, заміщений циклоалкілом. Однак, не показано жодного прикладу 1H-піразол-3-карбоксаміду, де R³ означає циклоалкілалкіл.



У заявці US2006/0100208 (та споріднених заявках US2004/0192667, WO2003/020217 та WO2001/029007) представлені арилпіразольні карбоксаміди як антагоністи канабіноїдного рецептора CB1, які мають загальну формулу (T). Із широкого спектру замісників можуть бути вибрані такі: NR²R⁵ означає необов'язково заміщений алкіламін або діалкіламін, A означає зв'язок, R¹ та R⁴ означають заміщений арил або алкіл, заміщений циклоалкілом (і навпаки), і зрештою, хоча і останній, але не гірший, R³ може означати водень, галоген або алкіл. Однак, не показано жодного 1H-піразол-3-карбоксаміду, де R¹ або R⁴ означають циклоалкілалкіл.

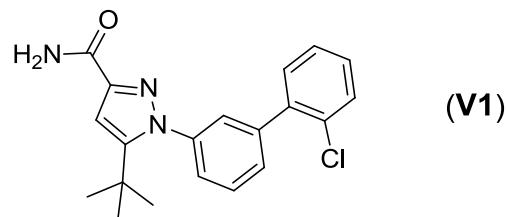
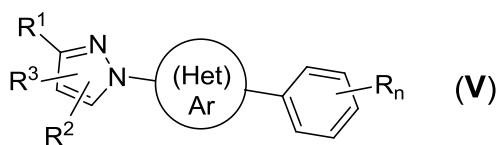


Міжнародна заявка WO2006/021881 описує піразол-заміщені піримідильні або піридинильні сполуки структури (U) як інгібітори c-Met протеїн кінази. Описано, що R¹ може означати будь-який піразольний ізомер, який необов'язково заміщений арилом, алкілом, заміщеним циклоалкілом, або заміщеним карбоксамідом. Проте, жодного прикладу 1H-піразол-3-карбоксамідів не наведено.

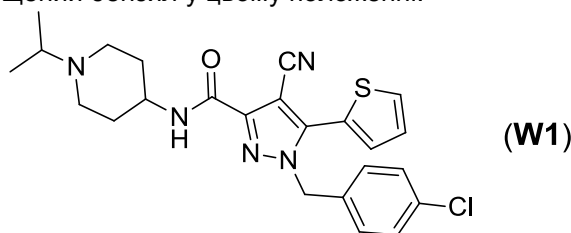
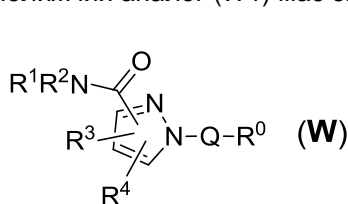


В міжнародній заявці WO2004/092140 показані біарил-заміщені піразоли як блокатори натрієвого каналу структури (V), де R¹ може бути вибраний із дуже широкого спектру замісників, які включають необов'язково заміщені карбоксаміди. Якщо R² означає C₁₋₄-алкіл-циклоалкіл і R³

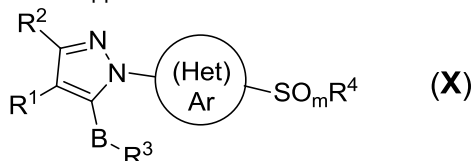
означає, наприклад, водень або алкіл, можуть бути одержані сполуки за цим винаходом, однак, найближчий показаний 1H-піразол-3-карбоксамід (V1) має лише один алкільний залишок у 5-положенні замість C₁-алкіл-циклоалкілу.



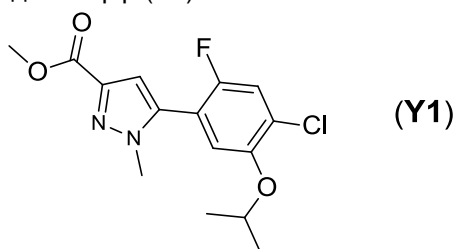
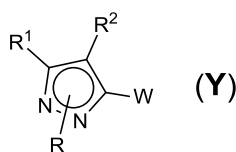
- 5 В заявці EP1433788 описані піразол-карбоксаміди як інгібітори фактору Ха структури (W), де Q означає зв'язок або будь-який спейсер, а R⁰ означає необов'язково заміщену арильну або гетероарильну групу. Однак, не показано жодного заміщеного 1H-піразол-3-карбоксаміду, що містить або (гетеро)арильний, або C₁-алкіл-циклоалкільний залишок у 1-положенні піразолу. Найближчий аналог (W1) має заміщений бензил у цьому положенні.



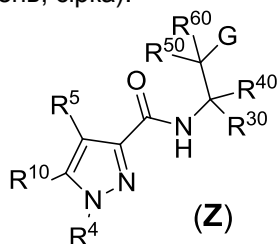
- 10 У міжнародних заявках WO2003/037335 та WO2001/064669 описані (гетеро)арил-заміщені піразоли як селективні інгібітори COX-2 загальної структури (X), де В може означати, наприклад, SO₂ (але не алкілен), R³ може означати циклоалкіл, R¹ може бути вибраний з водню, CN або алкілу і R² може бути вибраний із широкого спектру замісників, у тому числі заміщених карбоксамідів. Однак, в обох випадках не наведено жодного прикладу заміщених 1H-піразол-3-карбоксамідів.



- 20 В міжнародній заявці WO1996/001254 представлені піразольні похідні структури (Y) як гербіциди, де W означає ароматичну систему, R¹ означає, наприклад, карбоксамід і R означає, наприклад, циклоалкілалкіл. Однак, жодного прикладу піразолкарбоксамідів не наведено, найближчою структурою є складний ефір (Y1).

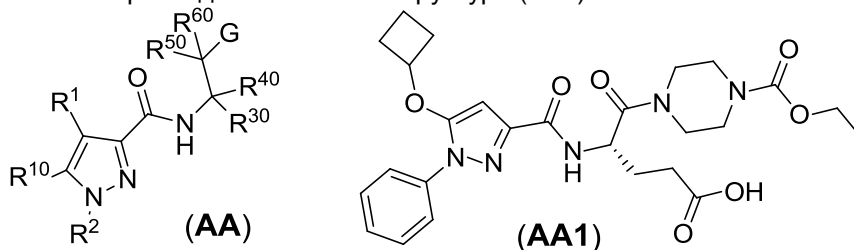


- 25 В міжнародній заявці WO2013/014204 описані гетероциклічні карбоксаміди як інгібітори протеазного катепсину А, у тому числі сполуки структури (Z). Однак, не наведено жодного прикладу, де R¹⁰ означає залишок X-циклоалкілу (де X = необов'язково заміщений вуглець, кисень, сірка).



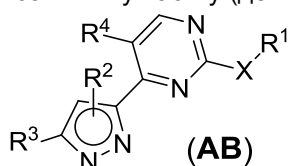
У подібній міжнародній заявці WO2011/092187 описані 3-гетероарильні похідні як інгібітори протеазного катепсину А, у тому числі сполуки структури (AA), де R¹⁰ може означати О-

циклоалкіл. Приклад показаний як структура (AA1).

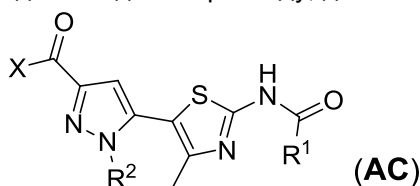


В міжнародній заявці WO2009/080227 описані піразол-карбоксаміди як антагоністи P_2Y_{12} для лікування серцево-судинних порушень із широким спектром залишків. Знову, структура (AA1) згадана як приклад.

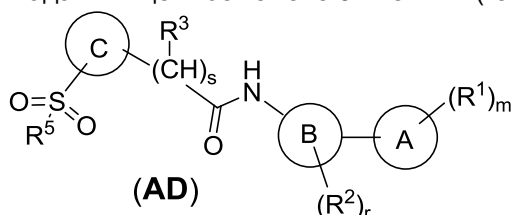
В міжнародній заявці WO2012/139930 представлені похідні піразолпіримідину структури (AB) для застосування як модуляторів протеїн кінрази, де R^2 може бути вибраний із широкого спектру замісників, у тому числі циклоалкілалкілу, і R^3 – із необов'язково заміщеного аміду. Однак, не показано жодного прикладу, де R^3 сполучений з азотом піразолу і де R^3 означає X-циклоалкільну частку (де X = необов'язково заміщений вуглець, кисень, сірка).



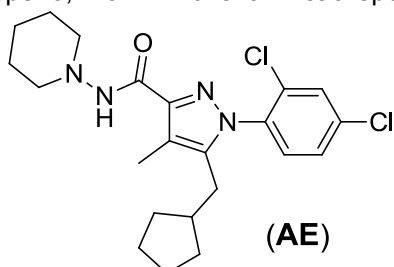
У заявці CA 2736441 заявлені сполуки піразоліпітіазолу структури (AC), де R^2 може означати алкіл, заміщений циклоалкілом, і X може означати необов'язково заміщений амін. Хоча, не наведено жодного прикладу, де R^2 означає частку циклоалкіл-алкілу.



В міжнародній заявці WO2013/029338 описані подібні модулятори рецептора RORγ структури (AD), де кільце A, B та C широко визначене як феніл або гетероарил і R^2 може бути вибраний, наприклад, із C_{1-6} -алкілен-циклоалкілу, гетероциклоалкілу, O-гетероарила. У прикладах кільце B обмежене 6-членним (гетеро)арилом.



У базі хімічних рефератів згадана сполука (AE) без супроводжувального посилання на джерело, яка виключена як застереження із представленої формули.



Модулятори рецептора RORγ нещодавно були розкриті в міжнародних заявках WO2011/107248, WO2011/112263, WO2011/112264, WO2011/115892, WO2012/027965, WO2012/028100, WO2012/064744, WO2012/074547, WO2012/100732, WO2012/100734, WO2012/101261, WO2012/101263, WO2012/106995, WO2012/139775, WO2012/145254, WO2012/147916, WO2012/158784, WO2013/000869, WO2013/000871, WO2013/018695, WO2013/019621, WO2013/019626, WO2013/019635, WO2013/019653, WO2013/019682,

WO2013/036912, WO2013/041519, WO2013/042782, WO2013/045431, які ґрунтуються на інших класах структур.

Суть винаходу

Відповідно, метою цього винаходу є забезпечення сполук, які зв'язуються з орфановими ядерними рецепторами ROR γ 1 та/або ROR γ 2 і, таким чином, винайдення нових методів лікування захворювань, пов'язаних з модуляцією ROR γ , таких як аутоімунні захворювання, запальні хвороби шкіри або множинний склероз.

Досягнення цієї мети викладене у пунктах формули 1-22.

Отже, цей винахід забезпечує карбоксамід-вмісні циклічні сполуки як модулятори ROR γ , які можуть бути використані для лікування або профілактики захворювання чи порушення, пов'язаного з інактивацією або активацією рецептора ROR γ .

Цей винахід стосується модулятора ROR γ , що ґрунтується на циклічному каркасі, для застосування при лікуванні або профілактиці захворювання або порушення, пов'язаного з інактивацією або активацією ROR γ .

При лікуванні захворювання або порушення, пов'язаного з модулюванням рецептора ROR γ , активність згаданого рецептора переважно знижується.

Захворювання або порушення переважно вибирають із групи, що складається з аутоімунних захворювань. Аутоімунні захворювання становлять групу хвороб з подібною етіологією надмірної імунної реакції на ендogenous мішені, що спричиняє хронічне запалення та фізичну непрацездатність або інші серйозні симптоми. До аутоімунних захворювань відносяться, наприклад, ревматоїдний артрит, анкілозуювальний спондилоартрит, червоний вовчак, псоріаз, псоріатичний артрит, атопічна екзема, запальні хвороби кишечника, такі як хвороба Крона, астма, слизовий лейшманіоз, множинний склероз, системний склероз, діабет I типу, хвороба Кавасакі, тиреоїдит Хашимото, хронічна хвороба "трансплантат проти хазяїна", гостра хвороба "трансплантат проти хазяїна", целиакія, ідіопатична тромбоцитопенічна тромбоцитна пурпура, бульбоспинальний параліч, синдром Шегрена, склеродермія, виразковий коліт, епідермічна гіперплазія, гломерулонефрит, хронічне обструктивне захворювання легень та боковий аміотрофічний склероз.

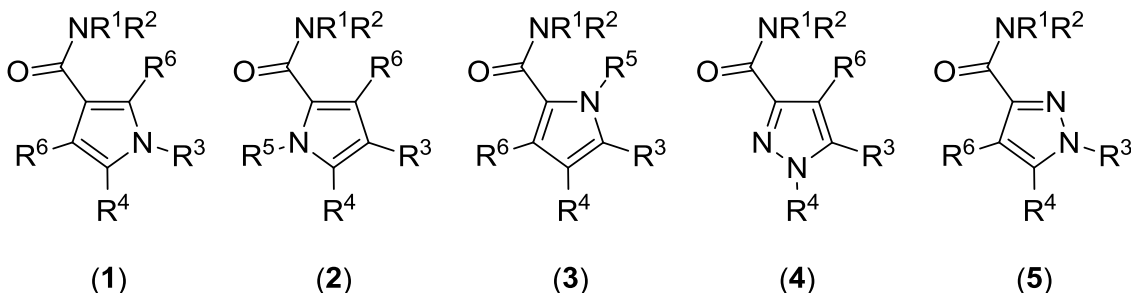
До аутоімунних захворювань відносяться, наприклад, ревматоїдний артрит, анкілозуювальний спондилоартрит, червоний вовчак, псоріаз, псоріатичний артрит, атопічна екзема, запальні хвороби кишечника, такі як хвороба Крона, астма, слизовий лейшманіоз, множинний склероз, системний склероз, діабет I типу, хвороба Кавасакі, тиреоїдит Хашимото, хронічна хвороба "трансплантат проти хазяїна", гостра хвороба "трансплантат проти хазяїна", целиакія, ідіопатична тромбоцитопенічна тромбоцитна пурпура, бульбоспинальний параліч, синдром Шегрена, склеродермія, виразковий коліт, епідермічна гіперплазія, гломерулонефрит, хронічне обструктивне захворювання легень та боковий аміотрофічний склероз.

Цей винахід забезпечує нові сполуки для застосування при лікуванні хвороб або порушень, пов'язаних з інактивуванням або активуванням рецептора ROR γ .

Крім того, цей винахід стосується способу лікування аутоімунних захворювань, до яких належить ревматоїдний артрит, анкілозуювальний спондилоартрит, червоний вовчак, псоріаз, псоріатичний артрит, атопічна екзема, запальні хвороби кишечника, такі як хвороба Крона, астма, слизовий лейшманіоз, множинний склероз, системний склероз, діабет I типу, хвороба Кавасакі, тиреоїдит Хашимото, хронічна хвороба "трансплантат проти хазяїна", гостра хвороба "трансплантат проти хазяїна", целиакія, ідіопатична тромбоцитопенічна тромбоцитна пурпура, бульбоспинальний параліч, синдром Шегрена, склеродермія, виразковий коліт, епідермічна гіперплазія, гломерулонефрит, хронічне обструктивне захворювання легень та боковий аміотрофічний склероз, причому згаданий спосіб полягає у введенні достатньої кількості сполуки формули (1) – (9), як показано нижче, ссавцеві, який цього потребує.

Докладний опис винаходу

У першій альтернативі цей винахід забезпечує сполуку, представлену формулами (1) – (5)



її енантіомер, діастереомер, таутомер, N-оксид, сольват, композицію та фармацевтично прийнятну сіль,

де

R^1 незалежно вибирають з C_{1-10} -алкілу, C_{2-10} -алкенілу, C_{2-10} -алкінілу, C_{3-10} -циклоалкілу, C_{3-10} -гетероциклоалкілу, C_{1-10} -алкілен- C_{3-10} -циклоалкілу, C_{1-10} -алкілен- C_{3-10} -гетероциклоалкілу, C_{1-10} -алкілен-(5-членного гетероарилу), SO_2 - C_{1-10} -алкілу, де алкіл, алкеніл, алкініл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-7 замісниками, незалежно вибраними з оксо, CN, OR^{11} , $O-C_{2-6}$ -алкілен- OR^{11} , C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу, галогену, CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$, $CONR^{11}SO_2R^{11}$, COR^{11} , SO_xR^{11} , SO_3H , $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}COR^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{11}$, $NR^{11}-CO-NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}-SO_2-NR^{11}R^{12}$, C_{3-10} -циклоалкілу, $O-C_{3-10}$ -циклоалкілу, C_{3-10} -гетероциклоалкілу, $O-C_{3-10}$ -гетероциклоалкілу та $NR^{11}R^{12}$;

R^2 означає R^1 або H;

або R^1 та R^2 , коли вони взяті разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 3-8-членне кільце, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, S або N, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, оксо, CN, OR^{11} , SO_xR^{11} , SO_3H , $NR^{11}SO_2R^{11}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, C_{0-6} -алкілен- CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$, $CONR^{11}SO_2R^{11}$, COR^{11} , $NR^{11}-CO-R^{11}$, $NR^{11}-CO-NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}-SO_2-NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}R^{12}$, C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу, гідрокси- C_{1-6} -алкілу, C_{3-8} -циклоалкілу, $O-C_{3-8}$ -циклоалкілу, C_{3-8} -гетероциклоалкілу та $O-C_{3-8}$ -гетероциклоалкілу,

де циклоалкіл і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-3} -алкілу, гало- C_{1-3} -алкілу, OH, $O-C_{1-3}$ -алкілу, O -гало- C_{1-3} -алкілу, SO_2 - C_{1-3} -алкілу, COOH та оксо;

R^3 означає 6-10-членний моно- або біциклічний арил або 5-14-членний моно-, бі- або трициклічний гетероарил, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибраних із групи, що складається з N, O та S,

де арил і гетероарил необов'язково заміщені 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкенілу, C_{1-6} -алкінілу, гало- C_{1-6} -алкілу, OH, $O-C_{1-6}$ -алкілу, O -гало- C_{1-6} -алкілу, C_{0-6} -алкілен- C_{3-10} -циклоалкілу, C_{0-6} -алкілен- C_{3-10} -гетероциклоалкілу, C_{0-6} -алкілен-(5- або 6-членного гетероарилу), C_{1-6} -алкілен- $O-R^{31}$, C_{0-6} -алкілен-CN, C_{0-6} -алкілен- $N(R^{31})_2$, $O-C_{3-10}$ -циклоалкілу, $O-C_{1-6}$ -алкілен- $O-R^{31}$, $O-C_{3-10}$ -гетероциклоалкілу, C_{0-6} -алкілен- $COOR^{31}$, C_{0-6} -алкілен- $C(O)R^{31}$, C_{0-6} -алкілен- $C(O)N(R^{31})_2$, C_{0-6} -алкілен- $N(R^{31})C(O)R^{31}$, C_{0-6} -алкілен- $SO-R^{31}$, C_{0-6} -алкілен- SO_2-R^{31} , C_{0-6} -алкілен- $SO_2-N(R^{31})_2$, C_{0-6} -алкілен- $N(R^{31})SO_2-R^{31}$, C_{0-6} -алкілен- SO_2-C_{3-10} -гетероциклоалкілу та C_{0-6} -алкілен- SO_2-C_{3-10} -гетероциклоалкілу,

де алкіл, алкеніл, алкініл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл і 5- або 6-членний гетероарил необов'язково заміщений 1-4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, CN, C_{1-3} -алкілу, гало- C_{1-3} -алкілу, OH, оксо, $=N-OR^{32}$, $O-C_{1-3}$ -алкілу та O -гало- C_{1-3} -алкілу,

або де два суміжні замісники утворюють 3-8-членне насичене або частково ненасичене кільце, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, S або N, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-7 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу, C_{3-6} -циклоалкілу, C_{3-6} -гетероциклоалкілу, оксо, $=N-OR^{32}$, OH, $O-C_{1-6}$ -алкілу та O -гало- C_{1-6} -алкілу;

R^4 означає $(CR^8R^9)R^{40}$, $(C=O)R^{40}$, $(C=O)NR^{13}R^{14}$, $O-R^{40}$, C_{3-10} -циклоалкіліденметил, C_{3-10} -циклоалкілен- R^{40} або SO_y-R^7 ;

R^5 означає H, C_{1-3} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл або гало- C_{1-3} -алкіл,

де алкіл, циклоалкіл і галоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, оксо, $O-C_{1-6}$ -алкілу та O -гало- C_{1-6} -алкілу;

R^6 незалежно означає H, галоген, CN, C_{1-3} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, гало- C_{1-3} -алкіл або $CONHR^{61}R^{62}$,

де алкіл, циклоалкіл і галоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, оксо, $O-C_{1-6}$ -алкілу та O -гало- C_{1-6} -алкілу;

R^7 означає C_{3-10} -циклоалкіл або C_{3-10} -гетероциклоалкіл,

де циклоалкіл і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, OH, оксо, $O-C_{1-6}$ -алкілу, O -гало- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу, C_{3-7} -циклоалкілу та 3-7-членного гетероциклоалкілу;

R^8 означає H, F, C_{1-3} -алкіл, гало- C_{1-3} -алкіл, OH, $O-C_{1-3}$ -алкіл або O -гало- C_{1-3} -алкіл;

R^9 означає H, F, C_{1-3} -алкіл або гало- C_{1-3} -алкіл;

R^{11} незалежно вибирають з H, C_{1-6} -алкілу, C_{0-6} -алкілен- C_{3-10} -циклоалкілу та C_{0-6} -алкілен- C_{3-10} -гетероциклоалкілу,

де алкіл, алкілен, циклоалкіл і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-6

замісниками, вибраними із групи, що складається з галогену, CN, OH, оксо, C₁₋₃-алкілу, гало-C₁₋₃-алкілу, O-C₁₋₃-алкілу, O-гало-C₁₋₃-алкілу, NH₂, NH(C₁₋₃-алкілу), N(C₁₋₃-алкілу)₂, C₃₋₆-гетероциклоалкілу, C₃₋₆-циклоалкілу і SO₂-C₁₋₃-алкілу,

де циклоалкіл і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно
5 вибраними із групи, що складається з F, OH, оксо, Me та CF₃;

R¹² незалежно вибирають з H, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу та C₃₋₆-циклоалкілу;

R¹³ і R¹⁴ взяті разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 3-10-членне кільце, що містить атоми вуглецю, де це кільце є незаміщеним або заміщене 1-5 замісниками, незалежно
10 вибраними із групи, що складається з галогену, OH, оксо, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу і C₃₋₆-циклоалкілу;

R³¹ незалежно вибирають з H, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, C₀₋₆-алкілен-C₃₋₈-циклоалкілу, C₀₋₆-алкілен-C₃₋₈-гетероциклоалкілу, 5- або 6-членного гетероарилу та 6-членного арилу, де алкіл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-6
15 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, OH, оксо, =N-OR³², C₁₋₃-алкілу, гало-C₁₋₃-алкілу, O-C₁₋₃-алкілу, O-гало-C₁₋₃-алкілу та SO₂-C₁₋₃-алкілу;

i, необов'язково, коли два R³¹ прикріплені до атому азоту, вони можуть утворювати 3-8-членне кільце, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, S або N, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-4 замісниками, незалежно вибраними із фтору, OH, оксо, C₁₋₄-алкілу і гало-C₁₋₄-алкілу;

R³² незалежно вибирають з H, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу та C₃₋₆-циклоалкілу;

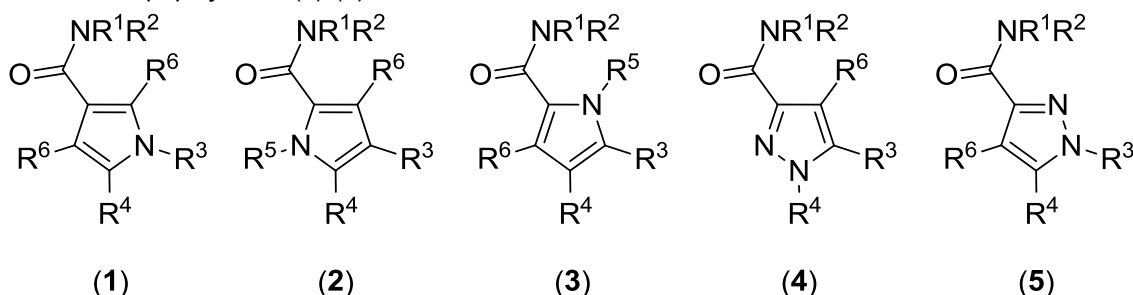
R⁴⁰ означає C₃₋₁₀-циклоалкіл, що є незаміщеним або заміщений 1-5 замісниками, незалежно
20 вибраними із групи, що складається з галогену, OH, оксо, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, C₃₋₈-циклоалкілу та C₃₋₈-гетероциклоалкілу;

R⁶¹ та R⁶² незалежно вибирають із групи, що складається з H, C₁₋₃-алкілу і гало-C₁₋₃-алкілу;

25 x та y незалежно вибирають з 0, 1 та 2;

за умови виключення сполуки 5-(циклопентилметил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метил-N-(піперидин-1-іл)-1H-піразол-3-карбоксаміду та сполук формули (5), де R⁴ означає OR⁴⁰.

В альтернативному втіленні першої альтернативи, якому надають перевагу, сполука представлена формулами (1)-(5)



30 її енантіомер, діастереомер, таутомер, сольват, композиція та фармацевтично прийнятна сіль,

де
35 R¹ незалежно вибирають з C₁₋₁₀-алкілу, C₂₋₁₀-алкенілу, C₂₋₁₀-алкінілу, C₀₋₁₀-алкілен-C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₀₋₁₀-алкілен-C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, що містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані із групи, що складається з N, O, S, SO та SO₂, C₀₋₁₀-алкілен-(5-членного моноциклічного гетероарилу) або SO₂-C₁₋₁₀-алкілу, де алкіл, алкеніл, алкініл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-7 замісниками, незалежно
40 вибраними із групи, що складається з оксо, CN, OR¹¹, O-C₂₋₆-алкілен-OR¹¹, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, галогену, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹², COR¹¹, SO_yR¹¹, SO₃H, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹COR¹¹, NR¹¹SO₂R¹¹, NR¹¹-CO-NR¹¹R¹², NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², C₃₋₆-циклоалкілу, O-C₃₋₆-циклоалкілу, C₃₋₆-гетероциклоалкілу, O-C₃₋₆-гетероциклоалкілу та NR¹¹R¹²;

R² означає R¹ або H;

45 або R¹ та R², коли вони взяті разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 3-8-членне кільце, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, що складається з O, S або N, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, оксо, CN, OR¹¹, SO_yR¹¹, SO₃H, NR¹¹SO₂R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹², COR¹¹, NR¹¹-CO-R¹¹, NR¹¹-CO-NR¹¹R¹², NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², NR¹¹R¹², C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, гідрокси-C₁₋₆-алкілу, C₃₋₆-циклоалкілу, O-C₃₋₆-циклоалкілу, C₃₋₆-гетероциклоалкілу та O-C₃₋₆-гетероциклоалкілу,

50 де циклоалкіл і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно

вибраними із групи, що складається з оксо, OH, CH₃, CF₃ та фтору;

R³ означає 6-10-членний моно- або біциклічний арил або 5-14 членний моно-, бі- або трициклічний гетероарил, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибраних із групи, що складається з N, O та S,

5 де арил і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, CN, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, гало-C₁₋₆-алкілу, OH, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, C₀₋₆-алкілен-C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₀₋₆-алкілен-O-C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₀₋₆-алкілен-C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, C₀₋₆-алкілен-COOR³¹, C₀₋₆-алкілен-C(O)R³¹, C₀₋₆-алкілен-C(O)N(R³¹)₂, C₀₋₆-алкілен-N(R³¹)₂, C₀₋₆-алкілен-SO₂-N(R³¹)₂, C₀₋₆-алкілен-SO₂-R³¹, C₀₋₆-алкілен-(5-членного гетероарила) та C₀₋₆-алкілен-(6-членного гетероарила),

10 де алкіл, алкеніл, алкініл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, галогену, OH, оксо, =N-OR³², N(R³¹)₂, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, COOH, CON(R³¹)₂, CN, NR³¹-COR³¹, C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, 6-10-членного моно- або біциклічного арилу та 6-10-членного моно- або біциклічного гетероарила,

15 або де два суміжні замісники можуть утворювати 4-8-членне насичене або частково ненасичене кільце, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1-3 члени, вибрані з групи, що складається з O, S, SO, SO₂ та NR³¹, де кільце є незаміщеним або заміщене одним-чотирма замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, оксо, =N-OR³², OH, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілу, C₃₋₆-циклоалкілу і гало-C₁₋₆-алкілу;

20 R⁴ означає (CR⁸R⁹)R⁴⁰, (C=O)R⁴⁰, (C=O)NR¹³R¹⁴, C₃₋₁₀-циклоалкіліденметил, C₃-циклоалкілен-R⁴⁰ або SO_y-R⁷;

R⁵ означає H, C₁₋₃-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл або гало-C₁₋₃-алкіл,

25 де алкіл, циклоалкіл і галоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, оксо, O-C₁₋₆-алкілу та O-гало-C₁₋₆-алкілу;

R⁶ незалежно означає H, галоген, CN, C₁₋₃-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл, гало-C₁₋₃-алкіл або CONHR⁶¹R⁶²,

де алкіл, циклоалкіл і галоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, оксо, O-C₁₋₆-алкілу та O-гало-C₁₋₆-алкілу;

30 R⁷ означає C₃₋₁₀-циклоалкіл або C₃₋₁₀-гетероциклоалкіл,

де циклоалкіл і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, OH, оксо, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу та 3-7-членного гетероциклоалкілу;

R⁸ означає H, F, C₁₋₃-алкіл, гало-C₁₋₃-алкіл, OH, O-C₁₋₃-алкіл або O-гало-C₁₋₃-алкіл;

35 R⁹ означає H, F, C₁₋₃-алкіл або гало-C₁₋₃-алкіл;

R¹¹ та R³¹ незалежно вибирають із групи, що складається з H, C₁₋₆-алкілу, C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарила, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибрані з групи, що складається з N, O та S,

40 де алкіл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-5 замісниками, вибраними із групи, що складається з C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, OH, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, фенілу, гетероарила, галогену, NH₂, NH(C₁₋₆-алкілу), N(C₁₋₆-алкілу)₂, C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, C₃₋₁₀-циклоалкілу, COOH, SO₂-C₁₋₃-алкілу, SO₂-C₁₋₃-фторалкілу, оксо та CN,

45 де циклоалкіл і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, OH, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарила, галогену, NH₂, NH(C₁₋₆-алкілу), N(C₁₋₆-алкілу)₂ та C₃₋₁₀-циклоалкілу, і

де феніл і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, галогену, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, NH₂, NH(C₁₋₆-алкілу), N(C₁₋₆-алкілу)₂ і C₃₋₁₀-циклоалкілу;

50 R¹² та R³² незалежно вибирають із групи, що складається з H, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу і C₃₋₁₀-циклоалкілу;

R¹³ та R¹⁴, взяті разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 3-10-членне кільце, що містить атоми вуглецю, де це кільце є незаміщеним або заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, OH, оксо, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілу і гало-C₁₋₆-алкілу;

55 R⁴⁰ означає C₃₋₁₀-циклоалкіл, що є незаміщеним або заміщений 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, OH, оксо, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілу і гало-C₁₋₆-алкілу;

R⁶¹ та R⁶² незалежно вибирають із групи, що складається з H, C₁₋₃-алкілу та гало-C₁₋₃-алкілу;

60 і

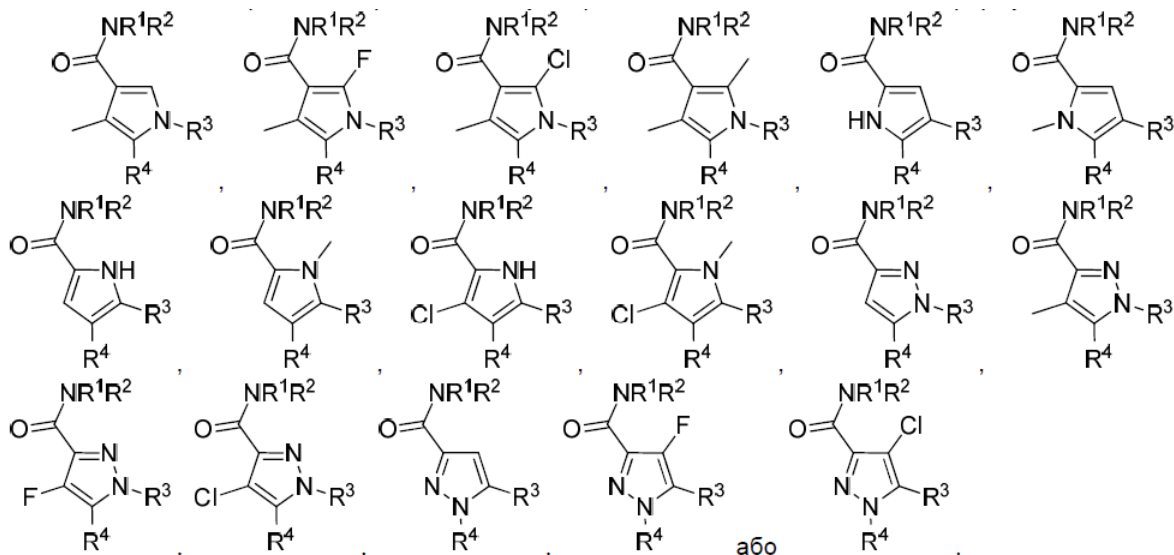
у незалежно вибирають з 0, 1 та 2.

У втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R^5 означає H або C_{1-3} -алкіл і R^6 означає H, F, Cl, CN, C_{1-3} -алкіл або гало- C_{1-3} -алкіл.

5 У втіленні, якому надають більшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R^5 означає H або метил і R^6 означає H, F, Cl або метил.

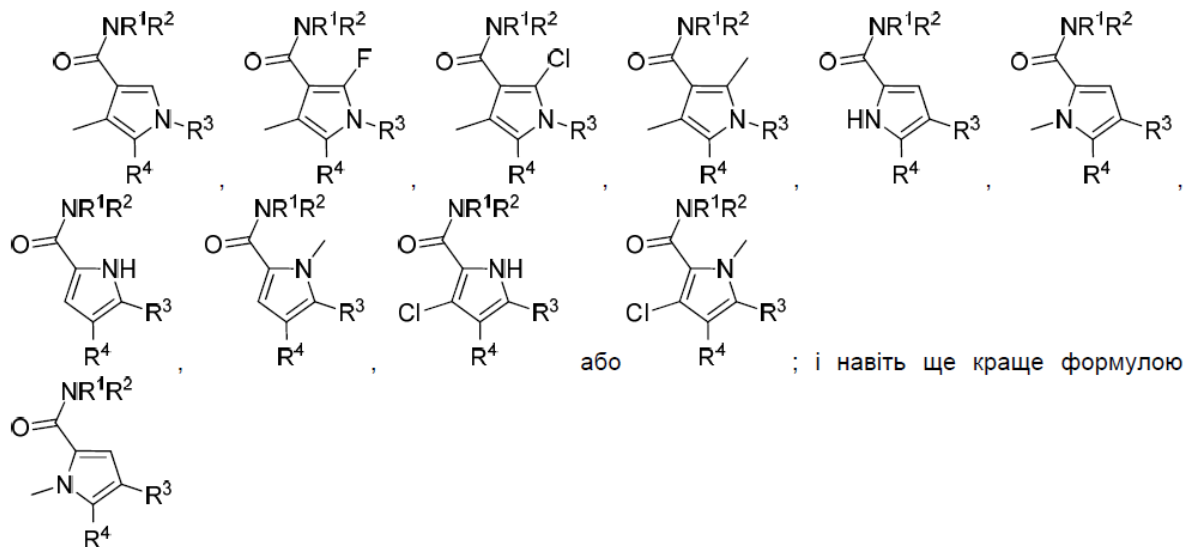
У втіленні, якому надають навіть ще більшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи сполука представлена наведеною нижче формулою:

10



У втіленні, якому надають найбільшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи сполука представлена наведеною нижче формулою:

15



У втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R^4 означає CH_2R^{40} , $CHMeR^{40}$, OR^{40} або $(C=O)R^{40}$; де R^{40} означає C_{3-8} -циклоалкіл, що є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з F, CH_3 та CF_3 .

20

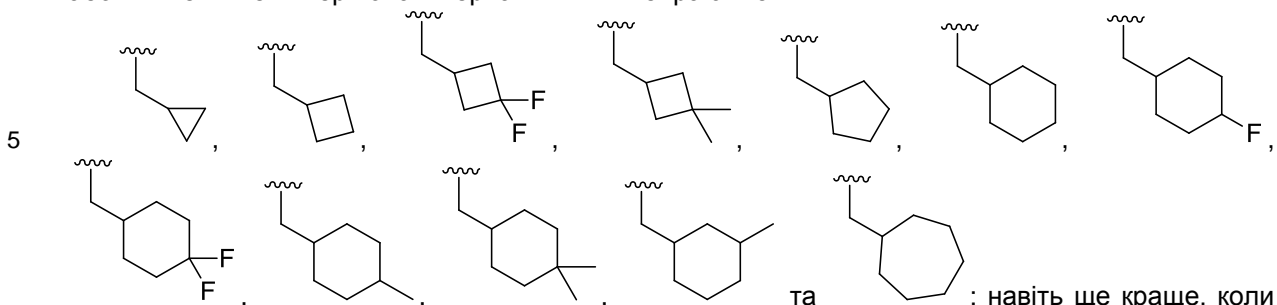
У втіленні, якому надають більшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R^4 означає CH_2R^{40} , $CHMeR^{40}$ або $(C=O)R^{40}$; де R^{40} означає C_{3-8} -циклоалкіл, що є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з F, CH_3 та CF_3 .

25

У втіленні, якому надають навіть ще більшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R^4 вибирають з (CH_2) - C_{3-8} -циклоалкілу, де

циклоалкіл є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з F, CH₃ та CF₃.

У втіленні, якому надають найбільшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R⁴ вибирають з



R⁴ означає (CH₂)-циклогексил.

У втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R¹ вибирають з C₁₋₁₀-алкілу, C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, C₁₋₁₀-алкілен-C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₁₋₁₀-алкілен-C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, C₁₋₁₀-алкілен-(5-членного гетероарилу), де алкіл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-7 замісниками, незалежно вибраними з оксо, CN, OR¹¹, O-C₂₋₆-алкілен-OR¹¹, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, галогену, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹¹, COR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃H, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹COR¹¹, NR¹¹SO₂R¹¹, NR¹¹-CO-NR¹¹R¹², NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², C₃₋₁₀-циклоалкілу, O-C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, O-C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу та NR¹¹R¹², R² вибирають з H, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу і гідрокси-C₁₋₆-алкілу;

або R¹ та R², коли вони взяті разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 3-8-членне кільце, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, S або N, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, оксо, CN, OR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃H, NR¹¹SO₂R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₆-алкілен-CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹¹, COR¹¹, NR¹¹-CO-R¹¹, NR¹¹-CO-NR¹¹R¹², NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², NR¹¹R¹², C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, гідрокси-C₁₋₆-алкілу, C₃₋₈-циклоалкілу, O-C₃₋₈-циклоалкілу, C₃₋₈-гетероциклоалкілу та O-C₃₋₈-гетероциклоалкілу,

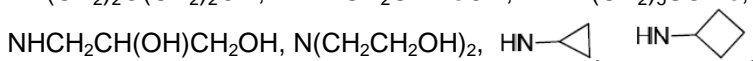
де циклоалкіл і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₃-алкілу, гало-C₁₋₃-алкілу, OH, O-C₁₋₃-алкілу, O-гало-C₁₋₃-алкілу, SO₂-C₁₋₃-алкілу, COOH та оксо.

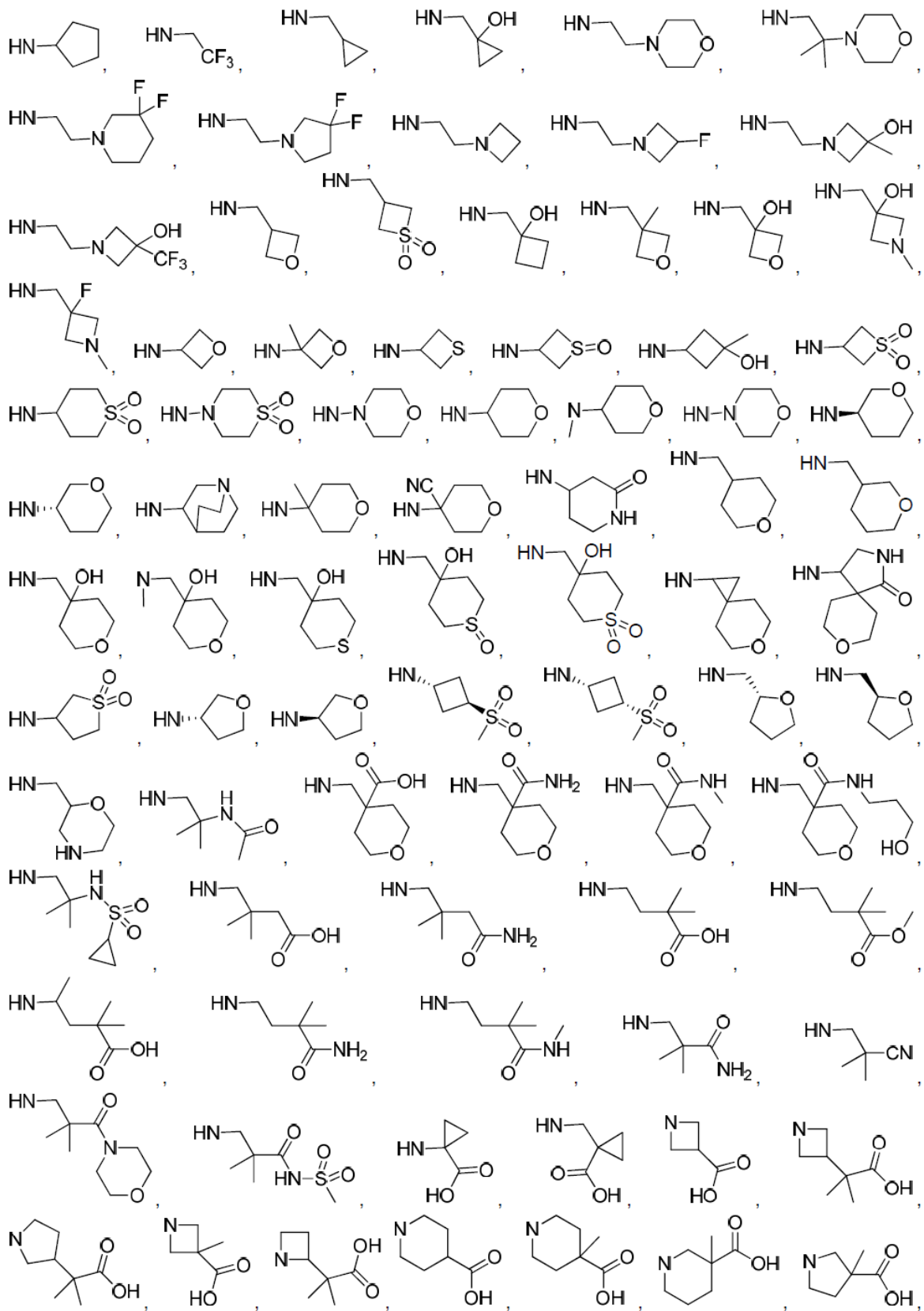
В альтернативному втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R¹ означає C₁₋₁₀-алкіл, C₀₋₁₀-алкілен-C₃₋₁₀-циклоалкіл або C₀₋₁₀-алкілен-C₃₋₁₀-гетероциклоалкіл, де алкіл, алкілен, циклоалкіл і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-7 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з оксо, OR¹¹, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, галогену, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹², COR¹¹, NR¹¹COR¹¹, NR¹¹SO₂R¹¹, NR¹¹-CO-NR¹¹R¹², NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², C₃₋₆-циклоалкілу, O-C₃₋₆-циклоалкілу, C₃₋₆-гетероциклоалкілу та O-C₃₋₆-гетероциклоалкілу;

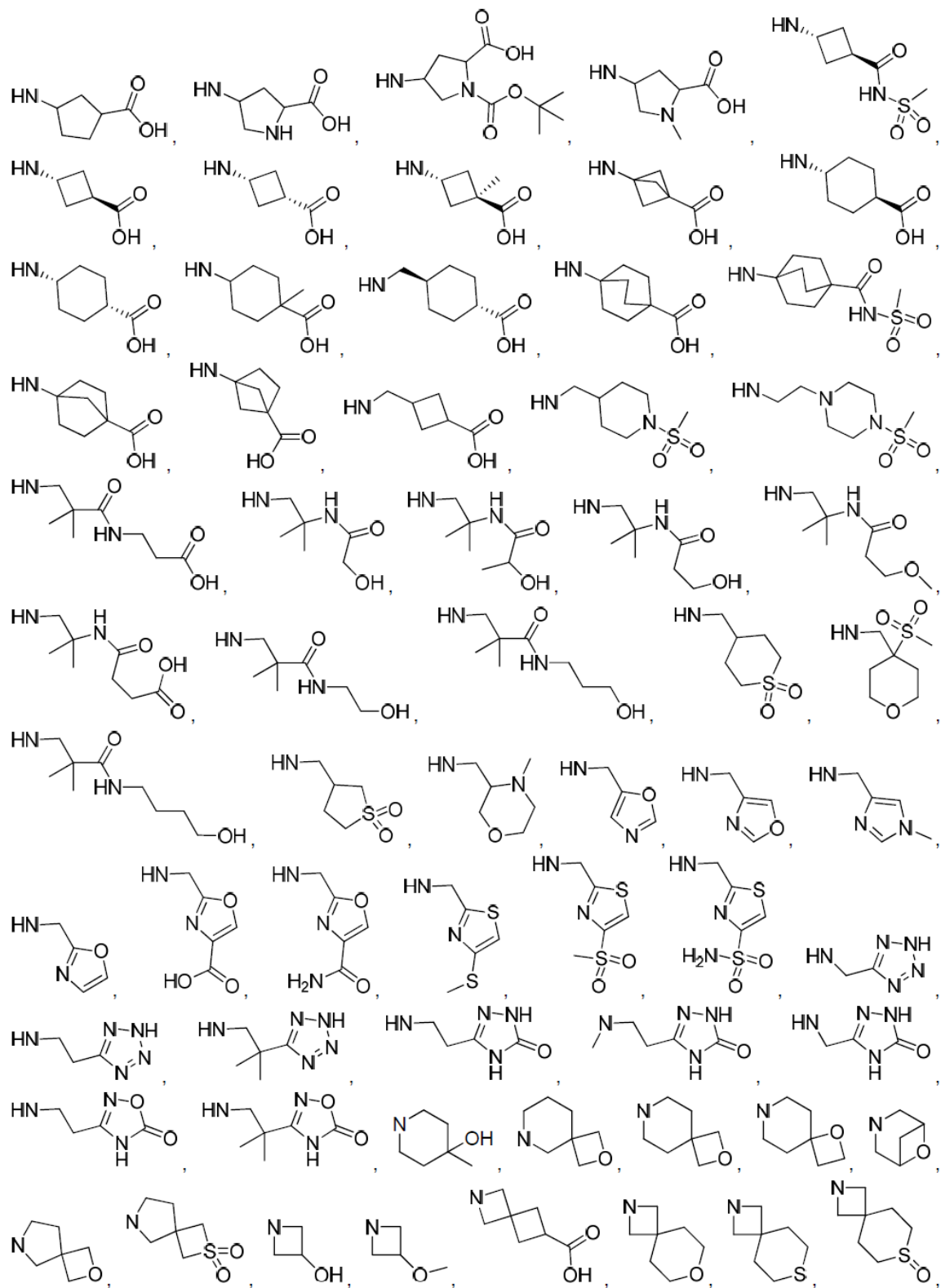
R² означає H, C₁₋₆-алкіл або гало-C₁₋₆-алкіл;

або R¹ та R², коли вони взяті разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 3-8-членне кільце, що містить атоми вуглецю та необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, що складається з O, S або N, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з F, оксо та C₁₋₆-алкілу.

У втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи NR¹R² вибирають з NHMe, NH₂Et, NH¹Pr, NH¹Bu, NHCH₂CONH₂, NHCH₂CONMe₂, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂OMe, NHCH₂CH₂SO₂Me, NHCH₂CH₂SO₂NH₂, NH(CH₂)₃OH, NH(CH₂)₃OMe, NH(CH₂)₄OH, NH(CH₂)₄OMe, NH(CH₂)₅OH, NH(CH₂)₂CO₂H, NH(CH₂)₃CO₂H, NH(CH₂)₄CO₂H, NH(CH₂)₅CO₂H, NHCH₂CH(CF₃)OH, NHCH₂C(Me)(CF₃)OH, NHCH₂CMe₂OH, NHCH₂CH₂CMe₂OH, NHCH₂CMe₂NHCH₂CF₃, NHCH(Me)CMe₂OH, NHCH₂CMe₂OMe, NHCH₂CMe₂CO₂H, NHCH₂CMe₂CONHMe, NHCH₂CMe₂CONMe₂, NHCH₂CMe₂NHSO₂Me, NH(CH₂)₃SOMe, NH(CH₂)₅SO₂Me, NH(CH₂)₅SO₂NH₂, NH(CH₂)₃NHSO₂Me, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂OH, NHCH₂CHMeOH, NH(CH₂)₅SOMe, NH(CH₂)₃SO₂Me, NHC(CH₂OH)₃,

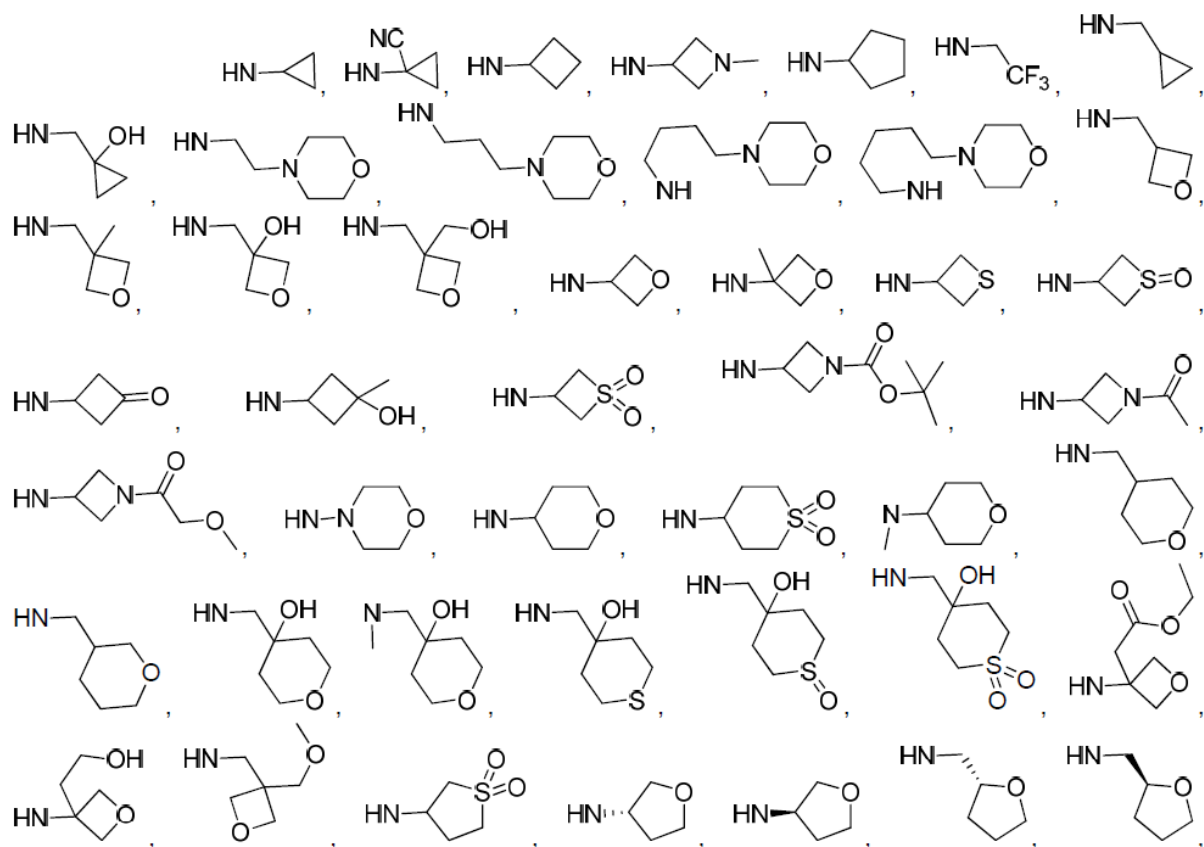


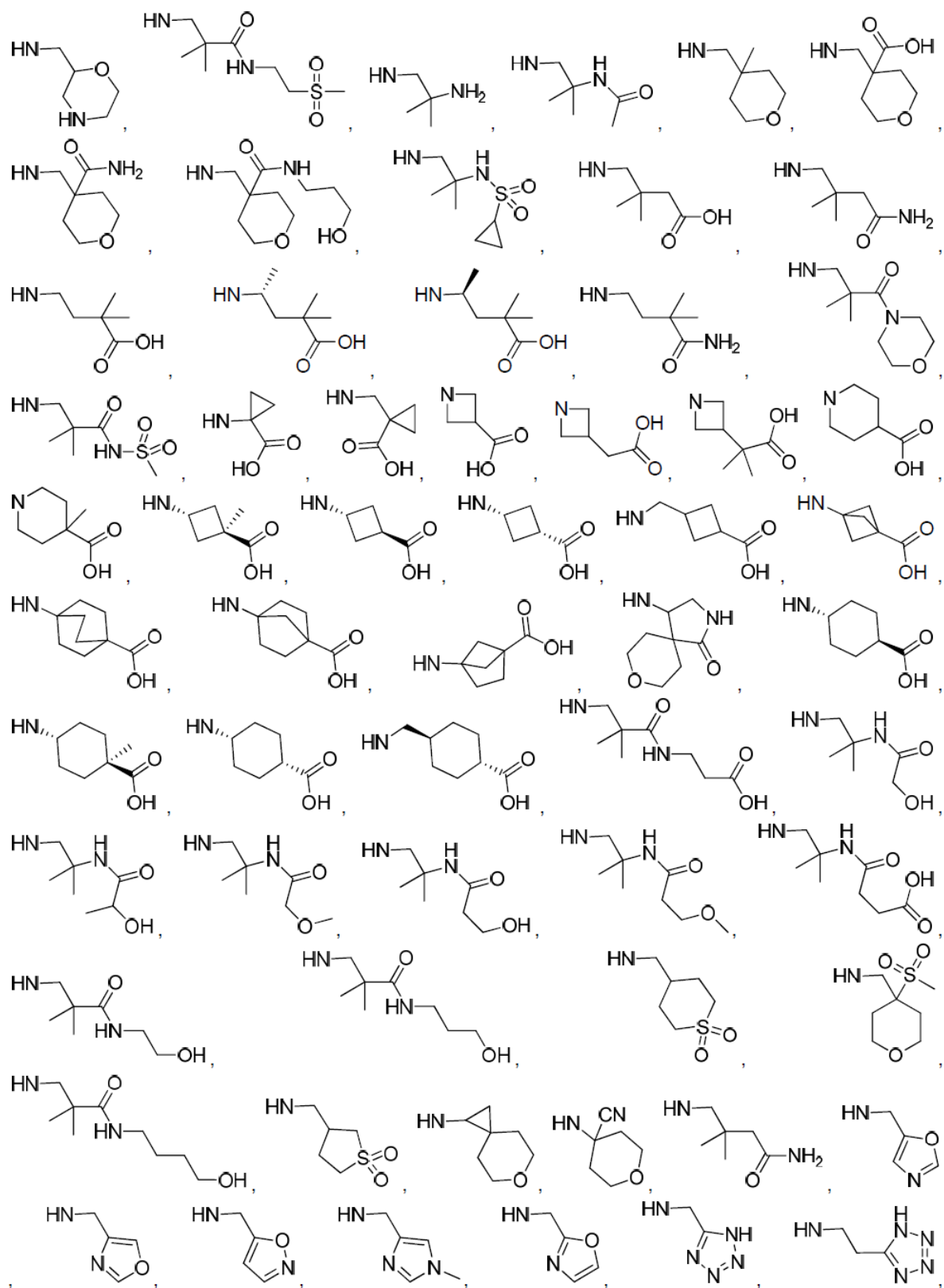


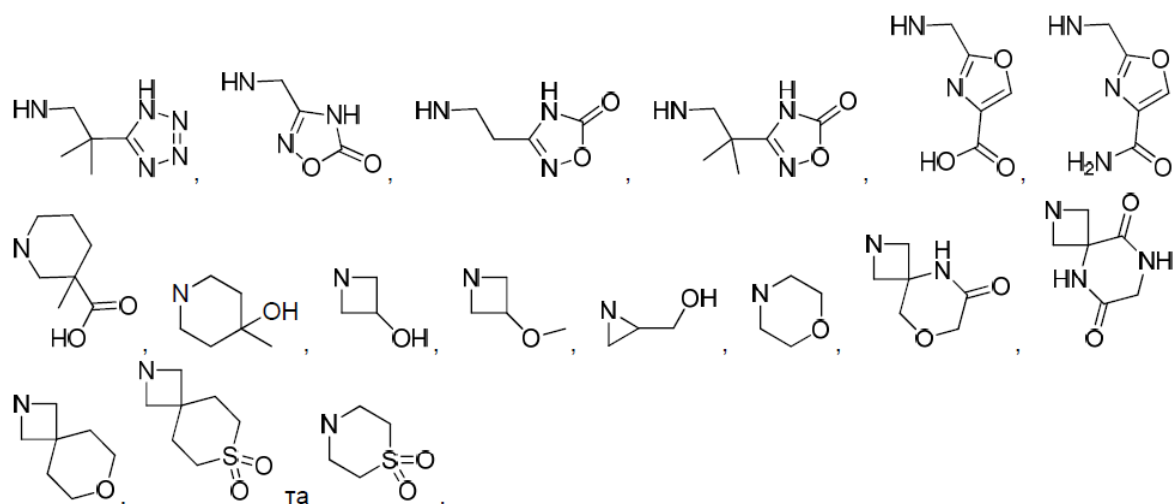


У втіленні, якому надають більшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи NR^1R^2 означає $NHCH_2CONH_2$, $NHCH_2CONMe_2$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(CF_3)OH$, $NHCH_2C(CF_3)_2OH$, $NHCH_2CH_2OMe$, $NHCH_2CH_2SO_2Me$, $NHCH_2CH_2SO_2NH_2$, $NH(CH_2)_3OH$, $NH(CH_2)_3OMe$, $NH(CH_2)_4OH$, $NH(CH_2)_4OMe$, $NH(CH_2)_5OH$, $NH(CH_2)_2CO_2H$, $NH(CH_2)_3CO_2H$, $NH(CH_2)_4CO_2H$, $NH(CH_2)_5CO_2H$, $NHCH_2CMe_2OH$, $NHCH(Me)CMe_2OH$, $NHCH_2CMe_2OMe$, $NHCH_2CMe_2CO_2H$, $NHCH_2CMe_2CONH_2$, $NHCH_2CMe_2CONHMe$, $NHCH_2CMe_2CONMe_2$, $NHCH_2CMe_2NHSO_2Me$, $NH(CH_2)_3SOMe$,

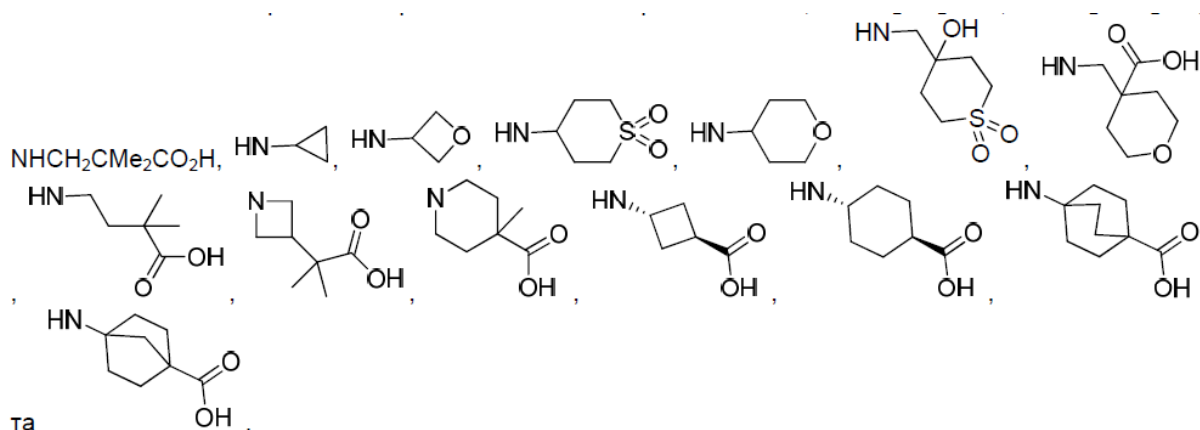
$\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{SO}_2\text{Me}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{Me}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CHMeOH}$,



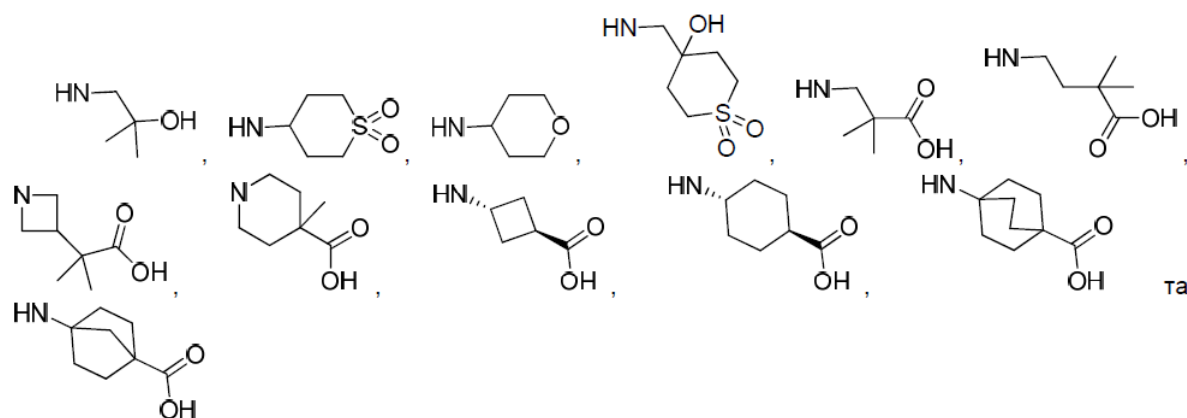




У втіленні, якому надають навіть ще більшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи NR^1R^2 вибирають з NHEt, $NHCH_2CH_2OMe$, $NHCH_2CMe_2OH$,



У втіленні, якому надають найбільшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи NR^1R^2 вибирають з



В іншому втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R^3 означає 6-10-членний моно- або біциклічний арил або 5-10 членний моно- або біциклічний гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, що складається з N, O та S,

де арил і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу, OH, O- C_{1-6} -алкілу, O-гало- C_{1-6} -алкілу, C_{0-6} -алкілен- C_{3-10} -циклоалкілу, C_{0-6} -алкілен-O- C_{3-10} -циклоалкілу, C_{0-6} -алкілен- C_{3-10} -гетероциклоалкілу, C_{0-6} -

алкілен-COOR³¹, C₀₋₆-алкілен-C(O)R³¹, C₀₋₆-алкілен-C(O)N(R³¹)₂, C₀₋₆-алкілен-SO₂-N(R³¹)₂, C₀₋₆-алкілен-SO₂-R³¹, C₀₋₆-алкілен-(5-членного гетероарилу), C₀₋₆-алкілен-(6-членного гетероарилу),

де алкіл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, OH, оксо, N(R³¹)₂, O-C₁₋₆-алкілу, COOH, CON(R³¹)₂, CN, NR³¹-COR³¹, C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, 6-10-членного моно- або біциклічного арилу, 6-10-членного моно- або біциклічного гетероарилу,

або де два суміжні замісники можуть утворювати 3-8-членне насичене або частково ненасичене кільце, що містить атоми вуглецю та необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, S, або NR³¹, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, оксо, OH, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілу, C₃₋₆-циклоалкілу і гало-C₁₋₆-алкілу.

У втіленні, якому надають таку саму перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R³ означає 6-10-членний моно- або біциклічний арил або 5-10-членний моно- або біциклічний гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані із групи, що складається з N, O та S,

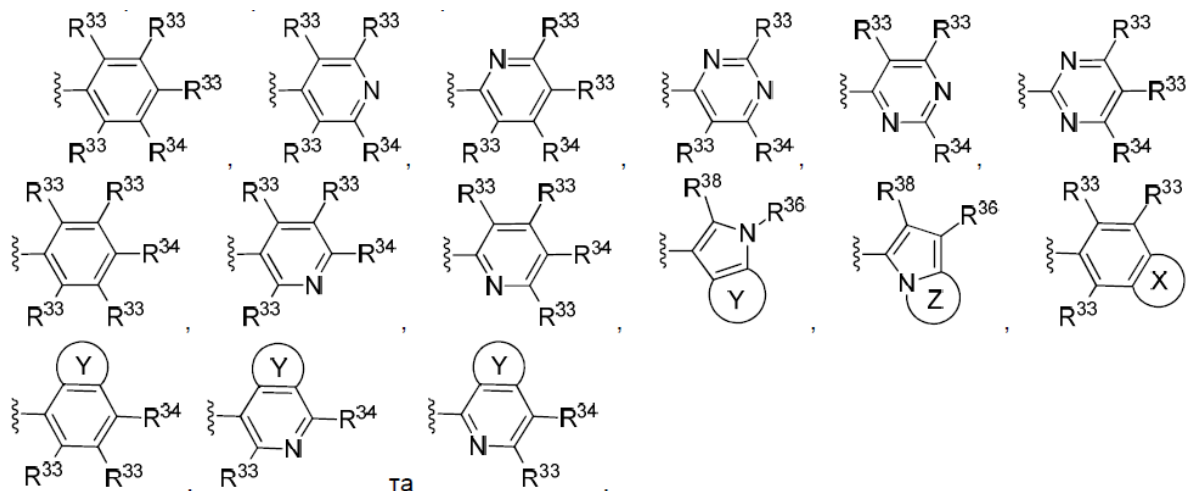
де арил і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, CN, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, OH, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, C₀₋₆-алкілен-C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₀₋₆-алкілен-O-C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₀₋₆-алкілен-C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, C₀₋₆-алкілен-COOR³¹, C₀₋₆-алкілен-C(O)R³¹, C₀₋₆-алкілен-C(O)N(R³¹)₂, C₀₋₆-алкілен-N(R³¹)₂, C₀₋₆-алкілен-SO₂-N(R³¹)₂, C₀₋₆-алкілен-SO₂-R³¹, C₀₋₆-алкілен-(5-членного гетероарилу) та C₀₋₆-алкілен-(6-членного гетероарилу),

де алкіл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, OH, оксо, =N-OR³², N(R³¹)₂, O-C₁₋₆-алкілу, COOH, CON(R³¹)₂, CN, NR³¹-COR³¹, C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, 6-10-членного моно- або біциклічного арилу та 6-10-членного моно- або біциклічного гетероарилу,

або де два суміжні замісники можуть утворювати 4-8-членне насичене або частково ненасичене кільце, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1-3 члени, вибрані з групи, що складається з O, S, SO, SO₂ та NR³¹, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-4 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, оксо, =N-OR³², OH, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілу, C₃₋₆-циклоалкілу і гало-C₁₋₆-алкілу.

В іншому втіленні, якому надають більшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R³ означає 6-членний арил, 10-членний біциклічний арил, 6-членний гетероарил або 10-членний біциклічний гетероарил, що містить 1 або 2 атоми азоту.

В іншому втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R³ вибирають з



де R³³ незалежно вибирають з H, галогену, CN, C₁₋₆-алкілу, фтор-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₄-алкілен-OH, C₁₋₄-алкілен-O-C₁₋₃-алкілу, C₁₋₄-алкілен-O-фтор-C₁₋₃-алкілу, OH, O-C₁₋₆-алкілу, O-фтор-C₁₋₆-алкілу, NH-C₁₋₆-алкілу, NH-фтор-C₁₋₆-алкілу, C₃₋₁₀-циклоалкілу,

де алкілен є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, вибраними з F, і циклоалкіл є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з F, C₁₋₃-алкілу та фтор-C₁₋

де алкілен є незаміщеним або заміщений 1-3 F і циклоалкіл є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з F, C₁₋₃-алкілу та фтор-C₁₋₃-алкілу;

5 R^{34} означає C₁₋₄-алкілен-OH, C₁₋₄-алкілен-O-C₁₋₃-алкіл, C₁₋₄-алкілен-O-фтор-C₁₋₃-алкіл, C₃₋₁₀-циклоалкіл, C(O)N(R³⁷)₂ або S(O₂)N(R³⁷)₂,

де алкілен є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, вибраними з F, і циклоалкіл є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з F, C₁₋₃-алкілу та фтор-C₁₋₃-алкілу;

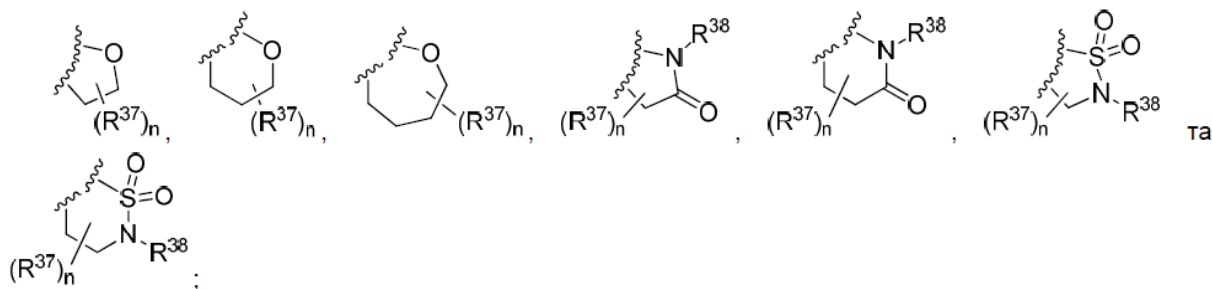
10 R^{36} означає C₁₋₆-алкіл, фтор-C₁₋₆-алкіл, C(O)N(R³⁷)₂ або S(O₂)N(R³⁷)₂,
 R^{37} незалежно вибирають із групи, що складається з H, C₁₋₆-алкілу, фтор-C₁₋₆-алкілу, C₀₋₃-алкілен-C₃₋₆-циклоалкілу, C₁₋₆-алкілен-OH, C₁₋₆-алкілен-O-C₁₋₃-алкілу та C₁₋₆-алкілен-CN, де алкілен і циклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з F, C₁₋₃-алкілу та фтор-C₁₋₃-алкілу,

15 і де два R³⁷, коли вони взяті разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 3-8-членне кільце, що містить атоми вуглецю та необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані із групи, що складається з O, S та N, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з F, оксо, C₁₋₄-алкілу та гало-C₁₋₄-алкілу;

20 R^{38} означає H, C₁₋₃-алкіл або фтор-C₁₋₃-алкіл;

R^{39} означає H, F або OH;

X означає анельований насичений гетероцикл, вибраний із групи, що складається з

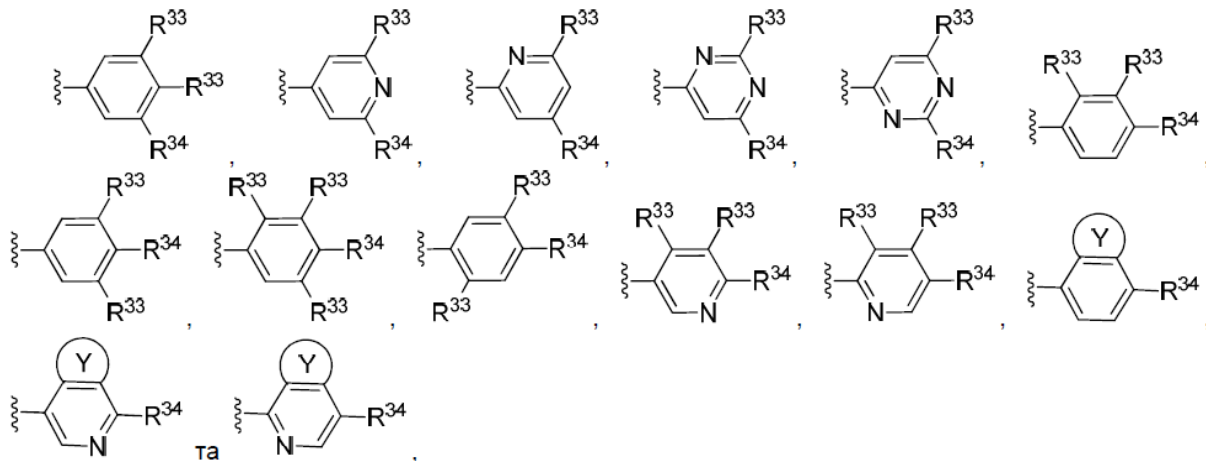


25 Y означає анельований 5- або 6-членний карбоцикл, анельований 5- або 6-членний гетероцикл, анельований 6-членний арил або анельований 5- або 6-членний гетероарил, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з групи, що складається з O, S та N, де карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, C₁₋₃-алкілу та фтор-C₁₋₃-алкілу;

30 Z означає анельований 6-членний цикл, що утворює гетероарил, який містить 1-2 атоми азоту, де гетероарил є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з F, C₁₋₃-алкілу та фтор-C₁₋₃-алкілу;

n вибирають з 1-4.

35 У втіленні, якому надають більшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R³ вибирають з



де R^{33} незалежно вибирають з Н, галогену, CN, C_{1-6} -алкілу, фтор- C_{1-6} -алкілу, C_{1-4} -алкілен-ОН, C_{1-4} -алкілен-О- C_{1-3} -алкілу, C_{1-4} -алкілен-О-фтор- C_{1-3} -алкілу, ОН, О- C_{1-6} -алкілу, О-фтор- C_{1-6} -алкілу, NH- C_{1-6} -алкілу, NH-фтор- C_{1-6} -алкілу, C_{3-10} -циклоалкілу, $C(O)N(R^{37})_2$,

де алкілен є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, вибраним з F, і циклоалкіл є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з F, C_{1-3} -алкілу та фтор- C_{1-3} -алкілу;

R^{34} вибирають з C_{1-4} -алкілен-ОН, C_{1-4} -алкілен-О- C_{1-3} -алкілу, C_{1-4} -алкілен-О-фтор- C_{1-3} -алкілу, C_{3-10} -циклоалкілу, $C(O)N(R^{37})_2$, $SO_2N(R^{37})_2$,

де алкілен є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, вибраними з F, і циклоалкіл є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з F, C_{1-3} -алкілу та фтор- C_{1-3} -алкілу;

R^{37} незалежно вибирають з Н, C_{1-6} -алкілу гало- C_{1-6} -алкілу, C_{0-4} -алкілен- C_{3-6} -циклоалкілу, C_{0-4} -алкілен- C_{3-6} -гетероциклоалкілу,

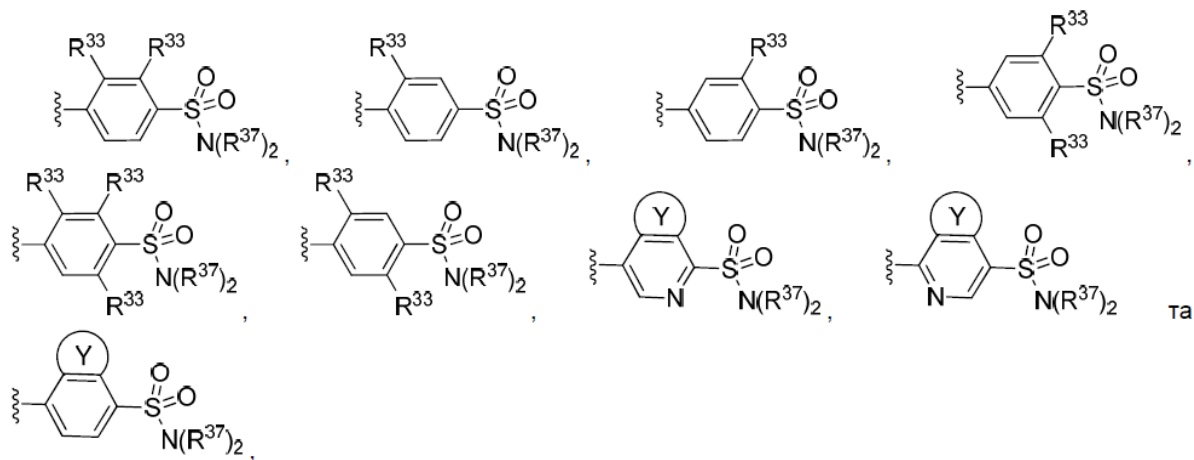
де алкіл та алкілен є незаміщеними або заміщені 1-4 замісниками, вибраними з галогену, ОН, О- C_{1-3} -алкілу, CN, $CONH_2$; та

де циклоалкіл або гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з F, CN, ОН, оксо, О- C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкілу та фтор- C_{1-3} -алкілу;

або де два R^{37} , коли вони взяті разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 3-8-членне кільце, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з О, S або N, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-4 замісниками, незалежно вибраними із фтору, ОН, оксо, C_{1-4} -алкілу та гало- C_{1-4} -алкілу;

Y вибирають з анельованого 5- або 6-членного карбоциклу, анельованого 6-членного арилу або анельованого 6-членного гетероарилу, що містить 1-2 атоми азоту, де карбоцикл, арил або гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, вибраними із фтору, метилу або CF_3 .

У втіленні, якому надають навіть ще більшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R^3 вибирають з



30

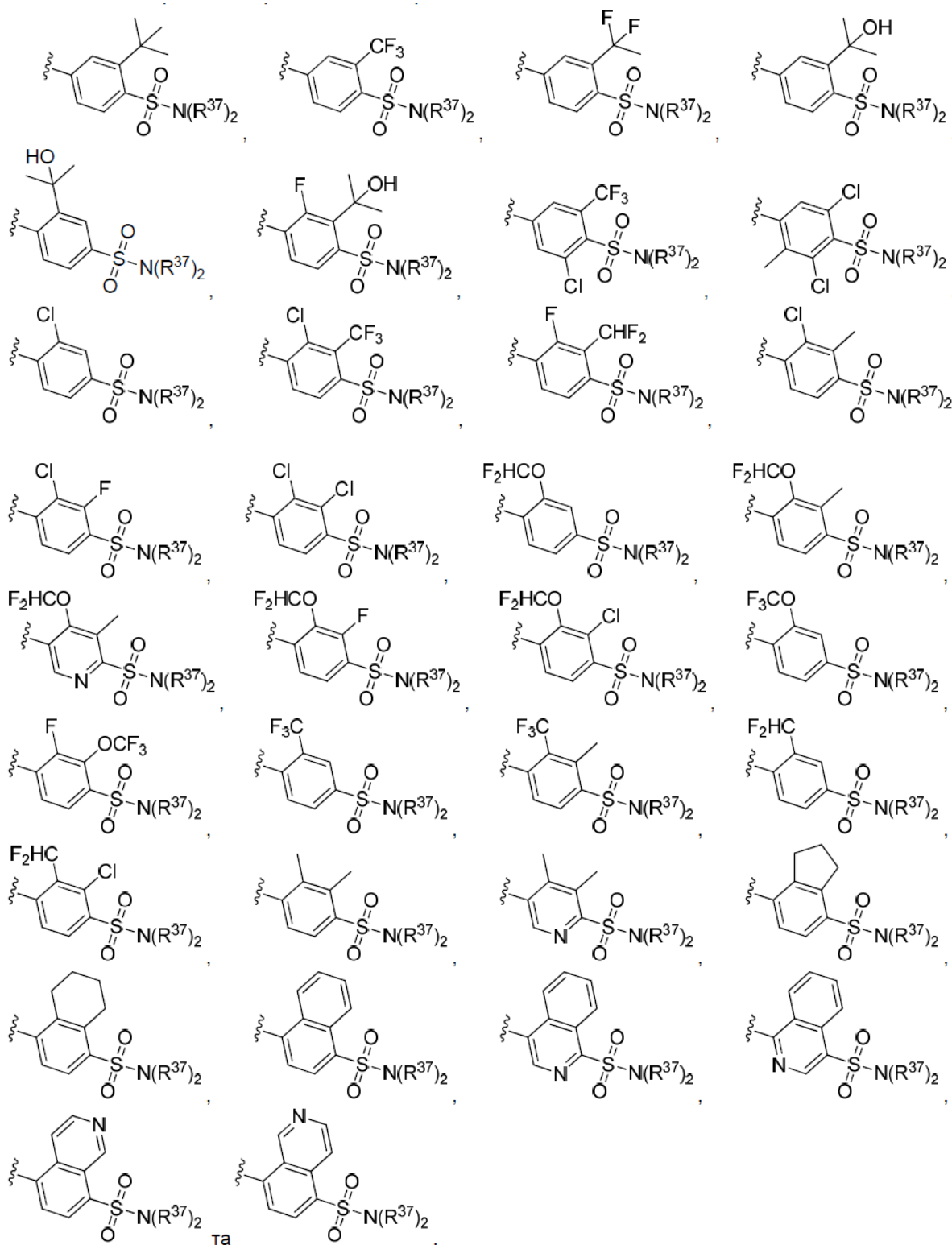
де R^{33} незалежно вибирають з Н, галогену, C_{1-6} -алкілу, фтор- C_{1-6} -алкілу, C_{1-4} -алкілен-ОН, C_{1-4} -алкілен-О- C_{1-3} -алкілу, О- C_{1-6} -алкілу та О-фтор- C_{1-6} -алкілу, краще, якщо R^{33} незалежно вибирають із фтору, хлору, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, метилу, бутилу та CMe_2OH ;

один R^{37} вибирають з Н, C_{1-6} -алкілу, фтор- C_{1-6} -алкілу, а інший R^{37} вибирають з C_{1-6} -алкілу, фтор- C_{1-6} -алкілу, C_{0-4} -алкілен- C_{3-6} -циклоалкілу, C_{0-4} -алкілен- C_{3-6} -гетероциклоалкілу, де алкіл і алкілен є незаміщеними або заміщені замісником, вибраним із галогену, ОН, О- C_{1-3} -алкілу, CN, $CONH_2$; і циклоалкіл або гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з F, CN, $CONH_2$, ОН, оксо, C_{1-3} -алкілу та фтор- C_{1-3} -алкілу,

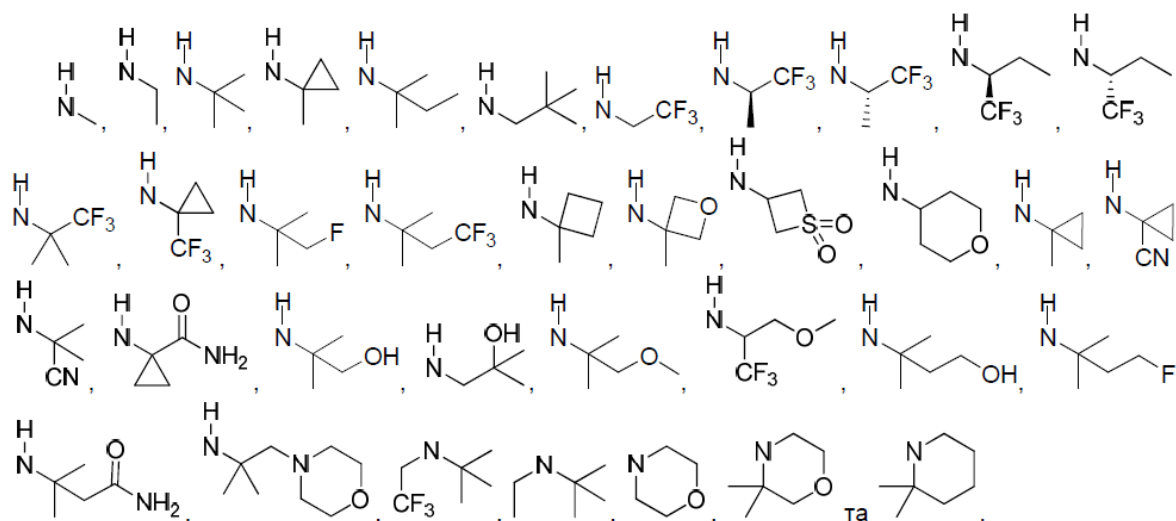
або де два R^{37} , коли вони взяті разом з азотом, до якого вони прикріплені, можуть утворювати 3-8-членне кільце, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з О, S або N, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-4 замісниками, незалежно вибраними із фтору, ОН, оксо, C_{1-4} -алкілу та гало- C_{1-4} -алкілу;

Y вибирають з анельованого 5- або 6-членного карбоциклу, анельованого 6-членного арилу або анельованого 6-членного гетероарилу, що містить 1-2 атоми азоту, де карбоцикл, арил або гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, вибраними із фтору, метилу або CF_3 .

У втіленні, якому надають найбільшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R^3 вибирають з

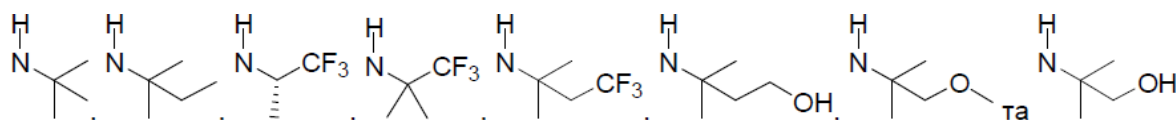


5 В іншому втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи $N(R^{37})_2$ вибирають з



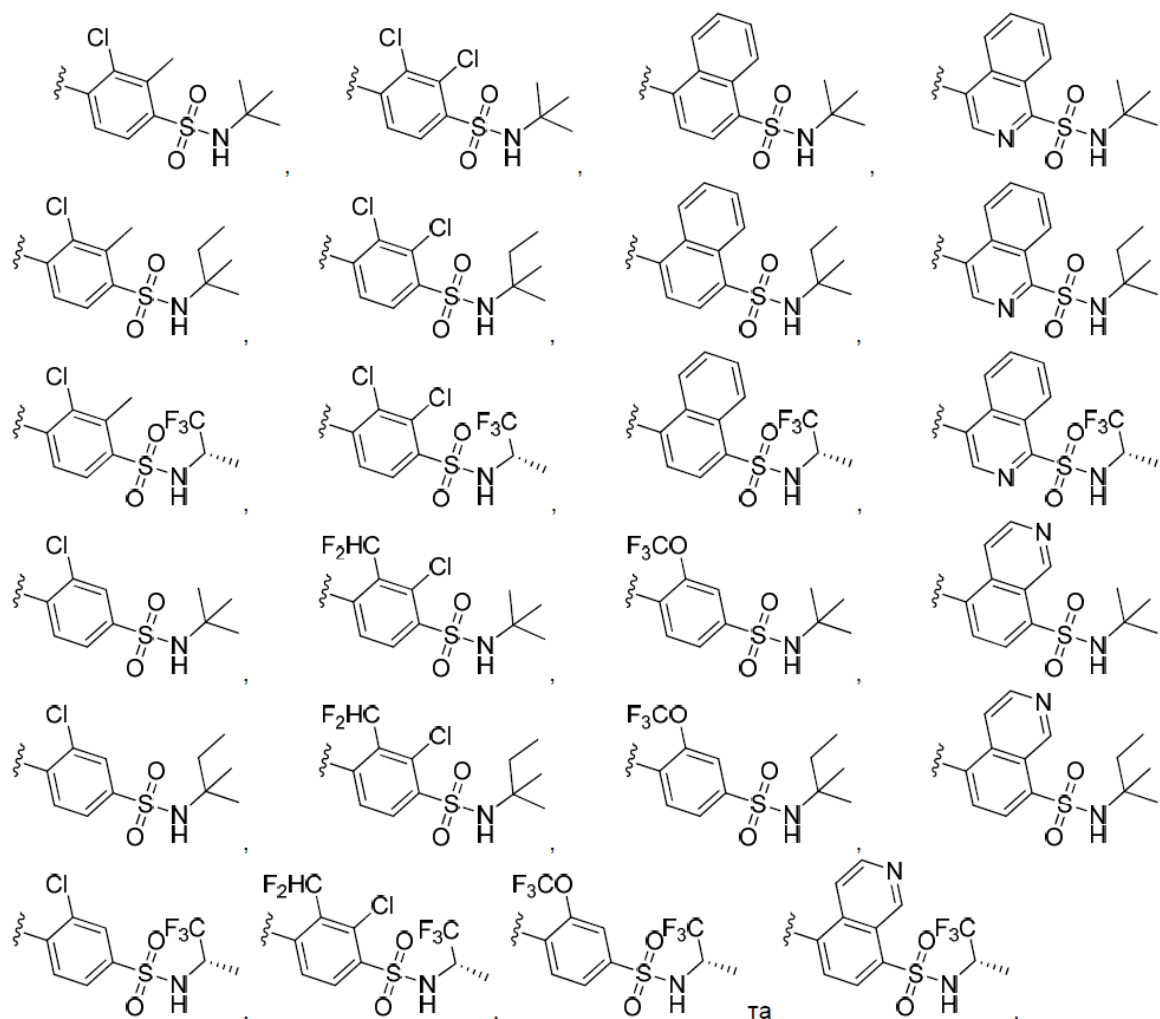
У втіленні, якому надають більшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи $N(R^{37})_2$ вибирають з

5



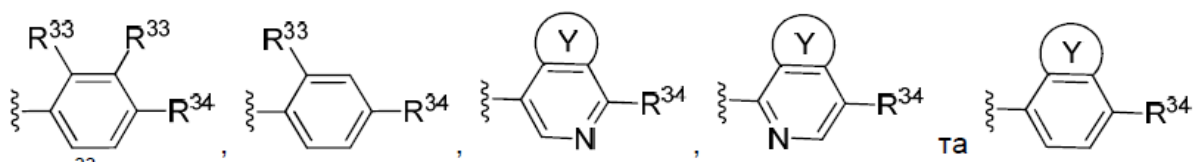
В іншому втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R^3 вибирають з

10



В іншому втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R^3 вибирають з

5



де R^{33} незалежно вибирають з H, галогену, C_{1-6} -алкілу фтор- C_{1-6} -алкілу, C_{1-4} -алкілен-ОН, C_{1-4} -алкілен-О- C_{1-3} -алкілу, О- C_{1-6} -алкілу та О-фтор- C_{1-6} -алкілу, ще краще, якщо R^{33} незалежно вибирають із фтору, хлору, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, метилу, t -бутилу та $СМe_2OH$;

10

R^{34} вибирають із C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу та C_{0-6} -алкілен- C_{3-10} -гетероциклоалкілу,

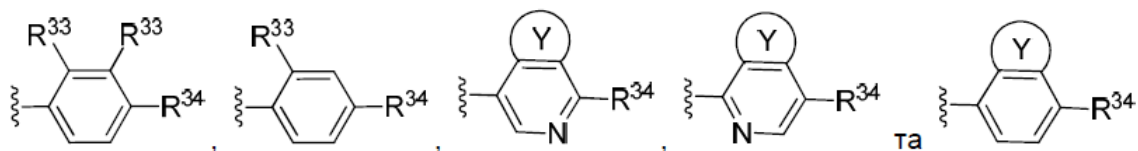
де алкіл, алкілен і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу, ОН, оксо, $N(R^{31})_2$, О- C_{1-6} -алкілу, C_{3-10} -циклоалкілу, C_{3-10} -гетероциклоалкілу; та

15

Y вибирають з анельованого 5- або 6-членного карбоциклу, анельованого 6-членного арилу або анельованого 6-членного гетероарилу, що містить 1-2 атоми азоту, де карбоцикл, арил або гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, вибраними із фтору, метилу або CF_3 .

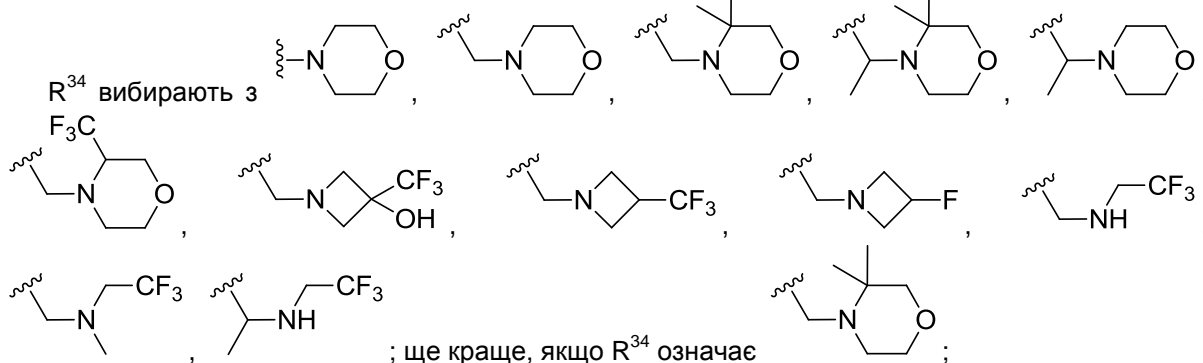
У втіленні, якому надають більшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R^3 вибирають з

20



де R^{33} незалежно вибирають з H, галогену, C_{1-6} -алкілу фтор- C_{1-6} -алкілу, C_{1-4} -алкілен-OH, C_{1-4} -алкілен-O- C_{1-3} -алкілу, O- C_{1-6} -алкілу та O-фтор- C_{1-6} -алкілу, ще краще, якщо R^{33} незалежно вибирають із фтору, хлору, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, метилу, t -бутилу та $SiMe_2OH$;

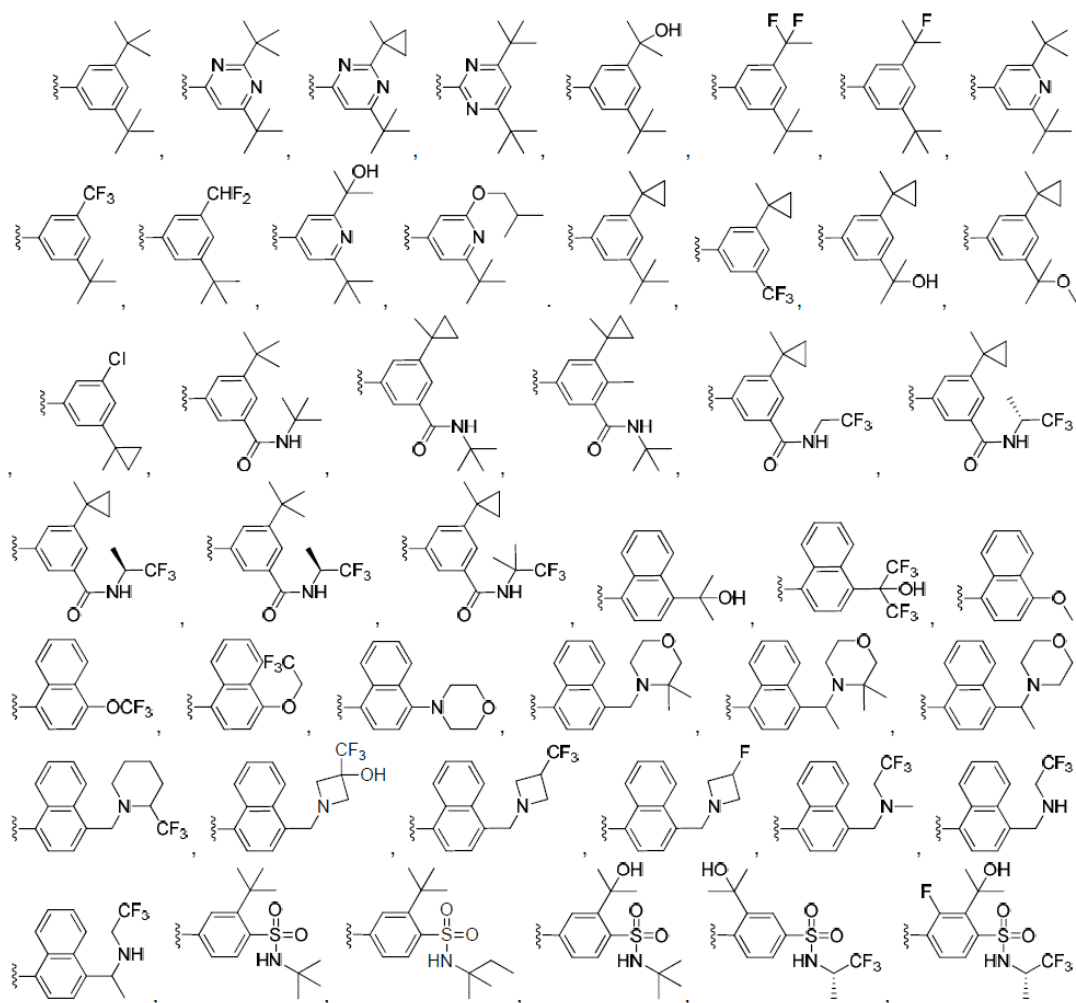
5

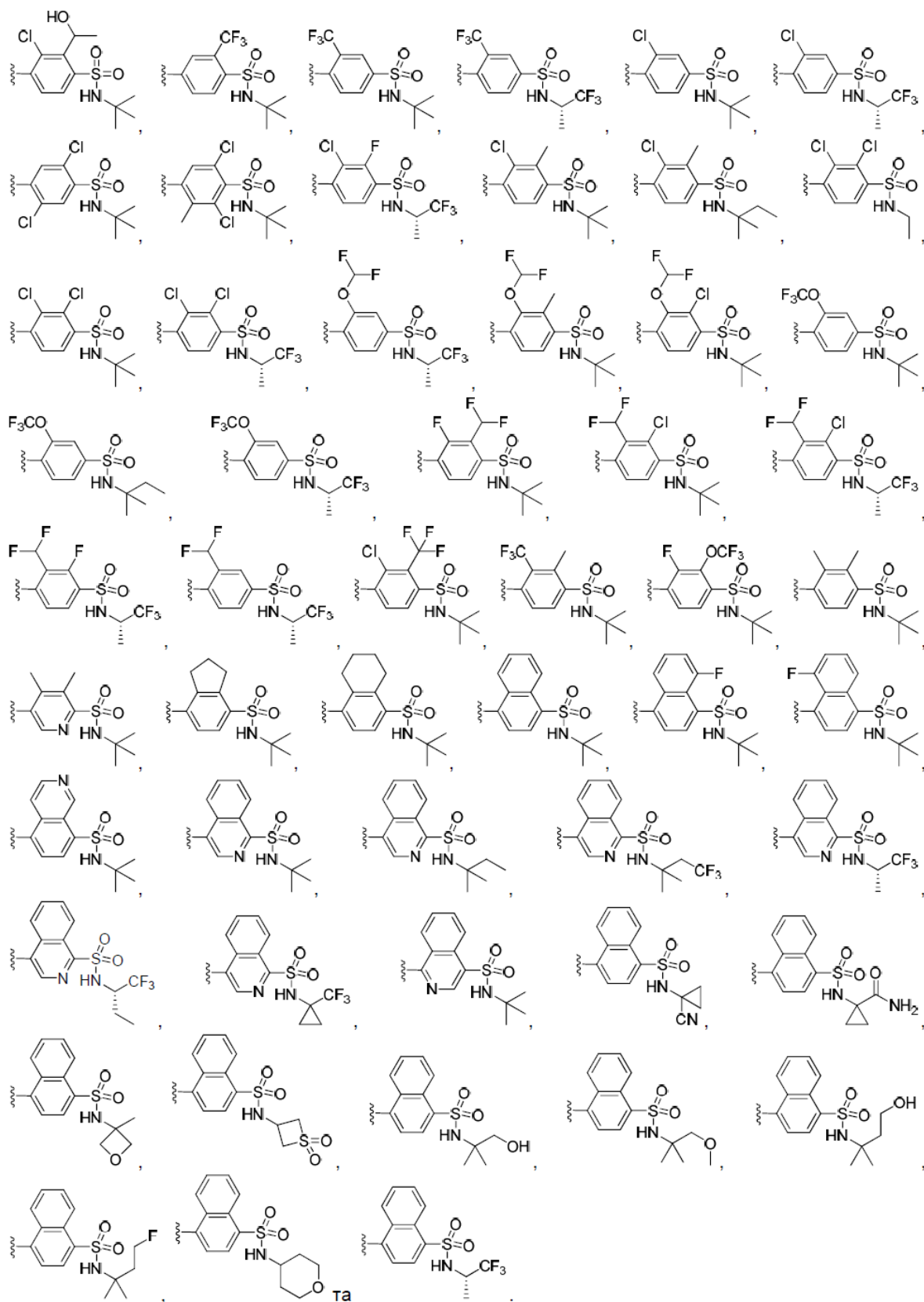


10

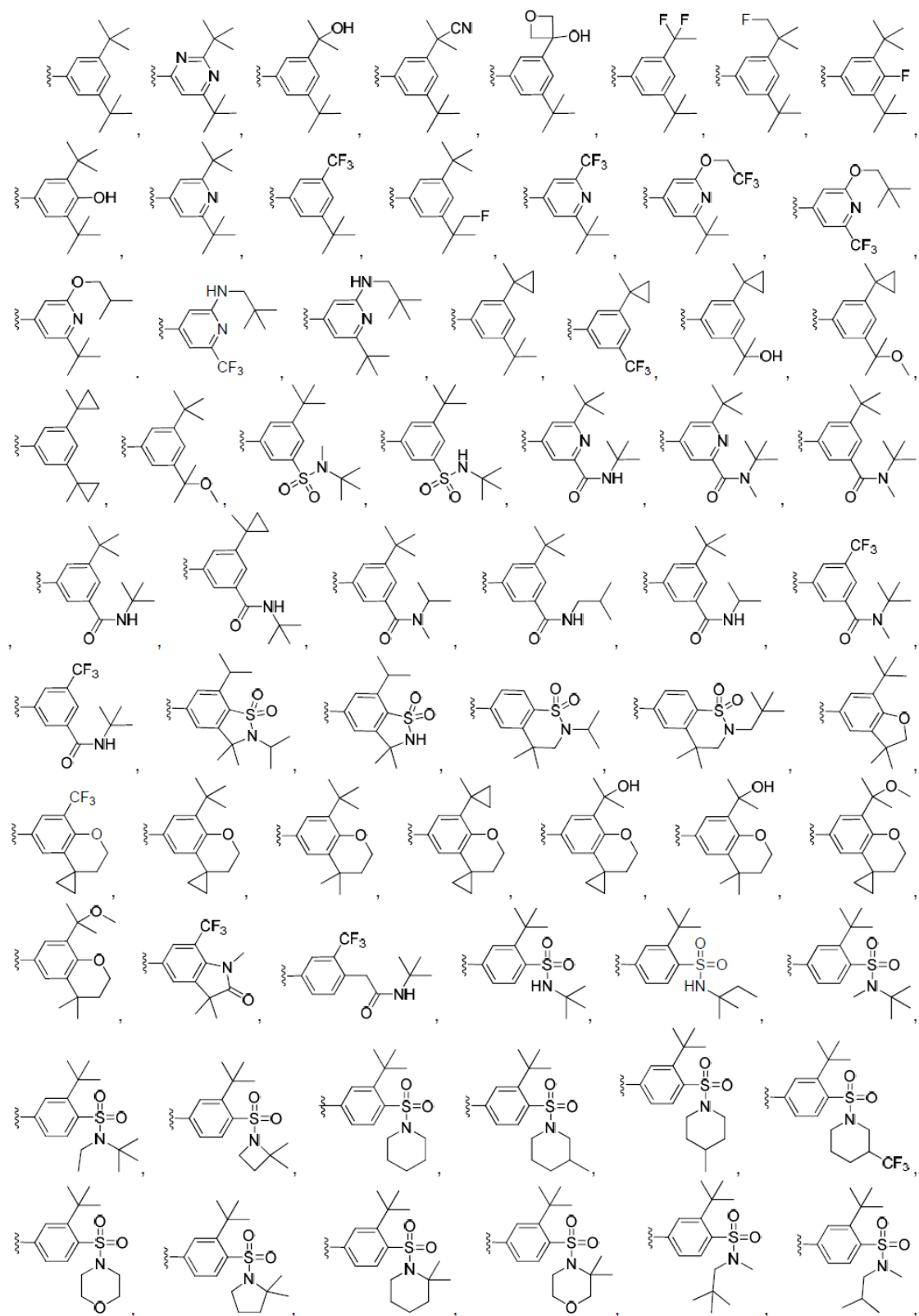
Y вибирають з анельованого 5- або 6-членного карбоциклу, анельованого 6-членного арилу або анельованого 6-членного гетероарилу, що містить 1-2 атоми азоту, де карбоцикл, арил або гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, вибраними із фтору, метилу або CF_3 .

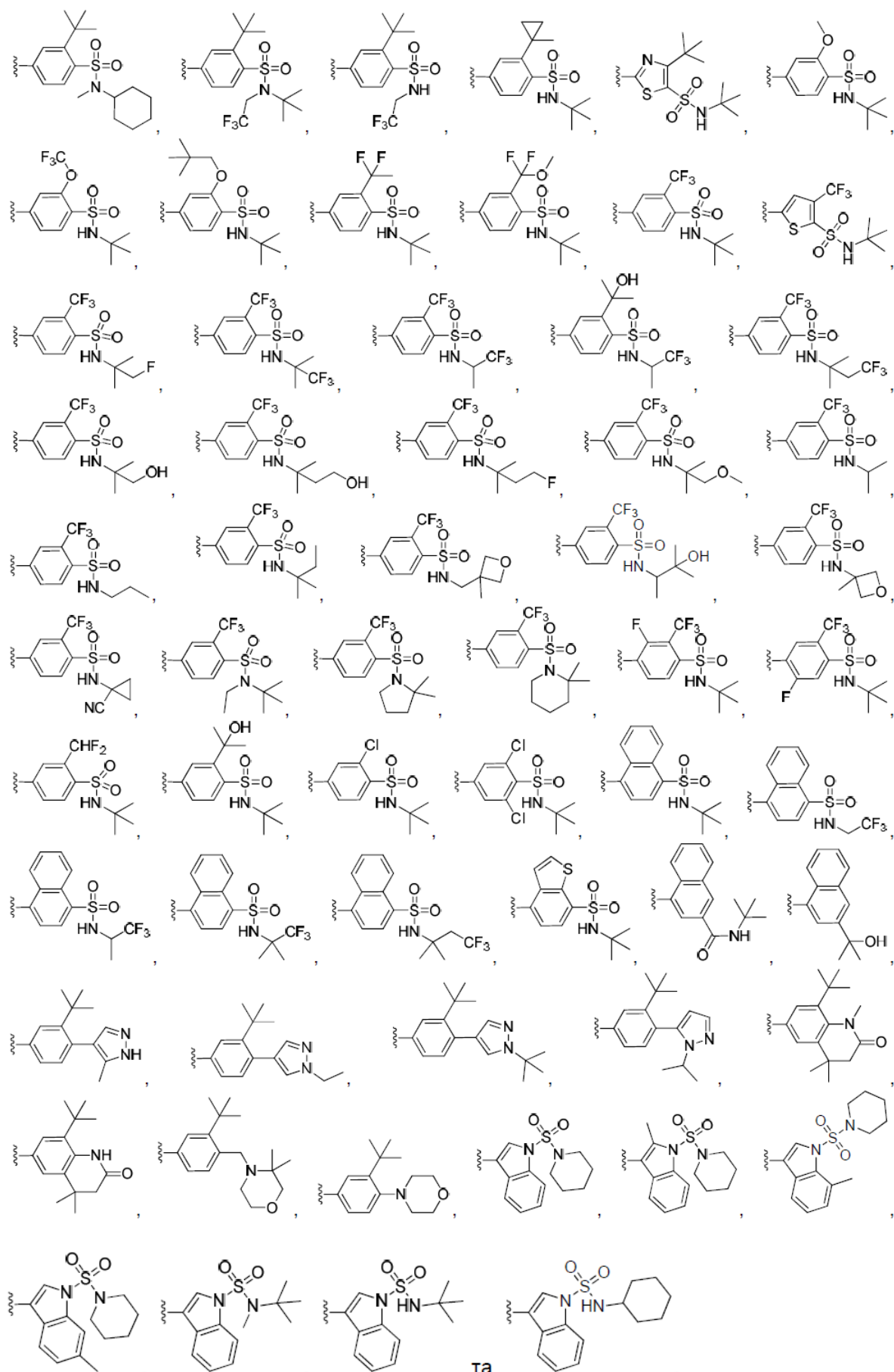
В альтернативному втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R^3 вибирають з



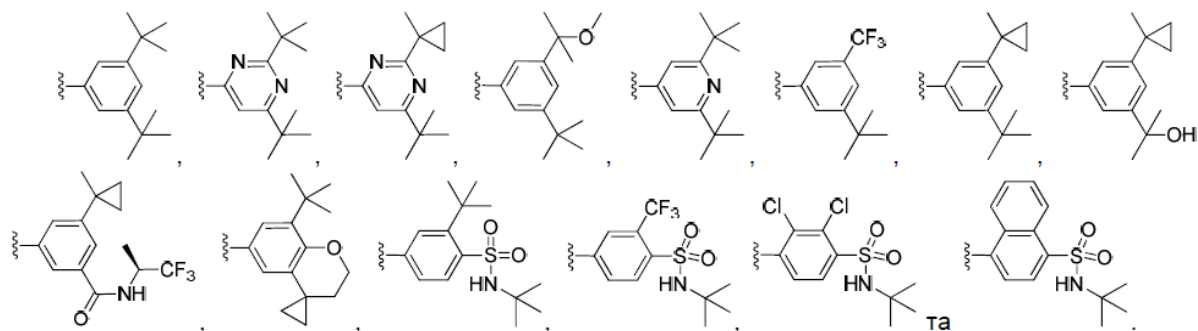


В альтернативному втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R³ означає





У втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи R^3 вибирають з



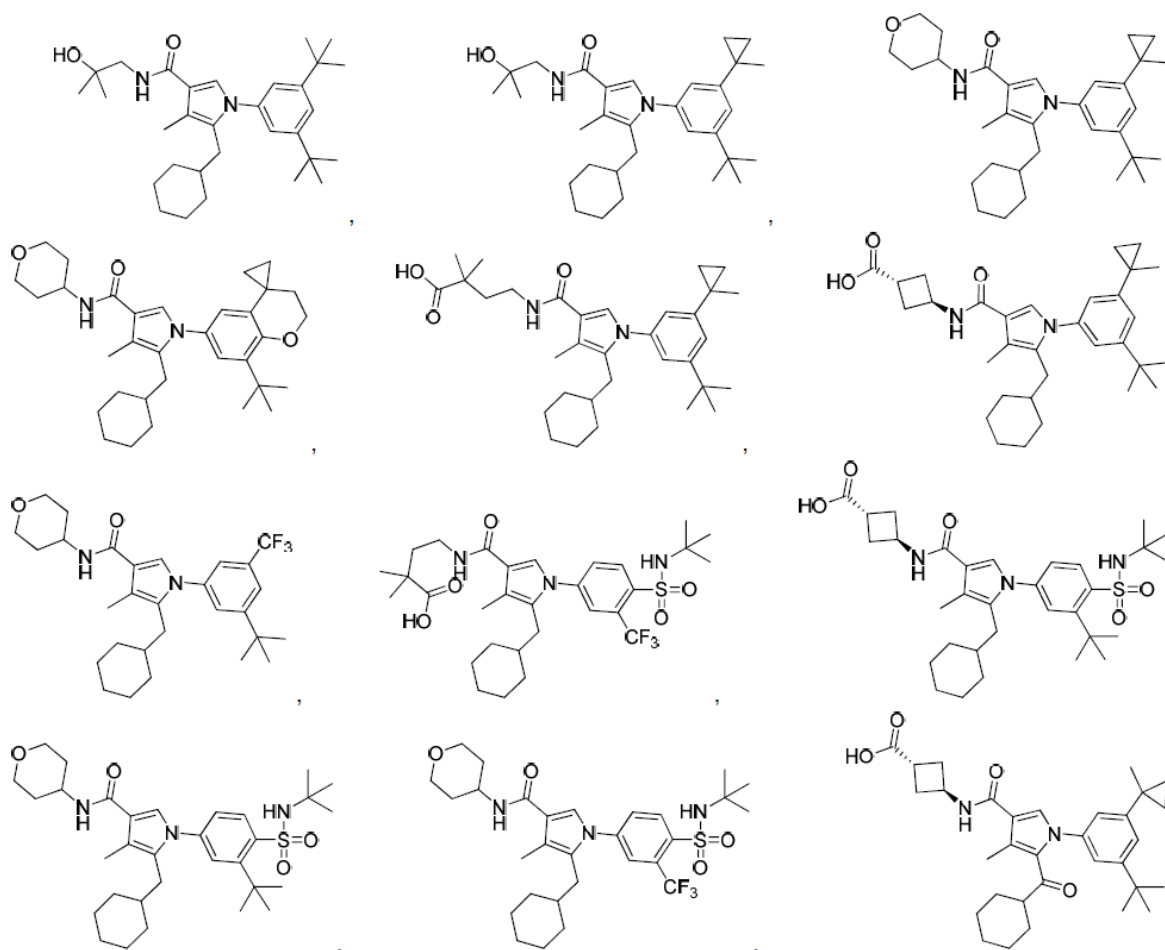
5

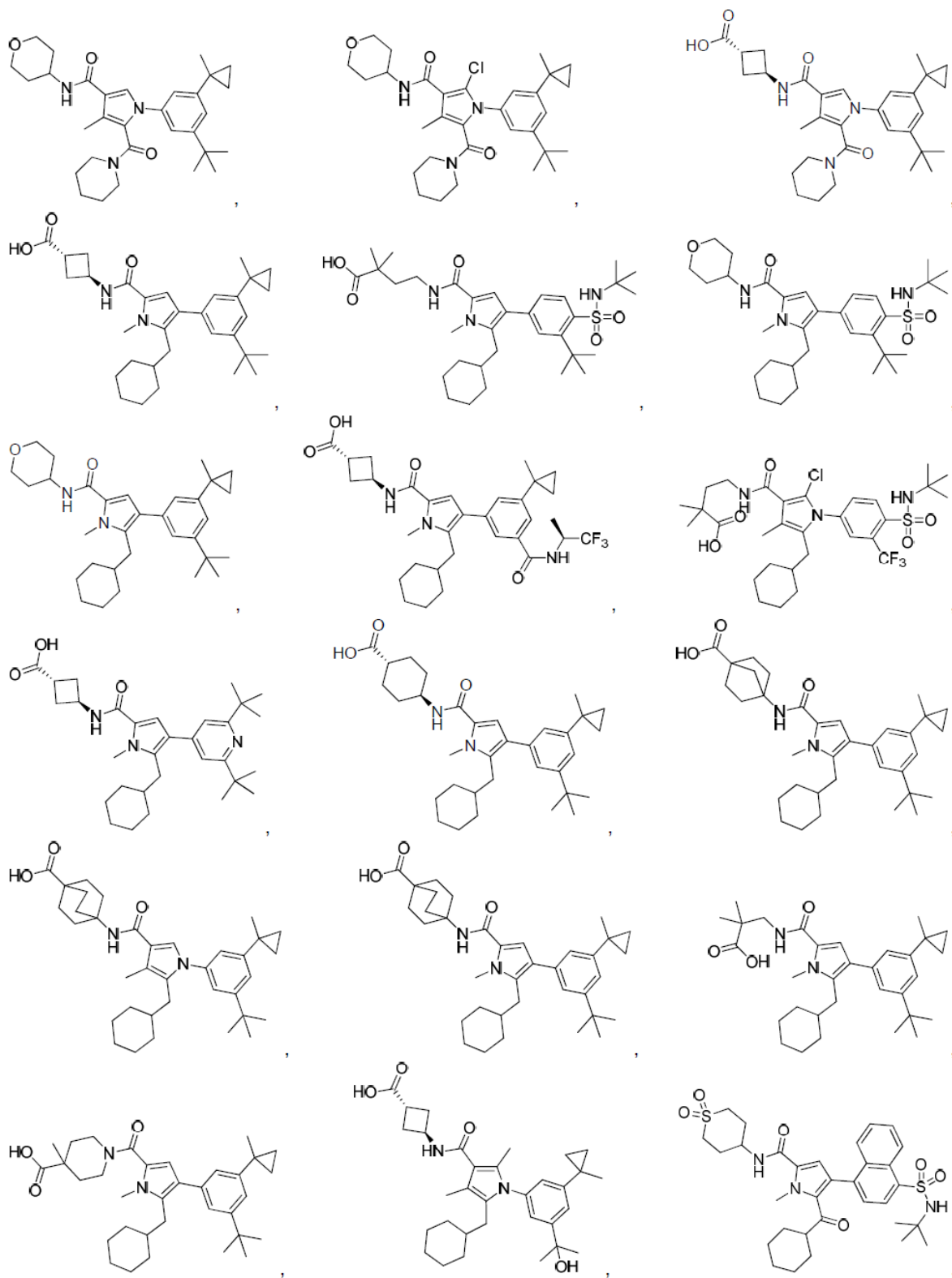
В іншому втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи сполука представлена формулами (1) - (3); ще краще, формулою (2).

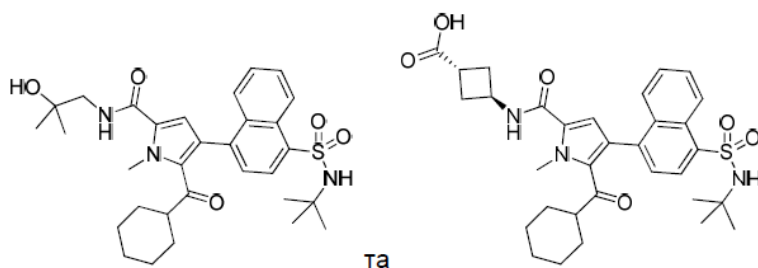
У ще іншому втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи сполука представлена формулою (4) та формулою (5); ще краще, формулою (4).

В іншому втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень першої альтернативи сполука за формулами (1) - (3) вибирають із групи, що складається з

15







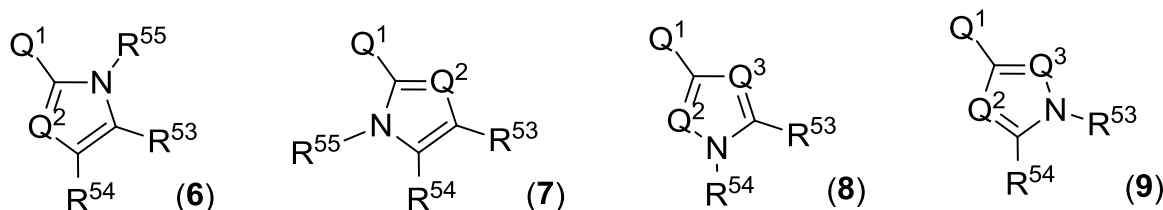
Винахід також забезпечує сполуку першої альтернативи винаходу для застосування як лікарського засобу.

5 Також забезпечена сполука першої альтернативи винаходу для застосування у лікуванні або профілактиці захворювання чи порушення, пов'язаного з інгібуванням або активуванням рецептора ROR γ .

10 Також забезпечена сполука першої альтернативи винаходу для лікування опосередкованих ROR γ запальних та аутоімунних захворювань. Захворювання переважно вибирають із групи, що складається з ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондилоартриту, червоного вовчака, псоріазу, псоріазного артриту, atopічної екземи, запальних хвороб кишечника, таких як хвороба Крона, астми, слизового лейшманіозу, множинного склерозу, системного склерозу, діабету I типу, хвороби Кавасакі, тиреоїдиту Хашимото, хронічної реакції "трансплантат проти хазяїна", гострої реакції "трансплантат проти хазяїна", целіакії, ідіопатичної тромбоцитопенічної тромбоцитної пурпури, бульбоспинального паралічу, синдрому Шегрена, склеродермії, виразкового коліту, епідермальної гіперплазії, гломерулонефриту, хронічного обструктивного захворювання легенів та бокового аміотрофічного склерозу.

15 Також забезпечена фармацевтична композиція, що містить сполуку першої альтернативи винаходу та фармацевтично прийнятний носій.

20 У другій альтернативі, цей винахід забезпечує сполуку, представлену формулами (6) – (9)



її енантіомер, діастереомер, таутомер, сольват, композицію та фармацевтично прийнятну сіль,

25 де Q¹ означає CO-NR⁵¹R⁵², CO-R⁵², CO₂R⁵¹, SO₂-NR⁵¹R⁵², SO₂-R⁵², NR⁵²CO-R⁵¹ або NR⁵²SO₂-R⁵¹; Q² та Q³ незалежно вибирають з N та CR⁵⁶;

30 R⁵¹ та R⁵² незалежно вибирають із групи, що складається з H, C₁₋₁₀-алкілу, C₂₋₁₀-алкенілу, C₂₋₁₀-алкінілу, C₀₋₁₀-алкілен-C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₀₋₁₀-алкілен-C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, C₀₋₁₀-алкілену, 5-10-членного гетероарилу та C₀₋₁₀-алкілен-арилу, де алкіл, алкеніл, алкініл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-7 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з оксо, CN, OR⁶¹, O-C₂₋₆-алкілен-OR⁶¹, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, галогену, CO₂R⁶¹, CONR⁶¹R⁶², CONR⁶¹SO₂R⁶², COR⁶¹, SO_xR⁶¹, SO₃H, SO₂NR⁶¹R⁶², NR⁶¹COR⁶¹, NR⁶¹SO₂R⁶¹, NR⁶¹-CO-NR⁶¹R⁶², NR⁶¹-SO₂-NR⁶¹R⁶², C₃₋₆-циклоалкілу, O-C₃₋₆-циклоалкілу, C₃₋₆-гетероциклоалкілу, O-C₃₋₆-гетероциклоалкілу та NR⁶¹R⁶²;

35 або R⁵¹ та R⁵², коли вони взяті разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 3-8-членне кільце, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані із групи, що складається з O, S та N, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, оксо, CN, OR⁶¹, SO_xR⁶¹, SO₃H, NR⁶¹SO₂R⁶¹, SO₂NR⁶¹R⁶², CO₂R⁶¹, CONR⁶¹R⁶², CONR⁶¹SO₂R⁶², COR⁶¹, NR⁶¹-CO-R⁶¹, NR⁶¹-CO-NR⁶¹R⁶², NR⁶¹-SO₂-NR⁶¹R⁶², NR⁶¹R⁶², C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, гідрокси-C₁₋₆-алкілу, C₃₋₆-циклоалкілу, O-C₃₋₆-циклоалкілу, C₃₋₆-гетероциклоалкілу та O-C₃₋₆-гетероциклоалкілу;

40 R⁵³ означає 6-10-членний моно- або біциклічний арил або 5-14 членний моно-, бі- або трициклічний гетероарил, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибраних із групи, що складається з N, O та S,

45 де арил і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-5 замісниками, незалежно вибраними

із групи, що складається з галогену, CN, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, гало-C₁₋₆-алкілу, OH, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, C₀₋₆-алкілен-C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₀₋₆-алкілен-O-C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₀₋₆-алкілен-C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, C₀₋₆-алкілен-COOR⁸¹, C₀₋₆-алкілен-C(O)R⁸¹, C₀₋₆-алкілен-C(O)N(R⁸¹)₂, C₀₋₆-алкілен-N(R⁸¹)₂, C₀₋₆-алкілен-SO₂-N(R⁸¹)₂, C₀₋₆-алкілен-SO₂-R⁸¹, C₀₋₆-алкілен-(6-10-членного моно- або біциклічного арилу) та C₀₋₆-алкілен-(6-10-членного моно- або біциклічного гетероарилу),

де алкіл, алкеніл, алкініл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, галогену, OH, оксо, =N-OR⁸², N(R⁸¹)₂, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, COOH, CON(R⁸¹)₂, CN, NR⁸¹-COR⁸¹, C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, 6-10-членного моно- або біциклічного арилу та 6-10-членного моно- або біциклічного гетероарилу,

або де два суміжні замісники можуть утворювати 4-8-членне насичене або частково ненасичене кільце, що містить атоми вуглецю та необов'язково містить 1-3 члени, вибрані з групи, що складається з O, S, SO, SO₂ та NR⁸¹, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-4 замісниками, вибраними із групи, що складається з галогену, оксо, =N-OR⁸², OH, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілу, C₃₋₆-циклоалкілу та гало-C₁₋₆-алкілу;

R⁵⁴ означає C₀₋₆-алкілен-R⁵⁷, C₃-циклоалкіл-R⁵⁷, O-C₀₋₅-алкілен-R⁵⁷, NR⁹¹-C₀₋₅-алкілен-R⁵⁷ та SO_x-C₀₋₅-алкілен-R⁵⁷,

де алкілен необов'язково заміщений 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, OH, оксо, =N-OR⁸², N(R⁸¹)₂, O-C₁₋₆-алкілу, COOH, CON(R⁸¹)₂, CN, NR⁸¹-COR⁸¹, C₃₋₆-циклоалкілу та C₃₋₆-гетероциклоалкілу;

R⁵⁵ незалежно вибирають з H, C₁₋₆-алкілу та C₃₋₆-циклоалкілу,

де алкіл і циклоалкіл необов'язково заміщені 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, OH, оксо, O-C₁₋₃-алкілу; O-гало-C₁₋₃-алкілу та C₃₋₆-циклоалкілу;

R⁵⁶ незалежно вибирають із групи, що складається з H, галогену, CN, C₁₋₆-алкілу, C₃₋₆-циклоалкілу, O-C₁₋₆-алкілу та CONHR⁶¹R⁶²,

де алкіл і циклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, OH, оксо, O-C₁₋₃-алкілу; O-гало-C₁₋₃-алкілу та C₃₋₆-циклоалкілу;

R⁵⁷ означає C₁₋₁₀-алкіл, C₃₋₁₀-циклоалкіл, C₃₋₁₀-гетероциклоалкіл, 6-10-членний моно- або біциклічний арил або 6-10-членний моно- або біциклічний гетероарил,

де алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, OH, оксо, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, C₃₋₁₀-циклоалкілу і 5-10-членного гетероциклоалкілу;

R⁶¹ та R⁸¹ незалежно вибирають із групи, що складається з H, C₁₋₆-алкілу, C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані із групи, що складається з N, O та S,

де алкіл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, OH, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, фенілу, 5-10-членного гетероарилу, галогену, NH₂, NH(C₁₋₆-алкілу), N(C₁₋₆-алкілу)₂, C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, C₃₋₁₀-циклоалкілу, SO₂-C₁₋₃-алкілу, оксо та CN,

де циклоалкіл і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, OH, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу, галогену, NH₂, NH(C₁₋₆-алкілу), N(C₁₋₆-алкілу)₂ та C₃₋₁₀-циклоалкілу,

де феніл і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, галогену, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, NH₂, NH(C₁₋₆-алкілу), N(C₁₋₆-алкілу)₂ і C₃₋₁₀-циклоалкілу;

R⁶² та R⁸² незалежно вибирають із групи, що складається з H, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу і C₃₋₁₀-циклоалкілу;

R⁹¹ означає H, C₁₋₆-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл або C₃₋₆-гетероциклоалкіл,

де алкіл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, оксо, CN, галогену, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, C₃₋₆-гетероциклоалкілу та C₃₋₆-циклоалкілу;

x незалежно вибирають з 0, 1 та 2;

для застосування при лікуванні або профілактиці захворювання чи порушення, пов'язаного з інгібуванням або активацією рецептора RORγ.

У втіленні другої альтернативи, якому надають перевагу, цей винахід забезпечує сполуку, в якій виключені похідні формули (8), в якій

Q^1 означає $CO-NR^{51}R^{52}$; Q^2 та Q^3 означають CR^{56} ;
 R^{54} означає $SO_2-(CR^8R^8)_yR^7$, $SO_2-NR^{12}R^7$, $(CR^8R^8)_x-R^{10}$ або C_{3-6} -циклоалкіл, що є
 спіроциклічним, конденсованим із C_{3-10} -циклоалкілом;

R^7 вибирають з C_{3-10} -циклоалкілу та C_{3-10} -гетероциклоалкілу,

5 де циклоалкіл і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно
 вибраними із групи, що складається з галогену, OH, оксо, O- C_{1-6} -алкілу, O-гало- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -
 алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу, циклоалкілу і гетероциклоалкілу;

R^8 незалежно вибирають з H, F, C_{1-3} -алкілу, гало- C_{1-3} -алкілу або OH;

10 R^{10} означає C_{3-10} -циклоалкіл, де циклоалкіл є незаміщеним або заміщений 1-6 замісниками,
 незалежно вибраними з галогену, OH, оксо, O- C_{1-6} -алкілу, O-гало- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілу, гало-
 C_{1-6} -алкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, і необов'язково два суміжні замісники разом
 утворюють 6-членне арильне кільце, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-3 замісниками,
 незалежно вибраними з галогену, C_{1-2} -алкілу, гало- C_{1-2} -алкілу;

R^{12} незалежно вибирають з H, C_{1-6} -алкілу та гало- C_{1-6} -алкілу;

15 x вибирають з 1 та 2; та y вибирають з 0, 1 та 2.

В іншому втіленні другої альтернативи, якому надають перевагу, цей винахід забезпечує
 сполуку, в якій виключені похідні формул (6)-(9), в яких

Q^1 означає $SO_2-NR^{51}R^{52}$; Q^2 та Q^3 означає CR^{56} ;

R^{54} означає $SO_2-(CR^8R^8)_yR^7$ або $(CR^8R^8)_x-R^{11}$;

20 R^7 означає C_{1-10} -алкіл, C_{3-10} -циклоалкіл, C_{3-10} -гетероциклоалкіл, 6-10 членний моно- чи
 біциклічний арил або 5-10 членний моно- чи біциклічний гетероарил,

де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-3
 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, OH, O- C_{1-6} -алкілу, O-
 гало- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу та NH_2

25 і де алкіл є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що
 складається з галогену, OH, O- C_{1-6} -алкілу, O-гало- C_{1-6} -алкілу та NH_2 ;

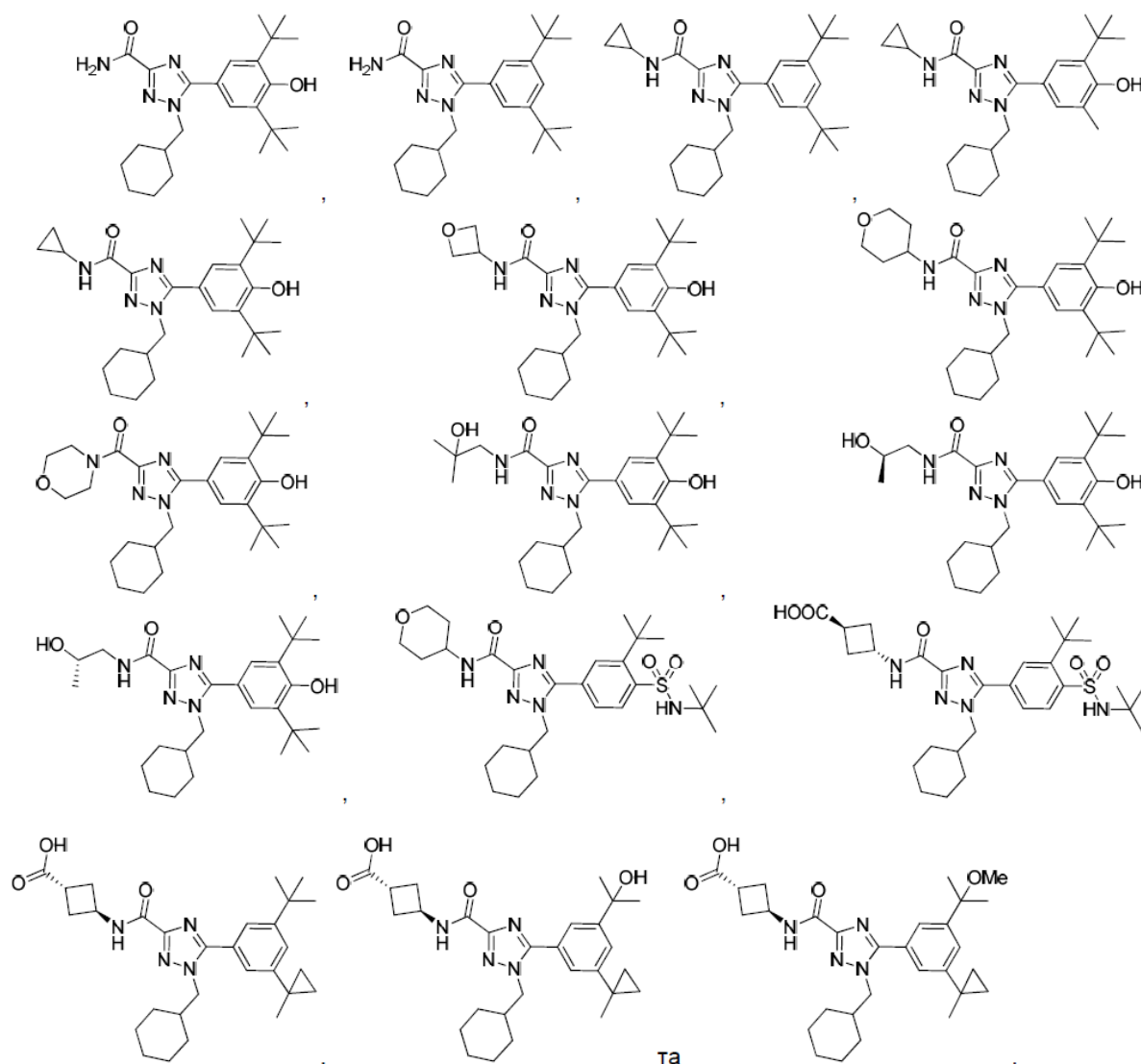
R^8 незалежно означає H, C_{1-4} -алкіл, O- C_{1-4} -алкіл, гало- C_{1-4} -алкіл або галоген;

R^{11} означає C_{2-10} -алкіл, C_{3-10} -циклоалкіл, C_{3-10} -гетероциклоалкіл, 6-10 членний моно- чи
 біциклічний арил або 5-10 членний моно- чи біциклічний гетероарил,

30 де алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-3
 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, OH, оксо, O- C_{1-6} -алкілу,
 O-гало- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу та NH_2 ;

x вибирають із 1, 2 або 3; та y вибирають з 0, 1 та 2.

35 У втіленні другої альтернативи, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних
 вище або нижче втілень Q^1 вибирають з $CO-NR^{51}R^{52}$, і Q^2 та Q^3 означають азот, ще краще із
 таких структур:

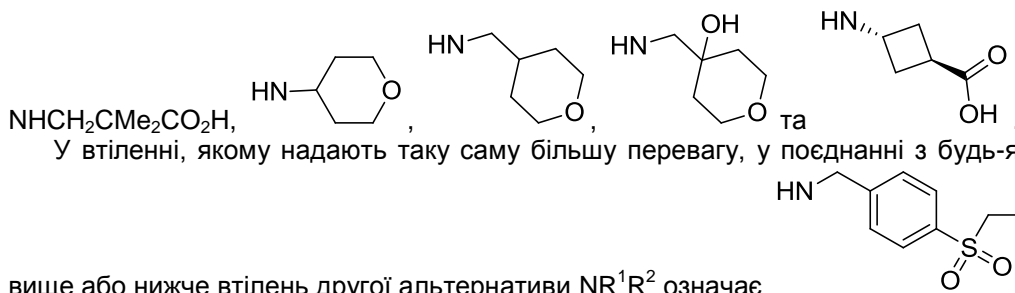


У втіленні другої альтернативи, якому надають таку саму перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень Q^1 означає CO-NR⁵¹R⁵² і Q^2 та Q^3 означають CR⁵⁶.

У втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень другої альтернативи R^{51} вибирають із групи, що складається з H, C_{1-10} -алкілу, C_{0-10} -алкілен- C_{3-10} -циклоалкілу, C_{0-10} -алкілен- C_{3-10} -гетероциклоалкілу, C_{0-10} -алкілену, 5-10-членного гетероарилу та C_{0-10} -алкілен-арилу, де алкіл, алкеніл, алкініл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-7 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з оксо, CN, OR⁶¹, O- C_{2-6} -алкілен-OR⁶¹, C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу, галогену, CO₂R⁶¹, CONR⁶¹R⁶², CONR⁶¹SO₂R⁶², COR⁶¹, SO_xR⁶¹, SO₃H, SO₂NR⁶¹R⁶², NR⁶¹COR⁶¹, NR⁶¹SO₂R⁶¹, NR⁶¹-CO-NR⁶¹R⁶², NR⁶¹-SO₂-NR⁶¹R⁶², C_{3-6} -циклоалкілу, O- C_{3-6} -циклоалкілу, C_{3-6} -гетероциклоалкілу, O- C_{3-6} -гетероциклоалкілу та NR⁶¹R⁶²;

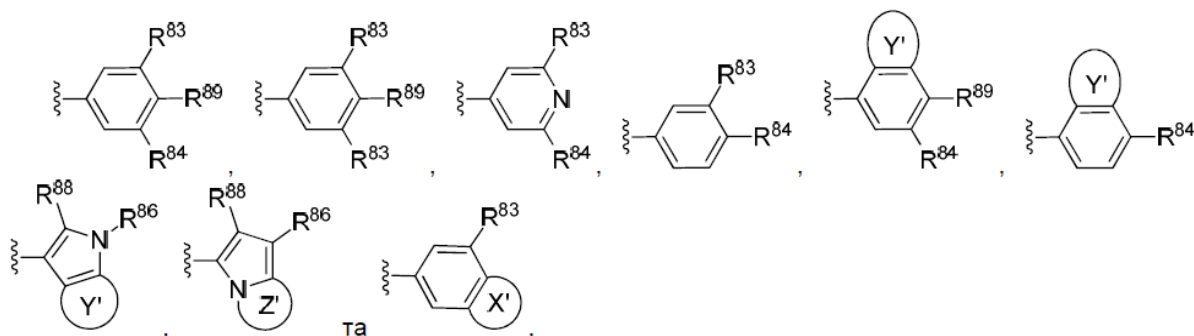
або R^{51} та R^{52} , коли вони взяті разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 3-членне кільце, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, S або N, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-4 замісниками, незалежно вибраними із галогену, оксо, CN, OR⁶¹, SO_xR⁶¹, SO₃H, NR⁶¹SO₂R⁶¹, SO₂NR⁶¹R⁶², CO₂R⁶¹, CONR⁶¹R⁶², CONR⁶¹SO₂R⁶², COR⁶¹, NR⁶¹-CO-R⁶¹, NR⁶¹-CO-NR⁶¹R⁶², NR⁶¹-SO₂-NR⁶¹R⁶², NR⁶¹R⁶², C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, гідрокси-C₁₋₆-алкілу, C₃₋₆-циклоалкілу, O-C₃₋₆-циклоалкілу, C₃₋₆-гетероциклоалкілу та O-C₃₋₆-гетероциклоалкілу.

У втіленні, якому надають більшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень другої альтернативи NR^1R^2 означає $NHCH_2CMe_2OH$, $NH(CH_2)_2CMe_2CO_2H$,



вище або нижче втілень другої альтернативи NR^1R^2 означає

- У втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень другої альтернативи R^{53} вибирають з



- де R^{83} незалежно вибирають з галогену, C_{1-6} -алкілу, фтор- C_{1-6} -алкілу, C_{1-4} -алкілен-ОН, C_{1-4} -алкілен-CN, C_{1-4} -алкілен-О- C_{1-3} -алкілу, C_{1-4} -алкілен-О-фтор- C_{1-3} -алкілу, О- C_{1-6} -алкілу, О-фтор- C_{1-6} -алкілу, NH- C_{1-6} -алкілу, NH-фтор- C_{1-6} -алкілу, C_{3-10} -циклоалкілу, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{87})_2$,

- де алкілен є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, вибраними з F, і циклоалкіл є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними із F, C_{1-3} -алкілу та фтор- C_{1-3} -алкілу;

R^{84} вибирають з C_{1-4} -алкілен-ОН, C_{1-4} -алкілен-О- C_{1-3} -алкілу, C_{1-4} -алкілен-О-фтор- C_{1-3} -алкілу, C_{3-10} -циклоалкілу, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{87})_2$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{N}(\text{R}^{87})_2$,

- де алкілен є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, вибраними з F, і циклоалкіл є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з F, C_{1-3} -алкілу та фтор- C_{1-3} -алкілу;

R^{86} вибирають з C_{1-6} -алкілу, фтор- C_{1-6} -алкілу, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{87})_2$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{N}(\text{R}^{87})_2$,

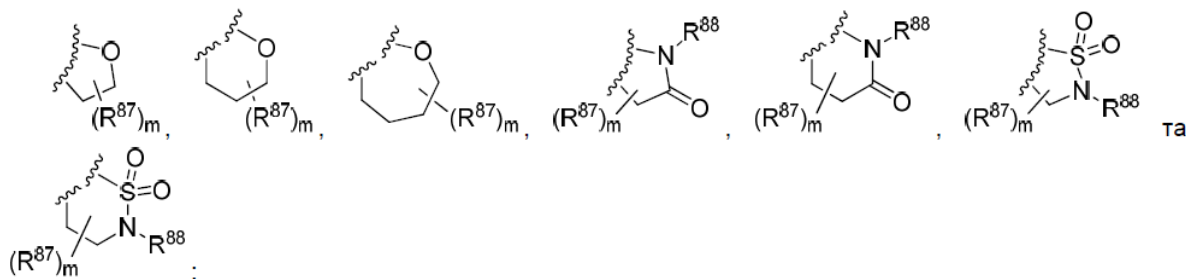
- R^{87} незалежно вибирають з H, C_{1-6} -алкілу, фтор- C_{1-6} -алкілу, C_{0-3} -алкілен- C_{1-6} -циклоалкілу, C_{1-6} -алкілен-ОН, C_{1-6} -алкілен-О- C_{1-3} -алкілу, C_{1-6} -алкілен-CN, де алкілен і циклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з F, C_{1-3} -алкілу та фтор- C_{1-3} -алкілу,

і де два R^{87} , коли вони взяті разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 3-8-членне кільце, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, S або N, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-4 замісниками, незалежно вибраними з фтору, оксо, C_{1-4} -алкілу та гало- C_{1-4} -алкілу;

- R^{88} вибирають з H, C_{1-3} -алкілу та фтор- C_{1-3} -алкілу;

R^{89} вибирають з H, F або OH;

X' означає анельований насичений гетероцикл, вибраний із групи, що складається з



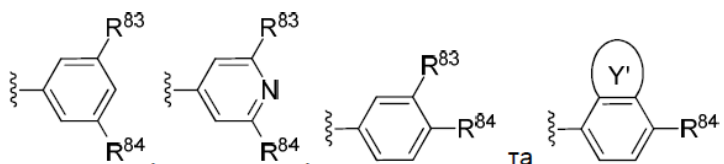
Y' означає анельований 5- або 6-членний карбоцикл, анельований 6-членний арил або анельований 6-членний гетероарил, що містить 1-2 атоми азоту, де карбоцикл, арил або гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, вибраними з фтору, C₁₋₃-алкілу та фтор-C₁₋₃-алкілу;

5 Z' означає анельований 6-членний цикл, що утворює гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з групи, що складається з O, S та N, де гетероарил є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, вибраними з фтору, C₁₋₃-алкілу та фтор-C₁₋₃-алкілу; і

m вибирають з 1 по 4.

10 У втіленні, якому надають більшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень другої альтернативи

R⁵³ вибирають з



15 де R⁸³ вибирають з галогену, C₁₋₆-алкілу, фтор-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₄-алкілен-OH, C₁₋₄-алкілен-O-C₁₋₃-алкілу, C₁₋₄-алкілен-O-фтор-C₁₋₃-алкілу, O-C₁₋₆-алкілу, NH-фтор-C₁₋₆-алкілу, NH-C₁₋₆-алкілу, O-фтор-C₁₋₆-алкілу, C₃₋₁₀-циклоалкілу, C(O)N(R⁸⁷)₂,

20 де алкілен є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, вибраними з F, і циклоалкіл є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з F, C₁₋₃-алкілу та фтор-C₁₋₃-алкілу;

R⁸⁴ вибирають з C₁₋₄-алкілен-OH, C₁₋₄-алкілен-O-C₁₋₃-алкілу, C₁₋₄-алкілен-O-фтор-C₁₋₃-алкілу, C₃₋₁₀-циклоалкілу, C(O)N(R⁸⁷)₂, S(O₂)N(R⁸⁷)₂,

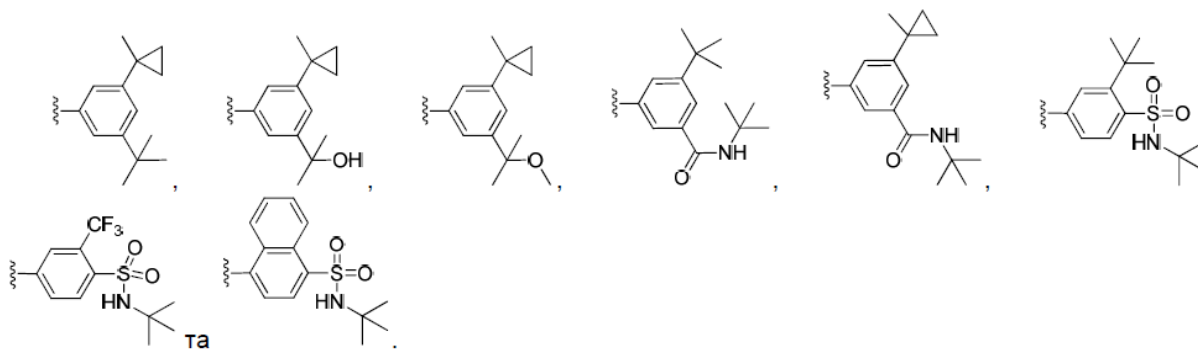
25 де алкілен є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, вибраними з F, і циклоалкіл є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з F, C₁₋₃-алкілу та фтор-C₁₋₃-алкілу;

30 R⁸⁷ незалежно вибирають з H, C₁₋₆-алкілу, фтор-C₁₋₆-алкілу, C₀₋₃-алкілен-C₁₋₆-циклоалкілу, C₁₋₆-алкілен-OH, C₁₋₆-алкілен-O-C₁₋₃-алкілу, C₁₋₆-алкілен-CN, де алкілен та циклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з F, C₁₋₃-алкілу та фтор-C₁₋₃-алкілу,

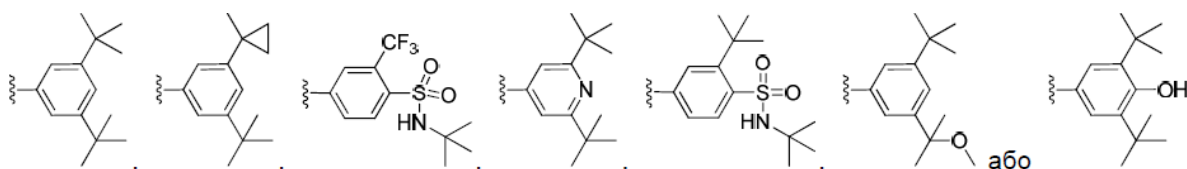
і де два R⁸⁷, коли вони взяті разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 3-8-членне кільце, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, S або N, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-4 замісниками, незалежно вибраними з фтору, оксо, C₁₋₄-алкілу та гало-C₁₋₄-алкілу;

35 Y' означає анельований 6-членний арил або анельований 5-6-членний гетероарил, що містить 1-2 гетероатоми, вибрані з групи, що складається з S та N, де карбоцикл, арил або гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, вибраними з фтору, C₁₋₃-алкілу та фтор-C₁₋₃-алкілу.

40 У втіленні, якому надають більшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень другої альтернативи R⁵³ означає



45 У втіленні, якому надають таку саму більшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень другої альтернативи R⁵³ означає



У втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень другої альтернативи R^{54} вибирають з C_1 -алкілен- R^{57} та SO_2-R^{57} ,

де алкілен необов'язково заміщений один раз OH, оксо, $O-C_{1-6}$ -алкілом, CN та C_{3-6} -циклоалкілом, фтором або двічі фтором;

R^{57} вибирають з C_{1-10} -алкілу, C_{3-10} -циклоалкілу, C_{3-10} -гетероциклоалкілу, 6-10-членного моно- або біциклічного арилу та 6-10-членного моно- або біциклічного гетероарилу,

де алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, OH, оксо, $O-C_{1-3}$ -алкілу, O -гало- C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкілу, гало- C_{1-3} -алкілу, циклоалкілу і гетероциклоалкілу.

У втіленні, якому надають більшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень другої альтернативи R^{54} означає C_1 -алкілен- R^{57} , де алкілен є незаміщеним або заміщений один раз OH, оксо, $O-C_{1-6}$ -алкілом, CN і C_{3-6} -циклоалкілом, фтором або двічі фтором і де R^{57} вибирають з C_{1-10} -алкілу, циклогексила, C_{4-6} -гетероциклоалкілу, що містить один O як гетероатом і феніл.

У втіленні, якому надають перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень другої альтернативи захворювання або порушення, пов'язане з інгібуванням чи активацією рецептора $ROR\gamma$, вибирають із групи, що складається з ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондилоартриту, червоного вовчака, псоріазу, псоріазного артриту, atopічної екземи, запальних хвороб кишечника, таких як хвороба Крона, астми, слизового лейшманіозу, множинного склерозу, системного склерозу, діабету I типу, хвороби Кавасакі, тиреоїдиту Хашимото, хронічної реакції "трансплантат проти хазяїна", гострої реакції "трансплантат проти хазяїна", целіакії, ідіопатичної тромбоцитопенічної тромбоцитної пурпури, бульбоспинального паралічу, синдрому Шегрена, склеродермії, виразкового коліту, епідермальної гіперплазії, гломерулонефриту, хронічного обструктивного захворювання легенів та бокового аміотрофічного склерозу.

У втіленні, якому надають більшу перевагу, у поєднанні з будь-яким із вказаних вище або нижче втілень другої альтернативи захворювання або порушення, пов'язане з інгібуванням чи активацією рецептора $ROR\gamma$, вибирають із групи, що складається з ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондилоартриту, червоного вовчака, псоріазу, atopічної екземи, запальних хвороб кишечника, хвороби Крона, виразкового коліту, астми, множинного склерозу, діабету I типу, бокового аміотрофічного склерозу, запалення тканин, опосередкованого Th17, та шкірної хвороби з такими супутніми симптомами, як біль, свербіж або здирання шкіри.

Також забезпечена фармацевтична композиція, що містить сполуку за цим винаходом та фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

У контексті цього винаходу " C_{1-10} -алкіл" означає насичений алкільний ланцюг, що має 1-10 атомів вуглецю, який може бути прямим або розгалуженим. Прикладами є метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, терт-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, гексил, гептил, октил, децил і децил.

Термін "гало- C_{1-10} -алкіл" означає, що один або більше атомів водню в алкільному ланцюгу заміщені галогеном. Прикладом, якому надають перевагу, є CF_3 .

" C_{2-10} -алкеніл" означає алкільний ланцюг, що має 2-10 атомів вуглецю, який може бути прямим або розгалуженим, що містить щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець. Прикладами є етеніл, пропеніл, деценіл, 2-метилгексил та (2E, 4E)-гекса-2,4-дієніл.

" C_{2-10} -алкініл" означає алкільний ланцюг, що має 2-10 атомів вуглецю, який може бути прямим або розгалуженим, що містить щонайменше один потрійний зв'язок вуглець-вуглець. Прикладами є етиніл, пропініл і дециніл.

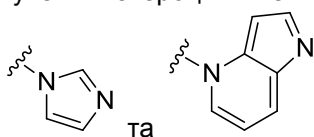
" C_{0-10} -алкілен" означає, що відповідна група є двовалентною та сполучає прикріплений залишок до решти частини молекули. Крім того, у контексті цього винаходу, " C_0 -алкілен" означає зв'язок. Те саме стосується двовалентного C_3 -циклоалкілену.

C_{3-10} -циклоалкільна група або C_{3-10} -карбоцикл означає насичену або частково ненасичену моно-, бі- або багатоциклічну кільцеву систему, що містить 3-10 атомів вуглецю. Прикладами є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексеніл, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[2.2.1]гептил, адамантил і пентацикло[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]октил.

C_{3-10} -гетероциклоалкільна група означає насичене або частково ненасичене 3-10-членне

вуглецеве моно-, бі- або багатоциклічне кільце, де 1, 2 або 3 атоми вуглецю відповідно заміщені 1, 2 або 3 гетероатомами, де гетероатоми незалежно вибирають з N, O, S, SO та SO₂. Прикладами є епоксидил, оксетаніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, 1,4-діоксаніл, морфолініл, 4-хінуклідиніл, 1,4-дигідропіридиніл і 3,6-дигідро-2Н-тіопіраніл. С₃₋₁₀-гетероциклоалкільна група може бути сполучена через атом вуглецю або азоту з рештою частиною молекули.

5-14-членна моно-, бі- або трициклічна гетероароматична кільцева система (у цій заявці її також називають "гетероарил"), що містить до 4 гетероатомів, означає моноциклічне гетероароматичне кільце, таке як піроліл, імідазоліл, фураніл, тіофеніл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тріазоліл, оксадіазоліл і тіадіазоліл. Вона також означає бі- або трициклічну кільцеву систему, де гетероатом або гетероатоми можуть бути присутніми в одному або обох кільцях, у тому числі атоми в голові моста. Прикладами є хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, бензімідазоліл, бензізоксазоліл, бензодіоксаніл, бензофураніл, бензоксазоліл, індоліл, індолізініл, піразол[1,5-а] піримідиніл і дибензо[b, d]фураніл. Атом азоту або сірки в гетероарильній системі також може бути необов'язково окислений до відповідного N-оксиду, S-оксиду або S, S-діоксиду. Якщо не вказано інакше, гетероарильна система може бути сполучена через атом вуглецю або азоту. Прикладами N-сполучених гетероциклів є



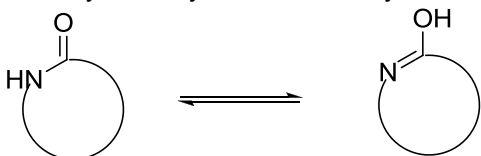
Крім того, якщо чітко не вказано, гетероцикліл містить 1-3 гетероатоми і гетероарил містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, що відповідно складається з N, O та S.

6-10-членна моно- або біциклічна ароматична кільцева система (у цій заявці її також називають "арил") означає ароматичний вуглецевий цикл, такий як феніл або нафталеніл.

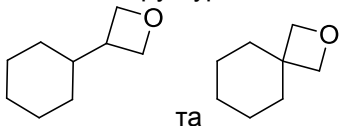
Термін "N-оксид" позначає сполуки, де азот в гетероароматичній системі (переважно піридиніл) є окисленим. Такі сполуки можуть бути одержані відомим способом шляхом введення у реакцію сполуки за цим винаходом (такої як у піридинільній групі) з H₂O₂ або перкислотою в інертному розчиннику.

Галоген вибирають із фтору, хлору, броду та йоду.

Крім того, сполуки за цим винаходом частково схильні до таутомеризму. Наприклад, якщо гетероароматична група, що містить атом азоту в кільці, заміщена гідроксигрупою на атомі вуглецю, суміжному з атомом азоту, може відбуватися такий таутомеризм:



С₃₋₁₀-циклоалкільна або С₃₋₁₀-гетероциклоалкільна група може бути сполучена прямо або спіроциклічно, наприклад, коли циклогексан заміщений оксетаном гетероциклоалкільної групи, можливі такі структури:



Спеціалістові у цій галузі буде зрозуміло, що коли переліки альтернативних замісників містять члени, які, через їхні вимоги до валентності або інші причини, не можуть бути використані для заміщення конкретної групи, перелік треба читати з урахуванням знань спеціаліста як такий, що містить лише ті члени переліку, які є підходящими для заміщення конкретної групи. Те саме стосується кількості можливих замісників у групі.

Сполуки, використані у цьому винаході, можуть перебувати у формі фармацевтично прийнятної солі або сольвата. Термін "фармацевтично прийнятні солі" стосується солей, одержаних із фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот, у тому числі неорганічних основ або кислот та органічних основ або кислот. У разі, якщо сполуки за цим винаходом містять одну або більше кислотну або основну групи, винахід такох охоплює їх відповідні фармацевтично або токсикологічно прийнятні солі, зокрема їх фармацевтично застосовні солі. Отже, сполуки за цим винаходом, які містять кислотні групи, можуть бути використані відповідно до винаходу, наприклад, як солі лужних металів, солі лужноземельних

металів або амонієві солі. Більш конкретними прикладами таких солей є натрієві солі, калієві солі, кальцієві солі, магнієві солі або солі з амонієм чи органічними амінами, такі як, наприклад, етиламін, етаноламін, тріетаноламін або амінові кислоти. Сполуки за цим винаходом, які містять одну або більше основні групи, тобто групи, що можуть бути протоновані, можуть бути використані відповідно до винаходу у формі їх солей додавання неорганічних або органічних кислот. Прикладами підходящих кислот є хлористий водень, бромистий водень, фосфорна кислота, сірчана кислота, азотна кислота, метансульфокислота, п-толуолсульфоновна кислота, нафталендисульфонові кислоти, щавлева кислота, оцтова кислота, винна кислота, молочна кислота, саліцилова кислота, бензойна кислота, мурашина кислота, пропіонова кислота, півалева кислота, діетилоцтова кислота, маленова кислота, бурштинова кислота, пімелінова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, яблучна кислота, сульфамінова кислота, фенілпропіонова кислота, глюконова кислота, аскорбінова кислота, ізонікотинова кислота, лимонна кислота, адипінова кислота та інші кислоти, відомі спеціалістові у цій галузі. Якщо сполуки за цим винаходом одночасно містять кислотні та основні групи в молекулі, винахід також включає, на додаток до згаданих сольових форм, цвіттер-іони або бетаїни (амфотерні іони). Відповідні солі можуть бути одержані звичними методами, відомими спеціалістові у цій галузі, як, наприклад, їх взаємодією з органічною чи неорганічною кислотою або основою в розчиннику або диспергаторі, або аніонним чи катіонним обміном з іншими солями. Цей винахід також включає усі солі сполук за цим винаходом, які, завдяки низькій фізіологічній сумісності, безпосередньо не підходять для застосування у фармацевтичних засобах, але які можуть бути використані, наприклад, як проміжні речовини для хімічних реакцій або для одержання фармацевтично прийнятних солей.

При практичному застосуванні сполуки, використані у цьому винаході, можуть бути поєднані як активний інгредієнт у гомогенній домішці з фармацевтичним носієм відповідно до традиційних фармацевтичних методик приготування сумішей. Носій може мати широку низку форм залежно від форми препарату, бажаної для введення, наприклад, пероральної або парентеральної (у т.ч. внутрішньовенної). При приготуванні композицій для пероральної дозованої форми можуть бути застосовані будь-які звичайні фармацевтичні засоби, такі як, наприклад, вода, гліколі, олії, спирти, запашиники, консерванти, барвники та подібне у разі пероральних рідких препаратів, таких як, наприклад, суспензії, еліксири та розчини; або носії, такі як крохмалі, цукри, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, гранульовальні засоби, змащувачі, зв'язувальні речовини, дезінтегрувальні засоби та подібне у разі твердих пероральних препаратів, таких як, наприклад, порошки, тверді та м'які капсули і таблетки, причому твердим пероральним препаратам надають перевагу порівняно з рідкими препаратами.

Завдяки легкості введення, таблетки і капсули є найкращими пероральними дозованими формами, в яких звичайно використовують тверді фармацевтичні носії. За бажанням, таблетки можуть бути покриті за допомогою стандартних водних або безводних технологій. Такі композиції і препарати повинні містити щонайменше 0,1 % активної сполуки. Звичайно, процентний вміст активної сполуки в цих композиціях може варіюватись і може легко становити між близько 2 % та близько 60 % від ваги одиниці. Кількість активної сполуки в таких терапевтично корисних композиціях є такою, щоб можна було одержати ефективне дозування. Активні сполуки також можуть бути введені інтраназально у вигляді, наприклад, рідких крапель або спрею.

Таблетки, пілюлі, капсули та подібне також можуть містити зв'язувальну речовину, таку як трагакантова камедь, акація, кукурудзяний крохмаль або желатин; наповнювачі, такі як дикальцію фосфат; дезінтегрувальний засіб, такий як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, альгінова кислота; змащувач, такий як стеарат магнію; та підсолоджувач, такий як цукроза, лактоза або сахарин. Якщо дозованою одиничною формою є капсула, вона може містити, на додаток до матеріалів згаданого вище типу, рідкий носій, такий як жирна олія.

Інші різноманітні матеріали можуть бути присутніми як покриття або для зміни фізичної форми дозованої одиниці. Наприклад, таблетки можуть бути покриті шелаком, цукром або й тим і іншим. Сироп або еліксир можуть містити, на додаток до активного інгредієнта, цукрозу як підсолоджувач, метил і пропілпарабени як консерванти, барвник і ароматизатор, такий як вишневий або апельсиновий смак.

Сполуки, використані у цьому винаході, також можуть бути введені парентерально. Розчини або суспензії цих активних сполук можуть бути одержані у воді, легко змішуваній з поверхнево-активною речовиною, такою як гідрокси-пропілцелюлоза. Дисперсії також можуть бути одержані в гліцерині, рідких поліетиленгліколях та їхніх сумішах в оліях. За звичайних умов зберігання та використання ці препарати містять консервант для запобігання росту мікроорганізмів.

Фармацевтичні форми, придатні для застосування у вигляді ін'єкцій, включають стерильні водні розчини або дисперсії та стерильні порошки для приготування стерильних ін'єкційних розчинів або дисперсій для негайного введення. В усіх випадках форма повинна бути стерильною і рідкою настільки, щоб її можна було легко ввести за допомогою шприца. Вона повинна бути стійкою за умов виготовлення та зберігання і повинна бути законсервованою проти заражувальної дії мікроорганізмів, таких як бактерії та гриби. Носієм може бути середовище розчинника або дисперсії, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь), їх підходящі суміші та рослинні олії.

Для забезпечення ссавця, особливо людини, ефективною дозою сполуки за винаходом може бути застосований будь-який підходящий спосіб введення. Наприклад, можуть бути застосовані пероральний, ректальний, місцевий, парентеральний (у т.ч. внутрішньовенний), очний, легeneвий, назальний та подібні способи. Дозовані форми включають таблетки, пастилки, дисперсії, суспензії, розчини, капсули, креми, мазі, аерозолі та подібне. Сполуки за цим винаходом переважно вводять перорально.

Ефективне дозування застосованого активного інгредієнта може варіюватися залежно від конкретної використаної сполуки, способу введення, стану, що лікується, та його тяжкості. Таке дозування може бути легко визначене спеціалістом у цій галузі.

При лікуванні або профілактиці ROR γ -опосередкованих станів, для яких показані сполуки формул (1) – (9), у більшості випадків задовільних результатів досягають при введенні сполук у добовій дозі від близько 0,1 мг до близько 100 мг на кг ваги тіла ссавця, переважно даній у вигляді єдиної добової дози або у вигляді поділених доз від двох до шести разів на добу, або у формі подовженого вивільнення. Для більшості великих ссавців загальна добова доза становить від близько 1,0 мг до близько 1000 мг, переважно від близько 1 мг до близько 50 мг. У разі дорослої людини вагою 70 кг загальна добова доза звичайно становитиме від близько 7 мг до близько 350 мг. Ця схема дозування може бути відкоригована для забезпечення оптимальної терапевтичної відповіді.

Цей винахід описує модулятори, що їх далі також називають лігандами, які зв'язуються з рецептором ROR γ . Несподівано було виявлено, що сполуки формул (1) – (9) діють як модулятори рецептора ROR γ .

Термін "модулятор рецептора ROR γ " включає інгібування або активацію рецептора ROR γ , причому перевагу віддають інгібуванню.

Вважають, що рецептор ROR γ залучений до розвитку тимоцитів, тому описані тут модулятори можуть бути корисними при лікуванні запальних шкірних захворювань, таких як atopічна екзема та псоріаз. Крім того, передбачають, що даун-модуляція транскрипційної активності ROR γ за допомогою ліганда може спричинити зсув імунної відповіді до відповіді типу Th2, що може бути сприятливим при лікуванні певних алергічних запальних станів, таких як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, запальне захворювання кишечника (хвороба Крона) та множинний склероз (Tesmer et. al., Immunol. Rev. 2008, 223:97).

Сполуки формул (1) – (9) проявляють антагоністичну активність відносно дозозалежного модулювання конститутивної взаємодії зв'язувального домену ROR γ ліганда з пептидами, одержаними зі спів-активаторів, таких як SRC-1, TRAP 220 або TIF-2.

Несподівано було виявлено, що взаємодія між зв'язувальним доменом ROR γ ліганда і пептидами може бути встановлена гомогенними ліганд-чутливими аналізами на основі FRET. Навіть більш несподіваним було розпізнавання сполук формул (1) – (9) як лігандів ROR γ .

Розпізнавання лігандів ROR γ з високою афінністю, які мають агоністичні та антагоністичні властивості, є основою, що дозволяє експертам, які володіють знаннями у цій галузі, розробити аналізи для розпізнавання нових агоністичних та антагоністичних лігандів ROR γ із бібліотек малих молекул. Розпізнавання лігандів, які зв'язуються з ROR γ 1 та ROR γ 2 та модулюють їхню активність, є першим обов'язковим етапом при розробці нових лікарських засобів, основаних на малих молекулах, з потенціалом, що може бути розвинений для лікування захворювань, що їх прямо чи непрямо контролює активність ROR γ 1 або ROR γ 2. До таких захворювань належать, але це не є обмеженням, запальні хвороби, астма, ревматоїдний артрит, аутоімунні захворювання або захворювання з аутоімунним компонентом, такі як системний червоний вовчак, запальна хвороба кишечника (хвороба Крона), виразковий коліт, запальні шкірні хвороби, такі як atopічна екзема або псоріаз, множинний склероз чи подібні хвороби.

Інший аспект винаходу забезпечує комбіновану терапію. Азот-вмісні гетероцикли та споріднені сполуки (наприклад, сполука формул (1) – (9)) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути використані у поєднанні з додатковими терапевтичними засобами для лікування медичних порушень, таких як медичні порушення, пов'язані з неналежною діяльністю IL-17 шляху. Прикладами додаткових терапевтичних засобів є, наприклад: (1) інгібітор TNF- α ; (2)

неселективний інгібітор COX-1/COX-2; (3) селективний інгібітор COX-2, такий як целекоксиб і рофекоксиб; (4) інші засоби для лікування запальної хвороби та аутоімунного захворювання, у тому числі, наприклад, метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, азатіоприн, пеніциламін, буциламін, актарит, мізорибін, лобензарит, гідроксихлорхін, d-пеніциламін, ауротіомалат, ауранофін, парентеральне золото, пероральне золото, циклофосфамід, лімфостат-В, інгібітор BAFF/ APRIL, CTLA-4-Ig або міметик CTLA-4-Ig; (5) інгібітор лейкотрієнового біосинтезу, такий як інгібітор 5-ліпоксигенази (5-LO), або антагоніст білка, що активує 5-ліпоксигеназу (FLAP); (6) антагоніст LTD4 рецептора; (7) інгібітор фосфодіестерази IV типу (PDE-IV), такий як циломіласт (Ariflo) або рофлуміласт; (8) антагоніст антигістамінного H₁ рецептора; (9) агоніст α₁- та α₂-адреноцептора; (10) антихолінергійний агент; (11) агоніст β-адреноцептора; (12) міметик інсуліноподібного фактору росту I типу (IGF-1); (13) глюкокортикоїд; (14) інгібітор кінази, такий як інгібітор Янус-кінази (наприклад, JAK1 та/або JAK2 та/або JAK3 та/або TYK2), p38 MAPK, Syk або IKK2; (15) біопрепарат, мішенню якого є В-клітина, такий як ритуксимаб; (16) селективний модулятор додаткової стимуляції, такий як абатасепт; (17) інгібітор інтерлейкіну або інгібітор інтерлейкінового рецептора, такий як інгібітор IL-1 анакіра, інгібітор IL-6 тоцилізумаб та інгібітор IL12/IL-23 устекіумаб; (18) анти-IL17 антитіло, анти-IL21 антитіло або анти-IL22 антитіло; (19) агоніст S1P₁, такий як фінголімод; (20) інтерферон, такий як інтерферон бета 1; (21) інгібітор інтегрину, такий як наталізумаб; (22) інгібітор mTOR, такий як рапаміцин, циклоспорин і такролімус; (23) нестероїдний протизапальний засіб (NSAID), такий як похідні пропіонової кислоти (альмінопрофен, беноксапрофен, буклоксова кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбіпрофен, ібупрофен, індопрофен, кетопрофен, міропрофен, напроксен, оксапрозин, пірпрофен, пранопррофен, супрофен, тіапрофенова кислота і тіоксапрофен), похідні оцтової кислоти (індометацин, ацетметацин, альклофенак, кліданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозова кислота, фентіазак, фуурофенак, ібуфенак, ізоксепак, окспінак, суліндак, тіопінак, толметин, зидометацин і зомепірак), похідні фенамової кислоти (флуфенамова кислота, меклофенамова кислота, мефенамова кислота, ніфлумова кислота та толфенамова кислота), похідні біфенілкарбонової кислоти (дифлунізал і флуфенізал), оксиками (ізоксикам, піроксикам, судоксикам і теноксикан), саліцилати (ацетилсаліцилова кислота, сульфасалазин) і піразолони (апазон, безпіперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон, фенілбутазон); (24) активатор шляху NRF2, такий як похідна фумарової кислоти, BG-12; та (25) інгібітор хемокіну або хемокінового рецептора, такий як антагоніст CCR9.

Кількість азот-вмісної гетероциклічної та спорідненої сполук (наприклад, сполуки формул (1) – (9)) і додаткового терапевтичного засобу та відповідний час введення можуть бути вибрані для досягнення бажаного комбінованого терапевтичного ефекту. Наприклад, при призначенні комбінованої терапії пацієнтові, що потребує такого призначення, терапевтичні засоби у комбінації або фармацевтична композиція чи композиції, які містять терапевтичні засоби, можуть бути введені у будь-якому порядку, наприклад, послідовно, паралельно, спільно, одночасно тощо. Крім того, наприклад, азот-вмісна 5-членна гетероциклічна або споріднена сполука може бути введена у той час, коли додатковий терапевтичний засіб або засоби чинять свою профілактичну чи терапевтичну дію або навпаки.

Скорочення

Ac ацетил АЦН ацетонітрил водн. водний B₂Pin₂ 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолан

45 КХ колонкова хроматографія на силікагелі ЦОД циклооктадієн

Су циклогексил ДХМ дихлорметан ДІПЕА діізопропілетиламін ДМФ N, N-диметилформамід ДМАП диметиламініпиридин

dppf 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен dtbpy 4,4'-ди-терт-бутил-2,2'-біпіридин

50 ЕА етилацетат HATU O-(7-азабензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат MOM метоксиметил

NBS N-бромсукцинімід NCS N-хлорсукцинімід Pin пінаколато (OCMe₂CMe₂O) PE петролейний ефір

ПМБ п-метоксibenзил преп. препаративний

к.т. кімнатна температура

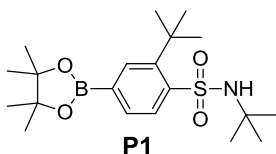
55 SEM β-(триметилсиліл)етоксиметил ТБАФ тетрабутиламонію фторид

Тф трифторметилсульфоніл

ТФК трифтороцтова кислота ТГФ тетрагідрофуран ТШХ тонкошарова хроматографія

Експериментальний розділ

Препаративний приклад Р1



Стадія 1: 4-Бром-2-tert-бутиланілін (P1a)

До розчину NBS (218 мг, 1 ммоль) у ДМФ додали розчин 2-tert-бутиланіліну (149 мг, 1 ммоль) у ДМФ при кімнатній температурі. Реакційну суміш збовтували впродовж 4 годин при кімнатній температурі, потім додали воду (30 мл), і суміш екстрагували етилацетатом (150 мл). Органічний шар промили сольовим розчином і висушили над Na_2SO_4 , концентрували та висушили хроматографією на силікагелі (гексан/EA=3/1) для одержання сполуки P1a (180 мг, 79 %).

Стадія 2: 4-Бром-2-tert-бутилбензол-1-сульфонілхлорид (P1b)

4-Бром-2-tert-бутиланілін P1a (20 ммоль) додали до суміші концентрованого HCl (11,2 мл) та AcOH (2,24 мл) при температурі -10°C . До цієї суміші додали краплями розчин NaNO_2 (1,52 г, 22 ммоль) у мінімальній кількості води при температурі -10°C . Після збовтування впродовж 45 хв. при температурі -10°C одержали розчин солі діазонію. Газ SO_2 барботували у AcOH (22,4 мл) у колбі з трьома шийками до насичення (30 хв.). Потім додали CuCl (0,49 г, 0,49 ммоль), і збовтування продовжували, поки суміш не позеленіла. Колбу помістили в крижану ванну і краплями додали розчин діазонієвої солі при температурі 5°C . Після завершення додавання суміш збовтували впродовж ночі при кімнатній температурі та вилили у крижану воду. Тверду речовину зібрали фільтруванням для одержання сполуки P1b (45 %).

Стадія 3: 4-Бром-N, 2-ди-tert-бутилбензолсульфонамід (P1c)

Сполуку P1b (1,0 ммоль) і NEt_3 (2,0 ммоль) додали до розчину 2-метилпропан-2-аміну (88 мг, 1,2 ммоль) у толуолі (20 мл). Суміш збовтували впродовж 4 годин зі зворотним холодильником, випарили, вилили у воду та екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та випарили для одержання сполуки P1c у вигляді твердої речовини (330 мг, 85 %).

Стадія 4: N, 2-ди-tert-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензолсульфонамід (P1)

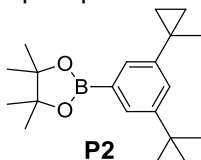
Колбу, наповнену Pd(dppf)Cl_2 (30 ммоль), KOAc (294 мг, 3,0 ммоль) і сполукою P1c (279 мг, 1,0 ммоль), промили N_2 , потім додали 1,4-діоксан (6 мл) і B_2Pin_2 (1,2 ммоль). Після збовтування при температурі 80°C впродовж належного періоду часу продукт екстрагували бензолом, промили водою та висушили над MgSO_4 . Дистилювання Кюгельрора у вакуумі дало сполуку P1 (200 мг, 50 %).

Препаративний приклад P1/1

Із застосуванням подібних процедур, як ті, що описані у препаративному прикладі P1, одержали таку сполуку:

№	Структура
P1/1	

Препаративний приклад P2



Стадія 1: 1-Бром-3-(tert-бутил)-5-(проп-1-ен-2-іл)бензол (P2a)

До розчину 1,3-дибром-5-(tert-бутил)бензолу (2,92 г, 10 ммоль) в діоксані (20 мл) додали $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (3,0 г, 2,6 ммоль), проп-1-ен-2-ілборинову кислоту (1,0 г, 12 ммоль), K_2CO_3 (2,8 г, 20 ммоль) та H_2O (1 мл) в атмосфері N_2 . Одержану суміш збовтували при температурі 90°C впродовж ночі, концентрували та очистили хроматографією на силікагелі (гексан) для одержання сполуки P2a (2,5 г, 100 %; 80 % за допомогою ГХ/МС) у вигляді рідини.

Стадія 2: 1-Бром-3-(tert-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)бензол (P2b)

До розчину Et_2Zn (20 мл 1М розчину в гексанах, 20 ммоль) у сухому ДХМ (20 мл) при

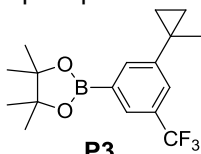
температурі 0 °С додавали свіжу дистильовану трифтороцтову кислоту (1,8 мл, 20 ммоль) в дихлорметані (20 мл) впродовж приблизно 30 хвилин. Сіру суміш збовтували при температурі 0 °С впродовж 20 хв., і за цей час до реакційної колби додали катетеризуванням CH_2I_2 (2,0 мл, 20 ммоль), розчинений в дихлорметані (20 мл). Одержану суспензію збовтували впродовж 20

хв. перед додаванням сполуки P2a (2,5 г, 10 ммоль), розчиненої в дихлорметані (15 мл). Суспензію залишили нагріватися до кімнатної температури на 30 хв., погасили насиченим NH_4Cl (50 мл) та екстрагували гексанами. Поєднані органічні шари висушили над MgSO_4 . Випаровування та очищення хроматографією на силікагелі (гексан) дало сполуку P2b (1,6 г, 60 %) у вигляді безбарвної олії.

Стадія 3: 2-(3-(Терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (P2)
До суспензії сполуки P2b (1,6 г, 70 ммоль), B_2Pin_2 (3,0 г, 15 ммоль), KOAc (2,32 г, 24 ммоль) в діоксані (40 мл) додали $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,16 г) в атмосфері N_2 . Суміш нагрівали до 100 °С впродовж 16 год., випарили та очистили хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=4/1) для одержання

сполуки P2 (1,5 г, 68 %) у вигляді білої твердої речовини.

Препаративний приклад P3



Стадія 1: 1-Бром-3-(проп-1-ен-2-іл)-5-(трифторметил)бензол (P3a)

До розчину 1,3-дибром-5-(трифторметил)бензолу (3,03 г, 10 ммоль) в діоксані (20 мл) додали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (300 мг, 0,26 ммоль), проп-1-ен-2-ілборинову кислоту (1,0 г, 12 ммоль), K_2CO_3 (2,8 г, 20 ммоль) та воду (1 мл) в атмосфері N_2 . Суміш збовтували при температурі 90 °С впродовж ночі, концентрували та очистили хроматографією на силікагелі (гексан) для одержання сполуки P3a (1,9 г, 71 %) у вигляді олії.

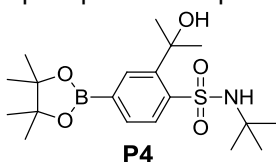
Стадія 2: 1-Бром-3-(1-метилциклопропіл)-5-(трифторметил)бензол (P3b)

До розчину Et_2Zn (4 мл 1,0М розчин в гексанах, 4 ммоль) у сухому ДХМ (4 мл) при температурі 0 °С дуже повільно додавали свіжодистильовану трифтороцтову кислоту (0,36 мл, 4 ммоль) в дихлорметані (4 мл) (приблизно 30 хв.). Сіру суміш збовтували при температурі 0 °С впродовж 20 хв. при додаванні CH_2I_2 (0,4 мл, 4 ммоль) в дихлорметані (4 мл), потім збовтували ще 20 хв. перед тим, як додати сполуку P3a (0,53 г, 2 ммоль), розчинену в дихлорметані (3 мл). Суспензію залишили нагріватись до кімнатної температури на 30 хв., погасили насиченим NH_4Cl (5 мл) та екстрагували гексанами. Поєднані органічні шари висушили (MgSO_4), випарили та очистили хроматографією на силікагелі (гексан) для одержання P3b (300 мг, 46 %) у вигляді безбарвної олії.

Стадія 3: 4,4,5,5-Тетраметил-2-(3-(1-метилциклопропіл)-5-(трифторметил)феніл)-1,3,2-діоксаборолан (P3)

До суспензії сполуки P3b (300 мг, 1,0 ммоль), B_2Pin_2 (380 мг, 1,5 ммоль), KOAc (290 мг, 3 ммоль) в діоксані (5 мл) додали $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20 мг) в атмосфері N_2 . Суміш нагрівали до 100 °С впродовж 16 год., випарили та очистили хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=4/1) для одержання сполуки P3 (200 мг, 68 %) у вигляді білої твердої речовини.

Препаративний приклад P4



Стадія 1: 2-Амін-5-бромбензонітрил (P4a)

До розчину 2-амінбензонітрилу (14,9 г, 100 ммоль) додали розчин N-бромсукциніміду (17,8 г, 100 ммоль) в ДМФ при кімнатній температурі. Суміш збовтували впродовж ночі при кімнатній температурі, потім додали воду (30 мл), суміш екстрагували Et_2O (3 × 250 мл). Органічний шар промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , концентрували та очистили хроматографією на силікагелі для одержання сполуки P4a (19 г, 83 %).

Стадія 2: 4-Бром-2-ціанобензол-1-сульфонілхлорид (P4b)

Сполуку P4a (10 г, 51 ммоль) додали до суміші концентрованого розчину HCl (28 мл) та AcOH (5,6 мл) при температурі -10 °С. Потім додали краплями розчин NaNO_2 (3,8 г, 55 ммоль) в мінімальній кількості води при температурі -10 °С. Після збовтування впродовж 45 хв. при

температурі -10 °С одержали розчин діазонієвої солі. Газ SO₂ барботували у AcOH (56 мл) до насичення (60 хв.). Потім додали CuCl₂ (3 г), і збовтування продовжували, поки суміш не позеленіла. Колбу помістили в крижану ванну і додали краплями розчин діазонієвої солі при температурі 5 °С. Після завершення додавання суміш збовтували впродовж ночі при кімнатній температурі та вилили у крижану воду. Тверду речовину зібрали фільтруванням для одержання сирової сполуки P4b (9 г, 71 %).

Стадія 3: 4-Бром-N-(терт-бутил)-2-ціанобензолсульфонамід (P4c)

До розчину сполуки P4b (5,0 г, 18 ммоль) в піридині (20 мл) додали 2-метилпропан-2-амін (3,3 г, 45 ммоль), і реакцію продули N₂, нагрівали при температурі 50 °С впродовж 1 год., охолодили та концентрували. Осад очистили хроматографією на силікагелі (ДХМ/MeOH=100/1) для одержання сполуки P4c (3,0 г, 53 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 4: 2-Ацетил-4-бром-N-(терт-бутил)бензолсульфонамід (P4d)

Суспензію сполуки P4c (2 г, 6,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) повільно додали до MeMgBr (6,3 мл, 3М в Et₂O, 19 ммоль), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 3 год., помістили в крижану ванну і повільно додали 6Н HCl (58 мл). Потім суміш нагрівали зі зворотним холодильником, охолодили, зробили лужною додаванням твердого Na₂CO₃ та екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні фази висушили над Na₂SO₄, випарили та очистили хроматографією на силікагелі (н-гептан/EA = від 100/0 до 60/40) для одержання сполуки P4d (0,6 г, 34 %).

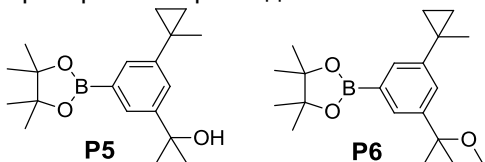
Стадія 5: 4-Бром-N-(терт-бутил)-2-(2-гідроксипропан-2-іл) бензол-сульфонамід (P4e)

Сполуку P4d (200 мг, 0,60 ммоль) розчинили в ТГФ (15 мл) при температурі 0 °С. Повільно додали 3М розчин MeMgBr в Et₂O (1 мл, 3,0 ммоль), і реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 3 год., потім додали ще одну порцію MeMgBr в Et₂O (1 мл, 3,0 ммоль). Суміш випарили, розбавили водою (20 мл) та екстрагували Et₂O. Органічний шар висушили над MgSO₄, відфільтрували, випарили та очистили ВЕРХ (ДХМ/MeOH = від 100/0 до 70/30) для одержання сполуки P4e (100 мг, 39 %; чистота 47 %).

Стадія 6: N-(Терт-бутил)-2-(2-гідроксипропан-2-іл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бензолсульфонамід (P4)

До розчину сполуки P4e (200 мг, 0,57 ммоль), B₂Pin₂ (290 мг, 1,14 ммоль) та KOAc (160 мг, 1,7 ммоль) в діоксані (10 мл) при кімнатній температурі в атмосфері N₂ додали Pd(dppf)Cl₂ (42 мг, 0,05 ммоль). Одержану суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 год., потім нагрівали до 110 °С впродовж 2 год., розбавили водою (50 мл) та екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари концентрували та очистили хроматографією на силікагелі (ПЕ/EA=5/1) для одержання сполуки P4 (100 мг, 43 %) у вигляді безбарвної твердої речовини.

Препаративні приклади P5 і P6



Стадія 1: 3,5-Дибром-N-метокси-N-метилбензамід (P5a)

Розчин 3,5-дибромбензойної кислоти (26 г, 93 ммоль) в SOCl₂ (100 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год., концентрували, розбавили сухим дихлорметаном (300 мл) і повільно додали до збовтуваного розчину N, O-диметилгідроксиламін гідрохлориду (9,75 г, 100 ммоль) та EtN₃ (28 г, 277 ммоль) у сухому ДХМ (300 мл) при температурі 0 °С. Розчин збовтували впродовж 1 год. при кімнатній температурі, вилили у воду, і органічний шар відокремили. Органічний шар промили водою і соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували та концентрували для одержання сирової сполуки P5a (28 г, 93 %) у вигляді олії.

Стадія 2: 1-(3,5-Дибромфеніл)етанон (P5b)

До розчину сполуки P5a (1,0 г, 3,1 ммоль) в сухому ТГФ (10 мл) додали краплями MeMgCl (3М в Et₂O, 1 мл, 3,0 ммоль) при температурі 0 °С, і розчин збовтували впродовж 4 год. при кімнатній температурі, потім погасили водним розчином NHCl₄ та екстрагували терт-бутилметилефіром. Органічний шар послідовно промили водою і соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували та концентрували для одержання сирової сполуки P5b (0,70 г, 66 %) у вигляді жовтої олії.

Стадія 3: 1,3-Дибром-5-(проп-1-ен-2-іл)бензол (P5c)

До збовтуваного розчину PPh₃CH₃Br (5,10 г, 14,4 ммоль) в сухому ТГФ (50 мл) додали краплями n-BuLi (2,5М в н-гексані, 5,76 мл, 14,4 ммоль) при температурі -40 °С. Після збовтування при цій температурі впродовж 0,5 год. додали краплями розчин сполуки P5b (2,0 г, 7,2 ммоль) в сухому ТГФ (10 мл). Одержаний розчин залишили нагріватись до кімнатної

температури та збовтували впродовж 1 год., погасили водним розчином NH_4Cl та екстрагували Et_2O . Органічний шар концентрували та очистили колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ) для одержання сполуки P5c (1,6 г, 80 %) у вигляді світло-жовтої олії.

Стадія 4: 1,3-Дибром-5-(1-метилциклопропіл)бензол (P5d)

До розчину сполуки P5c (1,6 г, 5,8 ммоль) та $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (350 мг) в ТГФ (20 мл) додали краплями при температурі 0°C розчин CH_2N_2 (487 мг, 11,6 ммоль) в Et_2O (20 мл), і суміш збовтували впродовж 1 год. при кімнатній температурі. Суспензію відфільтрували, і фільтрат концентрували та очистили колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ) для одержання сполуки P5d (1,4 г, 82 %) у вигляді безбарвної олії.

Стадія 5: 2-(3-Бром-5-(1-метилциклопропіл)феніл)пропан-2-ол (P5e)

До збовтуваного розчину сполуки P5d (0,5 г, 1,7 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл) додали краплями $n\text{-BuLi}$ (0,74 мл, 1,87 ммоль) при температурі -78°C . Через 1 годину при цій температурі додали краплями сухий ацетон (118 мг, 2,04 ммоль). Розчин залишили нагріватись до кімнатної температури і збовтували впродовж ночі, потім погасили водним розчином NH_4Cl та екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари концентрували та очистили колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=20/1) для одержання сполуки P5e (250 мг, 52 %) у вигляді безбарвної олії.

Стадія 6: 1-Бром-3-(2-метоксипропан-2-іл)-5-(1-метилциклопропіл)бензол (P5f)

До розчину сполуки P5e (1,5 г, 5,6 ммоль) у сухому ТГФ (10 мл) додали NaN (450 мг, 11,2 ммоль) в атмосфері N_2 , і суспензію збовтували впродовж 1 год. при кімнатній температурі. Потім додали MeI (2,3 г, 16,8 ммоль), і розчин збовтували при температурі 70°C у запаяній трубці впродовж ночі, вилили у воду та екстрагували Et_2O . Органічний шар промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили хроматографією на силікагелі (ПЕ) для одержання сполуки P5f (1,6 г, 100 %) у вигляді безбарвної олії.

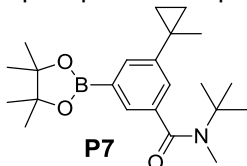
Стадія 7: 2-(3-(1-Метилциклопропіл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропан-2-ол (P5)

Сполуку P5 одержали зі сполуки P5e подібно до того, як описано у препаративному прикладі 4, стадія 6.

Стадія 8: 2-(3-(2-Метоксипропан-2-іл)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (P6)

Сполуку P6 одержали зі сполуки P5f подібно до того, як описано у препаративному прикладі 4, стадія 6.

Препаративний приклад P7



Стадія 1: Метил 3-бром-5-(проп-1-ен-2-іл)бензоат (P7a)

До розчину метил 3-бром-5-йодбензоату (3,40 г, 10 ммоль) в діоксані (20 мл) додали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (300 мг, 0,26 ммоль), проп-1-ен-2-іл боронову кислоту (1,0 г, 12 ммоль), K_2CO_3 (2,8 г, 20 ммоль) та H_2O (1 мл) в атмосфері N_2 . Суміш збовтували впродовж ночі при температурі 90°C . Потім суміш концентрували та очистили колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=6/1) для одержання сполуки P7a (1,9 г, 71 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія 2: Метил 3-бром-5-(1-метилциклопропіл)бензоат (P7b)

До розчину Et_2Zn (4 мл 1,0М розчину в гексанах, 4,0 ммоль) у сухому ДХМ (4 мл) при температурі 0°C дуже повільно додали щойно дистильовану трифтороцтову кислоту (0,36 мл, 4,0 ммоль) в дихлорметані (4 мл) (приблизно 30 хв.). Сіру суміш збовтували при температурі 0°C впродовж 20 хв., і в цей період додали катетеризуванням діюдметан (0,4 мл, 4,0 ммоль), розчинений в дихлорметані (4 мл). Одержану суспензію збовтували впродовж 20 хв. перед додаванням сполуки P7a (0,53 г, 2,0 ммоль), розчиненої в дихлорметані (3 мл). Суспензію залишили нагріватись до кімнатної температури на 30 хв. За процесом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Коли реакцію вважали завершеною, її погасили додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl (5 мл), і шари відокремили. Водний шар екстрагували гексаном (2 х) і висушили над MgSO_4 . Випаровування та очищення колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=7/1) дало сполуку P7b (300 мг, 46 %) у вигляді прозорої безбарвної олії.

Стадія 3: 3-Бром-5-(1-метилциклопропіл)бензойна кислота (P7c)

Сполуку P7b (270 мг, 1,0 ммоль) та LiOH (50 мг, 2,0 ммоль) змішали в ТГФ (3 мл) та H_2O (3 мл). Суміш збовтували впродовж 10 год., потім рівень рН довели до 3 за допомогою водного HCl та екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Органічний шар висушили та концентрували для

одержання сирого продукту P7c (250 мг, 100 %).

Стадія 4: 3-Бром-N-(терт-бутил)-N-метил-5-(1-метилциклопропіл)бензамід (P7d)

До розчину сполуки P7c (250 мг, 1,0 ммоль) в ДМФ (5 мл) додали НАТУ (380 мг, 1,0 ммоль) та Et₃N (202 мг, 2,0 ммоль), і суміш збовтували впродовж ночі. Після видалення розчинників сирий продукт очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки P7d (300 мг, 95 %).

Стадія 5: N-(терт-бутил)-N-метил-3-(1-метилциклопропіл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензамід (P7)

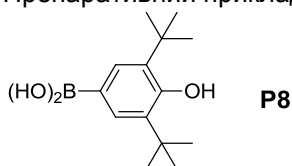
До суспензії сполуки P7d (323 мг, 1,0 ммоль), B₂Pin₂ (380 мг, 1,5 ммоль), KOAc (290 мг, 3,0 ммоль) в діоксані (5 мл) додали Pd(dppf)Cl₂ (20 мг) в атмосфері N₂. Суміш нагрівали до 100 °C впродовж 16 год. Суміш очистили колонковою хроматографією на силікагелі (ПЕ/ЕА=4/1) для одержання сполуки P7 (200 мг, 68 %) у вигляді білої твердої речовини.

Препаративні приклади P7/1 – P7/3

Із застосуванням процедур, подібних до тих, що описані в препаративному прикладі P7, одержали такі сполуки:

№	Структура	№	Структура
P7/1		P7/2	
P7/3			

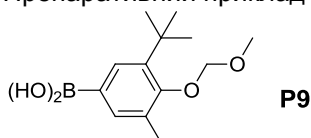
Препаративний приклад P8



(3,5-Ди-терт-бутил-4-гідроксифеніл)боронова кислота

До охолодженого до -78 °C розчину 4-бром-2,6-ди-терт-бутилфенолу (2,00 г, 7,0 ммоль) у сухому ТГФ (30 мл) додали краплями 1,3М розчин терт-BuLi в гексані (18 мл, 20 ммоль). Суміш збовтували впродовж 1 год. при кімнатній температурі та охолодили до -78 °C перед додаванням три-ізопропіл борату (5 мл, 21 ммоль), збовтували впродовж ночі при кімнатній температурі, розбавили насиченим розчином NH₄Cl, збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 год. і двічі екстрагували етилацетатом. Поеднані органічні шари промили соляним розчином, висушили над MgSO₄, відфільтрували, випарили та очистили рекристалізацією (30 % етилацетат в гексані) для одержання сполуки P8 (400 мг, 23 %) у вигляді білої твердої речовини.

Препаративний приклад P9



Стадія 1: 4-Бром-2-(терт-бутил)-6-метилфенол (P9a)

До розчину 2-(терт-бутил)-6-метилфенолу (20 г, 122 ммоль) у сухому ДХМ (500 мл) додали (nBu)₄NBr₃ (60,0 г, 122 ммоль) при температурі 0 °C, і розчин збовтували впродовж 25 хв. при температурі 0 °C, розбавили водою (100 мл). Органічний шар відокремили, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, випарили та очистили КХ (ПЕ) для одержання сполуки P9a (30 г, 58 %) у вигляді олії.

Стадія 2: 5-Бром-1-(терт-бутил)-2-(метоксиметокси)-3-метилбензол (P9b)

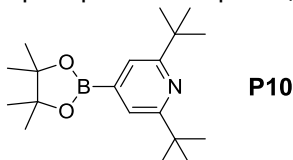
До розчину сполуки P9a (30 г, 183 ммоль) у сухому ДХМ (500 мл) додали NaN (10,0 г, 250 ммоль) при температурі 0 °C, і розчин збовтували впродовж 25 хв. при температурі 0 °C. Потім додали MOMCl (15 г, 187 ммоль), і розчин збовтували впродовж ночі при кімнатній температурі

та погасили водою. Органічний шар висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, випарили та очистили КХ (ПЕ) для одержання сполуки Р9b (8,5 г, 17 %) у вигляді олії.

Стадія 3: (3-(Терт-бутил)-4-(метоксиметокси)-5-метилфеніл)боронова кислота (Р9)

До охолодженого до температури -78°C розчину сполуки Р9b (8,5 г, 30 ммоль) у сухому ТГФ (150 мл) додали краплями 2М розчин терт-BuLi в гексані (15 мл, 30 ммоль). Суміш збовтували впродовж 2 год. при кімнатній температурі і потім охолодили до -78°C перед додаванням триметил борату (6,3 г, 60 ммоль). Реакційну суміш залишили на ніч при кімнатній температурі перед додаванням насиченого розчину NH_4Cl , збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 год. і двічі екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари промили соляним розчином, висушили над MgSO_4 , відфільтрували, випарили та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 5/1) для одержання сполуки Р9 (2,0 г, 27 %) у вигляді олії.

Препаративний приклад Р10



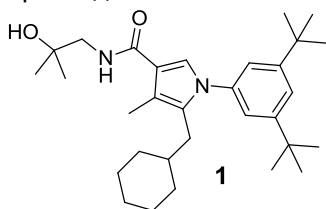
2,6-Ди-терт-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)піридин (Р10)

До розчину 2,6-ди-терт-бутилпіридин (2,5 г, 13,0 ммоль) у ТГФ (30 мл) додали $\text{Ir}(\text{OMe})_2(\text{COD})_2$ (256 мг, 0,39 ммоль), dtbpy (210 мг, 0,78 ммоль) та $(\text{BPin})_2$ (3,32 г, 13,0 ммоль). Суміш збовтували впродовж ночі при температурі 80°C в атмосфері азоту, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 30/1) для одержання сполуки Р10 (3,66 г, 88 %) у вигляді оранжевої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,35 (30H, d, $J=4,0$ Гц), 7,43 (2H, s).

Додаткові препаративні приклади

Синтез додаткових препаративних прикладів (наприклад, складних борних ефірів) описаний у міжнародних заявках WO2012/139775 та PCT/EP2012/004977.

Приклад 1



Стадія 1: Етил 1-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (1a)

До розчину 1-бром-3,5-ди-терт-бутилбензолу (5,0 г, 18,5 ммоль) у сухому ДМФ (30 мл) додали Cs_2CO_3 (15,0 г, 46,2 ммоль), етил 4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилату (3,0 г, 19 ммоль), CuI (2,5 г, 13,1 ммоль) та (1S, 2R)-циклогексан-1,2-діаміну (1,3 г, 11,3 ммоль) в атмосфері N_2 , і суміш нагрівали при температурі 90°C впродовж ночі, охолодили до кімнатної температури, розбавили водою та екстрагували ЕА (3 x). Поєднані органічні шари промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 10/1) для одержання сполуки 1a (2,8 г, 48 %) у вигляді олії.

Стадія 2: Етил 1-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-5-форміл-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (1b)

До розчину сполуки 1a (2,8 г, 8,2 ммоль) у сухому ДМФ (15 мл) додали POCl_3 (0,8 мл, 8,6 ммоль), і суміш нагрівали при температурі 90°C впродовж 2 год., охолодили до 0°C , вилили в крижану воду та екстрагували ДХМ (3 x). Поєднані органічні шари промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 10/1) для одержання сполуки 1b (2,7 г, 90 %) у вигляді жовтої олії.

Стадія 3: Етил 5-(циклогексил(гідрокси)метил)-1-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (1c)

До розчину сполуки 1b (1,0 г, 2,7 ммоль) у сухому ТГФ (20 мл) додавали циклогексил MgBr (1М у ТГФ, 14 мл) впродовж 30 хв. при температурі 0°C в атмосфері N_2 , і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі, погасили водним розчином NH_4Cl (40 мл) і двічі екстрагували ДХМ. Поєднані органічні фази висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 5/1) для одержання сполуки 1c (900 мг, 75 %).

Стадія 4: Етил 5-(циклогексиліденметил)-1-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (1d)

До розчину сполуки 1c (900 мг, 2,0 ммоль) у сухому толуолі (10 мл) додали $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (46 мг, 0,24 ммоль) однією порцією, і суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год., концентрували та розбавили ДХМ. Органічний шар промили водою, концентрували при

зниженому тиску та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 1/20) для одержання сполуки 1d (670 мг, 81 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

Стадія 5: Етил 5-(циклогексилметил)-1-(3,5-ди-tert-бутилфеніл)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (1e)

5 Розчин сполуки 1d (670 мг, 1,6 ммоль) та Pd/C (30 мг) у MeOH (20 мл) збовтували в атмосфері H₂ (1 атм.) при кімнатній температурі впродовж ночі, відфільтрували та концентрували для одержання сполуки 1e (630 мг, 90 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія 6: 5-(Циклогексилметил)-1-(3,5-ди-tert-бутилфеніл)-4-метил-1Н-пірол-3-карбонова кислота (1f)

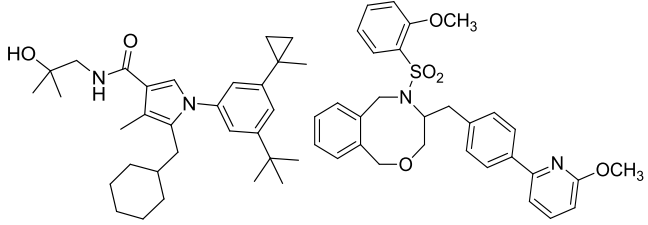
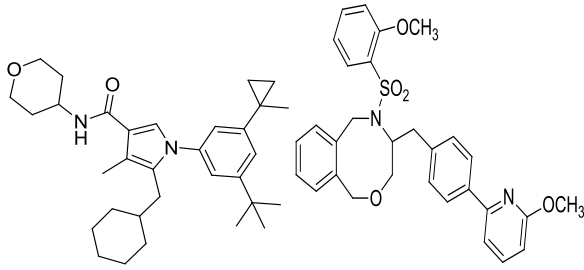
10 Сполуку 1e (630 мг, 1,44 ммоль) додали до розчину NaOH (69 мг, 1,7 ммоль) в EtOH та H₂O (2:1, 15 мл), і потім суміш збовтували впродовж ночі зі зворотним холодильником, розбавили H₂O, рН довели до 5 за допомогою 1Н HCl та екстрагували ДХМ (30 мл). Органічний шар промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 1/8) для одержання сполуки 1f (450 мг, 76 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

15 Стадія 7: 5-(Циклогексилметил)-1-(3,5-ди-tert-бутилфеніл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксамід (1)

20 До розчину сполуки 1f (200 мг, 0,49 ммоль) у ДМФ (5 мл) додали НАТУ (280 мг, 0,73 ммоль) і TEA (75 мг, 0,73 ммоль), і одержаний розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 30 хв., потім додали 1-амін-2-метилпропан-2-ол (44 мг, 0,49 ммоль) і збовтували ще 2 год., погасили водою (10 мл) та екстрагували ЕА (3 × 20 мл). Органічні шари промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, випарили та очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 1 (50 мг, 21 %) у вигляді твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,44 (t, 1H, J=1,2 Гц), 7,41-7,42 (m, 2H), 7,12 (d, 2H, J=1,2 Гц), 4,57 (s, 1H), 3,15 (d, 2H, J=5,2 Гц), 2,34 (d, 2H, J=6,0 Гц), 2,16 (s, 3H), 1,47-1,52 (m, 3H), 1,31-1,33 (m, 20H), 1,07 (s, 6H), 0,82-0,95 (m, 4H), 0,65-0,74 (m, 2H). MS 481,4 (M+1).

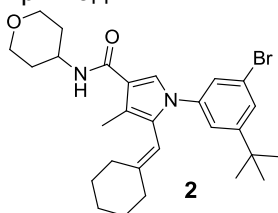
Приклади 1/1 – 1/6

Наведені далі приклади одержали подібно до прикладу 1:

№	Структура	Аналітичні дані
1/1		¹ H-ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ: 7,30 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,19 (t, 1H, J=5,5 Гц), 3,43 (d, 2H, J=6,5 Гц), 3,02 (s, 1H), 2,36 (d, 2H, J=7,0 Гц), 2,30 (s, 3H), 1,59-1,69 (m, 3H), 1,43-1,46 (m, 5H), 1,33 (s, 9H), 1,26-1,29 (m, 7H), 1,00-1,06 (m, 1H), 0,86-0,89 (m, 2H), 0,71-0,79 (m, 4H). MS 479,4 (M+1)
1/2		¹ H-ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ: 7,30 (d, 1H, J=1,0 Гц), 7,14 (s, 1H), 7,06 (t, 1H, J=1,8 Гц), 6,93 (t, 1H, J=1,5 Гц), 5,64 (d, 1H, J=7,5 Гц), 4,27 (br s, 1H), 3,99 (dd, 2H, J=8,5, 3,0 Гц), 3,54 (dt, 2H, J=12,0, 2,0 Гц), 2,35 (d, 2H, J=7,0 Гц), 2,28 (s, 3H), 2,00-2,03 (m, 4H), 1,54-1,59 (m, 5H), 1,42-1,46 (s, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,10-1,20 (m, 1H), 0,98-1,04 (m, 3H), 0,86-0,88 (m, 2H), 0,70-0,79 (m, 4H). MS 491,4 (M+1)

№	Структура	Аналітичні дані
1/3		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,06 (s, 1H), 6,91 (d, 1H, $J=2,0$ Гц), 6,37 (d, 1H, $J=2,0$ Гц), 5,59 (br s, 1H), 4,34-4,35 (m, 2H), 4,18-4,22 (m, 1H), 3,97-3,99 (m, 2H), 3,52-3,57 (m, 2H), 2,26-2,29 (m, 5H), 1,99-2,02 (m, 2H), 1,91 (t, 2H, $J=4,0$ Гц), 1,47-1,64 (m, 10H), 1,38 (s, 9H), 1,05-1,08 (m, 3H), 0,97-0,99 (m, 2H), 0,85-0,89 (m, 2H), 0,76-0,81 (m, 2H). МС 519,4 (M+1)
1/4		^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 12,15 (br s, 1H), 7,53 (t, 1H, $J=5,4$ Гц), 7,27-7,29 (m, 2H), 7,09 (t, 1H, $J=1,6$ Гц), 6,92 (t, 1H, $J=1,6$ Гц), 3,12-3,17 (m, 2H), 2,34 (d, 2H, $J=6,8$ Гц), 2,15 (s, 3H), 1,67-1,71 (m, 2H), 1,24-1,53 (m, 18H), 1,13 (s, 6H), 0,78-1,04 (m, 9H). МС 521,3 (M+1)
1/5		^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 12,15 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, $J=7,6$ Гц), 7,36 (s, 1H), 7,28 (t, 1H, $J=1,6$ Гц), 7,10 (t, 1H, $J=1,6$ Гц), 6,92 (t, 1H, $J=1,2$ Гц), 4,47-4,50 (m, 1H), 2,90-2,92 (m, 1H), 2,15-2,42 (m, 9H), 1,49-1,52 (m, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,04-1,35 (m, 12H), 0,74-0,98 (m, 9H). МС 505,3 (M+1)
1/6		^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,66 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,15 (1H, s), 5,65 (1H, d, $J=7,5$ Гц), 4,20 (1H, m), 3,98-4,01 (2H, m), 3,55 (2H, dt, $J=2,0$, 12,5 Гц), 2,37 (2H, d, $J=7,0$ Гц), 2,28 (3H, s), 2,01-2,03 (2H, m), 1,55-1,60 (5H, m), 1,40-1,42 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,10-1,20 (4H, m), 0,94 (2H, br s), 0,70-0,80 (2H, m). МС 505,3 (M+1)

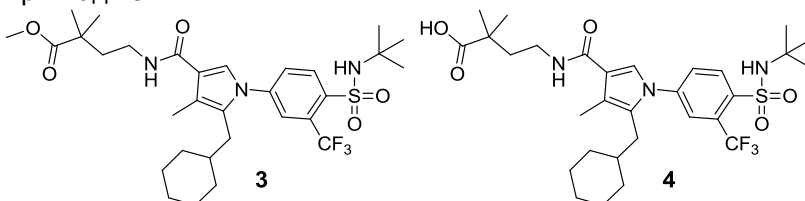
Приклад 2



1-(3-Бром-5-(терт-бутил)феніл)-5-(циклогексиліденметил)-4-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-пірол-3-карбоксамід (2)

Із застосуванням відповідних компонентів і процедури, описаної в Прикладі 1, без гідрування можна одержати стадію 5 сполуки 2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,46 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 3H), 5,71 (d, 1H, $J=7,6$ Гц), 5,65 (s, 1H), 4,20-4,24 (m, 1H), 3,98-4,02 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 2H), 2,01-2,22 (m, 9H), 1,34-1,60 (m, 8H), 1,32 (s, 9H). МС 513,1 (M+1).

Приклади 3 і 4



Стадія 1: Етил 5-форміл-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (3a)

Одержали реактив Вільсмейера обробкою сухого ДМФ (19,0 г, 261 ммоль) POCl_3 (40,0 г, 261 ммоль) при температурі 0°C і збовтували ще годину при кімнатній температурі. У колбі розчин етил 4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилату (26,6 г, 174 ммоль) у сухому ДМФ (50 мл) обробили

щойно приготованим реактивом Вільсмейера при температурі 0°C . Одержану суміш ще годину збовтували при кімнатній температурі, потім вилили у воду, рН довели до 7-8 за допомогою 10Н NaOH , нагрівали до 60°C впродовж 2 год. і потім охолодили. Жовтий осад зібрали фільтруванням, повторно розчинили в ЕА, промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та концентрували для одержання сполуки 3a (25,3 г, 80 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 2: Етил 5-форміл-1-(4-метоксибензил)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (3b)

До суміші сполуки 3a (9,0 г, 50 ммоль) у сухому ДМФ (80 мл) додали NaH (60 %, 2,6 г, 65 ммоль) порціями при температурі 0°C , і суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Додали краплями PMB-Cl (9,4 г, 60 ммоль), і розчин нагрівали при температурі 30°C впродовж 1 год., вилили у насичений розчин NH_4Cl та екстрагували ЕА. Екстракт промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 25/1) для одержання сполуки 3b (13,2 г, 88 %) у вигляді жовтої олії.

Стадія 3: Етил 5-(циклогексил(гідрокси)метил)-1-(4-метоксибензил)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилату (3c)

До розчину сполуки 3b (13,2 г, 43,9 ммоль) у ТГФ (150 мл) додали краплями циклогексил MgBr (1М у ТГФ, 51 мл, 51 ммоль) при температурі 0°C , потім збовтували при температурі 25°C впродовж 1 год., розбавили насиченим NH_4Cl (200 мл), і одержаний розчин екстрагували ДХМ. Поєднані органічні фази промили водою та соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та концентрували для одержання сполуки 3c (16,7 г, 100 %) у вигляді жовтої олії.

Стадія 4: Етил 5-(циклогексилметил)-1-(4-метоксибензил)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (3d)

До збовтуваної суміші сполуки 3c (16,7 г, 42,4 ммоль) у ДХМ (250 мл) додали ТФК (9,7 г, 84,8 ммоль) при температурі 0°C . Через 15 хв. додали краплями Et_3SiH (49,5 г, 424 ммоль), і суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 0,5 год., погасили насиченим розчином NaHCO_3 і одержаний розчин двічі екстрагували ДХМ. Поєднані органічні фази промили водою та соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 30/1) для одержання сполуки 3d (15,0 г, 93 %) у вигляді жовтої олії.

Стадія 5: Етил 5-(циклогексилметил)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (3e)

До збовтуваного розчину сполуки 3d (15,0 г, 40,6 ммоль) в АЦН (30 мл) при кімнатній температурі додали церієвий нітрат амонію (44,8 г, 81,2 ммоль), а після цього додали дистильовану воду (100 мл), і розчин збовтували впродовж 40 хв., розбавили ЕА, промили водою, висушили над MgSO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 15/1) для одержання сполуки 3e (4,1 г, 40 %) у вигляді жовтої твердої речовини. $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3) δ : 0,85-0,97 (m, 2H), 1,09-1,25 (m, 3H), 1,30-1,39 (m, 3H), 1,44-1,48 (m, 1H), 1,58-1,71 (m, 5H), 2,19 (s, 3H), 2,40 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,25 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,27-7,28 (m, 1H), 7,98 (br s, 1H).

Стадія 6: Етил 1-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-5-(циклогексилметил)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (3f)

Суміш сполуки 3e (1,0 г, 4,0 ммоль), 4-бром-N-(терт-бутил)-2-(трифторметил)бензолсульфонамід (1,6 г, 4,4 ммоль), CuI (762 мг, 4,0 ммоль), K_3PO_4 (1,7 г, 8,0 ммоль) і транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-діаміну (565 мг, 4,0 ммоль) в толуолі (10 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в атмосфері N_2 впродовж ночі, охолодили до кімнатної температури та розбавили ЕА, послідовно промили водою і соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 15/1) для одержання сполуки 3f (348 мг, 16 %) у вигляді пурпурової олії.

Стадія 7: 1-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-5-(циклогексилметил)-4-метил-1Н-пірол-3-карбонова кислота (3g)

Суміш сполуки 3f (348 мг, 0,66 ммоль) і t-BuOK (222 мг, 1,98 ммоль) у суміші DMCO та H_2O (10/1, 5 мл) збовтували при температурі 90°C впродовж 1 год., охолодили до кімнатної температури, розбавили водою, окислили 1Н HCl до рН=6 та екстрагували ЕА (100 мл). Органічний шар послідовно промили водою та соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та концентрували для одержання сполуки 3g (330 мг, 100 %) у вигляді коричневої олії.

Стадія 8: Метил 4-(1-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-5-(циклогексилметил)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксамід)-2,2-диметилбутаноат (3)

Суміш сполуки 3g (200 мг, 0,40 ммоль), метил 4-аміно-2,2-диметилбутаноату гідрохлориду (70 мг, 0,48 ммоль), НАТУ (230 мг, 0,60 ммоль) і ДІПЕА (160 мг, 1,2 ммоль) у ДМФ (3 мл) збовтували при температурі 30 °С впродовж 1 год., розбавили водою і двічі екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари послідовно промили водою (3 х) та соляним розчином,

висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили препаративною ТШХ (ПЕ/ЕА=3/2) для одержання сполуки 3 (240 мг, 96 %) у вигляді жовтої олії.

Стадія 9: 4-(1-(4-(N-(tert-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-5-(циклогексилметил)-

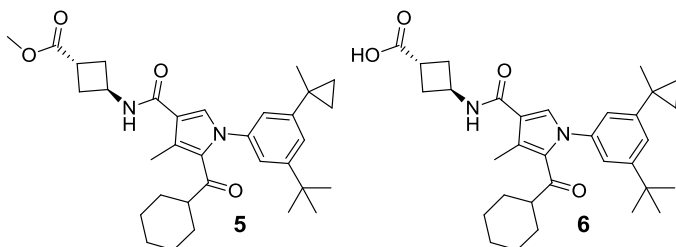
4-метил-1Н-пірол-3-карбоксамід)-2,2-диметилбутанова кислота (4)

Суміш сполуки 3 (240 мг, 0,38 ммоль) та $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (160 мг, 3,8 ммоль) у $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (10:1, 3,5 мл) збовтували при кімнатній температурі впродовж 6 год., концентрували та розбавили водою (10 мл), окислили 4Н HCl до $\text{pH} < 2$, екстрагували ЕА (50 мл) та промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , концентрували та очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 4 (23 мг, 10 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 0,72-0,78 (m, 2H), 0,92-1,07 (m, 4H), 1,24 (s, 6H), 1,25 (s, 9H), 1,37-1,41 (m, 2H), 1,54-1,58 (m, 3H), 1,83-1,87 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,53 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,34-3,38 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,40 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). МС 614,3 ($\text{M}+1$)⁺.

Приклади 4/1 – 4/3

Наведені далі приклади одержали подібно до прикладу 3 і необов'язково прикладу 4:

№	Структура	Аналітичні дані
4/1		^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 0,70-0,75 (m, 2H), 0,92-1,00 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,34-1,39 (m, 3H), 1,52-1,57 (m, 3H), 1,62 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 2,33-2,39 (m, 2H), 2,49 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,61-2,65 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 1H), 4,62-4,69 (m, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,57 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,29 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). МС 586,3 ($\text{M}+1$) ⁺
4/2		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,67-0,73 (m, 2H), 0,94-1,04 (m, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,38-1,41 (m, 2H), 1,51-1,56 (m, 6H), 1,61 (s, 9H), 2,00 (d, $J=10,4$ Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,41 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,53 (t, $J=10,4$ Гц, 2H), 3,98 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 4,12-4,24 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 5,60 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,19 (dd, $J=2,0$, 8,4 Гц, 1H), 7,51 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). МС 572,3 ($\text{M}+1$) ⁺
4/3		^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 0,71-0,77 (m, 2H), 0,88-1,04 (m, 3H), 1,25 (s, 9H), 1,29-1,41 (m, 3H), 1,52-1,64 (m, 5H), 1,86-1,89 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,54 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,52 (t, $J=11,2$ Гц, 2H), 3,95-4,06 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,40 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). МС 584,2 ($\text{M}+1$) ⁺



Стадія 1: Етил 5-форміл-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (5a)

Одержали реактив Вільсмейера обробкою сухого ДМФ (19,0 г, 261 ммоль) POCl_3 (40,0 г, 261 ммоль) при температурі 0°C і збовтували ще годину при кімнатній температурі. У колбі розчин етил 4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилату (26,6 г, 174 ммоль) у ДМФ (50 мл) обробили щойно приготованим реактивом Вільсмейера при температурі 0°C . Одержаний розчин збовтували ще годину при кімнатній температурі, вилили у воду, рівень рН довели до 7-8 за допомогою 10Н NaOH , нагрівали до 60°C впродовж 2 год. та охолодили. Жовту тверду речовину, що випала в осад, зібрали фільтруванням, розчинили в ЕА, промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та концентрували для одержання сполуки 5a (25,3 г, 80 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 2: Етил 1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-форміл-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (5b)

Суспензію сполуки 5a (2,0 г, 11,0 ммоль), сполуки P2a (3,95 г, 14,8 ммоль), (1R, 2R)-1N, 2N-диметилциклогексан-1,2-діаміну (1,90 г, 13,4 ммоль), CuI (2,55 г, 13,4 ммоль) та K_3PO_4 (5,68 г, 26,8 ммоль) в толуолі (50 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж ночі в атмосфері N_2 , відфільтрували і плитку промили ЕА. Поєднані фільтрати послідовно промили водою та соляним розчином, висушили Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 100/1-30/1) для одержання сполуки 5b (3,1 г, 77 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 3: Етил 1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексил (гідрокси)метил)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (5c)

До розчину сполуки 5b (1,0 г, 2,72 ммоль) у ТГФ (30 мл) додали циклогексил MgBr (1М розчин у ТГФ, 3,57 мл, 3,57 ммоль) при температурі 0°C , і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 год., погасили насиченим розчином NH_4Cl та екстрагували ЕА. Органічний шар послідовно промили водою та соляним розчином, висушили Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 100/1 to 30/1) для одержання сполуки 5c (872 мг, 71 %) у вигляді жовтої олії.

Стадія 4: Етил 1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексан-карбоніл)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (5d)

До розчину сполуки 5c (860 мг, 1,90 ммоль) у ДХМ (25 мл) додали періодинан Деса-Мартіна (2,02 г, 4,76 ммоль), і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 год., погасили насиченим розчином NaHCO_3 та екстрагували ДХМ. Органічний шар послідовно промили водою, потім соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 50/1) для одержання сполуки 5d (850 мг, 99 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 5: 1-(3-(Терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексанкарбоніл) -4-метил-1Н-пірол-3-карбонова кислота (5e)

Розчин сполуки 5d (850 мг, 1,89 ммоль) і $t\text{-BuOK}$ (1,27 г, 11,3 ммоль) у суміші DMCO (3,5 мл) та H_2O (0,5 мл) збовтували при температурі 90°C впродовж ночі, охолодили до 0°C , розбавили водою, рівень рН довели до 5 концентрованим HCl та екстрагували ЕА (3 x). Поєднані органічні шари послідовно промили водою (3 x) та соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 5/1) для одержання сполуки 5e (200 мг, 25 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

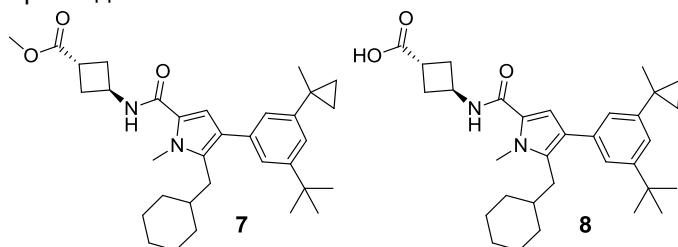
Стадія 6: (Транс)-метил 3-(1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексанкарбоніл)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксамід)циклобутанкарбоксилат (5)

Розчин сполуки 5e (200 мг, 0,47 ммоль), HCl солі транс метил 3-аміноциклобутан карбоксилату (86 мг, 0,52 ммоль), NATU (271 мг, 0,71 ммоль) і ДІПЕА (184 мг, 1,42 ммоль) у ДМФ (5 мл) збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі, погасили водою і двічі екстрагували ЕА. Поєднані органічні шари послідовно промили водою (3 x) та соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та концентрували для одержання сполуки 5 (271 мг, кільк.) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 7: (Транс)-3-(1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексанкарбоніл)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксамід)циклобутанкарбонова кислота (6)

Розчин сполуки 5 (270 мг, 0,51 ммоль) та $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (213 мг, 5,07 ммоль) у суміші MeOH (4,5 мл) та H_2O (0,5 мл) збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 год., концентрували, розбавили водою, рівень pH довели до 5 концентрованим розчином HCl та екстрагували EA . Органічний шар послідовно промили водою і соляним розчином, висушили Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували, очистили KX ($\text{PE/EA} = 2/1$ – $\text{ДХМ/MeOH}=20/1$) і потім промили Et_2O для одержання сполуки 6 (50 мг, 19 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 0,75-0,77 (m, 2H), 0,84-0,89 (m, 4H), 1,03-1,31 (m, 3H) 1,31 (s, 9H), 1,40 (s, 3H), 1,47-1,65 (m, 5H), 2,11-2,19 (m, 1H), 2,28-2,36 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,77-2,84 (m, 2H), 3,08-3,17 (m, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 5,96 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 6,94 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,03 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,31 (d, $J=1,6$ Гц, 2H). МС 519,3 ($\text{M}+1$)⁺.

Приклади 7 та 8



Стадія 1: Метил 5-форміл-1-метил-1H-пірол-2-карбоксилат (7a)

Реактив Вільсмейера одержали обробкою сухого ДМФ (440 мл) POCl_3 (220 г, 1,44 моль) при температурі 0°C і збовтували ще годину при кімнатній температурі. Розчин метил 1-метил-1H-пірол-2-карбоксилату (40 г, 288 ммоль) у 1,2-дихлоретані (800 мл) обробили щойно приготованим реактивом Вільсмейера при температурі 0°C , збовтували впродовж 8 год. при температурі 80°C , охолодили до кімнатної температури, вилили у воду, рівень pH довели до 7-8 насиченим розчином NaHCO_3 , збовтували при кімнатній температурі впродовж 0,5 год. і двічі екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари послідовно промили водою (3 х) та соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили KX ($\text{PE/EA} = 5/1$) для одержання сполуки 7a (21 г, 44 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 2: Метил 5-(циклогексил(гідрокси)метил)-1-метил-1H-пірол-2-карбоксилат (7b)

До розчину сполуки 7a (21 г, 126 ммоль) в Et_2O (200 мл) додали циклогексил MgBr (1M у ТГФ, 150 мл, 150 ммоль) при температурі 0°C , і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 3 год., вилили у насичений розчин NH_4Cl та екстрагували EA . Органічний шар промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили KX ($\text{PE/EA} = 3/1$) для одержання сполуки 7b (16 г, 51 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 3: Метил 5-(циклогексилметил)-1-метил-1H-пірол-2-карбоксилат (7c)

До розчину сполуки 7b (16 г, 63,7 ммоль) у сухому ДХМ (250 мл) додали Et_3SiH (51,2 мл, 318 ммоль) при температурі 0°C , потім додали ТФК (200 мл), і розчин збовтували впродовж ночі при температурі 50°C , розбавили водою та екстрагували ДХМ. Органічний шар послідовно промили насиченим розчином NaHCO_3 , водою та соляним розчином, висушили Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили KX ($\text{PE/EA} = 10/1$) для одержання сполуки 7c (9,6 г, 64 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 4: Метил 4-бром-5-(циклогексилметил)-1-метил-1H-пірол-2-карбоксилат (7d)

До розчину сполуки 7c (3,20 г, 13,6 ммоль) у ТГФ (50 мл) додали NBS (2,21 г, 12,5 ммоль) при температурі -78°C , і розчин збовтували при цій температурі впродовж 20 хв., розбавили насиченим розчином NaHCO_3 та екстрагували ДХМ. Органічний шар послідовно промили водою та соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили KX ($\text{PE/EA} = 10/1$) для одержання сполуки 7d (3,2 г, 75 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Стадія 5: Метил 4-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексилметил)-1-метил-1H-пірол-2-карбоксилат (7e)

Розчин сполуки 7d (800 мг, 2,56 ммоль), сполуки P2 (728 мг, 2,32 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (163 мг) та K_2CO_3 (962 мг, 6,97 ммоль) у ДМФ (10 мл) збовтували впродовж ночі при температурі 80°C в атмосфері N_2 , охолодили до кімнатної температури, розбавили водою та екстрагували EA (3 х). Поєднані органічні шари послідовно промили водою (3 х) та соляним розчином, висушили Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили KX ($\text{PE/EA} = 5/1$) для одержання сполуки 7e (700 мг, 65 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 6: 4-(3-(Терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексилметил)-1-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота (7f)

Розчин сполуки 7e (700 мг, 1,66 ммоль) та KOH (560 мг, 10 ммоль) у суміші EtOH (10 мл) та H_2O (2 мл) збовтували впродовж ночі при температурі 70°C , концентрували, розбавили водою,

рівень pH довели до 5 концентрованим розчином HCl та екстрагували ДХМ. Органічний шар висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 1/1) для одержання сполуки 7f (400 мг, 59 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 7: (Транс)-метил 3-(4-(3-(tert-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексилметил)-1-метил-1H-пірол-2-карбоксамід)циклобутанкарбоксилат (7)

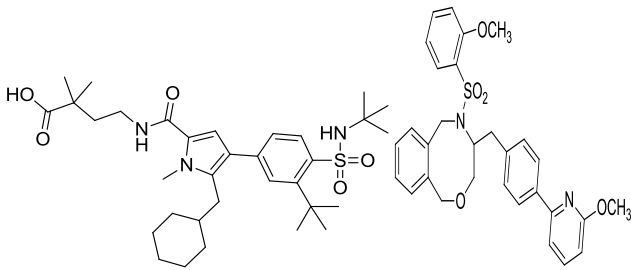
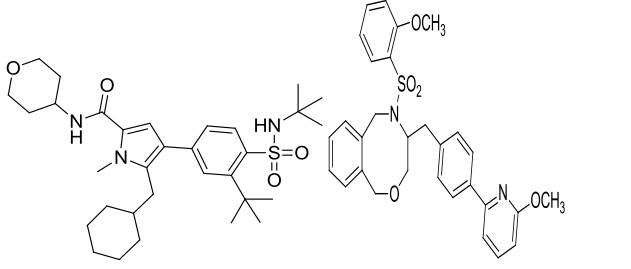
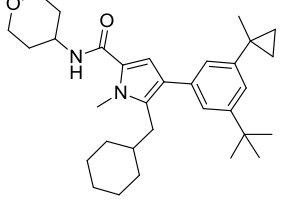
Розчин сполуки 7f (260 мг, 0,64 ммоль), солі HCl транс метил 3-аміноциклобутан карбоксилату (166 мг, 1,00 ммоль), НАТУ (285 мг, 0,75 ммоль) і ДІПЕА (387 мг, 3,00 ммоль) у ДМФ (6 мл) збовтували при кімнатній температурі впродовж 30 хв., розбавили водою та екстрагували ЕА (3 х). Поеднані органічні шари послідовно промили водою (3 х) та соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 3/1) для одержання сполуки 7 (150 мг, 45 %) у вигляді білої твердої речовини.

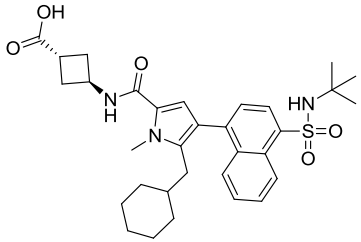
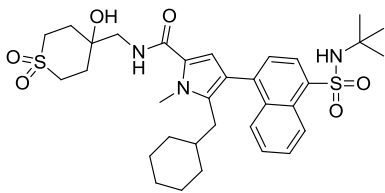
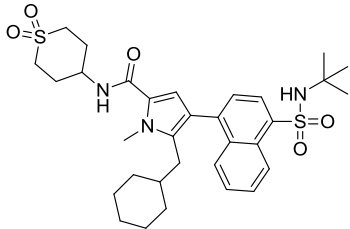
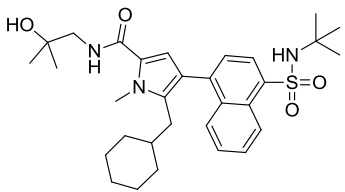
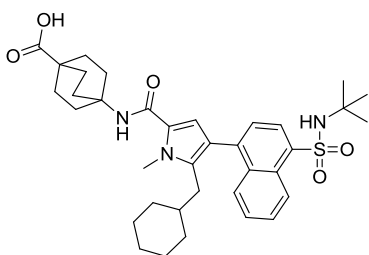
Стадія 8: (Транс)-3-(4-(3-(tert-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(цикло-гексилметил)-1-метил-1H-пірол-2-карбоксамід)циклобутанкарбонова кислота (8)

Розчин сполуки 7 (150 мг, 0,29 ммоль) та LiOH·H₂O (120 мг, 2,86 ммоль) у суміші MeOH (5 мл) та H₂O (1 мл) збовтували впродовж ночі при кімнатній температурі, концентрували, розбавили водою, рівень pH довели до 5 концентрованим розчином HCl та екстрагували ЕА. Органічний шар висушили Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 8 (40 мг, 27 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 0,72-0,74 (m, 2H), 0,83-0,90 (m, 4H), 1,08-1,13 (m, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,50-1,59 (m, 5H), 2,29-2,37 (m, 2H), 2,61 (d, J=7,6 Гц, 2H), 2,76-2,82 (m, 2H), 3,09-3,12 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,73-4,78 (m, 1H), 6,08 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,16-7,18 (m, 2H). МС 505,3 (M+1)⁺.

Приклади 8/1 – 8/19

Наведені далі приклади одержали подібно до прикладу 7 та необов'язково 8:

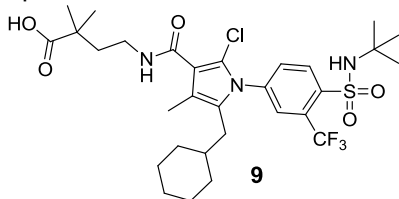
№	Структура	Аналітичні дані
8/1		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 300 МГц) δ: 0,76-0,79 (m, 2H), 1,04-1,09 (m, 3H), 1,25 (s, 8H), 1,29 (s, 9H), 1,42-1,59 (m, 6H), 1,62 (s, 9H), 1,85 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,65 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,62 (s, 1H), 6,14 (t, J=5,6 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,24 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,61 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,4 Гц, 1H). МС 602,4 (M+1) ⁺
8/2		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 300 МГц) δ: 0,76-0,82 (m, 2H), 1,05-1,10 (m, 3H), 1,24-1,30 (m, 11H), 1,44-1,60 (m, 6H), 1,62 (s, 9H), 1,96-2,00 (m, 2H), 2,65 (d, J=6,8 Гц, 2H), 3,53 (td, J=12,0 Гц, 2,0 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,98-4,01 (m, 2H), 4,11-4,14 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 5,76 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,24 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,15 (d, J=8,4 Гц, 1H). МС 572,3 (M+1) ⁺
8/3		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 300 МГц) δ: 0,72-0,74 (m, 2H), 0,83-0,90 (m, 4H), 1,07-1,12 (m, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,50-1,60 (m, 5H), 1,98 (dd, J=12,4 Гц, 2,0 Гц, 2H), 2,61 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,52 (td, J=11,2 Гц, 2,0 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,99 (d, J=11,2 Гц, 2H), 4,10-4,16 (m, 1H), 5,74 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,16 (d, J=9,6 Гц, 2H). МС 491,3 (M+1) ⁺

№	Структура	Аналітичні дані
8/4		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,47-0,50 (m, 2H), 0,88-0,97 (m, 3H), 1,16 (s, 9H), 1,20-1,25 (m, 2H), 1,37-1,46 (m, 4H), 2,27-2,37 (m, 4H), 2,75-2,83 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,69 (s, 1H), 4,74-4,82 (m, 1H), 6,13 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,37 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,94 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,30 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). МС 580,3 ($\text{M}+1$) $^+$
8/5		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,43-0,54 (m, 2H), 0,78-0,99 (m, 3H), 1,15 (s, 9H), 1,20-1,25 (m, 3H), 1,30-1,50 (m, 5H), 2,01-2,15 (m, 4H), 2,87 (d, $J=12,3$ Гц, 2H), 3,42-3,52 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 4,61 (s, 1H), 6,45-6,49 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,33 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,89 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). МС 644,3 ($\text{M}+1$) $^+$
8/6		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,45-0,52 (m, 2H), 0,87-0,96 (m, 3H), 1,15 (s, 9H), 1,20-1,55 (m, 9H), 2,16-2,27 (m, 2H), 2,38-2,43 (m, 2H), 3,15-3,18 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 4,24-4,28 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 5,99 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,36 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,89 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). МС 614,3 ($\text{M}+1$) $^+$
8/7		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,45-0,52 (m, 2H), 0,84-1,10 (m, 3H), 1,17 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,28-1,65 (m, 6H), 2,31-2,47 (m, 2H), 3,40 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,59 (s, 1H), 6,30 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,94 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,30 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). МС 554,3 ($\text{M}+1$) $^+$
8/8		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,45-0,52 (m, 2H), 0,88-0,92 (m, 3H), 1,16 (s, 9H), 1,32-1,45 (m, 6H), 1,95-2,04 (m, 14H), 3,91 (s, 3H), 4,63 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 7,37 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,93 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,29 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). МС 634,3 ($\text{M}+1$) $^+$

№	Структура	Аналітичні дані
8/9		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,70-0,74 (m, 2H), 0,79-0,89 (m, 4H), 1,07-1,14 (m, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 1,50-1,65 (m, 7H), 2,08-2,13 (m, 2H), 2,58 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,51-3,64 (m, 4H), 3,80-3,85 (m, 5H), 6,30-6,32 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,17 (s, 1H). МС 533,4 ($\text{M}+1$) $^+$
8/10		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,70-0,74 (m, 2H), 0,79-0,89 (m, 4H), 1,07-1,14 (m, 3H), 1,27 (s, 6H), 1,33 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 1,50-1,65 (m, 7H), 1,85-1,90 (m, 2H), 2,60 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,40-3,47 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 5,97-5,99 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,02 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,16-7,17 (m, 2H). МС 521,4 ($\text{M}+1$) $^+$
8/11		^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц) δ : 0,70-0,74 (m, 2H), 0,79-0,89 (m, 4H), 1,07-1,14 (m, 3H), 1,13-1,22 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,46-1,53 (m, 5H), 1,82-1,96 (m, 4H), 2,10-2,23 (m, 1H), 2,60 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 12,02 (br s, 1H). МС 533,4($\text{M}+1$) $^+$
8/12		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,71-0,74 (m, 2H), 0,81-0,90 (m, 4H), 1,07-1,12 (m, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,57-1,60 (m, 6H), 1,74-2,18 (m, 10H), 2,60 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,08 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,01 (t, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,15-7,17 (m, 2H). МС 545,4 ($\text{M}+1$) $^+$
8/13		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,70-0,73 (m, 2H), 0,80-0,89 (m, 4H), 1,07-1,10 (m, 3H), 1,26 (s, 6H), 1,29 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 1,51-1,63 (m, 6H), 2,59 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,52 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,44-6,46 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,15 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=1,5$ Гц, 1H). МС 507,3 ($\text{M}+1$) $^+$
8/14		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,72-0,74 (m, 2H), 0,86-0,88 (m, 4H), 1,07-1,09 (m, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 1,54-1,59 (m, 6H), 1,92-2,04 (m, 13H), 2,58 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,58 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,17 (s, 1H). МС 559,4 ($\text{M}+1$) $^+$

№	Структура	Аналітичні дані
8/15		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,71-0,73 (m, 2H), 0,74-0,90 (m, 4H), 1,06-1,12 (m, 3H), 1,21 (s, 6H), 1,33 (s, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,47-1,58 (m, 6H), 2,57-2,59 (m, 2H), 2,93-2,96 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,09-4,13 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,18 (s, 1H). MC 533,4 ($\text{M}+1$) $^+$
8/16		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,70-0,74 (m, 2H), 0,81-0,90 (m, 4H), 1,08-1,14 (m, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 1,44-1,60 (m, 3H), 1,61-1,62 (m, 6H), 2,17 (d, $J=13,5$ Гц, 2H), 2,60 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,31-3,35 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,18-4,24 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 7,03 (t, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,17 (s, 1H). MC 533,4 ($\text{M}+1$) $^+$
8/17		^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ : 0,79-0,87 (m, 4H), 0,91-0,95 (m, 2H), 1,08-1,19 (m, 3H), 1,43 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,56-1,59 (m, 6H), 2,37-2,40 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 2H), 2,70 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,60-4,68 (m, 1H), 4,83-4,88 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,47 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,61 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,66 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J=8,8$ Гц, 1H). MC 588,3 [$\text{M}+1$] $^+$
8/18		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,09 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,12-6,10(m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,18-3,13 (m, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,42-2,34 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 9H), 1,41-1,31(m, 11H), 1,13-1,00 (m, 5H), 0,85-0,82 (m, 2H). MC 507,4 ($\text{M}+1$) $^+$
8/19		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,17 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,78-4,75 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,20-3,11 (m, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,43-2,35 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,14-0,97 (m, 5H). MC 509,4($\text{M}+1$) $^+$

Приклад 9



5 Стадія 1: Етил 1-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-2-хлор-5-(циклогексилметил)-4-метил-1H-пірол-3-карбоксилат (9a)

До розчину етил 1-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-5-(циклогексилметил)-4-метил-1H-пірол-3-карбоксилату (100 мг, 0,19 ммоль) у сухому ТГФ (2 мл) додали розчин NCS (26 мг, 0,20 ммоль) у сухому ТГФ (1 мл) при температурі -78 °С, і розчин

збовтували при температурі -78°C впродовж 1 год., потім ще одну годину при кімнатній температурі, потім погасили водою та екстрагували ЕА. Органічний шар промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 30/1) для одержання сполуки 9а (90 мг, 84 %) у вигляді коричневої олії.

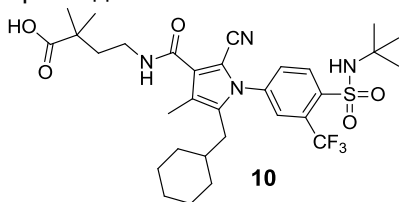
5 Стадія 2: 1-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-2-хлор-5-(циклогексилметил)-4-метил-1Н-пірол-3-карбонова кислота (9b)

Суміш сполуки 9а (90 мг, 0,16 ммоль) і $t\text{-BuOK}$ (54 мг, 0,48 ммоль) у суміші DMF та H_2O (10/1, 1,5 мл) збовтували при температурі 90°C впродовж 1 год., охолодили, розбавили водою, окислили 1N HCl до $\text{pH}=2$ та екстрагували ЕА. Органічний шар послідовно промили водою та соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та концентрували для одержання сирової сполуки 9b (90 мг, 100 %) у вигляді коричневої олії.

10 Стадія 3: 4-(1-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-2-хлор-5-(циклогексилметил)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксамід)-2,2-диметилбутанова кислота (9)

Сполуку 9b поєднали з метил 4-аміно-2,2-диметил бутаноат гідрохлоридом та омилили за допомогою KOH у водному EtOH , як описано вище, для одержання сполуки 9 у вигляді білої твердої речовини. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,65-0,73 (m, 2H), 0,94-1,01 (m, 4H), 1,27-1,28 (m, 15H), 1,36-1,58 (m, 5H), 2,23-2,26 (m, 5H), 3,45-3,51 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 6,20 (br t, 1H), 7,54 (dd, $J=2,0$, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,45 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). $\text{MS } 648,3 (\text{M}+1)^+$.

Приклад 10



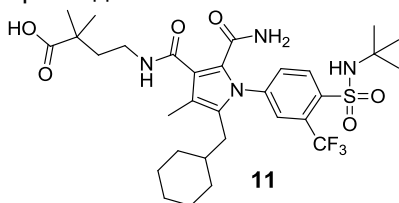
20 Стадія 1: Етил 1-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-2-ціано-5-(циклогексилметил)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (10a)

Розчин етил 1-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-2-бром-5-(циклогексилметил)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилату (1,0 г, 1,65 ммоль), CuCN (295 мг, 3,29 ммоль) та KI (20 мг, приблизно) у DMF (10 мл) збовтували при температурі 120°C впродовж ночі в атмосфері N_2 , охолодили до кімнатної температури та розбавили 27 % водн. NH_4OH (5 мл). Одержаний розчин відфільтрували і фільтрат екстрагували ЕА. Органічний шар промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 5/1) для одержання сполуки 10a (810 мг, 89 %) у вигляді пурпурової олії.

30 Стадія 2: 4-(1-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-2-ціано-5-(циклогексилметил)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксамід)-2,2-диметилбутанова кислота (10)

Сполуку 10a омилили та поєднали з метил 4-аміно-2,2-диметил бутаноат гідрохлоридом і знову омилили KOH у MeOH подібно до того, як описано вище, для одержання сполуки 10 у вигляді білої твердої речовини. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,65-0,75 (m, 2H), 1,02-1,24 (m, 4H), 1,22-1,24 (m, 15H), 1,37-1,59 (m, 5H), 1,88-1,92 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,37 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,49-3,54 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 6,22 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,64 (dd, $J=1,8$, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). $\text{MS } 639,3 (\text{M}+1)^+$.

Приклад 11

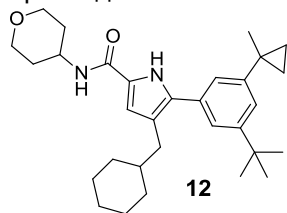


40 4-(1-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-2-карбамоїл-5-(циклогексилметил)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксамід)-2,2-диметилбутанова кислота (11)

До розчину складного метилового ефіру сполуки 10 (75 мг, 0,118 ммоль) та K_2CO_3 (49 мг, 0,353 ммоль) у DMF (5 мл) додали 37 % водн. H_2O_2 (0,4 мл), і розчин збовтували впродовж 2 год. при температурі 50°C в атмосфері N_2 , охолодили до кімнатної температури, розбавили водою і двічі екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари послідовно промили водою (3x) та соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 11 (18 мг, 23 %) у вигляді білої твердої речовини. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 МГц) δ : 0,65-0,98 (m, 5H), 1,11-1,31 (m, 15H), 1,47-1,64 (m, 7H), 1,80-1,83 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,41 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,10-3,15 (q, 1H), 4,38-4,42 (m, 2H),

5,24-5,26 (m, 1H), 7,89 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,22 (d, J=2,0 Гц, 1H). МС 657,3 (M+1)⁺.

Приклад 12



5 Стадія 1: Метил 4-(циклогексил(гідрокси)метил)-1H-пірол-2-карбоксилат (12a)

Ціклогексиміагніт хлорид (1М у ТГФ, 88,0 мМ, 88,0 ммоль) додали до розчину метил-4-форміл-1Н-пірол-2-карбоксилату (3,06 г, 20,0 ммоль) у ТГФ (80 мл) при температурі -78 °С. Суміш збовтували при температурі від -78 °С до кімнатної температури впродовж 3 год., погасили водним NH₄Cl та екстрагували ЕА. Органічний шар промили водою, потім соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували та концентрували для одержання сирової сполуки 12а (8,0 г, кільк.) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 0,76-1,21 (m, 10H), 1,84-1,87 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 6,74-6,77 (m, 2H), 9,04 (d, J=1,6 Гц, 1H).

Стадія 2: Метил 4-(циклогексилметил)-1H-пірол-2-карбоксилат (12b)

До розчину сполуки 12a (1,52 г, 6,4 ммоль) у ДХМ (20 мл) при температурі 0 °С додали Et_3SiH (3,75 г, 32,0 ммоль) і ТФК (15 мл). Суміш збовтували при температурі 0 °С до к.т. впродовж 2 год., концентрували, розбавили водним розчином NaHCO_3 для доведення рівня рН до 6-7 та екстрагували ЕА. Органічний шар промили водою, потім соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 10/1) для одержання сполуки 12b (1,1 г, 70 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 0,86-0,94 (m, 2H), 1,12-1,26 (m, 3H), 1,36-1,45 (m, 1H), 1,67-1,72 (m, 5H), 2,32 (d, $J=7,2$ Гц, 2 H), 3,83 (s, 3H), 6,70-6,72 (m, 2H), 8,91 (br s, 1H).

Стадія 3: Метил 5-бром-4-(циклогексилметил)-1Н-пірол-2-карбоксилат (12с)

До розчину сполуки 12b (884 мг, 4,0 ммоль) у ТГФ (20 мл) при температурі 0 °С додали NBS (708 мг, 4,0 ммоль). Суміш збовтували при температурі 0 °С впродовж 2 год. в атмосфері N₂, розбавили водним розчином NaHCO₃, екстрагували ЕА, висушили Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували, очистили КХ (ПЕ/ЕА = 10/1) для одержання сполуки 12с (1,13 г, 94 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 0,89-0,97 (m, 2H), 1,11-1,21 (m, 3H), 1,43-1,49 (m, 1H), 1,67-1,70 (m, 5H), 2,27 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,69 (s, 1H), 8,97 (br s, 1H).

Стадія 4: Метил 5-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-4-(циклогексил-метил)-1Н-пірол-2-карбоксилат (12d)

До суміші сполуки 12с (100 мг, 0,33 ммоль), 2-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (126 мг, 0,4 ммоль), K_2CO_3 (138 мг, 1,0 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (27 мг, 0,03 ммоль) і ТВАВ (16 мг, 0,05 ммоль) додали 1,4-діоксан: H_2O (2 мл: 1 мл). Суміш нагрівали при мікрохвильовому нагріванні при температурі 100 °С впродовж 2 год., розбавили водою, екстрагували ЕА, висушили Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 9/1) для одержання сполуки 12d (128 мг, 94 %) у вигляді жовтої твердої речовини. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 0,75-0,77 (m, 2H), 0,88-0,97 (m, 4H), 1,12-1,23 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,50-1,54 (m, 1H), 1,63-1,70 (m, 3H), 1,76-1,80 (m, 2H), 2,44 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,81 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,14 (t, J=1,6 Гц, 1H), 7,26 (s, 2H), 8,89 (br s, 1H).

Стадія 5: 5-(3-(Терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-4-(циклогексилметил)-1Н-пірол-2-карбонова кислота (12e)

До розчину сполуки 12d (300 мг, 0,7 ммоль) у ТГФ:MeOH:вода (3:3:1,5 мл) додали LiOH (308 мг, 7,4 ммоль). Суміш збовтували при температурі 65 °С впродовж 6 год., довели pH до рівня 6-7 за допомогою 1N HCl, екстрагували EA, висушили Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили KX (ПЕ/EA = 4/1) для одержання сполуки 12e (300 мг, 97 %) у вигляді червоної твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 0,77-0,80 (m, 2H), 0,92-1,00 (m, 4H), 1,21-1,25 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 1,54-1,58 (m, 1H), 1,63-1,82 (m, 5H), 2,47 (d, J=7,2 Гц, 2H), 6,97 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 9,07 (br s, 1H).

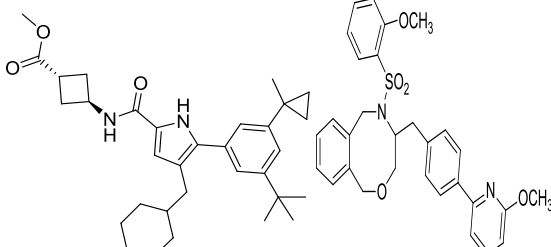
Стадія 6: 5-(3-(Терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-4-(циклогексилметил)-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-пірол-2-карбоксамід (12)

Розчин сполуки 12е (60 мг, 0,15 ммоль), тетрагідро-2Н-піран-4-аміну (40 мг, 0,36 ммоль), НОАТ (82 мг, 0,6 ммоль), ДІПЕА (116 мг, 0,9 ммоль) у ДХМ (3 мл) збовтували при кімнатній температурі впродовж 15 хв. Додали НАТУ (114 мг, 0,3 ммоль) при кімнатній температурі, і потім суміш збовтували впродовж ночі. Суміш розбавили водою, екстрагували ДХМ, висушили

над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили препаративною ТШХ (ПЕ/ЕА=2/1) для одержання сполуки 12 (59 мг, 83 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 0,77-0,79 (m, 2H), 0,90-1,01 (m, 4H), 1,15-1,27 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,45 (s, 3H), 1,49-1,73 (m, 5H), 1,80 (d, $J=13,2$ Гц, 2H), 2,01 (d, $J=13,2$ Гц, 2H), 2,46 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,55 (t, $J=11,4$ Гц, 2H), 4,02 (d, $J=12,6$ Гц, 2H), 4,16-4,21 (m, 1H), 5,70 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,46 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 9,18 (br s, 1H). МС 477,3 ($\text{M}+1$)⁺.

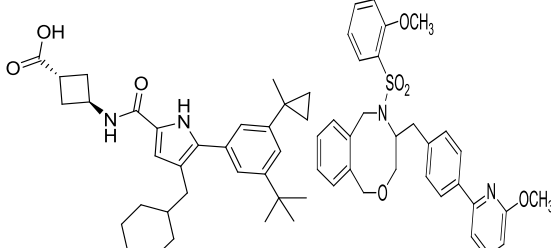
Приклад 12/1

Наведений нижче приклад одержали подібно до прикладу 12.

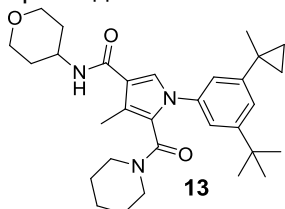
№	Структура	Аналітичні дані
12/1		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 0,74-0,75 (m, 2H), 0,87-0,95 (m, 5H), 1,20-1,29 (m, 4H), 1,34 (s, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,67-1,72 (m, 3H), 1,77-1,80 (m, 2H), 2,30-2,33 (m, 2H), 2,45 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,72-2,83 (m, 2H), 3,09-3,13 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,70-4,76 (m, 1H), 5,95 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,44 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,13 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 9,15 (s, 1H)

Приклад 12/2

Наведений нижче приклад одержали омиленням відповідного складного ефіру, як описано вище.

№	Структура	Аналітичні дані
12/2		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 0,74 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 0,90-0,98 (m, 4H), 1,13-1,25 (m, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,53 (br s, 1H), 1,68-1,80 (m, 5H), 2,35 (q, $J=10,0$ Гц, 2H), 2,47 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,81 (t, $J=9,6$ Гц, 2H), 3,08 (br s, 1H), 4,87-4,93 (m, 1H), 6,09 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 9,96 (s, 1H). МС 491,3 ($\text{M}+1$) ⁺

Приклад 13



Стадія 1: 1-(3-(Терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-4-(етоксикарбоніл)-3-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота (13a)

До розчину сполуки 5b (918 мг, 2,5 ммоль) у суміші ТГФ (50 мл) і води (10 мл) додали сульфамінову кислоту (1,39 г, 14,8 ммоль) при температурі 0 °С, потім додали розчин NaClO_2 (434 мг, 4,83 ммоль) і KH_2PO_4 (4,02 г, 29,6 ммоль) у воді (40 мл), і розчин збовтували впродовж 1 год. при кімнатній температурі, концентрували та утворену тверду речовину зібрали фільтруванням і висушили у вакуумі для одержання сполуки 13a (570 мг, 59 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,63-0,75 (m, 2H), 0,87-0,95 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,30-1,36 (m, 3H), 1,41 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 4,29 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 6,92-6,93 (m, 1H), 7,03-7,04 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,49 (s, 1H).

Стадія 2: Етил 1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-4-метил-5-(піперидин-1-карбоніл)-1H-пірол-3-карбоксилат (13b)

Розчин сполуки 13a (77 мг, 0,2 ммоль), піперидину (175 мг, 2,0 ммоль) та НАТУ (92 мг, 0,24 ммоль) у ДМФ (1 мл) збовтували при температурі 50 °С впродовж 2 год., розбавили водою і двічі екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари послідовно двічі промили водою та соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 4/1) для одержання сполуки 13b (60 мг, 67 %) у вигляді безбарвної олії. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,75-0,79 (m, 2H), 0,97-0,96 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,35-1,37 (m, 3H), 1,44 (s,

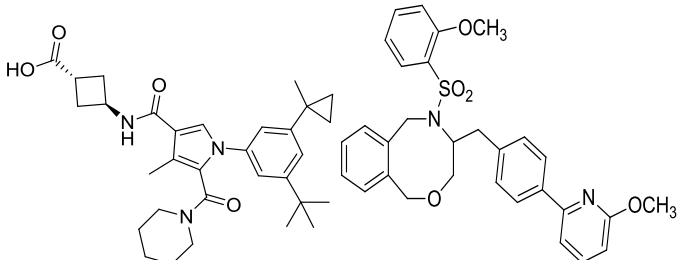
3H), 1,49-1,58 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 3,04-3,12 (m, 2H), 3,45-3,47 (m, 1H), 3,60-3,63 (m, 1H), 4,31 (q, J=7,2 Гц, 2H), 7,00-7,01 (m, 1H), 7,11-7,12 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,48 (s, 1H).

Стадія 3: 1-(3-(Терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-4-метил-5-(піперидин-1-карбоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-пірол-3-карбоксамід (13)

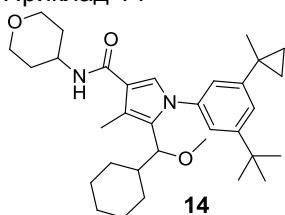
5 Сполуку 13b обробили подібно до того, як описано в прикладі 1, стадії 6 та 7, для одержання сполуки 13. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 0,74-0,88 (m, 4H), 1,26-1,30 (m, 12H), 1,30 (s, 3H), 1,40-1,58 (m, 5H), 2,01 (d, J=12,4 Гц, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,95-3,09 (m, 2H), 3,43-3,56 (m, 4H), 3,97-3,99 (m, 2H), 4,17-4,21 (m, 1H), 5,61 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,12 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,30 (s, 1H). МС 506,3 (M+1)⁺.

10 Приклад 13/1

Наведений нижче приклад одержали подібно до прикладу 13:

№	Структура	Аналітичні дані
13/1		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 0,74-0,90 (m, 4H), 1,26-1,30 (m, 12H), 1,40 (s, 3H), 1,46-1,52 (m, 2H), 2,29-2,32 (m, 5H), 2,73-3,08 (m, 5H), 3,46-3,58 (m, 2H), 4,71-4,79 (m, 1H), 6,08 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,00 (t, J=1,4 Гц, 1H), 7,12 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,23 (t, J=1,4 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H). МС 520,3 (M+1) ⁺

Приклад 14



14

15 Стадія 1: Етил 1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексил(метокси)метил)-4-метил-1H-пірол-3-карбоксилат (14a)

До розчину сполуки 5с (700 мг, 1,55 ммоль) у сухому ТГФ (8 мл) додали NaN (95 мг, 2,33 ммоль), і розчин збовтували впродовж 10 хв. при кімнатній температурі в атмосфері N₂, потім додали MeI (500 мг, 2,33 ммоль), і розчин збовтували ще 2 год. при кімнатній температурі, погасили водою та екстрагували ЕА. Органічний шар послідовно промили водою та соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 10/1) для одержання сполуки 14a (430 мг, 60 %) у вигляді білої твердої речовини.

25 Стадія 2: 1-(3-(Терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексил(метокси)метил)-4-метил-1H-пірол-3-карбонова кислота (14b)

30 Розчин сполуки 14a (430 мг, 0,92 ммоль) і t-BuOK (360 мг, 3,2 ммоль) у суміші ДМСО та Н₂O (10/1, 6 мл) збовтували при температурі 90 °С впродовж 1,5 год., охолодили до кімнатної температури, розбавили водою, окислили для доведення рівня рН до 2 за допомогою 1Н НСІ та екстрагували ЕА. Органічний шар промили водою та соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували та концентрували для одержання сполуки 14b (360 мг, 90 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 0,68-0,71 (m, 2H), 0,94-1,04 (m, 3H), 1,34 (s, 11H), 1,39 (s, 5H), 2,00 (d, J=3,6 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,79 (d, J=0,6 Гц, 1H), 6,96 (t, J=3,0 Гц, 1H), 7,10 (t, J=3,6 Гц, 1H), 7,20 (t, J=3,6 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H).

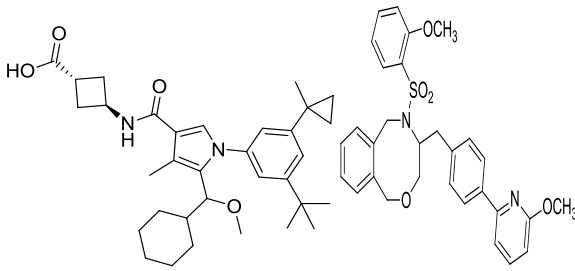
35 Стадія 3: 1-(3-(Терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексил(метокси) метил)-4-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-пірол-3-карбоксамід (14)

40 Розчин сполуки 14b (80 мг, 0,16 ммоль), 2H-3,4,5,6-тетрагідропіран-4-іл аміну (50 мг, 0,5 ммоль), НАТУ (120 мг, 0,32 ммоль) у ДМФ (6 мл) збовтували впродовж 1 год. при температурі 40 °С, охолодили до кімнатної температури, розбавили водою та екстрагували ЕА (3х). Поєднані органічні шари послідовно промили водою (3х) та соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 3/1) для одержання сполуки 14 (36 мг, 38 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 0,60-0,66 (m, 1H), 0,76-0,78 (m, 3H), 0,85-0,90 (m, 3H), 0,98-1,03 (m, 3H), 1,18-1,28 (4, 4H), 1,31 (s, 9H), 1,41 (s, 3H), 1,48-1,62 (m, 4H), 2,00 (d, J=9,2 Гц, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,75 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,97 (dd, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 2H), 4,17-4,21 (m, 1H), 5,60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,92 (t,

J=1,6 Гц, 1H), 7,07 (t, J=1,2 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,29 (t, J=1,6 Гц, 1H). МС 521,3 (M+1)⁺.

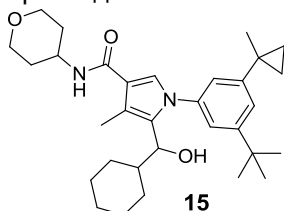
Приклад 14/1

Наведений нижче приклад одержали подібно до прикладу 14:

№	Структура	Аналітичні дані
14/1		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 0,61-0,64 (m, 1H), 0,75-0,87 (m, 5H), 0,98-1,03 (m, 3H), 1,16-1,20 (m, 1H), 1,31 (s, 9H), 1,41 (s, 3H), 1,46-1,62 (m, 4H), 2,00 (d, J=12,8 Гц, 1H), 2,27-2,34 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,77-2,84 (m, 2H), 3,06-3,13 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,75 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 5,94 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,29 (s, 1H). МС 535,3 (M+1) ⁺

5

Приклад 15

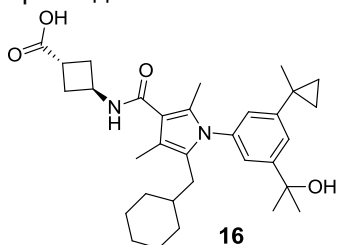


1-(3-(Терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексил(гідрокси)метил)-4-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-пірол-3-карбоксамід (15)

10 Сполуку 5с омилили та поєднали з 2H-3,4,5,6-тетрагідропіран-4-іл аміном, як описано у прикладі 14, стадії 2 та 3, для одержання сполуки 15 у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 0,60-0,64 (m, 1H), 0,76-0,79 (m, 3H), 0,82-0,90 (m, 3H), 1,03-1,08 (m, 3H), 1,22-1,32 (s, 15H), 1,42 (s, 3H), 1,48-1,61 (m, 4H), 1,97-2,04 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,97 (dd, J=8,8 Гц, 5,2 Гц, 2H), 4,17-4,19 (m, 1H), 4,23-4,26 (m, 1H), 5,57 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,98 (t, J=1,6 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,12 (t, J=1,6 Гц, 1H), 7,30 (t, J=1,6 Гц, 1H). МС 507,3 (M+1)⁺.

15

Приклад 16



Стадія 1: 1-(2-(Бензилокси)пропан-2-іл)-3-бром-5-(1-метилциклопропіл)бензол (16a)

20 До розчину 2-(3-бром-5-(1-метилциклопропіл)феніл)пропан-2-олу (1,6 г, 6,0 ммоль) і BnBr (2,05 г, 12,0 ммоль) у сухому ДМФ (20 мл) додали NaN (60 %, 480 мг, 12,0 ммоль) порціями при кімнатній температурі, і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 4 год., розбавили EA, промили водою та соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 50/1) для одержання сполуки 16a (2,0 г, 93 %) у вигляді безбарвної олії.

Стадія 2: 1-(2-(Бензилокси)пропан-2-іл)-3-бром-5-(1-метилциклопропіл)бензол(16b)

25 Суспензію сполуки 16a (1,80 г, 5,0 ммоль), етил 5-форміл-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксилату (975 мг, 5,0 ммоль), (1R, 2R)-1-N, 2-N-диметилциклогексан-1,2-діаміну (2,12 мг, 10,0 ммоль), CuI (955 мг, 5,0 ммоль) та K₃PO₄ (1,42 г, 10,0 ммоль) в толуолі (20 мл) збовтували впродовж ночі зі зворотним холодильником в атмосфері N₂, охолодили до кімнатної температури та відфільтрували. Фільтрат концентрували та розчинили у ДХМ, промили водою і соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 50/1 to 25/1) для одержання сполуки 16b (300 мг, 13 %) у вигляді жовтої олії.

30

Стадія 3: Етил 1-(3-(2-(бензилокси)пропан-2-іл)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексил(гідрокси)метил)-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксилат (16c)

35 До розчину сполуки 16b (260 мг, 0,55 ммоль) у сухому ТГФ (3 мл) додали краплями циклогексилмагнію бромід (1M у ТГФ, 1,4 мл, 1,4 ммоль) при температурі 0 °C в атмосфері N₂, і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 год., розбавили насиченим NH₄Cl та екстрагували EA (3x). Поєднані органічні шари промили водою та соляним розчином, висушили

над Na_2SO_4 , відфільтрували та концентрували для одержання сполуки 16с (280 мг, 91 %) у вигляді жовтої олії.

Стадія 4: Етил 1-(3-(2-(бензилокси)пропан-2-іл)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексилметил)-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксилат (16d)

До розчину сполуки 16с (280 мг, 0,5 ммоль) у ДХМ (4 мл) додали ТФК (114 мг, 1,0 ммоль) при температурі 0 °С, і розчин збовтували впродовж 10 хв. Додали Et_3SiH (580 мг, 5,0 ммоль), і розчин збовтували при температурі 0 °С впродовж 30 хв., розбавили ДХМ, промили водою та соляним розчином, висушили, концентрували та очистили препаративною ТШХ (ПЕ/ЕА=10/1) для одержання сполуки 16d (134 мг, 50 %) у вигляді жовтої олії.

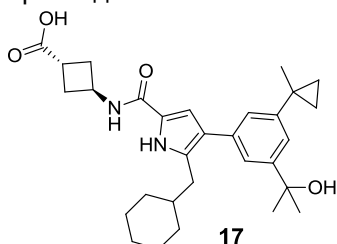
Стадія 5: Етил 5-(циклогексилметил)-1-(3-(2-гідроксипропан-2-іл)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксилат (16e)

Суспензію сполуки 16d (150 мг, 0,28 ммоль) та 10 % Pd/C (волог., 100 мг) у MeOH (3 мл) збовтували впродовж ночі при кімнатній температурі в атмосфері H_2 , відфільтрували, і фільтрат концентрували для одержання сполуки 16e (124 мг, 99 %) у вигляді жовтої олії.

Стадія 6: Транс-3-(5-(циклогексилметил)-1-(3-(2-гідроксипропан-2-іл)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксамід) циклобутанкарбонова кислота (16)

Сполуку 16е омилили, потім поєднали з гідрохлоридом складного метилового ефіру транс 3-аміно-циклобутанкарбонової кислоти і зрештою знову омилили, як описно в прикладах 7 та 8, стадії 6-8, для одержання сполуки 16 у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ : 0,67-1,07 (m, 12H), 1,29-1,39 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,52-1,60 (m, 7H), 2,07 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,23 (d, J=7,5 Гц, 2H), 2,32-2,41 (m, 2H), 2,61-2,69 (m, 2H), 3,03-3,09 (m, 1H), 4,61-4,70 (m, 1H), 6,89 (t, J=1,5 Гц, 1H), 7,05 (t, J=1,5 Гц, 1H), 7,52 (t, J=1,5 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,8 Гц, 1H). MS 521,3 (M+1)⁺.

Приклад 17



Транс-3-(5-(циклогексилметил)-4-(3-(2-гідроксипропан-2-іл)-5-(1-метилциклопропіл) феніл)-1Н-пірол-2-карбоксамід)циклобутанкарбонова кислота (17)

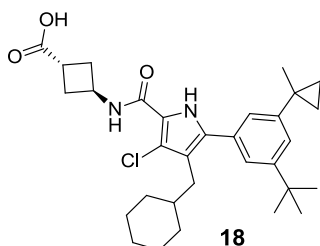
Сполуку 17 одержали з метил 5-форміл-1Н-пірол-2-карбоксилату подібно до того, як описано в прикладах 7-8, стадії 2-8. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 0,63-0,65 (m, 2H), 0,72-0,81 (m, 4H), 0,88-0,90 (m, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,48-1,56 (m, 12H), 2,25-2,32 (m, 2H), 2,51-2,56 (m, 4H), 2,95-2,98 (m, 1H), 4,56-4,60 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,20 (s, 1H). MS 493,3 (M+1)⁺.

Приклад 17/1

Наведений нижче приклад одержали подібно до прикладу 17:

№	Структура	Аналітичні дані
17/1		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 0,61-0,64 (m, 2H), 0,75-0,85 (m, 4H), 1,04-1,08 (m, 3H), 1,19-1,24 (m, 10H), 1,32 (s, 3H), 1,53-1,56 (m, 4H), 2,26-2,34 (m, 2H), 2,53-2,54 (m, 4H), 2,93-2,96 (m, 1H), 4,57-4,61 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,13 (s, 1H). MS 491,3 (M+1) ⁺

Приклад 18

**18**

Стадія 1: (Транс)-метил 3-(5-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-3-хлор-4-(циклогексилметил)-1Н-пірол-2-карбоксамід)циклобутанкарбоксилат (18а)

До розчину сполуки 12/1 (90 мг, 0,18 ммоль) в АЦН (5 мл) при кімнатній температурі додали NCS (29 мг, 0,21 ммоль). Суміш збовтували впродовж ночі, розбавили водою, екстрагували ЕА, висушили Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили препаративною ТШХ (ПЕ/ДХМ = 2/1) для одержання сполуки 18а (50 мг, 51 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 0,76-0,77 (m, 2H), 0,86-0,92 (m, 5H), 1,12-1,14 (m, 3H), 1,24-1,25 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 1,63-1,69 (m, 4H), 2,32-2,39 (m, 2H), 2,50 (d, $J=7,2$ Гц), 2,74-2,80 (m, 2H), 3,14-3,18 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,72-4,78 (m, 1H), 6,99 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,14 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 9,24 (d, $J=6,6$ Гц, 1H). МС 425 ($M+1$)⁺.

Стадія 2: Транс-3-(5-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-3-хлор-4-(циклогексилметил)-1Н-пірол-2-карбоксамід)циклобутанкарбонова кислота (18)

До розчину 18а (90 мг, 0,17 ммоль) у ТГФ:МеОН:вода (2:2:1, 5 мл) при кімнатній температурі додали LiOH (11 мг, 0,25 ммоль). Суміш збовтували впродовж 2 год., рівень pH довели до 6-7 за допомогою 1Н HCl, розбавили водою, екстрагували ЕА, висушили Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 18 (31 мг, 35 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 0,72-0,76 (m, 2H), 0,89-0,95 (m, 4H), 1,13 (br s, 1H), 1,26 (br s, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,49 (s, 3H), 1,65 (br s, 5H), 2,32-2,40 (m, 2H), 2,51 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,80-2,85 (m, 2H), 3,09 (br s, 1H), 4,92-4,94 (m, 1H), 7,14 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 10,15 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). МС 525,3 ($M+1$)⁺.

Приклад 18/1

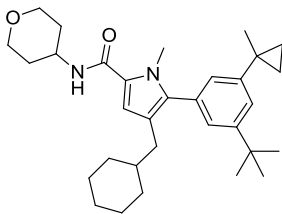
Наведений нижче приклад одержали подібно до прикладу 18:

№	Структура	Аналітичні дані
18/1		^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 0,72-1,06 (m, 8H), 1,25 (br s, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,41 (s, 3H), 1,56 (br s, 5H), 2,21 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,35-2,37 (m, 3H), 2,80-2,83 (m, 2H), 3,14-3,16 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,78-4,81 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,98 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,28 (s, 1H). МС 539,3 ($M+1$) ⁺

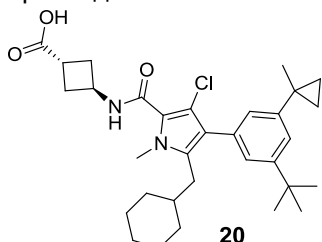
Приклади 19/1 – 19/2

Наведені далі приклади одержали подібно до того, як описано вище:

№	Структура	Аналітичні дані
19/1		^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 0,76-0,87 (m, 7H), 1,12 (br s, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 1,63 (br s, 2H), 2,18 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,29-2,39 (m, 3H), 2,77-2,83 (m, 2H), 3,07-3,12 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,75-4,78 (m, 1H), 6,07 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,06 (s, 1H). МС 505,4 ($M+1$) ⁺

№	Структура	Аналітичні дані
19/2		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 0,74-0,89 (m, 5H), 1,11-1,36 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 1,54-1,66 (m, 9H), 1,97-2,00 (m, 2H), 2,19 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,49-3,56 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,96-4,01 (m, 2H), 4,13-4,15 (m, 1H), 5,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,94 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,07 (t, J=1,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J=1,6 Гц, 1H). МС 491,3 (M+1) ⁺

Приклад 20



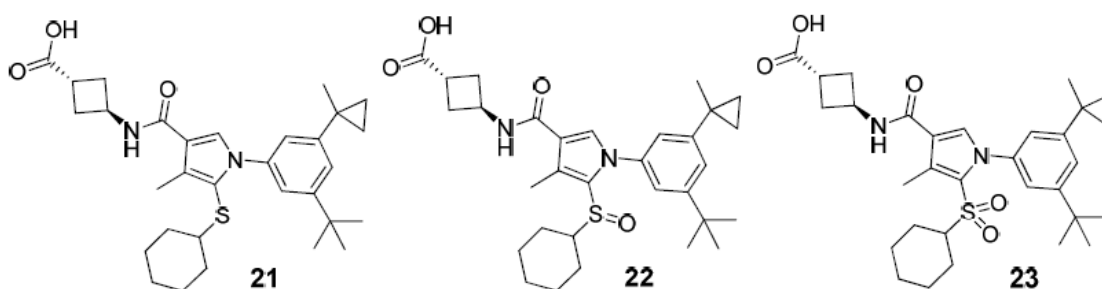
Стадія 1: Метил 4-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-3-хлор-5-(циклогексилметил)-1-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат (20а)

До розчину метил 4-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексилметил)-1-метил-1Н-пірол-2-карбоксилату (200 мг, 0,48 ммоль) в АЦН (5 мл) додали розчин NCS (63 мг, 0,48 ммоль) в АЦН (3 мл) при температурі -78 °С, і розчин збовтували при температурі 0 °С впродовж 16 год., погасили водою та екстрагували ЕА. Органічний шар промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 20/1) для одержання сполуки 20а (160 мг, 76 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: Транс-3-(4-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-3-хлор-5-(циклогексилметил)-1-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід)циклобутанкарбонова кислота (20)

Сполуку 20а омилили, потім поєднали з гідрохлоридом складного метилового ефіру транс 3-аміно-циклобутанкарбонової кислоти і зрештою знову омилили, як описано в прикладах 7 та 8, стадії 6-8, для одержання сполуки 20 у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 0,72-0,76 (m, 4H), 0,85-0,91 (m, 2H), 1,02-1,08 (m, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,50-1,54 (m, 6H), 2,29-2,40 (m, 2H), 2,47 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,76-2,86 (m, 2H), 3,11-3,19 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,75-4,83 (m, 1H), 6,93 (t, J=1,5 Гц, 1H), 7,02 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,07 (t, J=1,5 Гц, 1H), 7,23 (t, J=1,5 Гц, 1H). МС 539,3 (M+1)⁺.

Приклади 21-23



Стадія 1: Метил 1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (21а)

Суспензію метил 4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилату (6,92 г, 45,2 ммоль), 1-бром-3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)бензолу (6,00 г, 22,6 ммоль), (1R, 2R)-1-N, 2-N-диметилциклогексан-1,2-діаміну (3,85 г, 27,1 ммоль), CuI (5,15 г, 27,1 ммоль) та безводного K₃PO₄ (11,5 г, 54,2 ммоль) в толуолі (60 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в атмосфері N₂ впродовж ночі, охолодили до кімнатної температури, відфільтрували і фільтрат двічі промили концентрованим розчином NH₄OH. Водний шар екстрагували ЕА (3х). Поєднані органічні шари промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХІ (ПЕ/ЕА=80/1) для одержання сполуки 21а (6,02 г, 78 %) у вигляді безбарвної олії.

Стадія 2: Метил 5-бром-1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-4-метил-1Н-пірол-3-

карбоксилат (21b)

До розчину сполуки 21a (6,00 г, 17,7 ммоль) у ТГФ (300 мл) додали розчин NBS (3,78 г, 21,2 ммоль) у ТГФ (50 мл) при температурі -78 °С, і розчин збовтували при температурі -78 °С впродовж 15 хв. Потім додали піридин (0,5 мл), і розчин збовтували при температурі 0 °С впродовж 1 год., нагрівали при температурі 50 °С впродовж 20 год., концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 80/1) для одержання сполуки 21b (6,50 г, 88 %) у вигляді блідо-жовтої олії.

Стадія 3: Метил 1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексилтіо)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (21с)

До розчину сполуки 21b (4,80 г, 11,5 ммоль) у ТГФ (150 мл) додали n-BuLi (6,0 мл, 15,0 ммоль) при температурі -78 °С в атмосфері N₂, і розчин збовтували при цій температурі впродовж 2 год. Потім додали розчин дициклогексил дисульфід (3,97 г, 17,3 ммоль) у ТГФ (5 мл) при температурі -78 °С, і розчин збовтували при температурі -78 °С впродовж 2,5 год., погасили насиченим розчином NH₄Cl при температурі -70 °С та екстрагували ЕА. Органічний шар промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 30/1) і потім препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 21с (450 мг, 8 %) у вигляді безбарвної олії.

Стадія 4: Транс-3-(1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексилтіо)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксамід)циклобутанкарбонова кислота (21)

Сполуку 21с омилили, потім поєднали з гідрохлоридом складного метилового ефіру транс 3-аміно-циклобутанкарбонової кислоти і зрештою знову омилили, як описано в прикладах 7 та 8, стадії 6-8, для одержання сполуки 21 у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 0,76 (t, J=3,2 Гц, 2H), 0,88 (t, J=5,2 Гц, 2H), 1,00-1,11 (m, 5H), 1,33 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 1,54-1,58 (m, 4H), 2,30-2,37 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,80-2,84 (m, 2H), 3,10-3,14 (m, 1H), 4,79-4,82 (m, 1H), 5,97-5,99 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,45 (s, 1H). МС 523,4 [M+1]⁺.

Стадія 5: (Транс)-метил 3-(1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексилсульфініл)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксамід)циклобутанкарбоксилат (22a) і (транс)-метил 3-(1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексилсульфоніл)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксамід)циклобутанкарбоксилат (23a)

До розчину складного метилового ефіру сполуки 21 (115 мг, 0,21 ммоль) у ДХМ (15 мл) додали м-СРВА (52 мг, 0,30 ммоль) при температурі 0 °С, і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі, погасили насиченим розчином Na₂SO₃, рівень рН довели до 9 насиченим розчином Na₂CO₃ та екстрагували ДХМ. Органічний шар промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили препаративною ТШХ (ПЕ/ЕА=2/1) для одержання сполуки 22a (40 мг, 33 %) у вигляді білої твердої речовини та сполуки 23a (70 мг, 59 %) у вигляді білої твердої речовини.

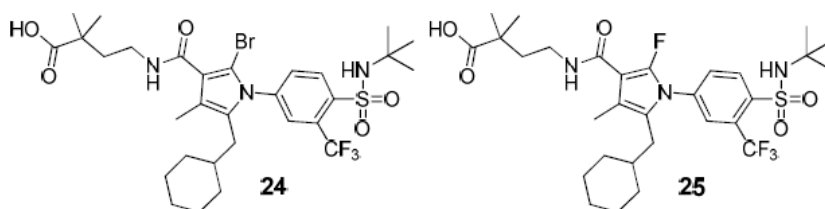
Стадія 6: Транс-3-(1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексилсульфініл)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксамід)циклобутанкарбонова кислота (22)

До розчину сполуки 22a (80 мг, 0,15 ммоль) у суміші MeOH (4 мл) та H₂O (1 мл) додали LiOH·H₂O (12 мг, 0,29 ммоль), і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі, рівень рН довели до 4 та екстрагували ЕА. Органічний шар промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 22 (27 мг, 35 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 0,79-0,82 (m, 2H), 0,88-0,97 (m, 4H), 1,10-1,20 (m, 2H), 1,29-1,36 (m, 11H), 1,44 (s, 3H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,77-1,80 (m, 1H), 2,02-2,05 (m, 1H), 2,32-2,39 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,59-2,65 (m, 2H), 2,68-2,70 (m, 1H), 3,02-3,07 (m, 1H), 4,60-4,68 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,45-7,47 (m, 2H), 7,71 (s, 1H). МС 539,3 [M+1]⁺.

Стадія 7: Транс-3-(1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексилсульфоніл)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксамід)циклобутанкарбонова кислота (23)

Сполуку 23a (110 мг, 0,19 ммоль) обробили подібно до того, як описано щодо наведеної вище стадії 6 для сполуки 22a, для одержання сполуки 23 (70 мг, 65 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 0,70 (t, J=4,0 Гц, 2H), 0,79 (t, J=4,4 Гц, 2H), 0,96-1,07 (m, 3H), 1,19-1,29 (m, 11H), 1,33 (s, 3H), 1,52-1,55 (d, J=9,2 Гц, 1H), 1,66-1,73 (m, 4H), 2,21-2,28 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,48-2,54 (m, 2H), 2,92-2,97 (m, 1H), 4,51-4,57 (m, 1H), 7,00 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,14 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,19 (d, J=7,2 Гц, 1H). МС 555, 3 [M+1]⁺.

Приклади 24 та 25



Стадія 1: Етил 2-бром-1-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-5-(циклогексилметил)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (24а)

До розчину сполуки 3f (1,5 г, 2,84 ммоль) у сухому ТГФ (15 мл) додали розчин NBS (531 мг, 2,98 ммоль) у сухому ТГФ (15 мл) при температурі -78 °С в атмосфері N₂, і розчин збовтували при цій температурі впродовж 20 хв. та погасили холодним водним розчином NH₄Cl. Органічний шар відокремили, і водний шар декілька разів екстрагували ЕА. Поєднані органічні шари промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 10/1) для одержання сполуки 24а (1,0 г, 59 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

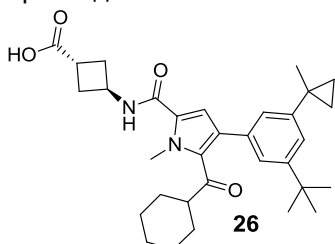
Стадія 2: 4-(2-Бром-1-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-5-(циклогексилметил)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксамід)-2,2-диметилбутанова кислота (24)

Сполуку 24а омилили, потім поєднали з гідрохлоридом метил 4-аміно-2,2-диметилбутаноату і зрештою знову омилили подібно до того, як описано в прикладах 7 і 8, стадії 6-8, для одержання сполуки 24 у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 3: 4-(1-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-5-(циклогексилметил)-2-фтор-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксамід)-2,2-диметилбутанова кислота (25)

До розчину сполуки 24 (550 мг, 0,79 ммоль) у сухому ТГФ (3 мл) додали n-BuLi (2,5М в гексані, 6,4 мл, 16,0 ммоль) при температурі -78 °С в атмосфері N₂, і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Потім додали розчин NFSI (3,15 г, 10 ммоль) у сухому ТГФ (20 мл) при температурі -78 °С, і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі, погасили насиченим розчином NH₄Cl та екстрагували ЕА. Органічний шар промили водою і соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ДХМ/MeOH=20/1), потім двічі препаративною ВЕРХ і після цього препаративною ТШХ (ПЕ/ЕА=1/2) (видалили побічний продукт де-Br і сполуку 24) для одержання сполуки 25 (11 мг, 2,2 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 0,63-0,74 (m, 2H), 0,88-1,04 (m, 3H), 1,25 (s, 6H), 1,27 (s, 9H), 1,33-1,40 (m, 2H), 1,53-1,57 (m, 3H), 1,82-1,88 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,30 (d, J=6,9 Гц, 2H), 3,40-3,47 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 5,93-5,97 (m, 1H), 7,58 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,44 (d, J=8,4 Гц, 1H). MS 632,3 (M+1)⁺.

Приклад 26



Стадія 1: Метил 4-бром-5-(циклогексанкарбоніл)-1-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат (26а)

До розчину i-Pr₂NH (9,1 г, 90,3 ммоль) у ТГФ (200 мл) додали n-BuLi (2,5М в гексані, 36 мл) при температурі -78 °С, і суміш збовтували при температурі -78 °С впродовж 30 хв., потім додали розчин метил 4-бром-1-метил-1Н-пірол-2-карбоксилату (9,8 г, 45,2 ммоль). Суміш збовтували при температурі -78 °С впродовж 2 год., потім додали метоксиметиламід циклогексан карбонової кислоти (11,6 г, 67,7 ммоль), і суміш збовтували при температурі -78 °С впродовж 2 год., розбавили NH₄Cl і двічі екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 50/1) для одержання сполуки 26а (11,6 г, 78 %) у вигляді жовтої олії.

Стадія 2: Метил 4-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексанкарбоніл)-1-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат (26b)

Розчин сполуки 26а (500 мг, 1,53 ммоль), 2-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (720 мг, 2,29 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (107 мг) та K₂CO₃ (633 мг, 4,59 ммоль) у ДМФ (10 мл) збовтували при температурі 80 °С впродовж 3 год. в атмосфері N₂, охолодили до кімнатної температури, розбавили водою та екстрагували ЕА (3х). Поєднані органічні шари послідовно промили водою (3х) та соляним розчином, висушили Na₂SO₄,

відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 20/1) для одержання сполуки 26b (496 мг, 75 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 3: 4-(3-(Терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексанкарбоніл) -1-метил-1Н-пірол-2-карбонова кислота (26с)

Розчин сполуки 26b (500 мг, 1,15 ммоль) та КОН (193 мг, 3,45 ммоль) у суміші MeOH (5 мл), ТГФ (5 мл) та H₂O (3 мл) збовтували зі зворотним холодильником впродовж ночі, охолодили до кімнатної температури, концентрували, розбавили водою, рівень рН довели до 5 концентрованим розчином HCl і утворену тверду речовину зібрали фільтруванням та висушили у вакуумі для одержання сполуки 26с (359 мг, 74 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 4: Транс-3-(4-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексанкарбоніл)-1-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід)циклобутанкарбонова кислота (26)

Розчин сполуки 26с (130 мг, 0,30 ммоль), солі транс-3-аміно-циклобутанкарбонової кислоти HCl (61 мг, 0,40 ммоль), NATU (141 мг, 0,38 ммоль) та DIEA (100 мг, 0,78 ммоль) у ДМФ (6 мл) збовтували при кімнатній температурі впродовж 30 хв., розбавили водою і двічі екстрагували ЕА. Поєднані органічні шари послідовно промили водою (3х) та соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 26 (31 мг, 20 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 0,61-0,73 (m, 4H), 0,83-0,86 (m, 2H), 1,02-1,25 (m, 4H), 1,32 (s, 9H), 1,41 (s, 3H), 1,43-1,59 (m, 5H), 2,28-2,39 (m, 3H), 2,75-2,83 (m, 2H), 3,10-3,17 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,71-4,79 (m, 1H), 6,14 (d, J=6,9 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,29 (s, 1H). МС 519,3 (M+1)⁺.

Приклади 26/1 – 26/4

Наведені далі приклади одержали подібно до того, як описано у прикладі 26:

№	Структура	Аналітичні дані
26/1		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 300 МГц) δ: 0,62-0,74 (m, 4H), 0,79-0,87 (m, 2H), 0,98-1,23 (m, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,34 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 1,53-1,60 (m, 4H), 2,04 (s, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 3,42 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,04 (s, 3H), 6,40 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,00 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,08 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=1,8 Гц, 1H). МС 493,3 (M+1) ⁺
26/2		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 300 МГц) δ: 0,85-1,00 (m, 1H), 1,12-1,21 (m, 4H), 1,25 (s, 9H), 1,30-1,42 (m, 5H), 1,85-1,93 (m, 1H), 2,29-2,39 (m, 2H), 2,76-2,82 (m, 2H), 3,09-3,15 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,71-4,81 (m, 2H), 6,24 (d, J=6,9 Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,41 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,66-7,71 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 8,31 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,65 (d, J=8,1 Гц, 1H). МС 594,3 (M+1) ⁺
26/3		¹ H-ЯМР (CD ₃ OD, 300 МГц) δ: 0,86-1,00 (m, 1H), 1,12-1,21 (m, 4H), 1,18 (s, 9H), 1,22 (s, 6H), 1,30-1,42 (m, 5H), 1,91-1,99 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,69-7,74 (m, 1H), 7,88 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,30 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,79 (d, J=8,7 Гц, 1H). МС 568,3 (M+1) ⁺
26/4		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 300 МГц) δ: 0,85-1,55 (m, 19H), 1,79-1,84 (m, 1H), 2,28-2,49 (m, 4H), 3,11-3,17 (m, 2H), 3,42-3,49 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,48-4,53 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,59-7,67 (m, 2H), 7,73 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,39 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,56 (d, J=8,4 Гц, 1H). МС 628,2 (M+1) ⁺

Додаткові приклади
 Наведені нижче сполуки можуть бути одержані таким саме чином із застосуванням описаних вище процедур:

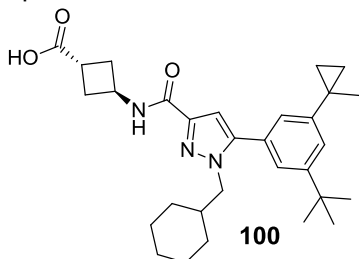
Структура	Структура	Структура

Структура	Структура	Структура

Структура	Структура	Структура

Структура	Структура	Структура

Приклад 100



Стадія 1: Етил 1-(циклогексилметил)-5-гідрокси-1H-піразол-3-карбоксилат (100a)

5 До розчину діетил бут-2-инедіоату (1,7 г, 10 ммоль) в EtOH (20 мл) додали K_2CO_3 (4,1 г, 30 ммоль) і (циклогексилметил)гідазин гідрохлорид (1,7 г, 11 ммоль). Реакційну суміш збовтували при температурі 90 °C впродовж ночі, охолодили до кімнатної температури, окислили за допомогою 2N HCl, двічі екстрагували ЕА (100 мл), висушили над Na_2SO_4 та концентрували для одержання продукту 100a (1,5 г, 61 %) у вигляді твердої речовини.

10 Стадія 2: Етил 1-(циклогексилметил)-5-(((трифторметил)сульфоніл)окси)-1H-піразол-3-карбоксилат (100b)

15 До розчину 100a (1,5 г, 6,0 ммоль) у ДХМ (40 мл) при температурі 0 °C додали TEA (1,7 мл, 12 ммоль). Розчин збовтували при температурі 0 °C впродовж 50 хв., у цей час додали краплями Tf_2O (1,7 г, 6,1 ммоль) у ДХМ (15 мл), збовтували впродовж 2 год., погасили H_2O (10 мл) і двічі екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари висушили над $MgSO_4$, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА=10/1) для одержання продукту 100b (1,8 г, 78 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія 3: Етил 5-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-піразол-3-карбоксилат (100c)

20 До розчину сполуки 100b (1,8 г, 4,6 ммоль) в діоксані (15 мл) додали $Pd(Ph_3)_4$ (100 мг), 2-(3-терт-бутил-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (1,6 г, 5 ммоль), K_2CO_3 (1,6 г, 11 моль) та H_2O (3 мл) в атмосфері N_2 . Реакційну суміш збовтували при температурі 90 °C впродовж ночі, концентрували та очистили КХ для одержання сполуки 100c (423 мг, 21 %) у вигляді білої твердої речовини.

25 Стадія 4: 5-(3-(Терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-піразол-3-карбонова кислота (100d)

30 До розчину сполуки 100c (423 мг, 1,0 ммоль) у ТГФ (5 мл) додали LiOH (100 мг) та H_2O (1 мл) в атмосфері N_2 . Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі, окислили за допомогою 2N HCl, двічі екстрагували ЕА (100 мл), висушили над Na_2SO_4 та концентрували для одержання сполуки 100d (390 мг, 99 %) у вигляді твердої речовини.

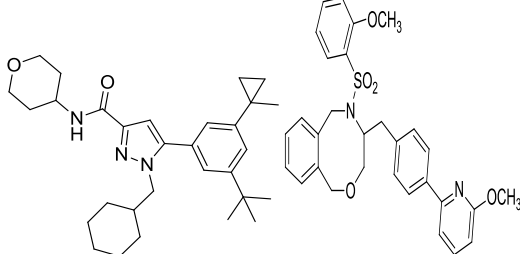
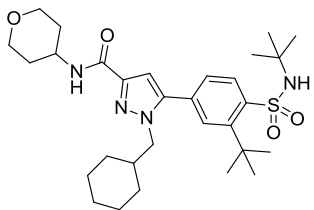
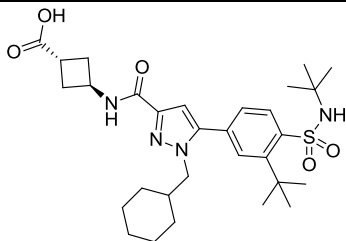
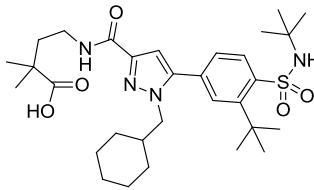
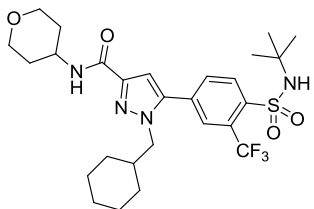
Стадія 5: (Транс)-3-(5-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-1-(циклогексилметил)-1H-піразол-3-карбоксамід)циклобутанкарбонова кислота (100)

До розчину сполуки 100d (100 мг, 0,25 ммоль) у ДХМ (5 мл) додали HATU (115 мг, 0,3

ммоль), Et₃N (55 мг, 0,5 ммоль) і транс-3-аміноциклобутанкарбонову кислоту (55 мг, 0,5 ммоль), і суміш збовтували впродовж ночі, випарили та очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 100 (15 мг, 13 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,38 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7,31 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 3,97 (d, 2H, J=7,6 Гц), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,38-2,42 (m, 4H), 1,80-1,84 (m, 2H), 0,77-1,83 (m, 27H). РХ/МС (ІЕР): м/з 492,3 (M+H)⁺.

5 Приклади 100/1 – 100/7

Наведені далі приклади одержали подібно до прикладу 100 (та складний ефір, необов'язково омилений, як описано у прикладі 4):

№	Структура	Аналітичні дані
100/1		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 7,44 (t, 1H, J=1,6 Гц), 7,25 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,13-1,17 (m, 1H), 3,98-4,02 (m, 4H), 3,53-3,59 (m, 2H), 1,48-1,95 (m, 10H), 1,45 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 0,79-1,21 (m, 9H). РХ/МС (ІЕР): м/з 478,3 (M+H) ⁺ .
100/2		¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ: 0,75-0,89 (m, 4H), 1,07-1,37 (m, 15H), 1,44-1,55 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 10H), 1,84-1,86 (m, 1H), 2,01-2,05 (m, 2H), 3,53-3,60 (m, 2H), 3,95 (d, J=7,5 Гц, 2H), 4,03 (d, J=11,4 Гц, 2H), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 6,82 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,32 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,27 (d, J=8,1 Гц, 1H). МС 559,3 (M+1) ⁺
100/3		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 0,76-0,84 (m, 2H), 1,10-1,15 (m, 3H), 1,26-1,36 (m, 10H), 1,47-1,49 (m, 2H), 1,56-1,62 (m, 12H), 1,81-1,85 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 2H), 2,79-2,85 (m, 1H), 3,13-3,19 (m, 1H), 3,94 (d, J=7,6 Гц, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,80-4,88 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,18 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,62 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,25 (d, J=8,8 Гц, 1H). МС 571,3 (M-1) ⁻
100/4		¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ: 0,75-0,83 (m, 2H), 1,06-1,32 (m, 21H), 1,45-1,48 (m, 2H), 1,62 (s, 9H), 1,77-1,84 (m, 1H), 1,92-1,96 (m, 2H), 3,49-3,52 (m, 2H), 3,93 (d, J=7,2 Гц, 2H), 4,76 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,30 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,24 (d, J=8,0 Гц, 1H). МС 587,3 (M-1) ⁻
100/5		¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ: 0,74-0,83 (m, 2H), 1,07-1,18 (m, 3H), 1,29 (s, 9H), 1,47-1,50 (m, 2H), 1,59-1,69 (m, 5H), 1,82-1,88 (m, 1H), 2,00-2,04 (m, 2H), 3,55 (td, J=11,6, 1,6 Гц, 2H), 3,94 (d, J=7,2 Гц, 2H), 4,01 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,16-4,23 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 6,79 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,69 (dd, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,84 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,40 (d, J=8,4 Гц, 1H). МС 571,2 (M+1) ⁺

№	Структура	Аналітичні дані
100/6		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 0,77-0,82 (m, 2H), 1,12-1,19 (m, 3H), 1,25-1,29 (m, 10H), 1,47-1,50 (m, 2H), 1,62-1,68 (m, 2H), 1,84-1,85 (m, 1H), 2,43-2,47 (m, 2H), 2,78-2,84 (m, 2H), 3,15-3,19 (m, 1H), 3,94 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,77-4,83 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,11 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J=8,4$, 1,6 Гц, 1H), 7,84 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,40 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). МС 583,2 ($\text{M}-1$) $^-$
100/7		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 0,75-0,88 (m, 2H), 1,11-1,14 (m, 3H), 1,25-1,30 (m, 16H), 1,43-1,49 (m, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,81-1,86 (m, 1H), 1,93-1,96 (m, 2H), 3,48-3,54 (m, 2H), 3,93 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,78 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,02 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H). МС 599,3 ($\text{M}-1$) $^-$

Приклади 102/1 – 102/3

Наведені нижче приклади одержали подібно до того, як описано в прикладі 312:

№	Структура	Аналітичні дані
102/1		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,83-0,89 (2H, m), 1,12-1,16 (3H, m), 1,20-1,26 (3H, m), 1,35 (18H, s), 1,63-1,69 (5H, m), 2,44 (2H, d, $J=6,8$ Гц), 6,74 (1H, s), 6,95 (1H, brs), 7,18 (2H, s), 7,50 (1H, s). МС 424 ($\text{M}+1$) $^+$
102/2		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,80-0,88 (2H, m), 1,06-1,19 (3H, m), 1,24 (6H, m), 1,35 (18H, s), 1,58-1,65 (5H, m), 2,43 (2H, d, $J=7,2$ Гц), 4,28 (1H, m), 6,73 (1H, s), 6,79 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 7,18 (2H, d, $J=1,6$ Гц), 7,50 (1H, s). МС 438 ($\text{M}+1$) $^+$
102/3		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,58-0,62 (2H, m), 0,77-0,85 (4H, m), 1,10-1,13 (3H, m), 1,33 (9H, s), 1,50 (1H, m), 1,64 (5H, m), 2,41 (3H, s), 2,44 (2H, d, $J=7,2$ Гц), 2,86 (1H, m), 6,73 (1H, s), 6,99-7,01 (2H, m), 7,13 (1H, m), 7,26 (1H, m). МС 394 ($\text{M}+1$) $^+$

5

Приклади 103/1 – 103/8

Наведені нижче приклади одержали подібно до того, як описано в прикладі 314:

№	Структура	Аналітичні дані
103/1		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,79-0,81 (3H, m), 0,82-0,85 (4H, m), 1,25-1,27 (20H, m), 1,45-1,48 (2H, m), 2,52 (2H, d, $J=7,2$ Гц), 4,59-4,63 (2H, m), 4,93-4,98 (2H, m), 5,22-5,24 (1H, m), 7,17 (2H, d, $J=1,8$ Гц), 7,36 (1H, br s), 7,54 (1H, s). МС 486 ($\text{M}+1$) $^+$

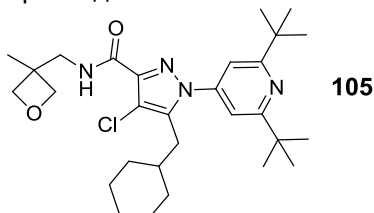
№	Структура	Аналітичні дані
103/2		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,79-0,81 (2H, m), 0,82-0,85 (3H, m), 1,25-1,27 (19H, m), 1,45-1,62 (7H, m), 2,52 (2H, d, $J=7,2$ Гц), 3,47-3,55 (2H, m), 3,95-3,99 (2H, m), 4,20-4,24 (1H, m), 6,80 (1H, br s), 7,17 (1H, s), 7,23 (1H, s), 7,53 (1H, s). МС 514 ($\text{M}+1$) $^+$
103/3		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,80-0,82 (3H, m), 0,83-0,89 (4H, m), 1,25-1,27 (20H, m), 1,45-1,46 (2H, m), 2,51 (2H, d, $J=6,0$ Гц), 3,35 (3H, s), 3,55-3,62 (4H, m), 7,16-7,28 (3H, m), 7,51 (1H, s). МС 488 ($\text{M}+1$) $^+$
103/4		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,80-0,82 (2H, m), 0,83-0,88 (3H, m), 1,25-1,27 (19H, m), 1,45-1,50 (5H, m), 2,52 (2H, d, $J=7,2$ Гц), 2,70 (1H, br s), 3,56-3,61 (2H, m), 3,80-3,82 (2H, m), 7,16-7,18 (2H, m), 7,27 (1H, br s), 7,51 (1H, s). МС 474 ($\text{M}+1$) $^+$
103/5		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,80-0,82 (2H, m), 0,83-0,88 (3H, m), 1,04-1,06 (7H, m), 1,27-1,28 (19H, m), 1,52-1,54 (4H, m), 2,53 (2H, d, $J=6,6$ Гц), 2,70 (1H, s), 3,42-3,44 (2H, m), 7,16-7,18 (2H, m), 7,26 (1H, br s), 7,52 (1H, s). МС 502 ($\text{M}+1$) $^+$
103/6		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,80-0,82 (3H, m), 0,83-0,88 (4H, m), 1,27 (18H, s), 1,52-1,54 (3H, m), 2,52 (2H, d, $J=7,2$ Гц), 3,12-3,15 (1H, m), 4,74-4,76 (2H, m), 6,27-6,28 (1H, m), 7,16-7,18 (2H, m), 7,26 (1H, br s), 7,52 (1H, s), 8,17 (1H, s). МС 511 ($\text{M}+1$) $^+$
103/7		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,80-0,82 (3H, m), 0,83-0,88 (4H, m), 1,25-1,27 (20H, m), 1,48-1,50 (2H, m), 2,52 (2H, d, $J=7,2$ Гц), 4,74-4,76 (2H, m), 7,03 (1H, s), 7,14-7,15 (2H, m), 7,16 (1H, br s), 7,53 (1H, s), 7,80 (1H, s). МС 511 ($\text{M}+1$) $^+$
103/8		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,79-0,82 (2H, m), 0,83-0,88 (3H, m), 1,04-1,06 (3H, m), 1,27 (18H, s), 1,52-1,54 (3H, m), 2,52 (2H, d, $J=7,2$ Гц), 4,60-4,62 (2H, m), 6,24-6,25 (1H, m), 7,13-7,14 (2H, m), 7,45-7,51 (2H, m), 7,52 (1H, s). МС 510 ($\text{M}+1$) $^+$

Приклади 104/1 – 104/4

Наведені нижче приклади одержали подібно до того, як описано в прикладі 315:

№	Структура	Аналітичні дані
104/1		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,87-0,89 (2H, m), 1,01-1,07 (3H, m), 1,40 (20H, s), 1,47-1,50 (3H, m), 1,53-1,60 (1H, m), 2,62 (2H, d, $J=6,8$ Гц), 4,63 (2H, t, $J=6,8$ Гц), 4,98 (2H, t, $J=6,8$ Гц), 5,26 (1H, m), 7,15 (2H, s), 7,36 (2H, d, $J=6,8$ Гц). МС 487 ($M+1$) $^+$
104/2		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,87-0,90 (2H, m), 1,08 (3H, m), 1,28 (6H, s), 1,39 (20H, s), 1,48-1,54 (3H, m), 2,47 (1H, s), 2,63 (2H, d, $J=6,8$ Гц), 3,45 (2H, d, $J=6,4$ Гц), 7,15 (2H, s), 7,26 (1H, s). МС 503 ($M+1$) $^+$
104/3		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,88-0,91 (2H, m), 1,05-1,09 (3H, m), 1,38 (18H, s), 1,51-1,62 (6H, m), 2,50 (4H, m), 2,58 (2H, t, $J=6,0$ Гц), 2,65 (2H, d, $J=6,8$ Гц), 3,55 (2H, t, $J=6,0$ Гц), 3,70 (4H, m), 7,17 (2H, s), 7,30 (1H, br s). МС 544 ($M+1$) $^+$
104/4		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,79-0,87 (2H, m), 0,99-1,05 (3H, m), 1,37 (9H, s), 1,40-1,48 (3H, m), 1,56 (6H, m), 1,58-1,62 (3H, m), 2,55 (2H, d, $J=7,2$ Гц), 3,11 (3H, s), 4,62 (1H, t, $J=6,6$ Гц), 4,97 (1H, t, $J=7,2$ Гц), 5,25 (1H, m), 7,22 (1H, t, $J=1,8$ Гц), 7,26 (1H, d, $J=1,8$ Гц), 7,38 (1H, d, $J=8,1$ Гц), 7,58 (1H, d, $J=1,8$ Гц). МС 502 ($M+1$) $^+$

Приклад 105



5 Стадія 1: Етил 4-циклогексил-3-оксобутаноат (105a)

1-Циклогексилпропан-2-он (10,0 г, 71,3 ммоль) і діетил оксалат (10,5 г, 71,3 ммоль) змішали і потім додали до розчину NaOEt (78,4 ммоль), одержаного із сухого EtOH (200 мл) та Na (1,8 г, 78,4 ммоль) при збовтуванні при температурі 0°C в атмосфері N_2 . Після збовтування впродовж 15 хв. розчин нагріли до к.т. та збовтували впродовж ночі, розбавили водн. NH_4Cl (200 мл) і двічі екстрагували EA . Поєднані органічні фази промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 20/1) для одержання сполуки 105a (8,6 г, 57 %) у вигляді безбарвної олії.

10 Стадія 2: Етил 5-(циклогексилметил)-1H-піразол-3-карбоксилат (105b)

До збовтуваного розчину сполуки 105a (5,5 г, 25,9 ммоль) у сухому EtOH (50 мл) при температурі 0°C додали розчин $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,3 г, 29,8 ммоль) в EtOH (10 мл). Одержаний розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 год., нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 4 год., концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 6/1) для одержання сполуки 105b (3,9 г, 64 %) у вигляді білої твердої речовини.

20 Стадія 3: Етил 5-(циклогексилметил)-1-(2,6-ди-tert-бутилпіридин-4-іл)-1H-піразол-3-карбоксилат (105c)

Розчин сполуки 105b (2,7 г, 11,4 ммоль), P10 (2,6 г, 17,2 ммоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (3,1 г, 17,2 ммоль) і піридину (0,5 мл) у сухому ДМФ (30 мл) збовтували при температурі 85 °С впродовж ночі в атмосфері N_2 . Одержаний розчин концентрували, розбавили водою і двічі екстрагували ДХМ. Поєднані органічні фази промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 15/1) для одержання сполуки 105с (800 мг, 17 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 4: Етил 4-хлор-5-(циклогексилметил)-1-(2,6-ди-tert-бутилпіридин-4-іл)-1Н-піразол-3-карбоксилат (105d)

До розчину сполуки 105с (400 мг, 0,95 ммоль) у ДХМ (10 мл) додали краплями SO_2Cl_2 (0,22 мл, 2,72 ммоль). Розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 год., погасили водним NaHCO_3 та екстрагували ДХМ. Органічну фазу промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 20/1) для одержання сполуки 105d (110 мг, 26 %) у вигляді білої твердої речовини.

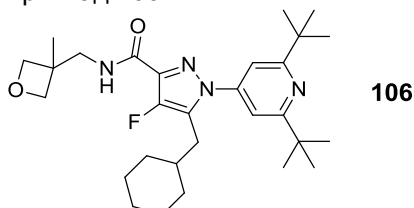
Стадія 5: 4-Хлор-5-(циклогексилметил)-1-(2,6-ди-tert-бутилпіридин-4-іл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота (105e)

До розчину сполуки 105d (100 мг, 0,24 ммоль) у суміші ТГФ (5 мл) та H_2O (2 мл) додали $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (100 мг, 2,4 ммоль), і розчин збовтували при температурі 60 °С впродовж 2 год. Розчин концентрували, рівень рН довели до 2 за допомогою 2Н HCl , і суміш екстрагували ДХМ. Органічну фазу промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 10/1) для одержання сполуки 105e (80 мг, 77 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 6: 4-Хлор-5-(циклогексилметил)-1-(2,6-ди-tert-бутилпіридин-4-іл)-N-((3-метилоксетан-3-іл)метил)-1Н-піразол-3-карбоксамід (105)

Розчин сполуки 105e (80 мг, 0,185 ммоль), НАТУ (90 мг, 0,236 ммоль), ДІПЕА (33 мг, 0,236 ммоль) та (3-метилоксетан-3-іл) метиламіну (37 мг, 0,370 ммоль) у ДМФ (5 мл) збовтували впродовж 20 хв. при кімнатній температурі, розбавили H_2O та ЕА. Органічний шар послідовно промили водою (3х) та соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили препаративною ТШХ для одержання сполуки 105 (40 мг, 42 %) у вигляді білого порошку. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,14 (s, 2H), 7,12-7,10 (m, 1H), 4,58 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,39 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,62 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,62 (d, J=7,6 Гц, 2H), 1,56-1,51 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,40-1,36 (m, 21H), 1,09-1,06 (m, 3H), 0,93-0,90 (m, 2H). Спостерігали ядерний ефект Оверхаузера між циклогексил- CH_2 та піридин-Н. МС 515 ($\text{M}+1$)⁺.

Приклад 106



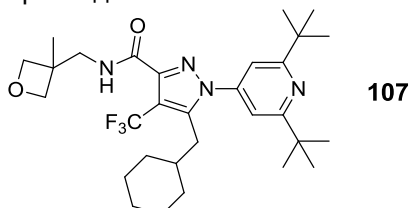
Стадія 1: Етил 5-(циклогексилметил)-4-фтор-1Н-піразол-3-карбоксилат (106a)

До розчину сполуки 105b (1,0 г, 4,2 ммоль) в MeCN (10 мл) додали селекфтор (2,0 г, 5,7 ммоль), і розчин збовтували впродовж ночі при кімнатній температурі. Утворену тверду речовину відфільтрували, фільтрат концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 15/1) для одержання сполуки 106a (410 мг, 38 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 2: 5-(Циклогексилметил)-1-(2,6-ди-tert-бутилпіридин-4-іл)-4-фтор-N-((3-метилоксетан-3-іл)метил)-1Н-піразол-3-карбоксамід (106)

Приклад 106 одержали з проміжної сполуки 106a, дотримуючись процедур, описаних для прикладу 105. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,15 (s, 2H), 6,99 (m, 1H), 4,58 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,40 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,63 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,58 (d, J=7,6 Гц, 2H), 1,64-1,54 (m, 6H), 1,42-1,38 (m, 21H), 1,15-1,11 (m, 3H), 0,93-0,90 (m, 2H). Спостерігали ядерний ефект Оверхаузера між циклогексилом- CH_2 і піридином-Н. МС 499 ($\text{M}+1$)⁺.

Приклад 107



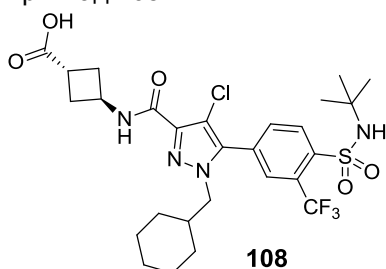
Стадія 1: Діетил 4-(трифторметил)-1H-піразол-3,5-дикарбоксилат (107a)

До розчину етил 4,4,4-трифторбут-2-иноату (2,0 г, 12 ммоль) у сухому Et₂O (30 мл) додали краплями етил діазоацетат (1,4 г, 12 ммоль) при температурі 0 °С. Розчин збовтували при температурі 0 °С впродовж 15 хв., потім нагріли до к.т. і збовтували ще 13 год., концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 10/1) для одержання сполуки 107a (2,0 г, 59 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: 5-(Циклогексилметил)-1-(2,6-ди-tert-бутилпіридин-4-іл)-N-((3-метилоксетан-3-іл)метил)-4-(трифторметил)-1H-піразол-3-карбоксамід (107)

Приклад 107 одержали з проміжної сполуки 107a із застосуванням подібних процедур, як описано для прикладу 315, без хлорування піразолу. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7,10 (s, 2H), 4,55 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,39 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,60 (d, J=6,6 Гц, 2H), 2,66 (d, J=7,5 Гц, 2H), 1,60-1,54 (m, 2H), 1,53-1,40 (m, 4H), 1,39-1,33 (m, 21H), 1,09-1,03 (m, 3H), 0,83-0,72 (m, 2H). Спостерігали ядерний ефект Оверхаузера між циклогексилом-CH₂ та піридином-Н. МС 549 (M+1)⁺.

Приклад 108



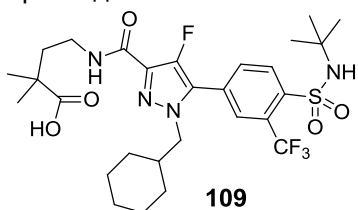
Стадія 1: Транс-метил 3-(5-(4-(N-(tert-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил) феніл)-4-хлор-1-(циклогексилметил)-1H-піразол-3-карбоксамід) циклобутанкарбоксилат (108a)

До розчину складного метилового ефіру сполуки 100/6 (100 мг, 0,16 ммоль) в MeCN (2 мл) додали розчин NCS (22 мг, 0,16 ммоль) у MeCN (1 мл), і розчин збовтували при температурі 50 °С впродовж 2 год., погасили водою та екстрагували ЕА. Органічний шар промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 2/1) і потім препаративною ТШХ для одержання сполуки 108a (64 мг, 75 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: Транс-3-(5-(4-(N-(tert-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-4-хлор-1-(циклогексилметил)-1H-піразол-3-карбоксамід)циклобутанкарбонова кислота (108)

До розчину сполуки 108a (64 мг, 0,10 ммоль) у розчині MeOH (2 мл) та H₂O (1 мл) додали LiOH·H₂O (42 мг, 1,0 ммоль), і розчин збовтували впродовж ночі при кімнатній температурі, концентрували, розбавили H₂O, рівень pH довели до 5 за допомогою 1N HCl та екстрагували ДХМ. Органічний шар промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили препаративною ТШХ для одержання сполуки 108 (45 мг, 72 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 0,75-0,84 (m, 2H), 1,08-1,14 (m, 3H), 1,18-1,27 (m, 13H), 1,45-1,49 (m, 2H), 1,64-1,66 (m, 3H), 1,79-1,85 (m, 1H), 2,43-2,53 (m, 2H), 2,79-2,87 (m, 2H), 3,17-3,23 (m, 1H), 3,89 (d, J=7,5 Гц, 2H), 4,75-4,84 (m, 2H), 7,05 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,47 (d, J=8,1 Гц, 1H). МС 617,2 (M-1)⁻.

Приклад 109



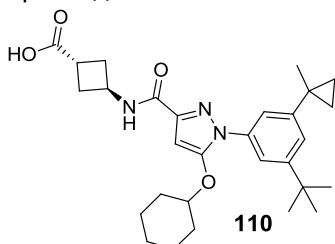
Стадія 1: Метил 4-(5-(4-(N-(tert-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-1-(циклогексилметил)-4-фтор-1H-піразол-3-карбоксамід)-2,2-диметилбутаноат (109a)

До розчину складного метилового ефіру сполуки 100/7 (230 мг, 0,37 ммоль) у MeCN (5 мл) додали селекфтор (400 мг, 1,12 ммоль) при кімнатній температурі, і потім розчин збовтували впродовж 4 год. при температурі 90 °С. Додали другу партію селекфтору (260 мг, 0,75 ммоль), і розчин знову збовтували при температурі 90 °С впродовж 2 год., погасили водою і двічі екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари промили водою та соляним розчином, висушили Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили препаративною ТШХ для одержання сирової сполуки 109a (110 мг, із 30 % вихідного матеріалу) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 2: 4-(5-(4-(N-(терт-бутил)сульфамоіл)-3-(трифторметил)феніл)-1-(циклогексилметил)-4-фтор-1H-піразол-3-карбоксамід)-2,2-диметилбутанова кислота (109)

До розчину сполуки 109a (110 мг) у суміші MeOH (4 мл) та H₂O (0,5 мл) додали KOH (22 мг, 0,52 ммоль), і розчин збовтували при температурі 80 °C впродовж 1 год., концентрували, рівень pH довели до 6 за допомогою 1N HCl і двічі екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили за допомогою НФХ (надкритичної флюїдної хроматографії) для одержання сполуки 109 (50 мг, 39 % двома етапами) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 0,76-0,84 (m, 2H), 1,07-1,20 (m, 3H), 1,26-1,30 (m, 16H), 1,45-1,48 (m, 2H), 1,60-1,64 (m, 2H), 1,79-1,81 (m, 1H), 1,92-1,96 (m, 2H), 3,49-3,54 (m, 2H), 3,90 (d, J=7,2 Гц, 2H), 4,78 (s, 1H), 6,79 (t, J=5,2 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,44 (d, J=8,0 Гц, 1H). MS 619,2 (M+1)⁺.

Приклад 110



Стадія 1: Етил 5-(циклогексилокси)-1H-піразол-3-карбоксилат (110a)

До збовтуваної суспензії етил 5-гідрокси-1H-піразол-3-карбоксилату (7,00 г, 45,0 ммоль) та K₂CO₃ (24,9 г, 180 ммоль) в АЦН (500 мл) додали циклогексил хлорид (5,34 г, 45,0 ммоль), і суспензію нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 16 год., охолодили до кімнатної температури, відфільтрували і тверду речовину промили АЦН. Поєднані фільтрати концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 2/1) для одержання сполуки 110a (8,36 г, 78 %) у вигляді білої твердої речовини. Спостерігали ядерний ефект Оверхаузера між циклогексилом-Н та піразолом-Н за допомогою спектру ЯЕО.

Стадія 2: Етил 1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(циклогексилокси) -1H-піразол-3-карбоксилат (110b)

Суспензію сполуки 110a (7,50 г, 31,5 ммоль), 2-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (15,7 г, 50,0 ммоль), піридину (3,16 г, 40 ммоль) та Cu(OAc)₂ (9,98 г, 50 ммоль) у ДМФ (200 мл) збовтували при температурі 40 °C в атмосфері N₂ впродовж 36 год., охолодили до кімнатної температури і тверду речовину відфільтрували. Фільтрат концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 3/1) для одержання сполуки 110b (2,45 г, 18 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

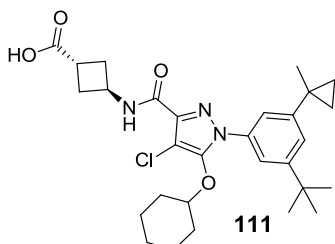
Стадія 3: Калій 1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(цикло-гексил-окси)-1H-піразол-3-карбоксилат (110c)

До розчину сполуки 110b (187 мг, 0,44 ммоль) у розчині MeOH (5 мл) та H₂O (0,5 мл) додали KOH (28 мг, 0,50 ммоль), і потім розчин збовтували при к.т. впродовж 4 год. Одержаний розчин концентрували для одержання сирої сполуки 110c (190 мг) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Стадія 4: Транс-3-(1-(3-(терт-Бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-5-(цикло-гексил-окси)-1H-піразол-3-карбоксамід)циклобутанкарбонова кислота (110)

До розчину сполуки 110c (190 мг, 0,44 ммоль) і DIEA (115 мг, 0,89 ммоль) у ДМФ (6 мл) додали транс-3-аміноциклобутанкарбонову кислоту (72 мг, 0,44 ммоль) і HATU (168 мг, 0,44 ммоль) при температурі 0 °C в атмосфері N₂, і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 4 год., розбавили водою та екстрагували ЕА (3x). Поєднані органічні шари послідовно промили водою (3x) та соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 110 (70 мг, 32 % за два етапи) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 0,74-0,78 (m, 2H), 0,89-0,92 (m, 2H), 1,25-1,41 (m, 12H), 1,44 (s, 3H), 1,53-1,79 (m, 5H), 1,96-2,02 (m, 2H), 2,34-2,45 (m, 2H), 2,75-2,83 (m, 2H), 3,09-3,15 (m, 1H), 4,26-4,31 (m, 1H), 4,79-4,86 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,28 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,37 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,48 (t, J=1,8 Гц, 1H). MS 494,3 (M+1)⁺.

Приклад 111



Стадія 1: Етил 1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-4-хлор-5-(циклогексилокси)-1Н-піразол-3-карбоксилат (111a)

До розчину сполуки 110b (1,00 г, 2,36 ммоль) у ДМФ (15 мл) при температурі 0 °С додали порціями NCS (446 мг, 3,43 ммоль), і розчин збовтували при температурі 55 °С впродовж ночі, охолодили до кімнатної температури, погасили водою і двічі екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 3/1) для одержання сполуки 111a (990 мг, 91 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: Транс-3-(1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-4-хлор-5-(циклогексилокси)-1Н-піразол-3-карбоксамід)циклобутанкарбонова кислота (111)

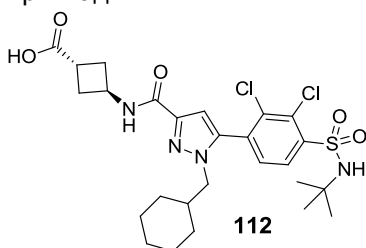
Сполуку 111a обробили, як описано в прикладі 110, стадії 3 і 4, для одержання сполуки 111 (36 мг, 16 % за два етапи) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 0,76-0,79 (m, 2H), 0,88-0,91 (m, 2H), 1,16-1,25 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,44 (s, 6H), 1,52-1,64 (m, 2H), 1,78-1,82 (m, 2H), 2,38-2,49 (m, 2H), 2,73-2,82 (m, 2H), 3,09-3,20 (m, 1H), 4,40-4,48 (m, 1H), 4,69-4,81 (m, 1H), 7,10 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,29 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,31 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,39 (t, J=1,8 Гц, 1H). МС 528,3 [M+1]⁺.

Приклад 111/1

Наведений нижче приклад одержали подібно до того, як описано для прикладу 111:

№	Структура	Аналітичні дані
111/1		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 300 МГц) δ: 0,76-0,79 (m, 2H), 0,88-0,91 (m, 2H), 1,17-1,24 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,44 (s, 6H), 1,55-1,63 (m, 4H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,97-2,03 (m, 2H), 3,52 (td, J=12,0 Гц, 2,4 Гц, 2H), 3,96-4,02 (m, 2H), 4,14-4,24 (m, 1H), 4,39-4,49 (m, 1H), 6,80 (d, J=11,6 Гц, 1H), 7,29 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,31 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,40 (t, J=1,8 Гц, 1H). МС 514,3 (M+1) ⁺

Приклад 112



Стадія 1: 4-Ацетил-N-(терт-бутил)-2,3-дихлорбензолсульфонамід (112a)

Суміш 4-бром-N-(терт-бутил)-2,3-дихлорбензолсульфонамід (2,04 г, 5,65 ммоль), трі(о-толіл)фосфіну (345 мг, 1,13 ммоль) і TEA (2 г, 19,8 ммоль) в АЦН (20 мл) барботували N₂ впродовж 10 хв. і потім додали Pd(OAc)₂ (125 мг, 0,57 ммоль) та 1-(вінілокси)бутан (680 мг, 6,78 ммоль). Суміш збовтували при температурі 80 °С впродовж 16 год. в атмосфері N₂, охолодили до кімнатної температури, розбавили 2Н НСІ, збовтували впродовж 1 год. при кімнатній температурі, екстрагували ЕА, промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ЕА/ПЕ = 1/4) для одержання сполуки 112a (730 мг, 40 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: Етил 4-(4-(N-(терт-бутил)сульфамоїл)-2,3-дихлорфеніл)-2,4-діоксобутаноат (112b)

Na (63 мг, 2,72 ммоль) повільно додали до сухого EtOH (20 мл) при кімнатній температурі. Після розчинення розчин Na додали до розчину сполуки 112a (730 мг, 2,26 ммоль) в EtOH (30 мл) при охолодженні крижаною ванною і збовтували ще одну годину. Додали діетилоксалат

(400 мг, 2,72 ммоль), і суміш збовтували впродовж ночі при кімнатній температурі, концентрували, розбавили ЕА та промили 1Н НСІ. Органічний шар послідовно промили водою (3х) та соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та концентрували для одержання сполуки 112b (850 мг, 89 %) у вигляді жовтої олії.

5 Стадія 3: Етил 5-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-2,3-дихлорфеніл)-1-(циклогексилметил)-1Н-піразол-3-карбоксилат (112с)

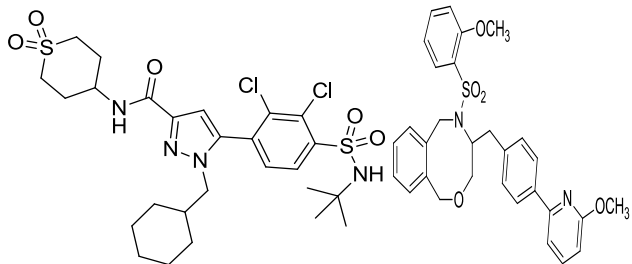
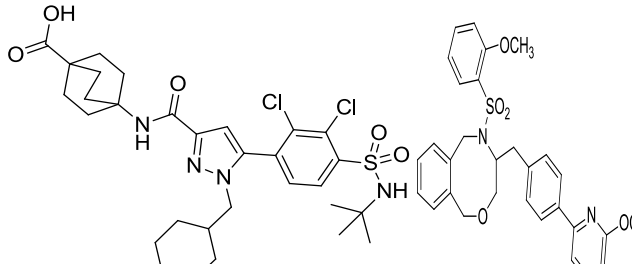
До розчину сполуки 112b (850 мг, 2,0 ммоль) в EtOH (5 мл) додали (циклогексилметил)гідрозин (347 мг, 2,1 ммоль) і конц. НСІ (0,2 мл) однією порцією. Суміш збовтували впродовж ночі при кімнатній температурі, концентрували, розбавили водою та ЕА, рівень рН довели до 7~8 насиченим розчином NaHCO_3 , промили водою і соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили препаративною ТШХ (ЕА/ПЕ = 1/4) для одержання сполуки 112с (680 мг, 66 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 4: Транс-3-(5-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-2,3-дихлорфеніл)-1-(циклогексилметил)-1Н-піразол-3-карбоксамід)циклобутанкарбонова кислота (112)

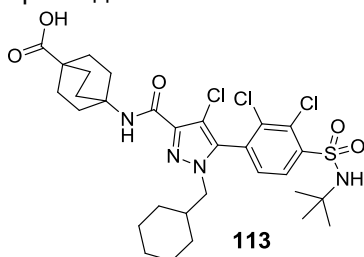
15 Сполуку 112с омилили та поєднали з аміном подібно до того, як описано в прикладі 100, для одержання сполуки 112 у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 0,78-0,84 (m, 2H), 1,09-1,22 (m, 3H), 1,25 (s, 9H), 1,44-1,48 (m, 2H), 1,60-1,63 (m, 3H), 1,77-1,82 (m, 1H), 2,45-2,53 (m, 2H), 2,63-2,68 (m, 2H), 3,07-3,12 (m, 1H), 3,89 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,74-4,78 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J=8,0$ Гц, 1H). МС 585,2 $[\text{M}+1]^+$.

20 Приклади 112/1 – 112/2

Наведений нижче приклад одержали подібно до того, як описано для прикладу 112:

№	Структура	Аналітичні дані
112/1		^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 0,69-0,75 (m, 2H), 1,01-1,10 (m, 3H), 1,15 (s, 9H), 1,33-1,36 (m, 2H), 1,50-1,52 (m, 3H), 1,65-1,70 (m, 1H), 1,99-2,20 (m, 4H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,28-3,39 (m, 2H), 3,78-3,82 (m, 2H), 4,17-4,21 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,67 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,12 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J=8,8$ Гц, 1H). МС 619,3 $[\text{M}+1]^+$
112/2		^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 0,64-0,73 (m, 2H), 0,85-1,09 (m, 3H), 1,14 (s, 9H), 1,23-1,34 (m, 2H), 1,48-1,51 (m, 3H), 1,60-1,64 (m, 1H), 1,79-1,81 (m, 6H), 1,93-1,99 (m, 6H), 3,79 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,66 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,11 (d, $J=8,0$ Гц, 1H). МС 639,3 $[\text{M}+1]^+$

Приклад 113



25

Стадія 1: Етил 5-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-2,3-дихлорфеніл)-4-хлор-1-(циклогексилметил)-1Н-піразол-3-карбоксилат (113а)

До розчину сполуки 112с (150 мг, 0,291 ммоль) в АЦН (10 мл) додали NCS (200 мг, 1,50 ммоль) при кімнатній температурі. Розчин збовтували впродовж ночі при температурі 80 °С, охолодили, концентрували в атмосфері та очистили препаративною ТШХ для одержання сполуки 113а (150 мг, 94 %) у вигляді білої твердої речовини.

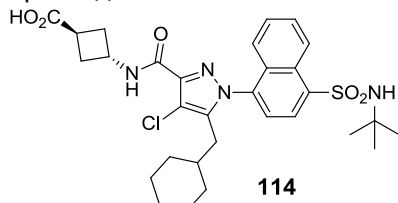
30

Стадія 2: 4-(5-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-2,3-дихлорфеніл)-4-хлор-1-(циклогексилметил)-

1H-піразол-3-карбоксамід)біцикло[2.2.2]октан-1-карбонова кислота (113)

Сполуку 113а омилили та поєднали з відповідним аміном подібно до того, як описано в прикладі 100, для одержання сполуки 113 у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 0,71-0,78 (m, 2H), 0,99-1,08 (m, 3H), 1,15 (s, 9H), 1,30-1,42 (m, 2H), 1,51-1,63 (m, 4H), 1,77-1,80 (m, 6H), 1,93-1,97 (m, 6H), 3,67-3,73 (m, 1H), 3,87-3,92 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,17 (d, J=8,4 Гц, 1H), 12,09 (br s, 1H). МС 673,2 $[\text{M}+1]^+$.

Приклад 114



Стадія 1: N-(терт-бутил)-4-гідразинілнафтален-1-сульфонамід (114a)

Розчин 4-бром-N-(терт-бутил)нафтален-1-сульфонаміду (1,0 г, 2,93 ммоль) і 85 % гідрату гідразину (1 мл) в метоксильному етанолі (10 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 3 год., охолодили до кімнатної температури, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 5/1) для одержання сполуки 114a у вигляді білої твердої речовини (300 мг, 35 %).

Стадія 2: Етил 5-циклогексил-2,4-діоксопентаноат (114b)

Гідрид натрію (223 мг, 9,28 ммоль) повільно додали при збовтуванні в атмосфері N_2 до NaCl /охолодженого в крижаній ванні EtOH (10 мл). 1-Циклогексилпропан-2-он (1,0 г, 7,14 ммоль) і діетилоксалат (1,04 г, 7,14 ммоль) змішали і потім додали до холодного розчину NaOEt . Після збовтування впродовж 5 хв. реакційну суміш нагріли до к.т. Через 10 хв. реакційна суміш затверділа і додали ще 10 мл EtOH . Після збовтування впродовж 5 год. реакцію погасили при температурі 0°C 1Н HCl та екстрагували ДХМ. Поєднані органічні шари промили H_2O , висушили Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА=5:1) для одержання сполуки 114b (1,0 г, 59 %) у вигляді жовтої олії.

Стадія 3: Етил 1-(4-(N-(терт-бутил)сульфамоїл)нафтален-1-іл)-5-(циклогексил-метил)-1H-піразол-3-карбоксилат (114c)

Розчин 114a (200 мг, 0,68 ммоль) та 114b (196 мг, 0,82 ммоль) в оцтовій кислоті (10 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 16 год., охолодили до кімнатної температури і розчинник видалили. Осад розподілили між ЕА та H_2O . Органічний шар промили водою, насиченим бікарбонатом і соляним розчином та висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та концентрували. Сирий матеріал очистили КХ (ПЕ/ЕА = 5:1) для одержання сполуки 114c (200 мг, 59 %) у вигляді сиропу.

Стадія 4: Етил 1-(4-(N-(терт-бутил)сульфамоїл)нафтален-1-іл)-4-хлор-5-(циклогексилметил)-1H-піразол-3-карбоксилат (114d)

До розчину сполуки 114c (200 мг, 0,4 ммоль) у ДХМ (10 мл) при температурі 0°C додали SO_2Cl_2 (38,8 мкл, 0,48 ммоль). Суміш залишили нагріватись до к.т. і збовтували при кімнатній температурі впродовж 5 год., промили насиченим водним розчином Na_2CO_3 (4 × 30 мл), органічну фазу висушили (Na_2SO_4) та концентрували для одержання сполуки 114d (200 мг, 94 %) у вигляді жовтої олії.

Стадія 5: 1-(4-(N-(терт-бутил)сульфамоїл)нафтален-1-іл)-4-хлор-5-(циклогексилметил)-1H-піразол-3-карбонова кислота (114e)

До розчину сполуки 114d (100 мг, 0,23 ммоль) в MeOH (10 мл) додали 4М NaOH (18,4 мг, 0,46 ммоль) при кімнатній температурі. Одержаний розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 год., потім нагрівали зі зворотним холодильником ще 5 год. Додали воду (50 мл), потім окислили 2Н HCl та екстрагували ЕА (50 мл × 3). Поєднані фази ЕА концентрували для одержання сполуки 114e (80 мг, 84 %) у вигляді безбарвної твердої речовини.

Стадія 6: (Транс)-метил 3-(1-(4-(N-(терт-бутил)сульфамоїл)нафтален-1-іл)-4-хлор-5-(циклогексил-метил)-1H-піразол-3-карбоксамід)циклобутанкарбоксилат (114f)

До розчину сполуки 114e (100 мг, 0,2 ммоль) у ДМФ (5 мл) при кімнатній температурі в атмосфері N_2 додали НАТУ (91,2 мг, 0,24 ммоль) і ДІПЕА (66 мкл, 0,4 ммоль), і одержаний розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 45 хв. Потім додали (транс)-метил 3-аміноциклобутанкарбоксилат (33 мг, 0,2 ммоль), і збовтування продовжували ще 2 год. Додали воду (50 мл), і суміш екстрагували ЕА (50 мл × 3). Поєднані шари ЕА концентрували для одержання сирої сполуки 114f (100 мг, 84 %) у вигляді жовтої олії.

Стадія 7: (Транс)-3-(1-(4-(N-(терт-бутил)сульфамоїл)нафтален-1-іл)-4-хлор-5-(циклогексил-

метил)-1Н-піразол-3-карбоксамід)циклобутанкарбонова кислота (114)

До розчину сполуки 114f (100 мг, 0,16 ммоль) у MeOH (5 мл) додали 4Н NaOH (12,8 мг, 0,32 ммоль) при кімнатній температурі. Одержаний розчин збовтували при цій температурі впродовж 1 год. і потім нагрівали зі зворотним холодильником ще 5 год. Додали воду (50 мл), потім окислили 2Н водн. Розчином HCl та екстрагували ЕА (50 мл х 3). Поєднані органічні фази концентрували для одержання сирого продукту, який очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 114 (25 мг, 26 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,74 (d, 1H, J=8,8 Гц), 8,48 (d, 1H, J=8,0 Гц), 8,80-8,78 (t, 1H, J=7,6 Гц), 7,68-7,65 (t, 1H, J=8,0 Гц), 7,59 (d, 1H, J=7,6 Гц), 7,04 (d, 1H, J=7,6 Гц), 4,78-4,74 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 3H), 2,28-2,25 (m, 1H), 1,53 (m, 4H), 1,43 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,97-0,92 (m, 3H), 0,74-0,71 (m, 2H). МС 601,3 (M+1)⁺.

Приклад 114/1

Наведений нижче приклад одержали подібно до прикладу 114.

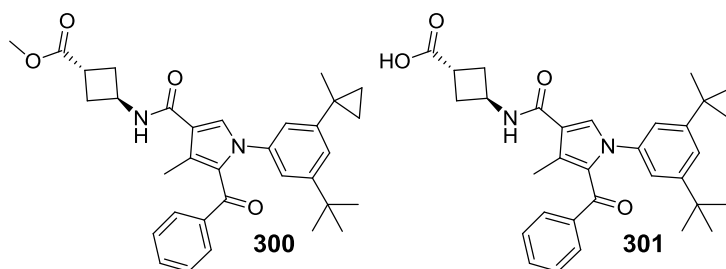
№	Структура	Аналітичні дані
114/1		¹ Н-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8,75 (d, 1H, J=8,8 Гц), 8,49 (d, 1H, J=7,6 Гц), 7,82-7,78 (t, 1H, J=7,2 Гц), 7,68-7,64 (t, 1H, J=7,2 Гц), 7,59 (d, 1H, J=7,6 Гц), 6,83 (d, 1H, J=8,0 Гц), 4,69 (s, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,19-3,08 (m, 4H), 2,44-2,20 (m, 5H), 1,59-1,54 (m, 4H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,99-0,91 (m, 3H), 0,78-0,72 (m, 2H). МС 635,2 (M+1) ⁺

Додаткові приклади

Наведені далі сполуки можуть бути одержані таким саме чином із застосуванням описаних вище процедур:

Структура	Структура	Структура

Приклади 300 та 301



Стадія 1: Етил 5-форміл-4-метил-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-пірол-3-карбоксилат (300a)

До розчину сполуки 5a (9,0 г, 50 ммоль) у ДМФ (80 мл) додали NaH (60 %, 2,6 г, 65 ммоль) порціями при температурі 0 °С, і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 год., додали краплями SEMCl (10,0 г, 60 ммоль), потім нагрівали при температурі 30 °С впродовж 1 год., вилили у насичений розчин NH₄Cl та екстрагували ЕА. Органічний шар промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 25/1) для одержання сполуки 300a (13,2 г, 85 %) у вигляді жовтої олії.

Стадія 2: Етил 5-(гідрокси(феніл)метил)-4-метил-1-((2-(триметилсиліл)етокси) метил)-1Н-пірол-3-карбоксилат (300b)

До розчину сполуки 300a (3,81 г, 12,2 ммоль) у сухому ТГФ (150 мл) додали PhMgBr (1М розчин у ТГФ, 14,7 мл) при температурі 0 °С, і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 год., погасили насиченим розчином NH₄Cl та екстрагували ЕА. Органічний шар поспідовно промили водою та соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували та концентрували для одержання сирової сполуки 300b (6,11 г) у вигляді жовтої олії.

Стадія 3: Етил 5-бензоїл-4-метил-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-пірол-3-карбоксилат (300c)

До розчину сполуки 300b (6,11 г, 15,7 ммоль) у ДХМ (200 мл) додали періодинан Деса-Мартина (13,0 г, 30,6 ммоль), і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 год., розбавили насич. NaHCO₃ та екстрагували ДХМ. Органічний шар поспідовно промили водою та соляним розчином, висушили Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 50/1) для одержання сполуки 300c (3,52 г, 58 % за два етапи) у вигляді жовтої олії.

Стадія 4: Етил 5-бензоїл-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (300d)

Сполуку 300c (3,52 г, 9,08 ммоль) розчинили у розчині ТБАФ (1М у ТГФ, 120 мл), і розчин нагрівали зі зворотним холодильником впродовж ночі, охолодили до кімнатної температури, погасили насиченим розчином NH₄Cl та екстрагували ЕА. Органічний шар поспідовно промили водою та соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 25/1) для одержання сполуки 300d (2,10 г, 90 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 5: Етил 5-бензоїл-1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-4-метил -1Н-пірол-3-карбоксилат (300e)

Сполуку 300d (350 мг, 1,36 ммоль), сполуку P2b (400 мг, 1,50 ммоль), (1R, 2R)-1N, 2N-диметилциклогексан-1,2-діамін (197 мг, 1,36 ммоль), CuI (259 мг, 1,36 ммоль), K₃PO₄ (577 мг, 2,72 ммоль) додали до толуолу (30 мл), і суспензію нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 48 год. в атмосфері N₂, відфільтрували і плитку промили ЕА. Поєднані фільтрати поспідовно промили водою та соляним розчином, висушили Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 50/1) для одержання сполуки 300e (190 мг, 32 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 6: 5-Бензоїл-1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-4-метил-1Н-пірол-3-карбонова кислота (300f)

Розчин сполуки 300e (190 мг, 428 ммоль) і t-BuOK (576 мг, 5,14 ммоль) у суміші ДМСО (3,5 мл) та H₂O (0,5 мл) збовтували при температурі 90 °С впродовж ночі, охолодили до 0 °С, розбавили водою, рівень pH довели до 5 концентрованим розчином HCl та екстрагували ЕА (3 x). Поєднані органічні шари поспідовно промили водою (3 x) і соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували та концентрували для одержання сполуки 300f (150 мг, 84 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Стадія 7: (Транс)-метил 3-(5-бензоїл-1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл) феніл)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксамід)циклобутанкарбоксилат (300)

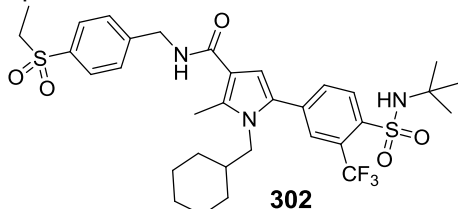
Розчин сполуки 300f (150 мг, 0,36 ммоль), HCl солі транс метил 3-аміноциклобутан карбоксилату (66 мг, 0,40 ммоль), НАТУ (206 мг, 0,54 ммоль) і ДІПЕА (140 мг, 1,08 ммоль) у ДМФ (5 мл) збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі, погасили водою і двічі екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари поспідовно промили водою (3 x) та

соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та концентрували для одержання сполуки 300 (160 мг, 84 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 8: (Транс)-3-(5-бензоїл-1-(3-(терт-бутил)-5-(1-метилциклопропіл)феніл)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксамід)циклобутанкарбонова кислота (301)

Зі сполуки 300 (160 мг, 0,304 ммоль) зняли захист, як описано для прикладу 6, для одержання сполуки 301 (52 мг, 33 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 0,64-0,71 (m, 4H), 1,18 (s, 9H), 1,28 (s, 3H), 2,31-2,40 (m, 5H), 2,80-2,86 (m, 2H), 3,11-3,16 (m, 1H), 4,80-4,86 (m, 1H), 6,04 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 6,82 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,90 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,21 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,34 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,54 (d, $J=6,8$ Гц, 2H). MS 513,3 (M+1)⁺.

Приклад 302



5-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-1-(циклогексилметил)-N-(4-(етилсульфоніл)бензил)-2-метил-1Н-пірол-3-карбоксамід (302)

5-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-1-(циклогексил-метил)-2-метил-1Н-пірол-3-карбонову кислоту (синтез описаний у EP12004186.8 або US61/566,055) поєднали з (4-(етилсульфоніл)феніл)метанаміном подібно до того, як описано вище, для одержання сполуки 302. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 0,61-0,67 (m, 2H), 0,97-1,06 (m, 3H), 1,25-1,58 (m, 18H), 2,65 (s, 3H), 3,09 (dd, $J=7,2$ Гц, 7,6 Гц, 2H), 3,82 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,68-4,70 (m, 3H), 6,27 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 7,53 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,62 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,86 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 8,31 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). MS 682,2 (M+1)⁺.

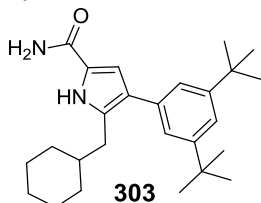
Приклади 302/1 – 302/8

Наведені далі приклади одержали подібно до прикладу 302:

№	Структура	Аналітичні дані
302/1		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,63 (s, 9H), 1,30 (s, 9H), 1,51-1,57 (m, 2H), 1,62 (s, 9H), 1,94-2,03 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,75-3,79 (m, 1H), 3,98-4,01 (m, 2H), 4,09-4,22 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 5,63 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,25 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=8,8$ Гц, 1H). MS 546,4 (M+1) ⁺
302/2		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,64 (s, 9H), 1,25 (s, 9H), 1,53-1,58 (m, 2H), 1,97-2,00 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,91-4,01 (m, 4H), 4,15-4,19 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 5,64 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 7,61 (dd, $J=1,4$ Гц, 8,0 Гц, 1H), 7,80 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,31 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). MS 558,3 (M+1) ⁺
302/3		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,28 (s, 9H), 1,47-1,53 (m, 2H), 1,98 (dd, $J=12,0$ Гц, 2,0 Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,01-3,09 (m, 1H), 3,52 (td, $J=12,0$ Гц, 2,0 Гц, 2H), 3,99 (dd, $J=12,0$ Гц, 2,0 Гц, 2H), 4,11 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,15-4,21 (m, 1H), 4,33 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,57 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,71 (s, 1H), 5,61 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,63 (dd, $J=8,4$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,35 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). MS 558 (M+1) ⁺

№	Структура	Аналітичні дані
302/4		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,27 (s, 9H), 1,30-1,39 (m, 1H), 1,52-1,56 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,98 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 3,21-3,25 (m, 1H), 3,45-3,65 (m, 5H), 3,99 (dd, $J=7,6$ Гц, 2,8 Гц, 2H), 4,15-4,20 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 5,63 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,33 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). МС 572 ($\text{M}+1$) ⁺
302/5		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 0,95-1,10 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,51-1,56 (m, 3H), 1,65-1,70 (m, 1H), 1,97-2,01 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,81-2,93 (m, 1H), 3,25-3,75 (m, 5H), 3,89-4,00 (m, 4H), 4,10-4,25 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 5,61 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,63 (dd, $J=8,4$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,80 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). МС 586 ($\text{M}+1$) ⁺
302/6		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,14-1,25 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,65-1,70 (m, 1H), 1,85-1,88 (m, 4H), 1,96-1,99 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 3,52 (td, $J=12,0$ Гц, 2,0 Гц, 2H), 3,96-3,99 (m, 3H), 4,15-4,16 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 5,60 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,57 (dd, $J=8,4$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,76 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,31 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). МС 570,3 ($\text{M}+1$) ⁺
302/7		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 8,41 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,60 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,99 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,13 (s, 18H). МС 527,3 ($\text{M}+1$) ⁺
302/8		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 7,26 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,35-5,43 (m, 2H), 4,35-4,41 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,44 (s, 18H). МС 411,5 ($\text{M}+1$) ⁺

Приклад 303



Стадія 1: Циклогексил(1H-пірол-2-іл)метанон (303а)

- 5 До 3М розчину MeMgBr (30 мл, 90 ммоль) додали 6,04 г (90 ммоль) піролу в сухому Et_2O (50 мл) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 30 хв., охолодили до 0°C і потім до реакційної суміші додали краплями циклогексан карбонілхлорид (6,6 г, 45 ммоль), розчинений у сухому Et_2O (10 мл). Після завершення додавання суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год., охолодили до кімнатної температури і

вилили у насичений розчин NH_4Cl . Органічний шар відокремили та екстрагували ЕА. Поєднаний органічний шар промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, випарили та очистили КХ (ЕА/ПЕ = 10/1) для одержання сполуки 303а (4,9 г, 62 %) у вигляді олії.

Стадія 2: 2-(Циклогексилметил)-1Н-пірол (303b)

5 Суміш сполуки 303а (17,7 г, 100 ммоль) і 99 % гідразингідрату (6,0 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в діетилгліколі (70 мл) впродовж 1,5 год. Надлишок гідразингідрату та води дистилювали, і суміш охолодили. Додали порціями КОН (12 г, 210 ммоль), і потім суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 4 год., охолодили, вилили у воду (500 мл) та екстрагували Et_2O (3х), і поєднаний органічний шар промили водою та висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, випарили і використовували безпосередньо в наступній реакції.

Стадія 3: Терт-бутил 2-(циклогексилметил)-1Н-пірол-1-карбоксилат (303с)

10 До розчину сполуки 303b (16,3 г, 100 ммоль), розчиненої у ДХМ (100 мл), додали ДМАП (1,22 г, 10 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі, розбавили 1Н HCl (50 мл), органічний шар відокремили і водний шар екстрагували ЕА (3х). Поєднаний органічний шар промили водою, соляним розчином і висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, випарили та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 100/1) для одержання сполуки 303с (17,8 г, 68 %) у вигляді олії.

Стадія 4: 1-Терт-бутил 2-метил 5-(циклогексилметил)-1Н-пірол-1,2-дикарбоксилат (303d)

20 1,6М розчин $n\text{-BuLi}$ в гексані (46,5 мл, 75 ммоль) додали до розчину 2,2,6,6-тетраметил піперидину (12,6 мл, 75 ммоль) у сухому ТГФ (250 мл) при температурі -78°C в атмосфері Ar . Суміш збовтували впродовж 30 хв., потім додали сполуку 303с (15,8 г, 60 ммоль) у сухому ТГФ (50 мл). Суміш збовтували при температурі -78°C впродовж 1 год., потім ще годину при температурі 0°C , потім перенесли в метил хлорформат (6,95 мл) і збовтували ще одну годину при температурі 0°C . Додали насичений розчин NH_4Cl (100 мл) при кімнатній температурі. Органічний шар відокремили і водний шар екстрагували ЕА (3х). Поєднаний органічний шар промили соляним розчином і висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, випарили та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 100/1) для одержання сполуки 303d (11,6 г, 62 %).

Стадія 5: Метил 5-(циклогексилметил)-1Н-пірол-2-карбоксилат (303е)

30 Сполуку 303d (11,6 г, 36 ммоль) обробили 20 % розчином ТФК/ДХМ (20 мл). Після завершення реакції розчинники видалили для одержання сполуки 303е (кільк.).

Стадія 6: Метил 4-бром-5-(циклогексилметил)-1Н-пірол-2-карбоксилат (303f)

35 NBS (1,96 г, 11 ммоль) додавали порціями впродовж 1 години до охолодженого льодом розчину сполуки 303е (2,21 г, 10 ммоль) у сухому CHCl_3 (50 мл), і суміш збовтували впродовж 12 год. при кімнатній температурі, вилили в охолоджений водою 2Н NaOH (20 мл) та екстрагували CHCl_3 . Поєднані екстракти двічі промили водою (20 мл) та висушили над Na_2SO_4 , випарили та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 100/1) для одержання сполуки 303f (2,04 г, 68 %).

Стадія 7: 1-Терт-бутил 2-метил 4-бром-5-(циклогексилметил)-1Н-пірол-1,2-дикарбоксилат (303g)

40 До розчину сполуки 303f (2,04 г, 6,8 ммоль) у ДХМ (20 мл) додали ДМАП (0,22 г, 0,06 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі, розбавили 1Н HCl (20 мл) та екстрагували ЕА (3х). Поєднаний органічний шар промили водою, соляним розчином та висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, випарили та очистили КХ (ПЕ/ЕА=100/1) для одержання сполуки 303g (2,39 г, 88 %).

45 Стадія 8: Метил 5-(циклогексилметил)-4-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-1Н-пірол-2-карбоксилат (303h)

50 У запаяну мікрохвильову посудину додали сполуку 303g (100 мг, 0,25 ммоль), складний бороновий ефір (100 мг, 0,32 ммоль), Cs_2CO_3 (200 мг, 0,62 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (30 мг), діоксан (3 мл) і п'ять крапель води в атмосфері Ar . Суміш нагрівали при температурі 130°C впродовж 1 год. при мікрохвильовому випромінюванні, розбавили водою (20 мл) та ЕА (20 мл). Органічний шар відокремили і водний шар екстрагували ЕА (3х). Поєднаний органічний шар промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, випарили та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 100/1) для одержання сполуки 303h (68 мг, 67 %).

Стадія 9: 5-(Циклогексилметил)-4-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-1Н-пірол-2-карбонова кислота (303i)

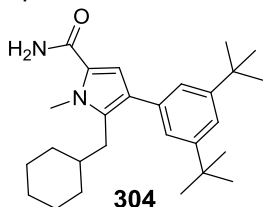
55 Сполуку 303h (68 мг, 0,17 ммоль) обробляли 4Н NaOH (5 мл) та MeOH (10 мл) при температурі 60°C впродовж 4 год. Суміш охолодили до 0°C і рівень рН довели до <4 за допомогою 2Н HCl (11 мл), екстрагували ЕА (3х). Поєднаний органічний шар промили соляним розчином та висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та випарили для одержання сполуки 303i.

Стадія 10: 5-(Циклогексилметил)-4-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-1Н-пірол-2-карбоксамід (303)

60 До розчину сполуки 303i (62 мг, 0,17 ммоль) у ДМФ (3 мл) додали NATU (77 мг, 0,2 ммоль) і

TEA (40 мг, 0,4 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 30 хв., потім додали NH_4Cl (42 мг, 0,8 ммоль). Суміш збовтували впродовж ночі, розбавили водою (10 мл) і EA (10 мл) та екстрагували EA (3х). Поєднаний органічний шар промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, випарили та очистили препаративною ВЕРХ для одержання чистої сполуки 303 (26 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 9,18 (br s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,57 (br s, 2H), 2,62 (d, 2H, $J=6,0$ Гц), 1,80-1,65 (m, 6H), 1,36 (s, 18H), 1,25-1,10 (m, 3H), 1,00-0,90 (m, 2H). МС 395 ($M+1$).

Приклад 304



304

Стадія 1: Метил 5-(циклогексилметил)-4-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-1-метил-1H-пірол-2-карбоксилат (304a)

До розчину сполуки 303h (102 мг, 0,25 ммоль) у ДМФ (10 мл) додали NaH (16 мг, 60 %, 0,4 ммоль) однією порцією при температурі 0 °C в атмосфері N_2 . Суміш збовтували при температурі 0 °C впродовж 30 хв., потім додали CH_3I (42 мг, 0,3 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 год., розбавили водою (10 мл) і EA (10 мл) та екстрагували EA (3х). Поєднаний органічний шар промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та випарили для одержання сирого продукту (84 мг, 80 %).

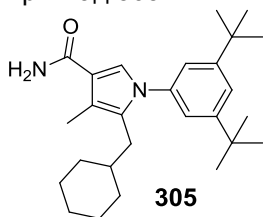
Стадія 2: 5-(Циклогексилметил)-4-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-1-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота (304b)

Сполуку 304a (84 мг, 0,2 ммоль) обробляли 4N NaOH (5 мл) та MeOH (10 мл) при температурі 60 °C впродовж 4 год. Суміш охолодили до 0 °C, рівень pH довели до <4 за допомогою 2N HCl (11 мл), екстрагували EA (3х). Поєднаний органічний шар промили соляним розчином та висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та випарили для одержання сполуки 304b.

Стадія 3: 5-(Циклогексилметил)-4-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-1-метил-1H-пірол-2-карбоксамід (304)

До розчину сполуки 304b (84 мг, 0,2 ммоль) у ДМФ (3 мл) додали HATU (77 мг, 0,2 ммоль) і TEA (40 мг, 0,4 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 30 хв., потім додали NH_4Cl (42 мг, 0,8 ммоль). Суміш збовтували впродовж ночі, розбавили водою (10 мл) і EA (10 мл) та екстрагували EA (3х). Поєднаний органічний шар промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, випарили та очистили препаративною ВЕРХ для одержання чистої сполуки 304 (20 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,32 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,51 (br s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,62 (d, 2H, $J=6,0$ Гц), 1,65-1,55 (m, 6H), 1,35 (s, 18H), 1,20-1,05 (m, 3H), 0,90-0,80 (m, 2H). МС 409 ($M+1$).

Приклад 305

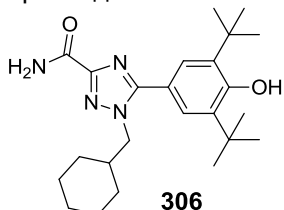


305

5-(Циклогексилметил)-1-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-4-метил-1H-пірол-3-карбоксамід (305)

Сполуку 305 одержали подібно до того, як описано в прикладі 1. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 0,71-0,76 (m, 2H), 0,96-1,02 (m, 3H), 1,08-1,12 (m, 1H), 1,33 (s, 18H), 1,41-1,49 (m, 2H), 1,54-1,56 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,35 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 5,58 (br s, 2H), 7,07 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,42-7,43 (m, 1H). МС 409 ($M+1$).

Приклад 306



306

Стадія 1: Метил 5-бром-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксилат (306a)

Метил 5-амін-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксилат (6,5 г, 45 ммоль) суспендували у суміші концентрованого H_2SO_4 (6 мл) та води (100 мл). Потім до суспензії додали водний розчин NaNO_2 (6,4 г, 67 ммоль) при температурі -3°C . Через 30 хв. при температурі -3°C додали краплями щойно приготований водний розчин CuBr (4,2 г, 21 ммоль) та KBr (13,0 г, 91 ммоль). Після збовтування впродовж 3 год. при температурі 25°C суміш екстрагували ЕА. Сирий продукт очистили КХ ($\text{ДХМ}/\text{CH}_3\text{OH}=20/1$) для одержання сполуки 306a (5,5 г, 58 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: Метил 5-бром-1-(циклогексилметил)-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксилат (306b)

До суспензії 60 % NaH (1,00 г, 25 ммоль) у сухому ДМФ (50 мл) при температурі 0°C додали краплями розчин сполуки 306a (4,10 г, 20 ммоль) у сухому ДМФ (50 мл). Одержану суспензію збовтували при тій самій температурі впродовж 30 хв. та обробили розчином (бромметил)циклогексану (3,54 г, 20 ммоль) у сухому ДМФ (20 мл). Одержану суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі, вилили у воду і двічі екстрагували Et_2O . Поєднані органічні шари висушили над Na_2SO_4 , випарили та очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 306b (1,5 г, 24 %) у вигляді білої твердої речовини і 2,3 г небажаного регіоізомера.

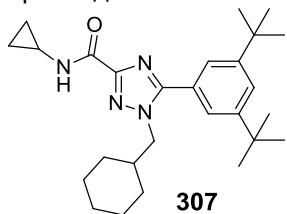
Стадія 3: 5-Бром-1-(циклогексилметил)-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксамід (306c)

Сполуку 306b (1,0 г, 3,3 ммоль) суспендували у 10 %-ному розчині $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (50 мл) і збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 днів. Розчинник випарили для одержання сполуки 306c (0,9 г, 95 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 4: 1-(Циклогексилметил)-5-(3,5-ди-tert-бутил-4-гідроксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксамід (306)

Сполуку P8 (1,5 г, 5,0 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (150 мг, 0,20 ммоль), K_2CO_3 (0,6 г, 4,3 ммоль) та сполуку 306c (0,5 г, 1,6 ммоль) суспендували в діоксані/ H_2O (3:1, 40 мл) та нагрівали при температурі 120°C впродовж ночі в атмосфері N_2 , охолодили до кімнатної температури, концентрували та очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 306 (65 мг, 11 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,95-1,01 (m, 2H), 1,17-1,34 (m, 3H), 1,50 (s, 18H), 1,65-1,73 (m, 5H), 2,12-2,20 (m, 1H), 4,05 (d, $J=8$ Гц, 2H), 5,57 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,41 (s, 2H). МС 413 (M+1).

Приклад 307



307

Стадія 1: Метил 1-(циклогексилметил)-5-(3,5-ди-tert-бутилфеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксилат (307a)

Розчин сполуки 306a (2,0 г, 6,7 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (800 мг, 0,7 ммоль), K_2CO_3 (1,9 г, 13,4 ммоль) і (3,5-ди-tert-бутилфеніл)боронової кислоти (3,7 г, 16,8 ммоль) у ДМФ (50 мл) нагрівали при температурі 90°C впродовж ночі в атмосфері N_2 . Суміш охолодили до кімнатної температури, розбавили водою та екстрагували ЕА. Суміш концентрували та очистили КХ ($\text{ПЕ}/\text{EA} = 10/1$) для одержання сполуки 307a (1,7 г, 62 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: 1-(Циклогексилметил)-5-(3,5-ди-tert-бутилфеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-карбонова кислота (307b)

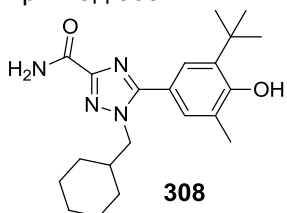
До розчину сполуки 307a (0,9 г, 2,18 ммоль) у ТГФ (15 мл) додали розчин $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (700 мг, 16,7 ммоль) у воді (5 мл). Після збовтування при кімнатній температурі впродовж ночі одержаний розчин концентрували, розбавили водою (10 мл), рівень pH довели до 5 і двічі екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ ($\text{ПЕ}/\text{EA} = 5/1$) для одержання сполуки 307b (650 мг, 75 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 3: 1-(Циклогексилметил)-N-циклопропіл-5-(3,5-ди-tert-бутилфеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксамід (307)

До розчину сполуки 307b (200 мг, 0,50 ммоль) у сухому ДХМ (10 мл) послідовно додали оксалілхлорид (200 мг, 1,6 ммоль) і одну краплю ДМФ при температурі 0°C , і розчин збовтували впродовж 1 год. при кімнатній температурі, концентрували, розбавили ТГФ (3 мл) і додали циклопропіламін (0,5 мл). Суміш збовтували впродовж 1 год. при кімнатній температурі, концентрували та очистили КХ ($\text{EA}/\text{ПЕ} = 2/3$) для одержання сполуки 307 (100 мг, 50 %) у

вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,67-0,69 (2H, m), 0,86-0,90 (4H, m), 1,15-1,21 (4H, m), 1,36 (18H, s), 1,58-1,64 (4H, m), 2,08 (1H, m), 2,98 (1H, m), 4,01 (2H, d, $J=8,0$ Гц), 7,29 (1H, s), 7,37 (2H, s), 7,57 (1H, s). МС 437 (M+1).

Приклад 308



5

Стадія 1: Метил 5-(3-(терт-бутил)-4-(метоксиметокси)-5-метилфеніл)-1-(циклогексилметил)-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксилат (308a)

Розчин сполуки 306a (400 мг, 1,3 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (120 мг, 0,1 ммоль), K_2CO_3 (400 мг, 3,0 ммоль) та сполуки P9 (1,5 г, 6,0 ммоль) у ДМФ (10 мл) нагрівали при температурі 80 °C впродовж ночі в атмосфері N_2 . Одержаний розчин охолодили до кімнатної температури, розбавили водою та екстрагували ЕА (3х). Поєднані органічні шари послідовно промили водою (3х) і соляним розчином, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 10/1) для одержання сполуки 308a (100 мг, 18 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: Метил 5-(3-(терт-бутил)-4-гідрокси-5-метилфеніл)-1-(циклогексилметил)-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксилат (308b)

До розчину сполуки 308a (100 мг, 0,23 ммоль) у діоксані (5 мл) додали 6N HCl (5 мл), і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 год., концентрували, розбавили водою та екстрагували ЕА. Органічний шар висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 5/1) для одержання сполуки 308b (80 мг, 90 %) у вигляді твердої речовини.

20

Стадія 3: 5-(3-(Терт-бутил)-4-гідрокси-5-метилфеніл)-1-(циклогексилметил)-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксамід (308)

Розчин сполуки 308b (80 мг, 0,21 ммоль) у NH_3/MeOH (6M, 10 мл) помістили у запаяну трубку та збовтували при температурі 70 °C впродовж ночі, концентрували та очистили КХ (ЕА/ПЕ = 1/10) для одержання сполуки 308 (28 мг, 36 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,82-0,95 (2H, m), 1,11-1,26 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,60-1,68 (4H, m), 2,08 (1H, m), 2,32 (3H, s), 4,04 (2H, d, $J=8,0$ Гц), 5,16 (1H, s), 5,67 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,35 (1H, s). МС 371 (M+1).

25

Приклади 308/1 – 308/10

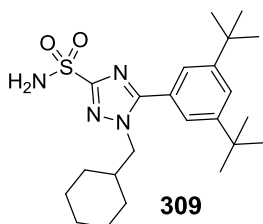
30

Наведені далі приклади одержали подібно до того, як описано у прикладі 308.

№	Структура	Аналітичні дані
308/1		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,86-0,95 (2H, m), 1,10-1,18 (4H, m), 1,33 (18H, s), 1,61-1,68 (4H, m), 2,08 (1H, m), 4,04 (2H, d, $J=8,0$ Гц), 5,87 (1H, s), 7,13 (1H, s), 7,40 (2H, s), 7,60 (1H, s). МС 397 (M+1)
308/2		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 7,34 (2H, s), 3,99-4,00 (2H, d, $J=7,2$ Гц), 2,94-2,97 (1H, m), 2,07-2,12 (1H, m), 1,62-1,67 (2H, m), 1,47-1,50 (18H, s), 1,13-1,37 (6H, m), 0,84-0,96 (4H, m), 0,63-0,67 (2H, m). МС 453 (M+1)
308/3		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 7,77 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 7,26-7,39 (2H, s), 5,32-5,37 (1H, m), 4,98-5,02 (2H, d, $J=10,4$ Гц), 4,63-4,67 (2H, d, $J=13,2$ Гц), 4,01-4,03 (2H, d, $J=7,2$ Гц), 2,08-2,10 (1H, m), 1,61-1,70 (4H, m), 1,48 (18H, s), 1,11-1,28 (4H, m), 0,88-1,11 (2H, m). МС 469 (M+1)

№	Структура	Аналітичні дані
308/4		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 7,35 (2H, s), 7,16 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 4,23-4,30 (1H, m), 3,99-4,01 (4H, m), 3,51-3,56 (2H, t, $J=22$ Гц), 2,08-2,13 (1H, m), 1,99-2,02 (2H, m), 1,60-1,661 (6H, m), 1,53-1,57 (18H, s), 1,11-1,38 (4H, m), 0,78-0,90 (2H, m). МС 497 (M+1)
308/5		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 7,39 (2H, s), 3,98-4,02 (4H, m), 3,69-3,74 (4H, m), 2,05 (1H, s), 1,65-1,71 (4H, m), 1,47 (18H, s), 1,18-1,28 (4H, m), 0,94-0,97 (2H, m). МС 483 (M+1)
308/6		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 7,61-7,62 (1H, m), 7,37 (2H, s), 4,00-4,02 (2H, d, $J=7,6$ Гц), 3,49-3,51 (2H, d, $J=6,0$ Гц), 2,49 (1H, s), 2,11-2,12 (1H, m), 1,63-1,70 (4H, m), 1,48 (18H, s), 1,30 (6H, s), 1,11-1,14 (4H, m), 0,86-0,95 (2H, m). МС 485 (M+1)
308/7		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 7,59-7,62 (1H, m), 7,37 (2H, s), 4,09-4,13 (1H, m), 4,01-4,02 (2H, d, $J=9,8$ Гц), 3,61-3,67 (1H, m), 3,34-3,41 (1H, m), 2,64-2,66 (1H, m), 2,08-2,14 (1H, m), 1,62-1,70 (4H, m), 1,48 (18H, s), 1,38-1,40 (3H, d, $J=10$ Гц), 1,07-1,33 (4H, m), 0,88-0,97 (2H, m). МС 471 (M+1)
308/8		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 7,60-7,63 (1H, m), 7,37 (2H, s), 4,02-4,05 (1H, m), 4,01-4,02 (2H, d, $J=9,8$ Гц), 3,61-3,67 (1H, m), 3,35-3,40 (1H, m), 2,68 (1H, m), 2,05-2,12 (1H, m), 1,62-1,69 (4H, m), 1,48 (18H, s), 1,32-1,33 (3H, d, $J=10$ Гц), 1,11-1,24 (4H, m), 0,88-0,97 (2H, m). МС 471 (M+1)
308/9		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,81-0,89 (m, 2H), 1,07-1,20 (m, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,54-1,62 (m, 5H), 1,65 (s, 9H), 2,00-2,07 (m, 3H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,99-4,06 (m, 4H), 4,26-4,29 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,54-7,57 (dd, $J=8,4$, 1,6 Гц), 7,85-7,86 (m, 1H), 8,33 (d, 1H, $J=8,0$ Гц). МС 560 (M+1)
308/10		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,78-0,90 (m, 2H), 1,03-1,17 (m, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,49-1,56 (m, 2H), 1,65 (s, 9H), 1,73-1,75 (m, 3H), 2,02-2,06 (m, 1H), 2,38-2,44 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,13-3,15 (m, 1H), 4,02-4,07 (dd, 2H, $J=18,8$, 7,2 Гц), 4,72 (s, 1H), 4,85-4,91 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 7,56 (d, 1H, $J=7,6$ Гц), 7,85 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, $J=8,4$ Гц). МС 574 (M+1)

Приклад 309



Стадія 1: 2-(Циклогексилметил)гідразинкарботіоамід (309a)

Суміш циклогексанкарбальдегіду (5,00 г, 44,6 ммоль) та гідразинкарботіоаміду (4,06 г, 44,6 ммоль) у MeOH (35 мл) збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі. Повільно додали NaBH₄ (4,41 г, 117 ммоль) при кімнатній температурі, і суміш збовтували впродовж 2 год., погасили насиченим водним розчином NH₄Cl, концентрували та екстрагували ЕА. Поєднані органічні шари висушили над Na₂SO₄, відфільтрували та концентрували для одержання сирої сполуки 309a (9,5 г) у вигляді безбарвної твердої речовини.

Стадія 2: 2-(Циклогексилметил)-2-(3,5-ди-tert-бутилбензоїл) гідразинкарботіоамід (309b)

До розчину 3,5-ди-tert-бутилбензойної кислоти (4,14 г, 17,7 ммоль) і ДМФ (0,1 мл) у сухому ДХМ (20 мл) додали (COCl)₂ (4 мл, 420 ммоль) при кімнатній температурі, і суміш збовтували впродовж 1 год. при кімнатній температурі, концентрували та розбавили сухим ДХМ (10 мл). До розчину 2-(циклогексилметил)гідразинкарботіоаміду (3,31 г, 17,7 ммоль) і ДІПЕА (9,5 мл, 53,1 ммоль) у сухому ДХМ (30 мл) додали перший згаданий розчин 3,5-ди-tert-бутилбензоїл хлориду у сухому ДХМ при кімнатній температурі, і суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 год., концентрували та очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 309b (2,0 г, 28 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

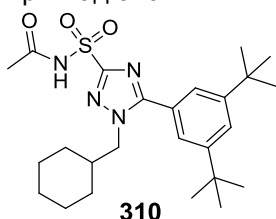
Стадія 3: 1-(Циклогексилметил)-5-(3,5-ди-tert-бутилфеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3(2H)-тіон (309c)

Суспензію сполуки 309b (1,96 г, 4,86 ммоль) у 10 % водному розчині карбонату натрію (40 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год., охолодили до кімнатної температури та окислили концентрованим розчином HCl до рівня pH 3-4. Осад відфільтрували та висушили у вакуумі для одержання сполуки 309c (1,70 г, 90 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 4: 1-(Циклогексилметил)-5-(3,5-ди-tert-бутилфеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-сульфонамід (309)

Розчин сполуки 309c (425 мг, 1,10 ммоль), NCS (585 мг, 4,43 ммоль) у ДХМ (10 мл) збовтували впродовж 2 год., розбавили водою та екстрагували ДХМ. Поєднані органічні шари промили соляним розчином, концентрували та розбавили ацетоном (10 мл). До цього розчину додали NH₃OH (30 мл) при кімнатній температурі, і одержаний розчин збовтували впродовж 15 хв., концентрували та розбавили ЕА. Органічний шар висушили, концентрували та очистили КХ (ЕА/ПЕ = 1/3) для одержання сполуки 309 (121 мг, 26 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 0,85-0,96 (m, 2H), 1,13-1,23 (m, 4H), 1,34 (s, 18H), 1,57-1,65 (m, 4H), 2,00-2,04 (m, 1H), 4,08 (d, J=7,5 Гц, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,39 (d, J=1,8 Гц, 2H), 7,59 (t, J=1,8 Гц, 1H). MS 433 (M+1).

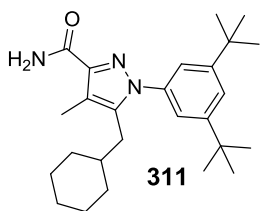
Приклад 310



N-((1-(Циклогексилметил)-5-(3,5-ди-tert-бутилфеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)сульфоніл)ацетамід

Сполуку 309 обробили С₂О в піридині та каталітичних кількостях ДМАП для одержання сполуки 310 після звичайної водної обробки. ¹H-ЯМР (400 Гц) δ: 0,92-1,01 (m, 2H), 1,15-1,36 (m, 6H), 1,38 (s, 18H), 1,38-1,69 (m, 3H), 2,01-2,20 (m, 3H), 4,12 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,46 (d, J=1,2 Гц, 2H), 7,67 (s, 1H). MS 475,2 (M+1)⁺.

Приклад 311



Стадія 1: (E/Z)-Метил 2-хлор-2-(2-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)гідразон)ацетат (311a)

До розчину 3,5-ди-терт-бутиланіліну (3,85 г, 19 ммоль) у MeOH (30 мл) додали 6Н водн. HCl (18 мл), і розчин охолодили до 0 °С. Потім повільно додали NaNO₂ (2,59 г, 38 ммоль) у вигляді твердої речовини. Реакційну суміш збовтували впродовж 15 хв. при температурі 0 °С, після цього додали NaOAc у вигляді твердої речовини для доведення рівня рН реакційної суміші до 5. Після цього повільно додали розчин метил 2-хлорацетату (2,34 мл, 19 ммоль) у MeOH (10 мл) при температурі 0 °С. Потім реакційну суміш залишили нагріватись до 25 °С і збовтували впродовж 12 год., після цього MeOH видалили при зниженому тиску і додали ЕА (100 мл). Органічний шар відокремили та промили насиченим NaHCO₃ і соляним розчином перед висушуванням над Na₂SO₄. Органічний шар концентрували при зниженому тиску для одержання 5,3 г вказаної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення (87 %).

Стадія 2: Метил 5-((бензилперокси)метил)-1-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-4-метил-4,5-дигідро-1Н-піразол-3-карбоксилат (311b)

До розчину 311a (5,3 г, 16,3 ммоль) та (Е)-бензил бут-2-єноату (3,01 г, 17,1 ммоль) у діоксані (80 мл) при температурі 25 °С додали Ag₂CO₃ (11,3 г, 40,75 ммоль). Реакційну суміш захистили від світла та збовтували при температурі 25 °С впродовж 48 год. Після цього реакційну суміш відфільтрували крізь прокладку целіту, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Суміш сирого продукту очистили КХ (ПЕ/ЕА = 25/1) для одержання 5,2 г сполуки 311b у вигляді жовтої твердої речовини (68 %).

Стадія 3: 5-Бензил 3-метил 1-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-4-метил-1Н-піразол-3,5-дикарбоксилат (311c)

До розчину 311b (5,2 г, 11,2 ммоль) у 30 мл ТГФ і 30 мл H₂O при температурі 0 °С додали нітрат церієвого амонію (12,3 г, 22,4 ммоль) в атмосфері N₂. Реакційну суміш збовтували при температурі 0 °С впродовж 1 год. Реакцію погасили насиченим водним розчином NaHCO₃ (30 мл), суміш екстрагували ЕА (3 × 30 мл). Органічну фазу промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, потім концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 15/1) для одержання 4,67 г вказаної у заголовку сполуки 311c у вигляді жовтої твердої речовини (90 %).

Стадія 4: 1-(3,5-Ди-терт-бутилфеніл)-3-(метоксикарбоніл)-4-метил-1Н-піразол-5-карбонова кислота (311d)

До розчину 311c (3,0 г, 6,5 ммоль) у 30 мл MeOH додали Pd/C (0,5 г), і суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі в атмосфері H₂ (30 фунт/дюйм²). Реакційну суміш відфільтрували, і фільтрат концентрували для одержання 2,0 г сполуки 311d у вигляді білої твердої речовини (83 %).

Стадія 5: Етил 5-(циклогексилметил)-1-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-4-метил-1Н-пірол-3-карбоксилат (311e)

До розчину 311d (2,0 г, 5,37 ммоль) у 30 мл сухого ТГФ при температурі 0 °С додали краплями розчин BH₃/ТГФ (10,8 мл, 10,8 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 год. і зі зворотним холодильником впродовж 2 год., погасили насиченим водним розчином NaHCO₃ (30 мл) та екстрагували ЕА (3 × 30 мл). Органічну фазу промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, концентрували та очистили КХ (ДХМ) для одержання 0,7 г вказаної у заголовку сполуки 311e у вигляді білої твердої речовини (36 %).

Стадія 6: Метил 1-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-5-((диметоксифосфорил)метил)-4-метил-1Н-піразол-3-карбоксилат (311f)

До розчину 311e (0,7 г, 1,95 ммоль) у 30 мл ДХМ при температурі 0 °С додали краплями SOCl₂ (0,3 мл, 3,91 ммоль). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 год., погасили насиченим водним розчином NaHCO₃ (30 мл) та екстрагували ДХМ (2 × 30 мл). Органічну фазу промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄ та концентрували для одержання 0,66 г осаду у вигляді жовтої олії. Розчин цього осаду (0,5 г, 1,33 ммоль) у 20 мл триметилфосфіту збовтували та нагрівали зі зворотним холодильником при температурі 150 °С впродовж 4 год. Суміш концентрували при зниженому тиску для одержання 0,60 г сирого сполуки 311f у вигляді безбарвної олії (99 %).

Стадія 7: Метил 5-(циклогексилметил)-1-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-

карбоксилат (311g)

До розчину NaH (0,1 г, 2,66 ммоль) у 20 мл сухого ТГФ додали краплями розчин сполуки 311f (0,6 г, 1,33 ммоль) у 10 мл сухого ТГФ. Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 0,5 год. і потім додали циклогексанон (0,13 г, 1,33 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після гасіння водою (30 мл) суміш екстрагували ЕА (2 × 30 мл). Органічну фазу промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄ та концентрували для одержання 0,3 г сирової сполуки 311g у вигляді жовтої олії (55 %).

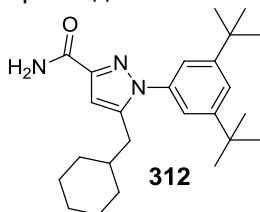
Стадія 8: Метил 5-(циклогексилметил)-1-(3,5-ди-tert-бутилфеніл)-4-метил-1H-піразол-3-карбоксилат (311h)

До розчину сполуки 311g (0,3 г, 0,73 ммоль) у 30 мл MeOH додали Pd/C (0,1 г). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі в атмосфері H₂ (30 фунт/дюйм²), відфільтрували та концентрували для одержання 0,18 г сирової сполуки 311h у вигляді жовтої твердої речовини (60 %).

Стадія 9: 5-(Циклогексилметил)-1-(3,5-ди-tert-бутилфеніл)-4-метил-1H-піразол-3-карбоксамід (311)

До розчину сполуки 311h (175 мг, 0,44 ммоль) у MeOH (6 мл) додали 2N водний розчин NaOH (0,9 ммоль) при кімнатній температурі, і реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 год., концентрували та розбавили 1N HCl для доведення рівня pH приблизно до 3. Водну суміш двічі екстрагували ЕА, і поєднані органічні шари промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄ та концентрували для одержання сирової кислоти. До розчину сирової кислоти в ДХМ (10 мл) та 1 краплі ДМФ при температурі 0 °C додали краплями оксалілхлорид (0,09 мл, 0,88 ммоль). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 0,5 год., і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Розчин сирового осаду у 5 мл сухого ТГФ додали до 20 мл розчину NH₃/ТГФ, і суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 год., погасили насиченим водним розчином NaHCO₃ (30 мл) та екстрагували ЕА (3 × 30 мл). Органічну фазу промили соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, концентрували та очистили КХ (ДХМ) для одержання 40 мг сполуки 311 у вигляді білої твердої речовини (22 %). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 0,77-0,80 (2H, m), 1,01-1,05 (2H, m), 1,29 (18H, s), 1,45-1,48 (2H, m), 1,50-1,57 (5H, m), 2,34 (3H, s), 2,38 (2H, d, J=7,2 Гц), 5,23 (1H, br s), 6,84 (1H, br s), 7,17 (2H, d, J=2,0 Гц), 7,49 (1H, s, J=1,6 Гц). МС 410 (M+1).

Приклад 312



Стадія 1: 5-Бензил 3-метил 1-(3,5-ди-tert-бутилфеніл)-1H-піразол-3,5-дикарбоксилат (312a)

До розчину сполуки 311a (7,75 г, 24 ммоль) і бензил пропіолату (7,65 г, 45 ммоль) в толуолі (240 мл) при температурі 25 °C додали TEA (12,1 г, 0,12 моль). Суміш збовтували при температурі 120 °C впродовж 0,5 год., охолодили, відфільтрували крізь прокладку целіту, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 40/1) для одержання 2,86 г сполуки 312a у вигляді жовтої твердої речовини (27 %).

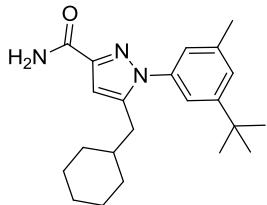
Стадія 2: 5-(Циклогексилметил)-1-(3,5-ди-tert-бутилфеніл)-1H-піразол-3-карбоксамід (312)

Приклад 312 одержали зі сполуки 312a при використанні таких самих процедур, як описано для стадій одержання проміжної сполуки 311c. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 0,84-0,87 (2H, m), 1,12-1,20 (3H, m), 1,36 (18H, s), 1,59-1,67 (5H, m), 2,46 (2H, d, J=7,6 Гц), 6,76 (1H, s), 6,85 (1H, br s), 7,19 (2H, d, J=1,6 Гц), 7,51 (1H, d, J=1,6 Гц). МС 396 (M+1)⁺.

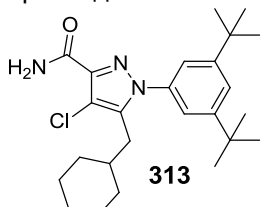
Приклади 312/1 – 312/2

Наведені нижче приклади одержали подібно до того, як описано в прикладі 312:

№	Структура	Аналітичні дані
312/1		¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 0,84-0,87 (2H, m), 1,13-1,26 (3H, m), 1,37 (18H, s), 1,62-1,65 (5H, m), 2,48 (2H, d, J=7,2 Гц), 3,39 (3H, s), 6,81 (1H, s), 7,16 (2H, s), 7,54 (1H, s). МС 474 (M+1) ⁺

№	Структура	Аналітичні дані
312/2		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,83-0,91 (2H, m), 1,11-1,19 (3H, m), 1,34 (10H, s), 1,49-1,68 (5H, m), 2,42 (3H, s), 2,47 (2H, d, $J=7,2$ Гц), 5,35 (2H, m), 6,27-6,28 (1H, m), 6,75 (1H, s), 6,82 (1H, m), 7,02 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,28 (1H, s). МС 354 ($M+1$) ⁺

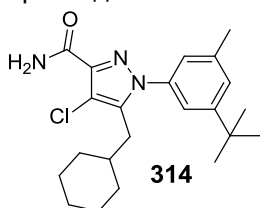
Приклад 313



4-Хлор-5-(циклогексилметил)-1-(3,5-ди-tert-бутилфеніл)-1H-піразол-3-карбоксамід (313)

- 5 До розчину сполуки 312 (100 мг, 0,25 ммоль) у ДХМ (5 мл) при температурі 0 °С додали краплями SO_2Cl_2 (1 мл), і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 год., погасили насиченим водним розчином NaHCO_3 і двічі екстрагували ДХМ. Поєднані органічні шари промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та концентрували для одержання 36 мг сполуки 313 у вигляді білої твердої речовини (36 %). ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,82-0,85 (2H, m), 1,03-1,06 (3H, m), 1,35 (18H, s), 1,43-1,51 (2H, m), 1,55-1,58 (4H, m), 2,54 (2H, d, $J=6,8$ Гц), 5,42 (1H, br s), 6,79 (1H, br s), 7,17 (1H, d, $J=1,6$ Гц), 7,53 (1H, s). МС 430 ($M+1$)⁺.
- 10

Приклад 314



Стадія 1: Метил 1-(3-(tert-бутил)-5-метилфеніл)-5-(циклогексиліденметил)-1H-піразол-3-карбоксилат (314a)

- 15 До розчину NaH (60 %, 225 мг, 5,64 ммоль) у сухому ТГФ (20 мл) додали краплями розчин метил 1-(3-(tert-бутил)-5-метилфеніл)-5-((диметокси-фосфорил)метил)-1H-піразол-3-карбоксилату (740 мг, 1,88 ммоль, одержаного подібно до того, як описано для проміжної сполуки 311f) у сухому ТГФ (10 мл). Суміш збовтували впродовж 0,5 год. при кімнатній температурі і потім додали циклогексанон (368 мг, 3,76 ммоль), збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі, погасили водою і двічі екстрагували ЕА. Поєднані органічні шари промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 та концентрували для одержання 580 мг сирової сполуки 314a у вигляді жовтої олії (84 %).
- 20

Стадія 2: Метил 1-(3-(tert-бутил)-5-метилфеніл)-5-(циклогексилметил)-1H-піразол-3-карбоксилат (314b)

- 25 До розчину сполуки 314a (580 мг, 1,60 ммоль) у MeOH (10 мл) додали Pd/C (0,2 г). Реакційну суміш збовтували в атмосфері H_2 (30 фунт/дюйм²) при кімнатній температурі впродовж ночі, відфільтрували і фільтрат концентрували для одержання 450 мг сполуки 314b у вигляді жовтої твердої речовини (73 %).
- 30

Стадія 3: Метил 1-(3-(tert-бутил)-5-метилфеніл)-4-хлор-5-(циклогексилметил)-1H-піразол-3-карбоксилат (314c)

- 35 До розчину сполуки 314b (110 мг, 0,3 ммоль) у ДХМ (5 мл) при температурі 0 °С додали краплями SO_2Cl_2 (0,5 мл), і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 год., погасили водним розчином NaHCO_3 і двічі екстрагували ДХМ. Поєднані органічні шари промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували та концентрували для одержання 120 мг сполуки 314c у вигляді білої твердої речовини (100 %).
- 40

Стадія 4: 1-(3-(Терт-бутил)-5-метилфеніл)-4-хлор-5-(циклогексилметил)-1H-піразол-3-карбоніл хлорид (314d)

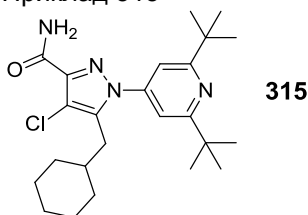
- До розчину сполуки 314c (120 мг, 0,3 ммоль) у MeOH (5 мл) додали 2Н NaOH (0,3 мл, 0,6 ммоль) при кімнатній температурі, і реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі

впродовж 1 год., концентрували і рівень pH довели до 3 за допомогою 1N HCl і двічі екстрагували ЕА. Поєднані органічні шари промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 та концентрували для одержання сирової кислоти. До розчину сирової кислоти та 1 краплі ДМФ у сухому ДХМ (5 мл) при температурі 0 °C додали краплями оксаліл хлорид (10 мг, 0,56 ммоль), збовтували при кімнатній температурі впродовж 0,5 год. і концентрували для одержання сирової сполуки 314d у вигляді жовтої олії.

Стадія 5: 1-(3-(Терт-бутил)-5-метилфеніл)-4-хлор-5-(циклогексилметил)-1Н-піразол-3-карбоксамід (314)

Розчин сирової сполуки 314d у сухому ДХМ (1 мл) додали до розчину NH_3 (1М у ТГФ, 2,0 мл, 2,0 ммоль), і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 год., погасили водним розчином NaHCO_3 та екстрагували ЕА (3х). Поєднані органічні шари промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили препаративною ТШХ для одержання 41 мг сполуки 314 у вигляді білої твердої речовини (35 %). ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,81-0,85 (2H, m), 1,03-1,10 (3H, m), 1,33 (9H, s), 1,46-1,54 (2H, m), 1,56-1,60 (4H, m), 2,42 (3H, s), 2,56 (2H, d, $J=6,9$ Гц), 5,52 (1H, s), 6,77 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,16 (1H, s), 7,30 (1H, s). МС 388 ($M+1$) $^+$.

Приклад 315



Стадія 1: Диметил 1-(2,6-ди-tert-бутилпіридин-4-іл)-1Н-піразол-3,5-дикарбоксилат (315a)

Суміш диметил 1Н-піразол-3,5-дикарбоксилату (2,09 г, 11,4 ммоль), сполуки P10 (3,60 г, 11,4 ммоль), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (4,11 г, 11,4 ммоль) і піридину (1,80 г, 22,7 ммоль) у ДМФ (50 мл) збовтували при температурі 85 °C впродовж ночі в атмосфері N_2 та розбавили насиченим розчином NaHCO_3 . Водний шар двічі екстрагували ДХМ. Поєднані органічні шари висушили над Na_2SO_4 , концентрували та очистили КХ (ЕА/ПЕ = 1/20) для одержання сполуки 315a (3,10 г, 73 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: 1-(2,6-Ди-tert-бутилпіридин-4-іл)-3-(метоксикарбоніл)-1Н-піразол-5-карбонова кислота (315b)

До розчину сполуки 315a (3,10 г, 8,31 ммоль) у MeOH (60 мл) додали 2N NaOH (4,16 мл, 8,31 ммоль), і суміш збовтували впродовж ночі при кімнатній температурі, погасили соляним розчином і двічі екстрагували ЕА. Поєднані органічні шари промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 та концентрували для одержання сполуки 315b (2,41 г, 81 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 3: 4-Хлор-5-(циклогексилметил)-1-(2,6-ди-tert-бутилпіридин-4-іл)-1Н-піразол-3-карбоксамід (315)

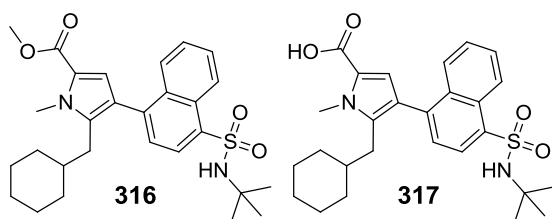
Сполуку 315 одержали з проміжної сполуки 315b із використанням подібних процедур, як ті, що описані для сполуки 314. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,85-0,93 (2H, m), 1,06-1,09 (3H, m), 1,39 (20H, s), 1,43-1,49 (3H, m), 1,54-1,61 (1H, m), 2,64 (2H, d, $J=7,2$ Гц), 5,54 (1H, br s), 6,78 (1H, br s), 7,15 (2H, s). МС 431 ($M+1$) $^+$.

Приклад 315/1

Наведені нижче приклади одержали подібно до того, як описано в прикладі 315:

№	Структура	Аналітичні дані
315/1		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,80-0,87 (2H, m), 1,00-1,06 (3H, m), 1,36 (9H, s), 1,40-1,49 (3H, m), 1,55 (6H, m), 1,59-1,66 (3H, m), 2,56 (2H, d, $J=7,2$ Гц), 3,10 (3H, s), 5,54 (1H, br s), 6,78 (1H, br s), 7,22 (1H, d, $J=1,8$ Гц), 7,26 (1H, s), 7,56 (1H, d, $J=1,8$ Гц). МС 446 ($M+1$) $^+$

Приклад 316 та Приклад 317



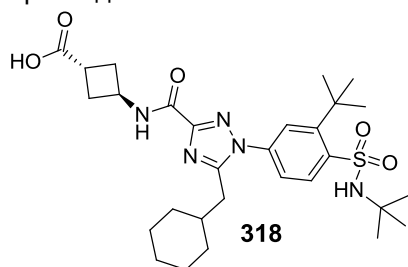
Стадія 1: Метил 4-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)нафтален-1-іл)-5-(циклогексилметил)-1-метил-1H-пірол-2-карбоксилат (316)

Розчин сполуки 7d (1,1 г, 3,67 ммоль), N-(терт-бутил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)нафтален-1-сульфонамід (1,7 г, 4,4 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (110 мг) та K₂CO₃ (1,0 г, 7,34 ммоль) у ДМФ (11 мл) збовтували впродовж ночі при температурі 80 °С в атмосфері N₂, охолодили до кімнатної температури, розбавили водою та екстрагували ЕА (3х). Поєднані органічні шари послідовно промили водою (3х) та соляним розчином, висушили Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 8/1) для одержання сполуки 316 (1,5 г, 82 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: 4-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)нафтален-1-іл)-5-(циклогексилметил)-1-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота (317)

Розчин сполуки 316 (1,5 г, 3,0 ммоль) та КОН (1,7 г, 30,0 ммоль) у суміші EtOH (30 мл) та H₂O (15 мл) збовтували впродовж 4 год. при температурі 80 °С, концентрували, розбавили водою, рівень рН довели до 5 за допомогою 2Н НСІ та екстрагували ЕА. Органічний шар висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ДХМ/MeOH=20/1) для одержання сполуки 317 (1,4 г, 97 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 0,49-0,55 (m, 2H), 0,89-0,98 (m, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,22-1,47 (m, 6H), 2,45 (br s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,60 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,41 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,65-7,68 (m, 1H), 7,94 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,64 (d, J=8,4 Гц, 1H). МС 481,0 (M-1)⁻.

Приклад 318



Стадія 1: Етил 2-амін-2-(2-(2-циклогексилацетил)гідрозон)ацетат (318a)

До розчину етил 2-амін-2-гідрозонацетату (13,1 г, 100 ммоль) у сухому ТГФ (100 мл) додали 2-циклогексилацетил хлорид (16,0 г, 100 ммоль) при температурі 0 °С в атмосфері N₂, і розчин збовтували впродовж 30 хв. при кімнатній температурі. Утворену тверду речовину зібрали фільтруванням та промили ДХМ і висушили у вакуумі для одержання сполуки 318a (12,8 г, 50 %) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини.

Стадія 2: Етил 5-(циклогексилметил)-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксилат (318b)

Суспензію сполуки 318a (4,5 г, 17,6 ммоль) в ксиолі (100 мл) нагрівали в апараті Діна-Старка при температурі 140 °С впродовж 1 год., охолодили, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 2/1) для одержання сполуки 318b (1,6 г, 41 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 3: Метил 1-(3-(терт-бутил)-4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)феніл)-5-(циклогексилметил)-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксилат (318c)

Розчин (3-(терт-бутил)-4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)феніл)боронової кислоти (2,28 г, 7,31 ммоль), сполуки 318b (1,20 г, 5,06 ммоль), Cu(OAc)₂ (912 мг, 2,53 ммоль) та піридину (360 мг, 4,54 ммоль) у ДХМ (20 мл) збовтували впродовж ночі при кімнатній температурі в атмосфері N₂, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 5/1) для одержання сполуки 318c (540 мг, 19 %) у вигляді білої твердої речовини. ЯМР показав ядерний ефект Оверхаузера між CH₂ та арилом.

Стадія 4: 1-(3-(Терт-бутил)-4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)феніл)-5-(циклогексилметил)-1H-1,2,4-тріазол-3-карбонова кислота (318d)

Розчин сполуки 318c (200 мг, 0,40 ммоль) і LiOH·H₂O (168 мг, 4,0 ммоль) у суміші води (1 мл) і ТГФ (5 мл) збовтували впродовж ночі при температурі 60 °С, концентрували, обробили 2Н НСІ та збовтували ще 30 хв. Одержаний осад зібрали фільтруванням, промили водою та висушили у вакуумі для одержання сполуки 318d (160 мг, 85 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 5: Транс-метил 3-(1-(3-(терт-бутил)-4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)феніл)-5-

(циклогексилметил)-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксамід)циклобутанкарбоксилат (318e)

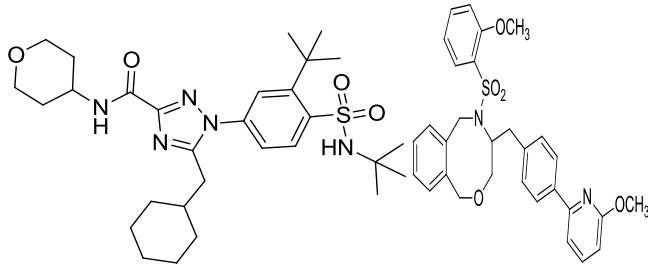
До розчину сполуки 318d (300 мг, 0,63 ммоль), гідрохлориду транс метил 3-амінциклобутанкарбоксилату (115 мг, 0,69 ммоль), DIEA (162 мг, 1,26 ммоль) та HATU (229 мг, 0,63 ммоль) у ДМФ (5 мл) збовтували при кімнатній температурі впродовж 3 год., розбавили водою та екстрагували ЕА (3х). Поєднані органічні шари послідовно промили водою (3х) та соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 3/1) для одержання сполуки 318e (275 мг, 77 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 6: Транс-3-(1-(3-(терт-бутил)-4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)феніл)-5-(циклогексилметил)-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксамід)циклобутанкарбонова кислота (318)

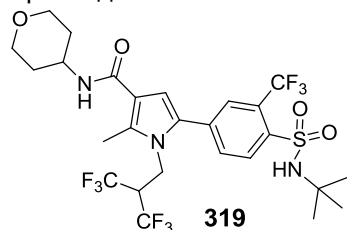
До розчину сполуки 318e (275 мг, 0,47 ммоль) у ТГФ (5 мл) і воді (2 мл) додали $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (168 мг, 4,0 ммоль), і розчин збовтували впродовж ночі при кімнатній температурі, розбавили водою та екстрагували Et_2O . Рівень рН водного шару довели за допомогою 1N HCl до 2 і потім цей шар екстрагували ДХМ. Поєднану органічну фазу промили соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, концентрували та очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 318 (50 мг, 20 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,87-0,94 (m, 2H), 1,12-1,30 (m, 4H), 1,32 (s, 9H), 1,58-1,66 (m, 15H), 1,75-1,88 (m, 1H), 2,41-2,49 (m, 2H), 2,69 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,80-2,85 (m, 2H), 3,11-3,21 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,84-4,90 (m, 1H), 7,40 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,68 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). МС 574,3 ($\text{M}+1$)⁺.

Приклад 318/1

Наведений нижче приклад одержали подібно до того, як описано для прикладу 318:

№	Структура	Аналітичні дані
318/1		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,77-0,98 (m, 2H), 1,11-1,30 (m, 4H), 1,32 (s, 9H), 1,62-1,66 (m, 15H), 1,75-1,88 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,68 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,54 (td, $J=11,2$ Гц, 2,0 Гц, 2H), 3,98-4,08 (m, 2H), 4,25-4,37 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 7,05 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=8,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,68 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J=8,4$ Гц, 1H). МС 560,3 ($\text{M}+1$) ⁺

Приклад 319



Стадія 1: N-Бензил-3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропанамід (319a)

До розчину 3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропанової кислоти (15 г, 76,5 ммоль) у ДХМ (250 мл) додали $(\text{COCl})_2$ (9,6 г, 76,5 ммоль), і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Потім додали краплями NH_2Bn (9,8 г, 91,8 ммоль) і ДІПЕА (19 г, 153 ммоль) при температурі 0 °С, і розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 год., погасили водним NH_4Cl і органічний шар концентрували для одержання сполуки 319a (13 г, 60 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: N-бензил-3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропан-1-амін (319b)

Розчин сполуки 319a (1,0 г, 35 ммоль) та BH_3 (1M у ТГФ, 40 мл, 40 ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 48 год., охолодили, погасили MeOH (30 мл), нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 год., концентрували, вилили у воду та екстрагували ЕА. Органічний шар промили соляним розчином, висушили Na_2SO_4 , відфільтрували та концентрували для одержання сполуки 319b (0,99 г, 100 %) у вигляді безбарвної олії.

Стадія 3: 3,3,3-Трифтор-2-(трифторметил)пропан-1-амін 4-метилбензолсульфонат (319c)

Суспензію сполуки 319b (2,0 г, 7,4 ммоль) та 10 % Pd/C (вологого, 200 мг) у MeOH (30 мл) збовтували в атмосфері H_2 (50 фунтів/дюйм²) при кімнатній температурі впродовж ночі. Додали $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3,0 г, 15 ммоль). Осад відфільтрували та промили Et_2O і висушили у вакуумі для одержання сполуки 319c (1,4 г, 54 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 4: 2,2-Диметил-5-(1-((3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропіл)амін)етиліден) -1,3-

діоксан-4,6-діон (319d)

Розчин сполуки 319с (1,0 г, 7,0 ммоль), 5-(метоксietiлiден)-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону (1,68 г, 8,4 ммоль) в iзо-пропанолі (20 мл) нагрiвали зi зворотним холодильником впродовж 22 год., охолодили, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 5/1) для одержання

5 сполуки 319d (1,0 г, 47 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 5: Етил 3-((3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропіл)аміно)бут-2-еноат (319e)

До розчину сполуки 319d (1,0 г, 2,87 ммоль) в EtOH (10 мл) додали NaOEt (1М в EtOH, 3,0 мл, 3,0 ммоль), i розчин нагрiвали зi зворотним холодильником впродовж ночі в атмосфері N₂, охолодили, погасили водою та екстрагували ЕА (3х). Поєднані органічні фази промили водою та

10 соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 10/1) для одержання сполуки 319e (350 мг, 42 %) у вигляді блідо-жовтої олії.

Стадія 6: Етил 5-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-2-метил-1-(3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропіл)-1H-пірол-3-карбоксилат (319f)

Розчин сполуки 319e (2,0 г, 6,8 ммоль), 4-(2-бромацетил)-N-(терт-бутил)-2-(трифторметил)бензолсульфонамiду (3,17 г, 7,9 ммоль) i ДІПЕА (2,0 г, 16,0 ммоль) у ДМФ (20 мл) збовтували при температурі 160 °С впродовж 30 хв., охолодили, концентрували та очистили

15 КХ (ПЕ/ЕА = 4/1) для одержання сполуки 319f (190 мг, 5 %) у вигляді коричневої олії.

Стадія 7: 5-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-2-метил-1-(3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропіл)-1H-пірол-3-карбонова кислота (319g)

Розчин сполуки 319f (190 мг, 0,32 ммоль) та КОН (22,4 мг, 0,40 ммоль) в MeOH (5 мл) збовтували впродовж 2 днів при кімнатній температурі, концентрували, розбавили водою, рівень рН довели до 5 за допомогою 1Н HCl та екстрагували ДХМ. Органічний шар промили

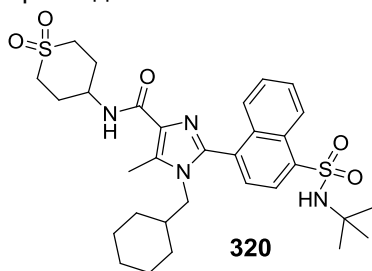
20 соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 1/2) для одержання сполуки 319g (30 мг, 17 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Стадія 8: 5-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)-3-(трифторметил)феніл)-2-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1-(3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропіл)-1H-пірол-3-карбоксамід (319)

Сполуку 319g (30 мг, 53 ммоль), 2H-3,4,5,6-тетрагідропіран-4-іл-амін (6 мг, 60 ммоль), НАТУ (22 мг, 60 ммоль) i ДІПЕА (12 мг, 0,1 ммоль) у ДМФ (2 мл) збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 год., концентрували та очистили препаративною ВЕРХ i потім НФХ для одержання

30 сполуки 319 (2,8 мг, 8 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 1,25 (s, 9H), 1,45-1,60 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,86-2,96 (m, 1H), 3,48-3,57 (m, 2H), 3,97-4,01 (m, 2H), 4,11-4,18 (m, 1H), 4,54 (d, J=6,6 Гц, 2H), 4,72 (s, 1H), 5,63 (d, J=11,4 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,38 (d, J=8,4 Гц, 1H). МС 652,2 (M+1)⁺.

35 Приклад 320



Стадія 1: Етил 1-(циклогексилметил)-5-метил-1H-імідазол-4-карбоксилат (320a)

Розчин етил 5-метил-1H-імідазол-4-карбоксилату (400 мг, 2,59 ммоль) та КОН (291 мг, 5,19 ммоль) у ДМСО (25 мл) збовтували при кімнатній температурі впродовж 0,5 год. Потім додали

40 циклогексилметил бромід (918 мг, 5,19 ммоль) i ТВАВ (100 мг, 0,30 ммоль), i суміш збовтували при температурі 30 °С впродовж 8 год., розбавили водою та екстрагували ДХМ. Органічний шар висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 1/1) для одержання сполуки 320a (130 мг, 20 %) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. Спостерігали ядерний ефект Оверхаузера між імідазол-CH₃ i циклогексилметилом за

45 допомогою спектру ЯЕО.

Стадія 2: Етил 2-бром-1-(циклогексилметил)-5-метил-1H-імідазол-4-карбоксилат (320b)

До розчину сполуки 320a (100 мг, 0,40 ммоль) у ДМФ (10 мл) додали NBS (142 мг, 0,80 ммоль), i суміш збовтували при температурі 90 °С впродовж 6 год., розбавили водою та

50 екстрагували ДХМ. Органічний шар висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 4/1) для одержання сполуки 320b (75 мг, 57 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 3: Етил 2-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)нафтален-1-іл)-1-(циклогексил-метил)-5-

метил-1H-імідазол-4-карбоксилат (320с)

До розчину сполуки 320b (300 мг, 0,912 ммоль) у ДМФ (15 мл) додали N-(терт-бутил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)нафтален-1-сульфонамід (428 мг, 1,09 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (67,0 мг, 91 ммоль) та K₂CO₃ (503 мг), і суміш збовтували при температурі 95 °C впродовж 18 год., розбавили водою та екстрагували ДХМ. Органічний шар висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 3/1) для одержання сполуки 320с (150 мг, 32 %) у вигляді білої твердої речовини.

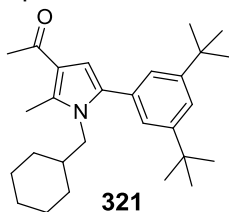
Стадія 4: 2-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)нафтален-1-іл)-1-(циклогексилметил)-5-метил-1H-імідазол-4-карбонова кислота (320d)

Розчин сполуки 320с (120 мг, 0,235 ммоль) та КОН (79,0 мг, 1,41 ммоль) у суміші EtOH (12 мл) та води (2 мл) збовтували при нагріванні зі зворотним холодильником впродовж 6 год., охолодили до кімнатної температури, розбавили водою та окислили до рівня pH 6 за допомогою 2H HCl. Утворену тверду речовину зібрали фільтруванням, промили водою та висушили у вакуумі для одержання сполуки 320d (100 мг, 88 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 5: 2-(4-(N-(терт-бутил)сульфамойл)нафтален-1-іл)-1-(циклогексилметил)-N-(1,1-діоксидтетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)-5-метил-1H-імідазол-4-карбоксамід (320)

Розчин сполуки 320d (120 мг, 248 ммоль), 4-амінтетрагідро-2H-тіопіран 1,1-діоксиду (46 мг, 248 ммоль), НАТУ (94 мг, 248 ммоль) і DIEA (128 мг, 994 ммоль) у ДХМ (6 мл) збовтували при кімнатній температурі впродовж 1,5 год. в атмосфері N₂, концентрували та очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 320 (65 мг, 43 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 0,50-0,54 (m, 2H), 0,89-0,92 (m, 3H), 1,20 (s, 9H), 1,28-1,32 (m, 3H), 1,50-1,52 (m, 3H), 2,19-2,27 (m, 2H), 2,34-2,41 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,08-3,12 (m, 4H), 3,53 (d, J=7,2 Гц, 2H), 4,22-4,25 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 7,19 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,59-7,65 (m, 3H), 7,70-7,76 (m, 1H), 8,41 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,69 (d, J=8,7 Гц, 1H). МС 615,3 (M+1)⁺.

Приклад 321



Стадія 1: 1-(Циклогексилметил)-5-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-N-метокси-N, 2-диметил-1H-пірол-3-карбоксамід (321a)

До розчину 1-(циклогексилметил)-5-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-2-метил-1H-пірол-3-карбонової кислоти (2,9 г, 7,08 ммоль) у сухому ДХМ (40 мл) додали ДМФ (0,1 мл), і цю суміш охолодили до 0 °C. Додали оксаліл дихлорид (1,8 мл), і одержану суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі та концентрували у вакуумі для одержання сирого хлорангідриду у вигляді коричневої олії. До збовтуваного розчину N-метоксиметанамін гідрохлориду (898 мг, 9,2 ммоль) у ДХМ (10 мл) додали ДІПЕА (3,52 мл), і суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 30 хв. До цієї суміші додали розчин сирого хлорангідриду у ДХМ (30 мл) при температурі 0 °C, і одержану суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі, розбавили ДХМ, промили водою та соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 8:1-5:1) для одержання сполуки 321a (2,7 г, 84 %) у вигляді жовтої напівтвердої речовини.

Стадія 2: 1-(1-(Циклогексилметил)-5-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-2-метил-1H-пірол-3-іл)етанон (321)

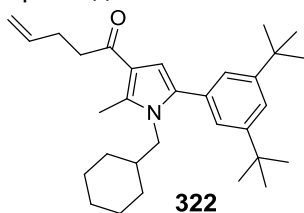
До розчину сполуки 321a (453 мг, 1 ммоль) у сухому ТГФ (4 мл) при кімнатній температурі додали CH₃MgBr (3M у ТГФ, 1,8 мл), і одержану суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі, погасили водним розчином NH₄Cl та екстрагували Et₂O. Поєднані екстракти промили водним розчином NH₄Cl і соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, концентрували та очистили КХ (ПЕ - ПЕ/ЕА=30/1 – 20/1) для одержання сполуки 321 (371 мг, 91 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,41 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 3,71 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,57-1,52 (m, 4H), 1,35 (s, 18H), 1,35-1,25 (m, 4H), 0,99-0,86 (m, 3H), 0,67-0,64 (m, 2H). МС 408,4 (M+1)⁺.

Приклад 321/1

Із використанням подібних процедур, як описано в прикладі 321, одержали такий приклад:

№	Структура	Аналітичні дані
321/1		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,41 (s, 1H), 7,18 (s, 2H); 6,65 (s, 1H), 3,73 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,46-2,44 (m, 1H), 1,56-1,51 (m, 4H), 1,35 (s, 18H), 1,42-1,24 (m, 4H), 1,14-1,12 (m, 2H), 1,01-0,96 (m, 3H), 0,88-0,85 (m, 2H), 0,67-0,64 (m, 2H). МС 434,5 (M+1) $^+$.

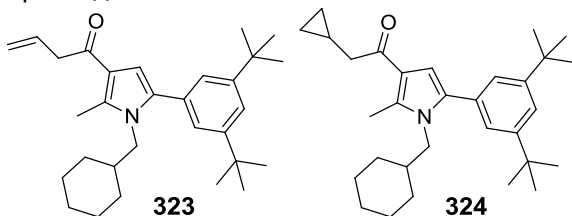
Приклад 322



- 5 1-(1-(Циклогексилметил)-5-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-2-метил-1H-пірол-3-іл)пент-4-ен-1-он (322)

Суміш Mg (124 мг, 5,1 ммоль) і каталітичних кількостей I_2 у сухому ТГФ (2 мл) обробили (бромметил)циклопропаном (448 мг, 3,3 ммоль) у сухому ТГФ (1 мл), і одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год. і потім охолодили до кімнатної температури. Додали розчин сполуки 321а (240 мг, 0,53 ммоль) у сухому ТГФ (1 мл), і одержану суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі, погасили водним розчином NH_4Cl та екстрагували Et_2O . Поєднані органічні шари промили водним розчином NH_4Cl і соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , концентрували та очистили КХ (ПЕ - ПЕ/ЕА=30/1-20/1) для одержання сполуки 322 (184 мг, 78 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,40 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,93-5,90 (m, 1H), 5,07 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,97 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,72 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,48-2,45 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 4H), 1,35 (s, 18H), 1,35-1,19 (m, 4H), 1,01-0,95 (m, 3H), 0,68-0,64 (m, 2H). МС 448,6 (M+1) $^+$.

Приклади 323 та 324



- 20 Стадія 1: 1-(1-(Циклогексилметил)-5-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-2-метил-1H-пірол-3-іл)бут-3-ен-1-он (323)

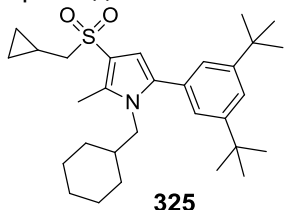
Суміш Mg (80 мг, 3,32 ммоль) і каталітичних кількостей I_2 у сухому Et_2O (2 мл) обробили 3-бромпроп-1-еном (267 мг, 2,21 ммоль) у сухому Et_2O (1 мл), і одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 год. і потім охолодили до кімнатної температури. Додали розчин сполуки 321а (200 мг, 0,44 ммоль) у сухому ТГФ (1 мл), і одержану суміш збовтували при температурі 40 °С впродовж ночі, погасили водним розчином NH_4Cl та екстрагували Et_2O . Поєднані органічні шари промили водним розчином NH_4Cl і соляним розчином, висушили над Na_2SO_4 , концентрували та очистили КХ (ПЕ - ПЕ/ЕА=50/1-20/1) для одержання сполуки 323 (138 мг, 72 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,41 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,14-6,7 (m, 1H), 5,19-5,15 (m, 2H), 3,71 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,56 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,58-1,52 (m, 3H), 1,35 (s, 18H), 1,42-1,28 (m, 4H), 1,01-0,96 (m, 3H), 0,69-0,61 (m, 2H).

Стадія 2: 1-(1-(Циклогексилметил)-5-(3,5-ди-терт-бутилфеніл)-2-метил-1H-пірол-3-іл)-2-циклопропілетанон (324)

- 35 До розчину N-метил-N-нітро-N-нітрозогуанідину (50 % у воді, 543 мг, 1,84 ммоль) в Et_2O (4 мл) додали краплями 40 % NaOH (1,5 мл) при температурі 0 °С, і суміш збовтували впродовж 30 хв. Потім суміш декантували і жовту рідину додали краплями до розчину сполуки 323 (80 мг, 0,184 ммоль) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 мг) у ДХМ (2 мл) при температурі -20 °С. Суміш збовтували при температурі -20 °С впродовж 1 год. і потім при кімнатній температурі впродовж ночі, розбавили

ДХМ та промили 5 % АсОН, Na₂CO₃, водою та соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, концентрували та очистили препаративною ВЕРХ для одержання сполуки 324 у вигляді безбарвної твердої речовини (36 мг, 43 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,40 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 3,71 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,68 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,56-1,51 (m, 4H), 1,34 (s, 18H), 1,35-1,17 (m, 4H), 1,05-0,99 (m, 4H), 0,67-0,63 (m, 2H), 0,56 (d, J=7,6 Гц, 2H), 0,17 (d, J=4,4 Гц, 2H). МС 448,1 (M+1)⁺.

Приклад 325



Стадія 1: Етил 1-(циклогексилметил)-4-((циклопропілметил)сульфоніл)-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилат (325a)

До розчину етил 4-(хлорсульфоніл)-1-(циклогексилметил)-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилату (15 г, 43,2 ммоль) в ацетоні (100 мл) додали розчин Na₂SO₃ (4,4 г, 35 ммоль) у H₂O (50 мл), і розчин збовтували впродовж 10 хв. при температурі 80 °С. Потім додали розчин Na₂CO₃ (9,2 г, 86 ммоль) в H₂O (100 мл), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Після охолодження виділили осад сирової проміжної сполуки сульфінгової кислоти додаванням 2М HCl до досягнення рівня pH 2. Після фільтрування тверду речовину розчинили у суміші H₂O (200 мл) та EtOH (300 мл) з подальшим додаванням Na₂CO₃, поки рівень pH не досяг 10. Потім додали бромциклопропілметан (4,0 г, 30 ммоль), і розчин нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год., охолодили, випарили та розбавили H₂O (100 мл), після чого додали концентрований розчин HCl, поки рівень pH не досяг 2. Одержану безбарвну тверду речовину відфільтрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 5/1) для одержання сполуки 325a (1,2 г, 51 %).

Стадія 2: 1-(Циклогексилметил)-4-((циклопропілметил)сульфоніл)-5-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота (325b)

До суміші сполуки 325a (1,2 г, 3,2 ммоль) у суміші H₂O (20 мл) та EtOH (40 мл) додали LiOH·H₂O (500 мг, 11,9 ммоль), і суміш збовтували при температурі 80 °С впродовж 4 год., концентрували та розбавили водою (20 мл). Додали 1М HCl для доведення рівня pH до 4, і суспензію екстрагували ЕА. Органічний шар висушили над Na₂SO₄, відфільтрували та концентрували для одержання сирової сполуки 325b (1,0 г, 92 %) у вигляді безбарвної твердої речовини.

Стадія 3: 1-(Циклогексилметил)-3-((циклопропілметил)сульфоніл)-2-метил-1H-пірол (325c)

Суміш сполуки 325b (1,0 г, 2,5 ммоль) у 4Н HCl (20 мл) та EtOH (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж ночі, концентрували і двічі екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари послідовно промили водою та соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 5/1) для одержання сполуки 325c (700 мг, 95 %) у вигляді коричневої олії.

Стадія 4: 5-Бром-1-(циклогексилметил)-3-((циклопропілметил)сульфоніл)-2-метил-1H-пірол (325d)

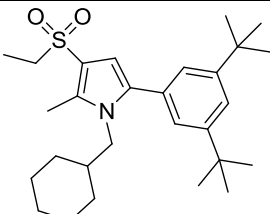
До розчину сполуки 325c (700 мг, 2,4 ммоль) у ТГФ (20 мл) додали розчин NBS (409 мг, 2,3 ммоль) у ТГФ (8 мл) при температурі -78 °С, і розчин збовтували впродовж 30 хв., погасили водою та екстрагували ЕА. Органічний шар послідовно двічі промили водою та соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 5/1) для одержання сполуки 325d (700 мг, 79 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

Стадія 5: 1-(Циклогексилметил)-3-((циклопропілметил)сульфоніл)-5-(3,5-ди-tert-бутилфеніл)-2-метил-1H-пірол (325)

Розчин сполуки 325d (700 мг, 1,9 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (120 мг), K₂CO₃ (580 мг, 4,2 ммоль) і (3,5-ди-tert-бутилфеніл)боронової кислоти (735,6 мг, 3,1 ммоль) у ДМФ (30 мл) нагрівали при температурі 120 °С впродовж ночі в атмосфері N₂, охолодили до кімнатної температури, розбавили водою та екстрагували ЕА (3х). Поєднані органічні шари двічі промили водою (3х) та соляним розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, концентрували та очистили КХ (ПЕ/ЕА = 10/1) для одержання сполуки 325 (85 мг, 10 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 0,24 (2H, m), 0,58-0,71 (4H, m), 0,97-1,15 (4H, m), 1,34 (21H, s), 1,50-1,54 (3H, m), 2,55 (3H, s), 2,99 (2H, d, J=7,2 Гц), 3,74 (2H, d, J=7,2 Гц), 6,45 (1H, s), 7,14 (2H, d, J=1,8 Гц), 7,40 (1H, t, J=1,8 Гц). МС 484,9 (M+1)⁺.

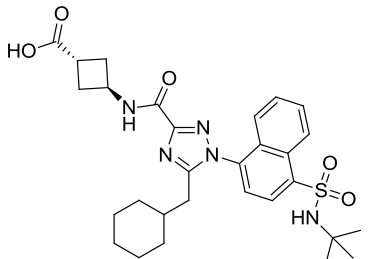
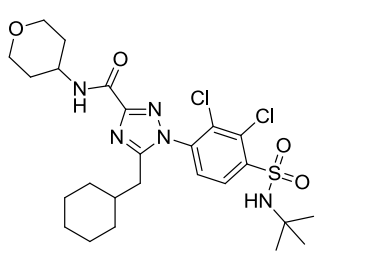
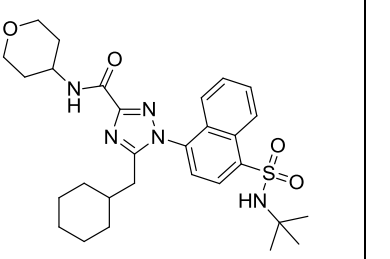
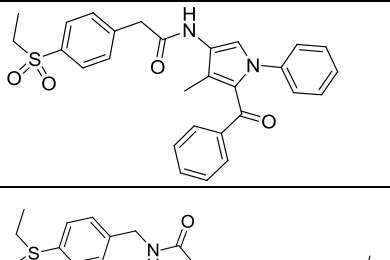
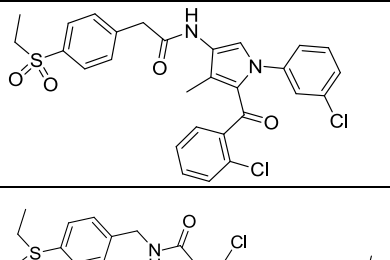
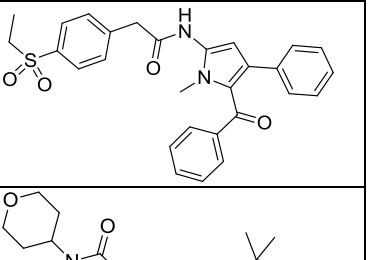
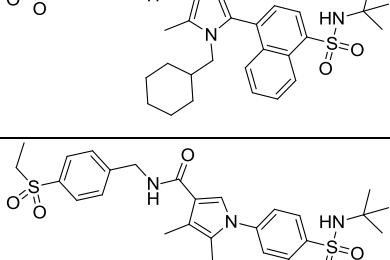
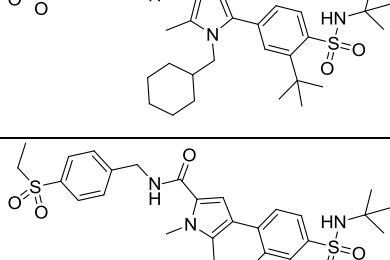
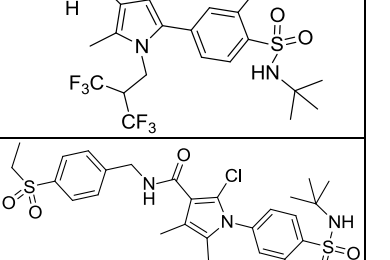
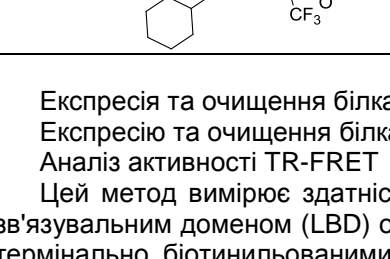
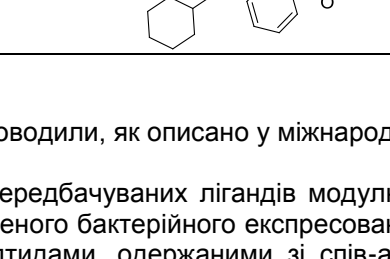
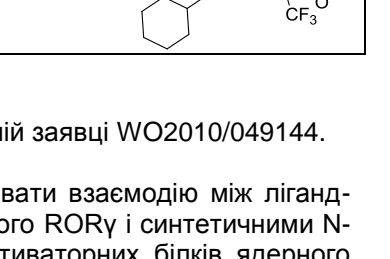
Приклад 325/1

Із застосуванням процедур, подібних до тих, що описані в прикладі 325, одержали наведений нижче приклад:

№	Структура	Аналітичні дані
325/1		^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 0,56-0,66 (2H, m), 0,90-1,06 (3H, m), 1,27-1,40 (24H, m), 1,50-1,57 (3H, m), 2,54 (3H, s), 3,10 (2H, q, $J=7,5$ Гц), 3,74 (2H, d, $J=7,2$ Гц), 6,44 (1H, s), 7,15 (2H, d, $J=1,8$ Гц), 7,41 (1H, t, $J=1,8$ Гц). МС 458,4 (M+1) ⁺

5 Додаткові приклади

Наведені нижче сполуки можуть бути одержані таким саме чином із застосуванням описаних вище процедур.

Структура	Структура	Структура
		
		
		
		

10 Експресія та очищення білка

Експресію та очищення білка проводили, як описано у міжнародній заявці WO2010/049144.

Аналіз активності TR-FRET

Цей метод вимірює здатність передбачуваних лігандів модулювати взаємодію між ліганд-зв'язувальним доменом (LBD) очищеного бактерійного експресованого ROR γ і синтетичними N-термінально біотинильованими пептидами, одержаними зі спів-активаторних білків ядерного рецептора, таких як, але це не є обмеженням, SRC1 (NcoA1), SRC2 (NcoA2,TIF2), SRC3 (NcoA3), PGC1 α , PGC1 β , CBP, GRIP1, TRAP220, RIP140. Пептиди, що їх використовували, вказані у наведеній нижче таблиці 1:

Таблица 1

Назва пептиду (діапазон aa)	Дані БД білок	Дані БД ДНК	Послідовність
SRC1(676-700)	NP_003734	NM_003743.4	NH ₂ -CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS-COOH
TRAP220(631-655)	NP_004765	NM_004774.3	NH ₂ -PVSSMAGNTKNHPMLMNLKDNPAQ-COOH
TIF2(628-651)	NP_006531	NM_006540.2	NH ₂ -GQSRLHDSKGQTKLLQLLTTKSDQ-COOH

Ліганд-зв'язувальний домен (LBD) ROR γ було експресовано як гібридний білок з GST в клітинах BL-21 (BL3) із застосуванням вектору pDEST15. Клітини лізували лізоцимною обробкою та обробили ультразвуком, а гібридні білки очистили глутатіоновою сефарозою (Pharmacia) відповідно до вказівок виробника. Для скринінгу сполук щодо їхнього впливу на взаємодію ROR γ -пептидів застосовували технологію LANCE (Perkin Elmer). Цей метод ґрунтується на зв'язувальному перенесенні залежної енергії від донора до акцепторного флуорофора, прикріпленого до зв'язувального партнера, що становить інтерес. Для полегшення роботи та зниження фону від флуоресценції сполуки в технології LANCE використовують загальні флуорофорні мітки, і детекторні дослідження з часовим дозволом проводили у кінцевому об'ємі 25 мкл у 384-лунковому планшеті, у буферній системі на основі трису (20 ммоль трис-HCl pH 6,8; 60 ммоль KCl, 1 ммоль ДТТ; 5 ммоль MgCl₂; 35 нг/мкл BCA), із вмістом 20-60 нг/лунка рекомбінантно-експресованих ROR γ -LBD, конденсованих із GST, 200-600 нмоль N-термінально біотинильованого пептиду, 200 нг/лунка кон'югату стрептавідин-xIAPC (Prozyme) та 6-10 нг/лунка Eu W1024 – антиGST (Perkin Elmer). Вміст ДМСО зразків підтримували на рівні 1 %.

Після утворення буферної системи на основі трису розбавили ліганди, що потенційно модулюють ROR γ . Після цієї стадії білок, пептид і флуоресцентний акцепторний і донорний розчини змішали в основаній на трисі буферній системі і їх додали до розчинів сполуки, після цього додавання "детекторної суміші" аналізований зразок врівноважували впродовж однієї години у темряві при кімнатній температурі в чорних планшетах ІФА з 384 лунками (Corning). Сигнал LANCE було виявлено за допомогою багатоміткового лічильника Perkin Elmer EnVision™. Результати візуалізували шляхом записування співвідношення між виділеним світлом при 665 нм та 615 нм. Базальний рівень утворення ROR γ -пептиду спостерігали за відсутності доданого ліганду. Ліганди, що сприяють утворенню комплексу, індують залежне від концентрації збільшення флуоресцентного сигналу з часовим дозволом. Очікували, що сполуки, які зв'язуються однаково добре як з мономерним ROR γ , так із ROR γ -пептидним комплексом, не виявлятимуть будь-якої зміни сигналу, тоді як ліганди, які зв'язуються переважно з мономерним рецептором, мали б індукувати залежне від концентрації зниження спостереженого сигналу.

Для оцінювання антагоністичного потенціалу сполук визначали значення IC₅₀ із застосуванням дослідження чутливості лігандів на основі описаного вище перенесення флуоресцентної енергії з часовим дозволом (TR-FRET). Нормалізовані значення дослідження TR-FRET, із застосуванням рівняння $1000 \cdot 665 \text{ нм}$ значення вимірювання / 615 нм значення вимірювання, занесли до програми GraphPad Prism для побудови графіків і кривих залежності від дози із використанням такого рівняння:

Рівняння: Сигмоподібна доза-відповідь (варіабельна крива)

$$Y = \text{низ} + (\text{верх-низ}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) \cdot \text{HillSlope}})$$

X означає логарифм концентрації. Y означає відповідь.

Y починається знизу і йде вгору сигмоподібним чином.

Це є тотожним "логістичному рівнянню чотирьох параметрів". Значення IC₅₀ обчислювали із використанням цього рівняння. В наведених нижче прикладах дійсно знижуваний сигнал у дослідженні TR-FRET залежним від дози чином. Приклади цього винаходу звичайно мають інгібіторну активність (IC₅₀ FRET), що коливається від нижче 100 нмоль до близько 20 ммоль. Сполуки за винаходом, що модулюють ROR γ , бажано мають інгібування в аналізі активності TR-FRET, що коливається від нижче 100 нмоль до близько 1 ммоль. В таблиці 2 вказані значення pIC₅₀ сполук за винаходом. Є зрозумілим, що проілюстровані нижче дані можуть варіюватися в розумних межах залежно від конкретних умов і процедур, що їх використовує особа, яка проводить дослідження.

Аналіз репортерного гену ROR γ Gal4

Визначення трансактивації, керованої промотором Gal4, опосередкованим лігандом, для обчислення зв'язування лігандів з ROR γ проводили таким чином: ДНК, що кодує три різні фрагменти білка ROR γ , клонували у вектор pCMV-BD (Stratagene). Експресією контролював промотор ЦМВ та у вигляді конденсації із ДНК-зв'язувальним доменом дріжджового білка GAL4. Межі амінокислот трьох білків і відповідні дані баз даних наведені у Таблиці 2. Іншими векторами, що їх використовували, були pFR-Luc (Stratagene) як регульована репортерна

плазміда. pFR-Luc містить синтетичний промотор з п'ятьма тандемними повторами зв'язувальних сайтів дріжджів GAL4, що регулюють експресію люциферазного гену *Photinus pyralis* (американський світлячок). Для покращення експериментальної точності плазмиду pRL-ЦМБ співтрансфекували. pRL-ЦМБ містить послідовний промотор ЦМБ, що регулює експресію люциферази *Renilla reniformis*.

Аналіз репортерного гену RORγ Gal4

Визначення трансактивації, керованої промотором Gal4, який опосередкований лігандом, для обчислення зв'язування лігандів з RORγ проводили таким чином: ДНК, що кодує три різні фрагменти білка RORγ, клонували у вектор pCMV-BD (Stratagene). Експресією контролював промотор ЦМБ та у вигляді конденсації із ДНК-зв'язувальним доменом дріжджового білка GAL4. Межі амінокислот трьох білків і відповідні дані баз даних наведені у Таблиці 3. Іншими векторами, що їх використовували, були pFR-Luc (Stratagene) як регульована репортерна плазміда. pFR-Luc містить синтетичний промотор з п'ятьма тандемними повторами зв'язувальних сайтів дріжджів GAL4, що регулюють експресію люциферазного гену *Photinus pyralis* (американський світлячок). Для покращення експериментальної точності плазмиду pRL-ЦМБ співтрансфекували. pRL-ЦМБ містить послідовний промотор ЦМБ, що регулює експресію люциферази *Renilla reniformis*.

Таблиця 3

Назва конструкції	Межі амінокислот (RefSeq)	Ідентифікаційний номер послідовності
hRORg-LBD	aa259-518	NP_005051.2
hRORgt	aa1-497	NP_001001523 (RORg, t ізоформа, 497aa)
mRORg-LBD	aa264-516	NP_035411

Всі дослідження репортерного гену Gal4 проводили на клітинах 293T (DSMZ ("Німецька колекція мікроорганізмів і культур клітин" (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures), Брауншвейг, Німеччина, ACC635), вирощених в мінімальному есенціальному середовищі (MEC) з феноловим червоним. Середовище доповнене 10 %-ною зародковою бичачою сироваткою, 0,1 ммоль неесенціальних амінокислот, 1 ммоль пірувату натрію, 1 % глютаксу і 100 одиницями суміші пеніцилін/стрептавідин на мл при температурі 37 °C в 5 %-ному CO₂.

Для дослідження 5 × 10⁵ клітин помістили у кожну лунку 96-лункових планшетів по 100 мл на лунку, інкубували впродовж ночі при температурі 37 °C в 5 %-ному CO₂. Наступного дня середовище видалили і клітини на короткий час трансфекували із використанням 20 мкл на лунку трансфекційного реактиву на основі PEI OptiMEM (Sigma-Aldrich, 408727), у тому числі трьох описаних вище плазмід. Приблизно через 4 год. після додавання трансфекційного розчину додали свіже мінімальне есенціальне середовище (MEC, така сама композиція, як та, що її використовують для висівання клітин, але без сироватки). Потім додали матеріал сполук, попередньо розчинених у MEC (така сама композиція, як та, що її використовували для висівання клітин) (кінцева концентрація носія не перевищувала 0,1 %).

Клітини інкубували ще 16 год. перед вимірюванням активності люциферази світлячка (FF) та *renilla* (REN) послідовно в одному клітинному екстракті із використанням системи для аналізу люциферази Dual-Light (Dyer et al., Anal. Biochem. 2000, 282:158). Всі експерименти проводили щонайменше тричі.

При використанні описаного вище аналізу репортерного гену Gal4 приклади цього винаходу звичайно мають інгібіторну активність (IC₅₀ FF відп. IC₅₀ REN норм.) у межах від нижче 10 нмоль до близько 20 нмоль і звичайно від близько 10 нмоль до близько 1 ммоль. Сполуки за винаходом, що модулюють RORγ, бажано мають інгібування в аналізі репортерного гену Gal4 у діапазоні від нижче 10 нмоль до близько 1 ммоль. У таблиці 2 наведені значення pIC₅₀ типових прикладів сполук за винаходом, що мають активність RORγ в аналізі репортерного гену Gal4 для нормалізованих вимірювань (RENnorm) люциферази світлячка (FF) та *renilla* (нд = не досліджували). Є зрозумілим, що проілюстровані нижче дані можуть варіюватися в розумних межах залежно від конкретних умов і процедур, що їх використовує особа, яка проводить дослідження. Ефективність визначали у порівнянні з інгібітором RORγt T0901317 (дорівнює 100 %) і значення pIC₅₀ підкреслене, коли ефективність сполуки становить нижче 50 % від зразка.

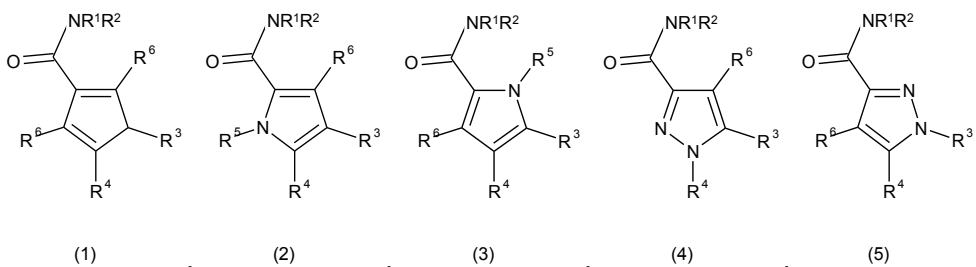
Таблица 2

Приклад №	pIC ₅₀ (FRET/FF/REN)	Приклад №	pIC ₅₀ (FRET/FF/REN)	Приклад №	pIC ₅₀ (FRET/FF/REN)
1	6.9/7.3/7.3	1/1	6.7/7.4/7.5	1/2	6.5/7.5/7.4
1/3	6.1/6.9/6.9	1/4	6.4/7.2/7.2	1/5	6.0/7.6/8.0
1/6	6.6/7.2/7.2	2	5.9/6.4/6.5	4	6.3/7.7/7.7
4/1	5.9/7.2/7.3	4/2	6.2/7.3/7.5	4/3	6.4/7.6/7.6
6	6.3/7.9/8.0	8	6.0/7.6/7.7	8/1	5.7/7.0/7.0
8/2	6.4/7.1/7.3	8/3	6.3/7.1/7.3	8/4	6.0/7.7/8
8/5	6.0/7.6/7.6	8/6	6.3/7.8/7.9	8/7	6.3/7.8/7.9
8/8	5.7/8.4/8.4	8/9	5.9/7.5/7.5	8/10	6.1/7.4/7.5
8/11	5.9/7.3/7.4	8/12	6.0/7.7/7.8	8/13	5.6/7.4/7.6
8/14	5.7/7.4/7.6	8/15	5.7/7.2/7.4	8/16	5.8/7.5/7.6
8/17	6.0/7.7/7.9	8/18	6.1/6.7/6.7	8/19	6.1/6.8/6.8
9	6.1/8.4/8.4	10	5.8/6.9/6.9	12	6.0/6.9/6.8
12/2	5.9/6.6/6.6	13	6.0/7.1/7.1	13/1	6.0/6.7/6.8
14	5.7/6.1/6.3	14/1	5.8/6.6/6.6	15	6.2/7.0/7.0
16	5.8/6.6/6.7	17	5.9/6.4/6.3	17/1	6.1/7.0/7.1
18	5.9/6.6/6.5	18/1	6.1/6.6/6.7	19/1	6.1/7.2/7.2
19/2	6.3/6.9/6.9	20	5.4/7.2/7.3	21	6.1/8.0/8.2
22	5.7/7.1/7.1	23	5.8/6.4/6.5	25	6.2/8.3/8.3
26	6.3/8.5/8.5	26/1	nt/7.8/7.9	26/2	nt/7.0/7.2
26/3	nt/7.5/7.8	26/4	nt/7.7/7.8		
100	6.3/6.9/7.0	100/1	7.1/7.3/7.4	100/2	6.1/7.3/7.4
100/3	6.1/7.0/7.1	100/4	5.7/6.6/6.7	100/5	6.3/7.1/7.2
100/6	6.5/6.3/6.3	100/7	5.9/6.2/6.3	102/1	6.2/5.9/6.0
102/2	6.2/<4.7/<4.7	102/3	5.5/5.7/6.1	103/1	6.7/6.6/6.7
103/2	6.5/6.3/6.4	103/3	6.4/<4.7/<4.7	103/4	6.0/<4.7/<4.7
103/5	6.5/6.2/6.3	103/6	6.2/6.1/6.2	103/7	6.6/6.3/6.3
103/8	6.1/<4.7/<4.7	104/1	6.8/6.4/6.3	104/2	6.8/6.5/6.5
104/3	6.8/6.7/6.5	104/4	6.2/6.6/6.6	105	5.2/<4.7/<4.7
106	6.9/6.7/6.6	107	5.9/<4.7/<4.7	108	6.3/6.4/6.4
109	6.3/6.7/6.8	110	nt/6.5/6.5	111	nt/7.3/7.5
111/1	nt/6.6/6.6	112	6.5/6.9/6.9	112/1	6.3/7.5/7.6
112/2	6.1/6.9/7.0	113	nt/7.5/7.6	114	nt/6.8/6.8
114/1	nt/6.9/7.0				
301	6.3/6.7/6.8	302	8.2/7.6/7.8	302/1	5.8/6.3/6.4
302/2	5.3/6.1/6.1	302/3	4.8/6.3/6.2	302/4	5.4/<4.7/<4.7
302/5	6.1/6.2/6.3	302/6	6.0/6.5/6.7	303	6.3/<4.7/<4.7
304	6.9/6.1/6.1	305	6.7/6.3/6.3	306	6.1/5.9/6.0
307	6.1/5.9/6.1	308	5.1/6.0/5.9	308/1	5.6/6.0/6.0
308/2	6.2/6.2/6.3	308/3	6.1/6.3/6.4	308/4	6.0/6.3/6.4
308/5	5.4/5.5/<4.7	308/6	6.0/6.5/6.5	308/7	5.6/5.7/5.9
308/8	5.8/6.2/6.3	308/9	5.1/5.6/5.6	308/10	5.2/<4.7/<4.7
309	5.5/<4.7/<4.7	310	4.9/<4.7/<4.7	311	6.5/6.0/5.9
312	6.6/6.2/6.3	312/1	5.2/<4.7/<4.7	312/2	5.1/<4.7/<4.7
313	7.0/6.3/6.4	314	5.4/5.6/5.5	315	6.9/6.7/6.7
315/1	6.0/6.0/6.0	317	5.9/6.9/6.9	318	5.7/<4.7/<4.7
318/1	5.6/6.2/6.2	319	5.3/6.0/5.8	320	nt/5.9/6.0
321	6.1/5.8/6.0	322	5.8/<4.7/<4.7	324	6.2/<4.7/<4.7
325	6.4/6.1/6.1	325/1	6.6/6.0/6.3		

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, представлена формулами (1)-(5):

5



її енантіомер, діастереомер, таутомер, N-оксид, сольват, композиція та фармацевтично прийнятна сіль, де

10 R¹ незалежно вибирають з C₁₋₁₀-алкілу, C₂₋₁₀-алкенілу, C₂₋₁₀-алкінілу, C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, C₁₋₁₀-алкілен-C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₁₋₁₀-алкілен-C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, C₁₋₁₀-алкілен-(5-членного гетероарилу) та SO₂-C₁₋₁₀-алкілу, де алкіл, алкеніл, алкініл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-7 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з оксо, CN, OR¹¹, O-C₂₋₆-алкілен-OR¹¹, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, галогену, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹¹, COR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃H, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹COR¹¹, NR¹¹SO₂R¹¹, NR¹¹-CO-NR¹¹R¹², NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², C₃₋₁₀-циклоалкілу, O-C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, O-C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу та NR¹¹R¹², R² означає R¹ або H;

20 або R¹ та R², коли вони взяті разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 3-8-членне кільце, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, S або N, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, оксо, CN, OR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃H, NR¹¹SO₂R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₆-алкілен-CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹¹, COR¹¹, NR¹¹-CO-R¹¹, NR¹¹-CO-NR¹¹R¹², NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², NR¹¹R¹², C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, гідроксі-C₁₋₆-алкілу, C₃₋₈-циклоалкілу, O-C₃₋₈-циклоалкілу, C₃₋₈-гетероциклоалкілу та O-C₃₋₈-гетероциклоалкілу,

25 де циклоалкіл і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, C₁₋₃-алкілу, гало-C₁₋₃-алкілу, OH, O-C₁₋₃-алкілу, O-гало-C₁₋₃-алкілу, SO₂-C₁₋₃-алкілу, COOH та оксо;

30 R³ означає 6-10-членний моно- або біциклічний арил або 5-14-членний моно-, бі- або трициклічний гетероарил, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибраних із групи, що складається з N, O та S,

35 де арил і гетероарил необов'язково заміщені 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, гало-C₁₋₆-алкілу, OH, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, C₀₋₆-алкілен-C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₀₋₆-алкілен-C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, C₀₋₆-алкілен-(5- або 6-членного гетероарилу), C₁₋₆-алкілен-O-R³¹, C₀₋₆-алкілен-CN, C₀₋₆-алкілен-N(R³¹)₂, O-C₃₋₁₀-циклоалкілу, O-C₁₋₆-алкілен-O-R³¹, O-C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, C₀₋₆-алкілен-COOR³¹, C₀₋₆-алкілен-C(O)R³¹, C₀₋₆-алкілен-C(O)N(R³¹)₂, C₀₋₆-алкілен-N(R³¹)C(O)R³¹, C₀₋₆-алкілен-SO-R³¹, C₀₋₆-алкілен-SO₂-R³¹, C₀₋₆-алкілен-SO₂-N(R³¹)₂, C₀₋₆-алкілен-N(R³¹)SO₂R³¹, C₀₋₆-алкілен-SO₂-C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу та C₀₋₆-алкілен-SO₂-C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу,

40 де алкіл, алкеніл, алкініл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл і 5- або 6-членний гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, CN, C₁₋₃-алкілу, гало-C₁₋₃-алкілу, OH, оксо, =N-OR³², O-C₁₋₃-алкілу та O-гало-C₁₋₃-алкілу, або де два суміжні замісники утворюють 3-8-членне насичене або частково ненасичене кільце, що містить атоми вуглецю та необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, S або N, де

45 кільце є незаміщеним або заміщене 1-7 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, C₃₋₆-циклоалкілу, C₃₋₆-гетероциклоалкілу, оксо, =N-OR³², OH, O-C₁₋₆-алкілу та O-гало-C₁₋₆-алкілу;

50 R⁴ означає (CR⁸R⁹)R⁴⁰, (C=O)R⁴⁰, (C=O)NR¹³R¹⁴, O-R⁴⁰, C₃₋₁₀-циклоалкіліденметил, C₃-циклоалкілен-R⁴⁰ або SO_v-R⁷;

R⁵ означає H, C₁₋₃-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл або гало-C₁₋₃-алкіл,

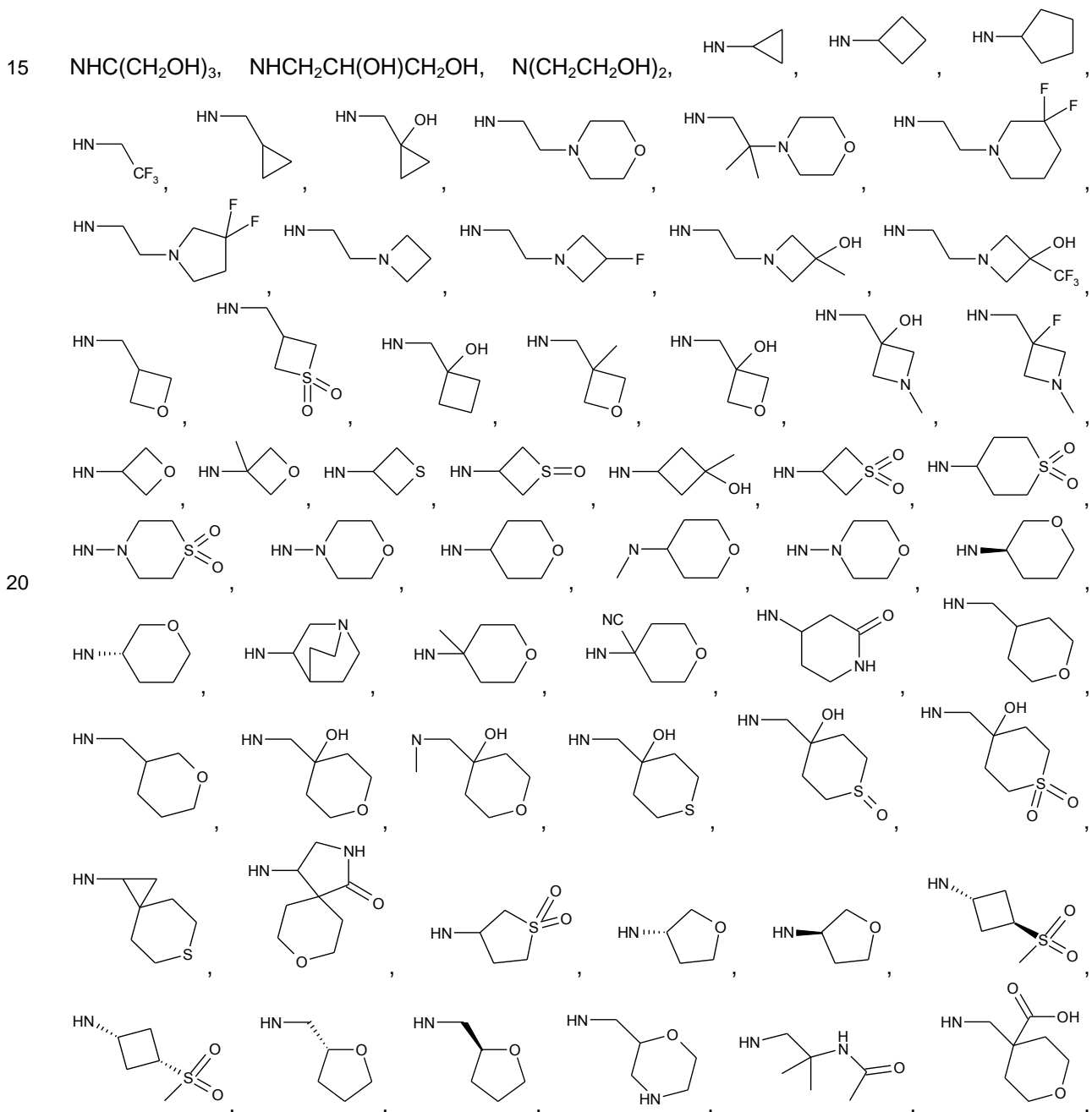
де алкіл, циклоалкіл і галоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, оксо, O-C₁₋₆-алкілу та O-гало-C₁₋₆-алкілу;

- R^6 незалежно означає Н, галоген, CN, C_{1-3} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, гало- C_{1-3} -алкіл або $CONHR^{61}R^{62}$, де алкіл, циклоалкіл і галоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, оксо, О- C_{1-6} -алкілу та О-гало- C_{1-6} -алкілу;
- 5 R^7 означає C_{3-10} -циклоалкіл або C_{3-10} -гетероциклоалкіл, де циклоалкіл і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, OH, оксо, О- C_{1-6} -алкілу, О-гало- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу, C_{3-7} -циклоалкілу і 3-7-членного гетероциклоалкілу;
- R^8 означає Н, F, C_{1-3} -алкіл, гало- C_{1-3} -алкіл, OH, О- C_{1-3} -алкіл або О-гало- C_{1-3} -алкіл;
- 10 R^9 означає Н, F, C_{1-3} -алкіл або гало- C_{1-3} -алкіл;
- R^{11} незалежно вибирають з Н, C_{1-6} -алкілу, C_{0-6} -алкілен- C_{3-10} -циклоалкілу та C_{0-6} -алкілен- C_{3-10} -гетероциклоалкілу, де алкіл, алкілен, циклоалкіл і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-6 замісниками, вибраними із групи, що складається з галогену, CN, OH, оксо, C_{1-3} -алкілу, гало- C_{1-3} -алкілу, О- C_{1-3} -алкілу, О-гало- C_{1-3} -алкілу, NH_2 , $NH(C_{1-3}\text{-алкілу})$, $N(C_{1-3}\text{-алкілу})_2$, C_{3-6} -гетероциклоалкілу, C_{3-6} -циклоалкілу та $SO_2\text{-}C_{1-3}$ -алкілу, де циклоалкіл і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з F, OH, оксо, CH_3 та CF_3 ;
- 20 R^{12} незалежно вибирають з Н, C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу та C_{3-6} -циклоалкілу;
- R^{13} та R^{14} , взяті разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 3-10-членне кільце, що містить атоми вуглецю, де це кільце є незаміщеним або заміщене 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, OH, оксо, О- C_{1-6} -алкілу, О-гало- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу і C_{3-6} -циклоалкілу;
- R^{31} незалежно вибирають з Н, C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу, C_{0-6} -алкілен- C_{3-8} -циклоалкілу, C_{0-6} -алкілен- C_{3-8} -гетероциклоалкілу, 5- або 6-членного гетероарила та 6-членного арилу, де алкіл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-6 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, CN, OH, оксо, $=N\text{-OR}^{32}$, C_{1-3} -алкілу, гало- C_{1-3} -алкілу, О- C_{1-3} -алкілу, О-гало- C_{1-3} -алкілу та $SO_2\text{-}C_{1-3}$ -алкілу;
- 25 і, необов'язково, коли два R^{31} прикріплені до атома азоту, вони можуть утворювати 3-8-членне кільце, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з О, S або N, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з фтору, OH, оксо, C_{1-4} -алкілу та гало- C_{1-4} -алкілу;
- 30 R^{32} незалежно вибирають з Н, C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу і C_{3-6} -циклоалкілу;
- R^{40} означає C_{3-10} -циклоалкіл, що є незаміщеним або заміщений 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, OH, оксо, О- C_{1-6} -алкілу, О-гало- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу, C_{3-8} -циклоалкілу і C_{3-8} -гетероциклоалкілу;
- 35 R^{61} та R^{62} незалежно вибирають із групи, що складається з Н, C_{1-3} -алкілу і гало- C_{1-3} -алкілу;
- х та у незалежно вибирають з О, 1 та 2;
- за умови виключення сполуки 5-(циклопентилметил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метил-N-(піперидин-1-іл)-1H-піразол-3-карбоксаміду та сполуки формули (5), де R^4 означає OR^{40} .
- 40 2. Сполука за п. 1, де R^5 означає Н або C_{1-3} -алкіл; R^6 означає Н, F, Cl, CN, C_{1-3} -алкіл або гало- C_{1-3} -алкіл.
3. Сполука за п. 1 або 2, де R^4 означає CH_2R^{40} , $CH(CH_3)R^{40}$, OR^{40} або $(C=O)R^{40}$;
- 45 R^{40} означає C_{3-8} -циклоалкіл, що є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з F, CH_3 та CF_3 .
4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де R^1 вибирають з C_{1-10} -алкілу, C_{3-10} -циклоалкілу, C_{3-10} -гетероциклоалкілу, C_{1-10} -алкілен- C_{3-10} -циклоалкілу, C_{1-10} -алкілен- C_{3-10} -гетероциклоалкілу та C_{1-10} -алкілен-(5-членного гетероарила), де алкіл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-7 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з оксо, CN, OR^{11} , О- C_{2-6} -алкілен- OR^{11} , C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу, галогену, CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$, $CONR^{11}SO_2R^{11}$, COR^{11} , SO_xR^{11} , SO_3H , $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}COR^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{11}$, $NR^{11}\text{-CO-}NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}\text{-SO}_2\text{-}NR^{11}R^{12}$, C_{3-10} -циклоалкілу, О- C_{3-10} -циклоалкілу, C_{3-10} -гетероциклоалкілу, О- C_{3-10} -гетероциклоалкілу та $NR^{11}R^{12}$;
- 50 R^2 вибирають з Н, C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу і гідроксі- C_{1-6} -алкілу; або R^1 та R^2 , коли вони взяті разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 3-8-членне кільце, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з О, S або N, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, оксо, CN, OR^{11} , SO_xR^{11} , SO_3H , $NR^{11}SO_2R^{11}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, C_{0-6} -алкілен-
- 60

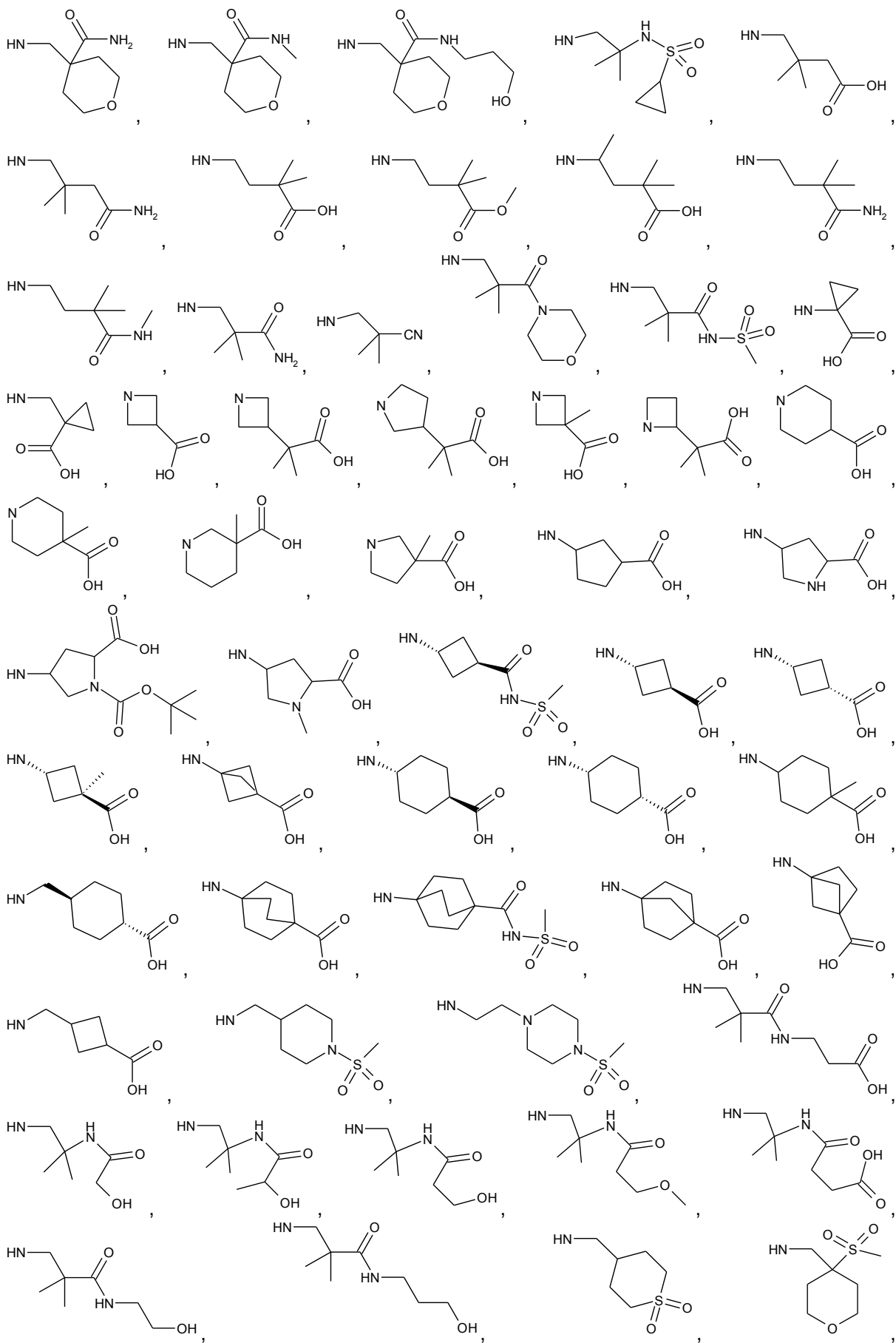
CO_2R^{11} , $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{CONR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, COR^{11} , $\text{NR}^{11}\text{-CO-R}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{-CO-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{-SO}_2\text{-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу, гідроксі- C_{1-6} -алкілу, C_{3-8} -циклоалкілу, О- C_{3-8} -циклоалкілу, C_{3-8} -гетероциклоалкілу та О- C_{3-8} -гетероциклоалкілу,

де циклоалкіл і гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-4 замісниками, незалежно
5
вибраними із групи, що складається з галогену, C_{1-3} -алкілу, гало- C_{1-3} -алкілу, OH, О- C_{1-3} -алкілу, О-гало- C_{1-3} -алкілу, SO_2 - C_{1-3} -алкілу, COOH та оксо.

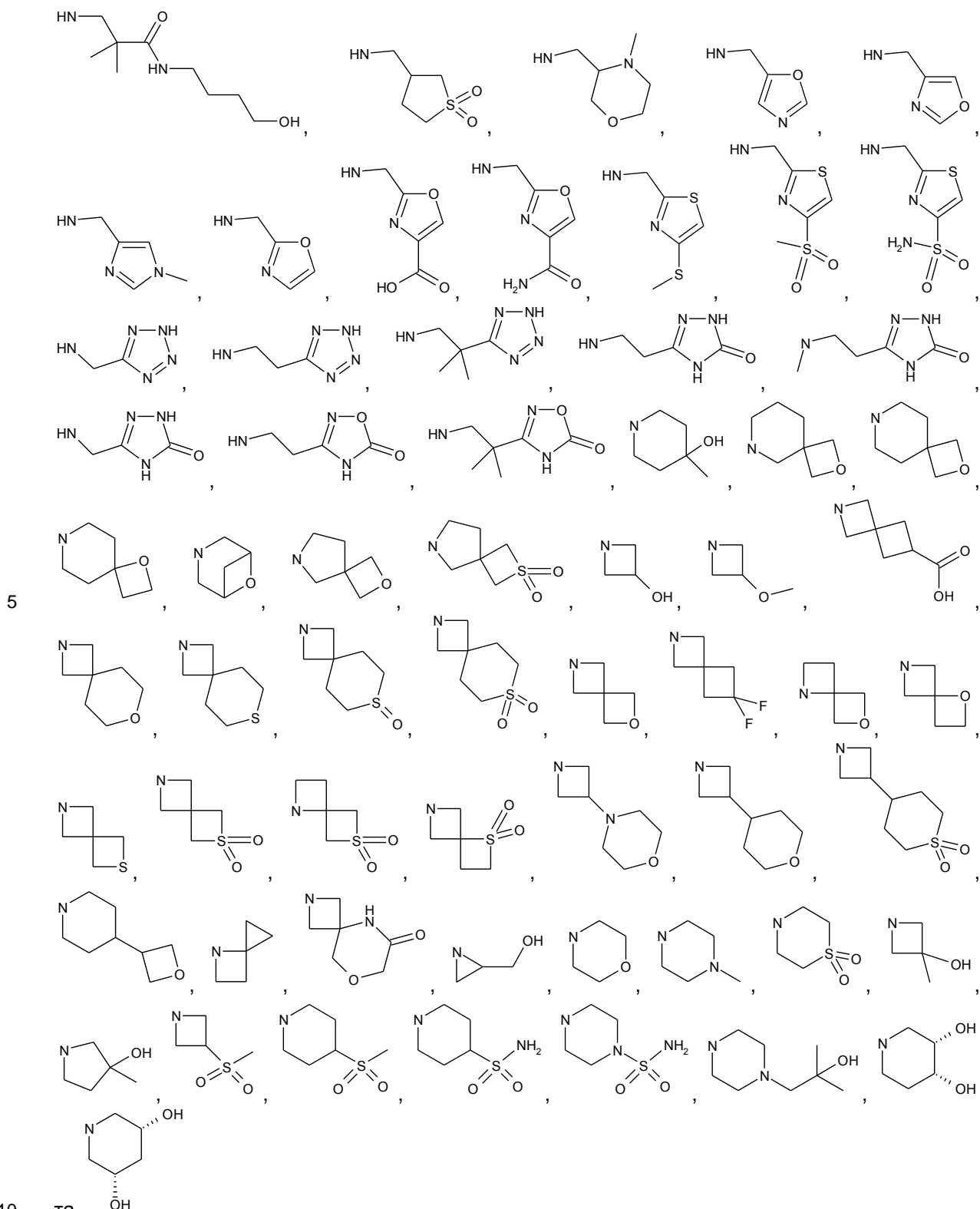
5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де NR^1R^2 вибирають з NHMe, NHEt, NHⁱPr, NH^tBu, NHCH₂CONH₂, NHCH₂CONMe₂, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂OMe, NHCH₂CH₂SO₂Me, NHCH₂CH₂SO₂NH₂, NH(CH₂)₃OH, NH(CH₂)₃OMe, NH(CH₂)₄OH, NH(CH₂)₄OMe, NH(CH₂)₅OH,
10 NH(CH₂)₂CO₂H, NH(CH₂)₃CO₂H, NH(CH₂)₄CO₂H, NH(CH₂)₅CO₂H, NHCH₂CH(CF₃)OH, NHCH₂C(Me)(CF₃)OH, NHCH₂CMe₂OH, NHCH₂CH₂CMe₂OH, NHCH₂CMe₂NHCH₂CF₃, NHCH(Me)CMe₂OH, NHCH₂CMe₂OMe, NHCH₂CMe₂CO₂H, NHCH₂CMe₂CONHMe, NHCH₂CMe₂CONMe₂, NHCH₂CMe₂NHSO₂Me, NH(CH₂)₃SOMe, NH(CH₂)₅SO₂Me, NH(CH₂)₅SO₂NH₂, NH(CH₂)₃NHSO₂Me, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂OH, NHCH₂CHMeOH, NH(CH₂)₅SOMe, NH(CH₂)₃SO₂Me,



5



10



6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де

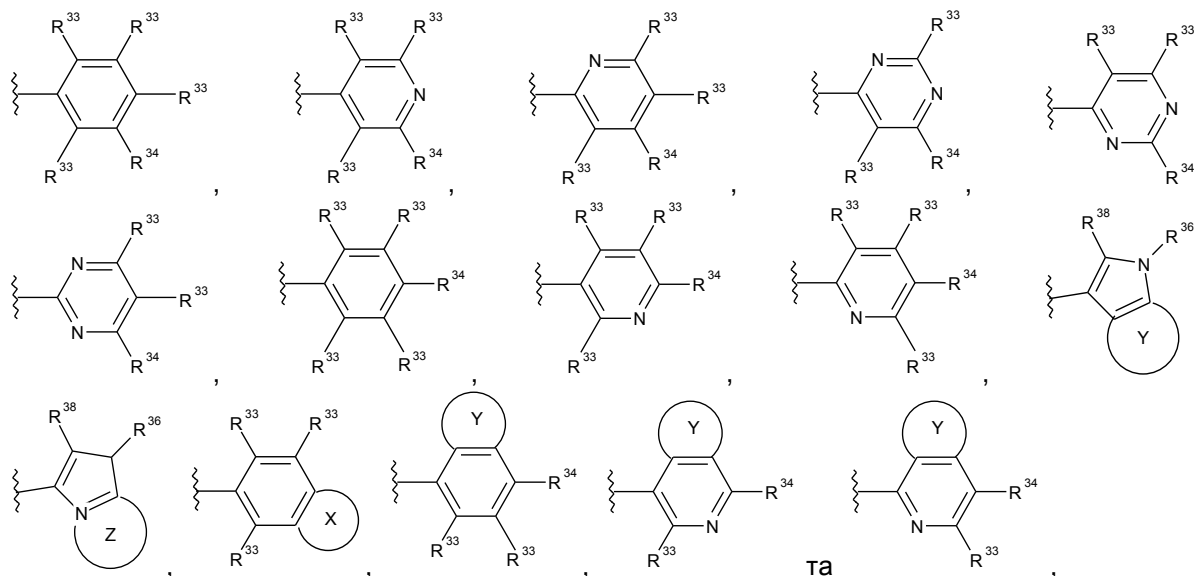
R^3 означає 6-10-членний моно- або біциклічний арил або 5-10-членний моно- або біциклічний гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, що складається з N, O та S,

15 де арил і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, CN, C_{1-6} -алкілу, гало- C_{1-6} -алкілу, OH, O- C_{1-6} -алкілу, O-гало- C_{1-6} -алкілу, C_{0-6} -алкілен- C_{3-10} -циклоалкілу, C_{0-6} -алкілен-O- C_{3-10} -циклоалкілу, C_{0-6} -алкілен- C_{3-10} -гетероциклоалкілу, C_{0-6} -алкілен-COOR³¹, C_{0-6} -алкілен-C(O)R³¹, C_{0-6} -алкілен-C(O)N(R³¹)₂, C_{0-6} -

алкілен-SO₂-N(R³¹)₂, C₀₋₆-алкілен-SO₂-R³¹, C₀₋₆-алкілен-(5-членного гетероарилу) та C₀₋₆-алкілен-(6-членного гетероарилу),

де алкіл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, OH, оксо, N(R³¹)₂, O-C₁₋₆-алкілу; COOH, CON(R³¹)₂, CN, NR³¹-COR³¹, C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, 6-10-членного моно- або біциклічного арилу та 6-10-членного моно- або біциклічного гетероарилу, або де два суміжні замісники можуть утворювати 3-8-членне насичене або частково ненасичене кільце, що містить атоми вуглецю та необов'язково містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, S або N, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-7 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, оксо, OH, O-C₁₋₆-алкілу, O-гало-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілу, C₃₋₆-циклоалкілу і гало-C₁₋₆-алкілу.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де R³ вибирають з



де

R³³ незалежно вибирають з H, галогену, CN, C₁₋₆-алкілу, фтор-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₄-алкілен-OH, C₁₋₄-алкілен-O-C₁₋₃-алкілу, C₁₋₄-алкілен-O-фтор-C₁₋₃-алкілу, OH, O-C₁₋₆-алкілу, O-фтор-C₁₋₃-алкілу, NH-C₁₋₆-алкілу, NH-фтор-C₁₋₆-алкілу і C₃₋₁₀-циклоалкілу,

де алкілен є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, вибраними з F, і циклоалкіл є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з F, C₁₋₃-алкілу та фтор-C₁₋₃-алкілу;

R³⁴ незалежно вибирають з H, галогену, CN, C₁₋₆-алкілу, фтор-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₄-алкілен-OH, C₁₋₄-алкілен-O-C₁₋₃-алкілу, C₁₋₄-алкілен-O-фтор-C₁₋₃-алкілу, OH, O-C₁₋₆-алкілу, O-фтор-C₁₋₆-алкілу, NH-C₁₋₆-алкілу, NH-фтор-C₁₋₆-алкілу, C₃₋₁₀-циклоалкілу, C₀₋₆-алкілен-C₃₋₁₀-гетероциклоалкілу, 5-членного гетероарилу, 6-членного гетероарилу, C(O)N(R³⁷)₂ та SO₂N(R³⁷)₂,

де алкілен є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, вибраними з F та циклоалкілу, гетероциклоалкіл і гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з F, C₁₋₃-алкілу, фтор-C₁₋₃-алкілу, OH, O-C₁₋₃-алкілу та фтор-O-C₁₋₃-алкілу;

R³⁵ вибирають з галогену, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, C₃₋₆-циклоалкілу, C₃₋₆-гетероциклоалкілу, оксо, OH, O-C₁₋₆-алкілу та O-гало-C₁₋₆-алкілу;

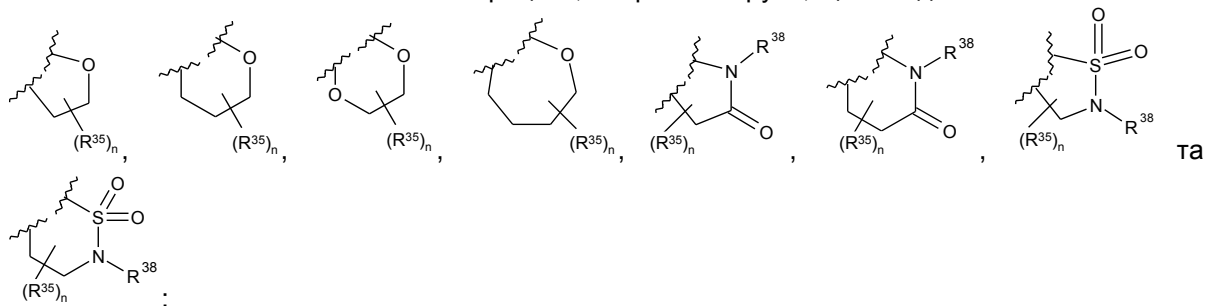
R³⁶ вибирають з C₁₋₆-алкілу, фтор-C₁₋₆-алкілу, C(O)N(R³⁷)₂ та SO₂N(R³⁷)₂;

R³⁷ незалежно вибирають з H, C₁₋₆-алкілу, гало-C₁₋₆-алкілу, C₀₋₄-алкілен-C₃₋₆-циклоалкілу та C₀₋₄-алкілен-C₃₋₆-гетероциклоалкілу, де алкіл і алкілен є незаміщеними або заміщені 1-4 замісниками, вибраними із групи, що складається з галогену, OH, O-C₁₋₃-алкілу, CN та CONH₂; і де циклоалкіл або гетероциклоалкіл є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з F, CN, OH, оксо, C₁₋₃-алкілу та фтор-C₁₋₃-алкілу;

або де два R³⁷, коли вони взяті разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 3-8-членне кільце, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, S або N, де кільце є незаміщеним або заміщене 1-4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з фтору, OH, оксо, C₁₋₄-алкілу та гало-C₁₋₄-алкілу;

R³⁸ вибирають з H, C₁₋₃-алкілу та фтор-C₁₋₃-алкілу;

X означає анельований насичений гетероцикл, вибраний з групи, що складається з

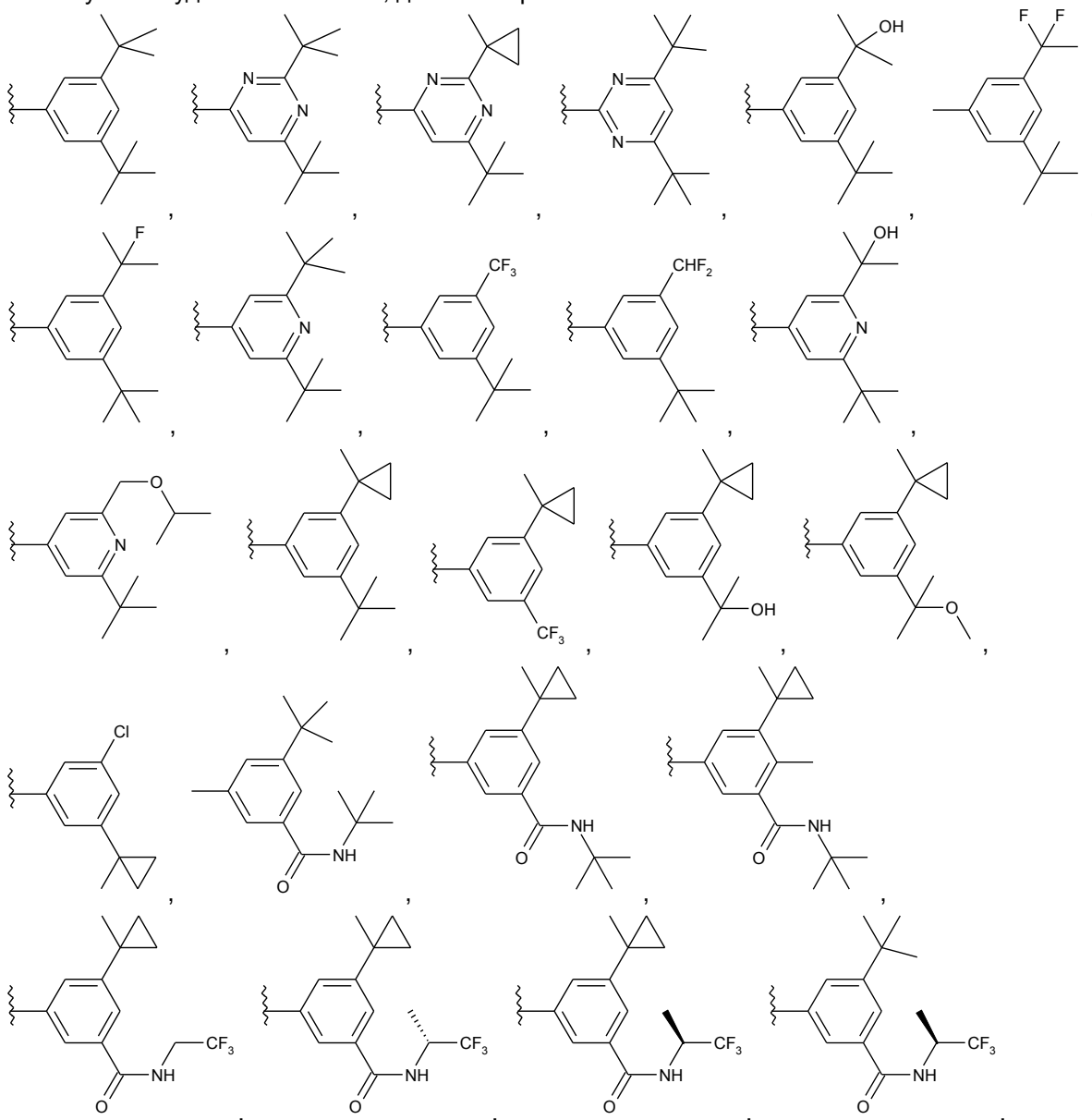


Y означає анельований 5- або 6-членний карбоцикл, анельований 6-членний арил або анельований 6-членний гетероарил, що містить 1-2 атоми азоту, де карбоцикл, арил або гетероарил є незаміщеними або заміщені 1-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з галогену, C₁₋₃-алкілу та фтор-C₁₋₃-алкілу;

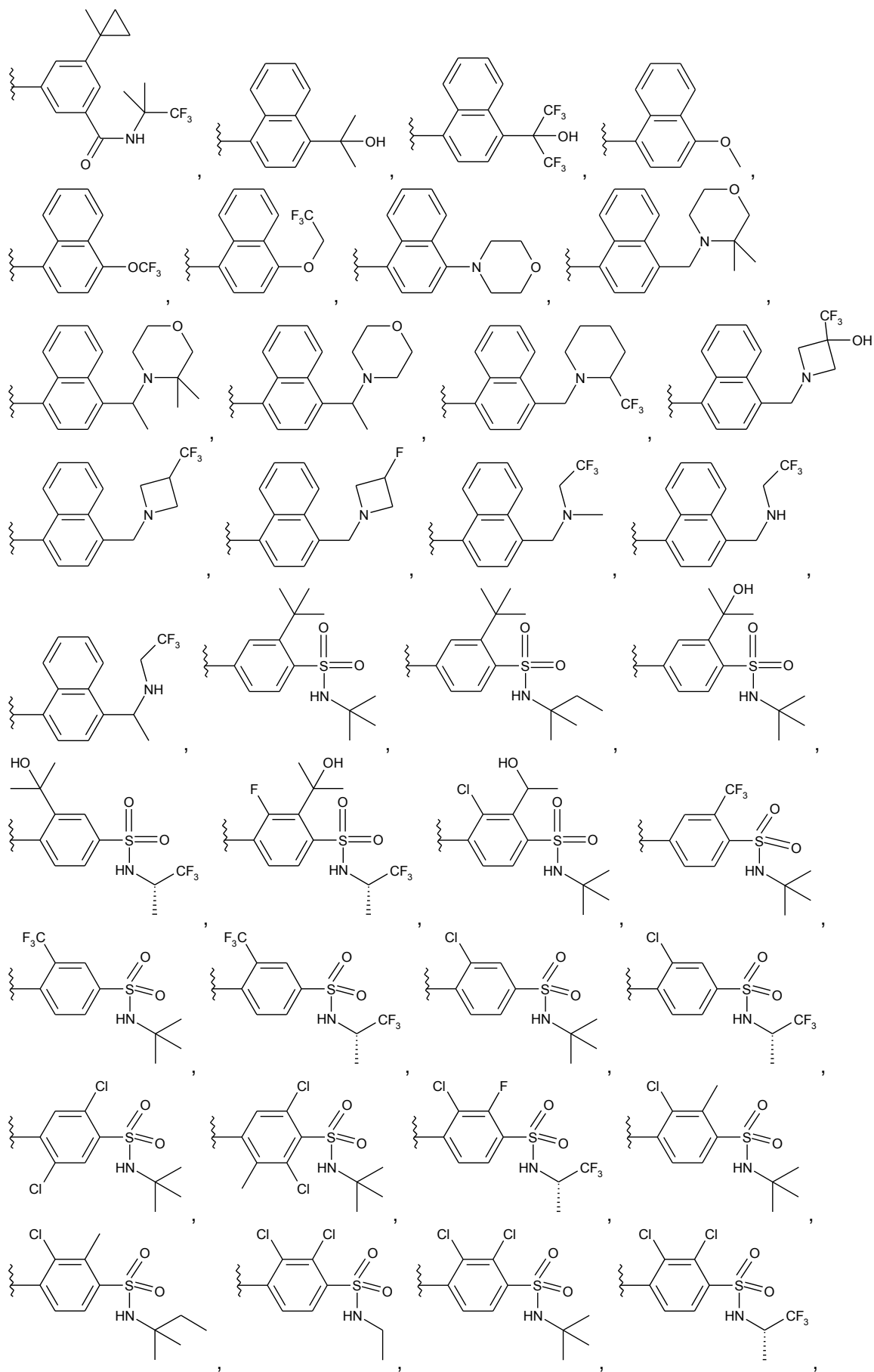
Z означає анельований 6-членний цикл, що утворює гетероарил, який містить 1-2 атоми азоту, де гетероарил є незаміщеним або заміщений 1-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з фтору, C₁₋₃-алкілу та фтор-C₁₋₃-алкілу;

n вибирають з 1-4.

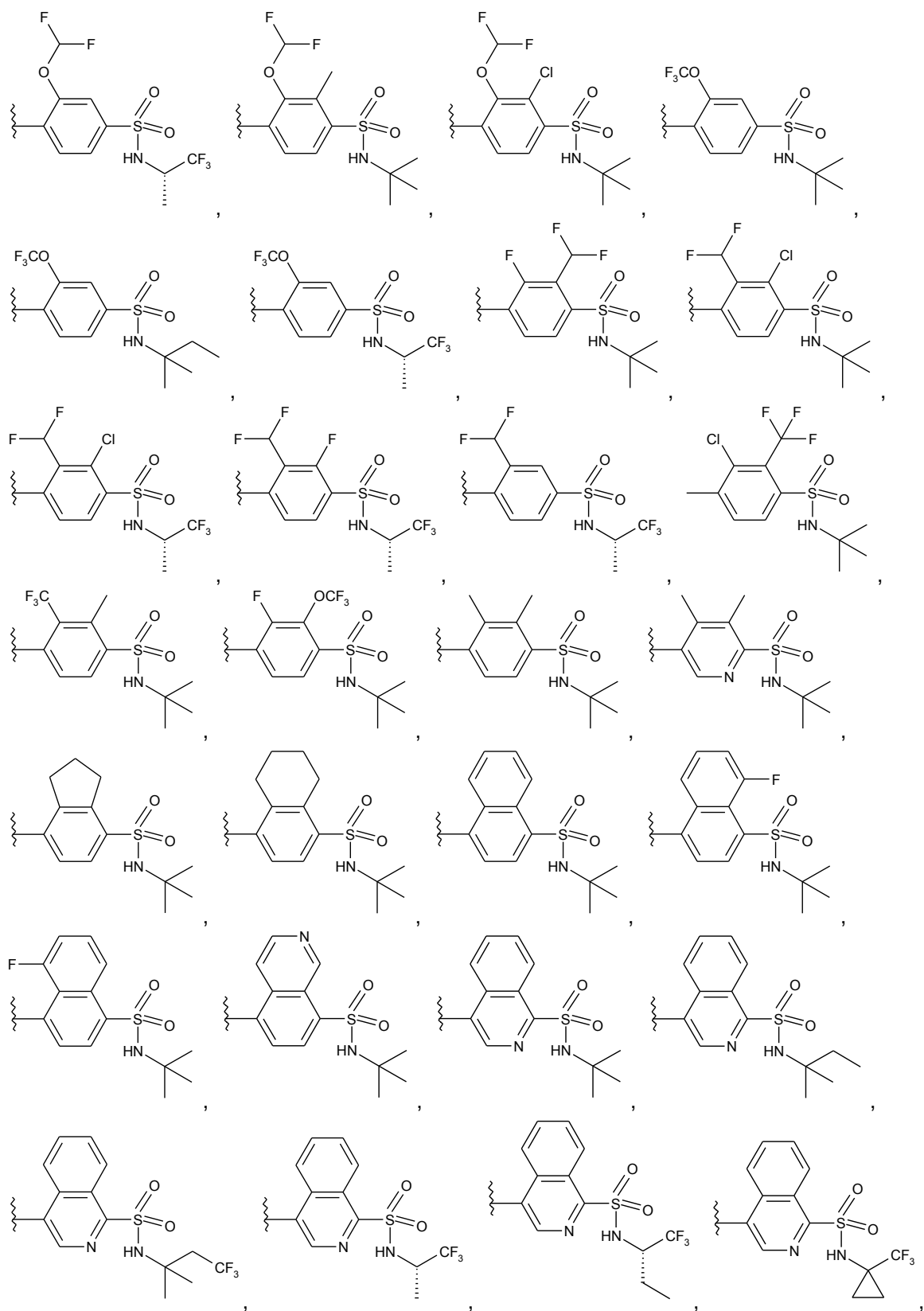
8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, де R³ вибирають з

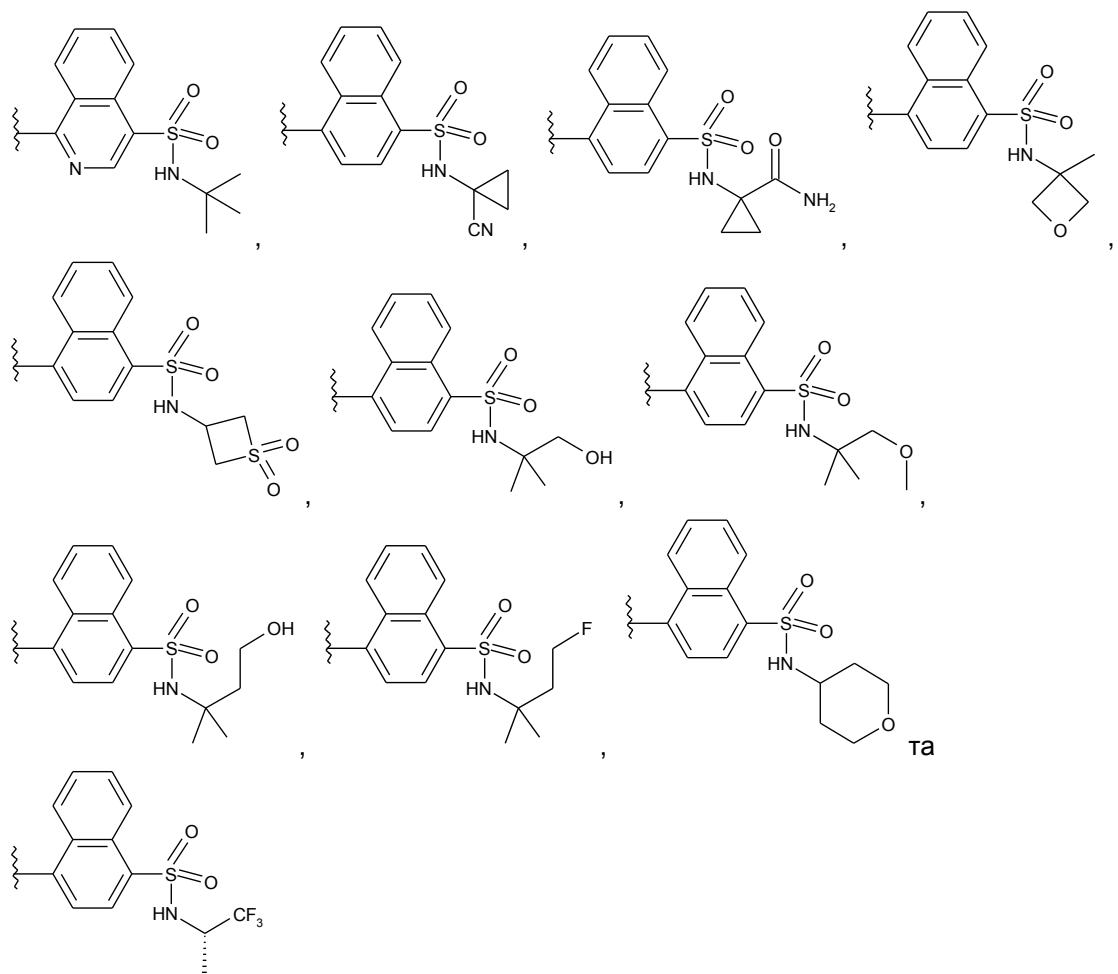


5



5



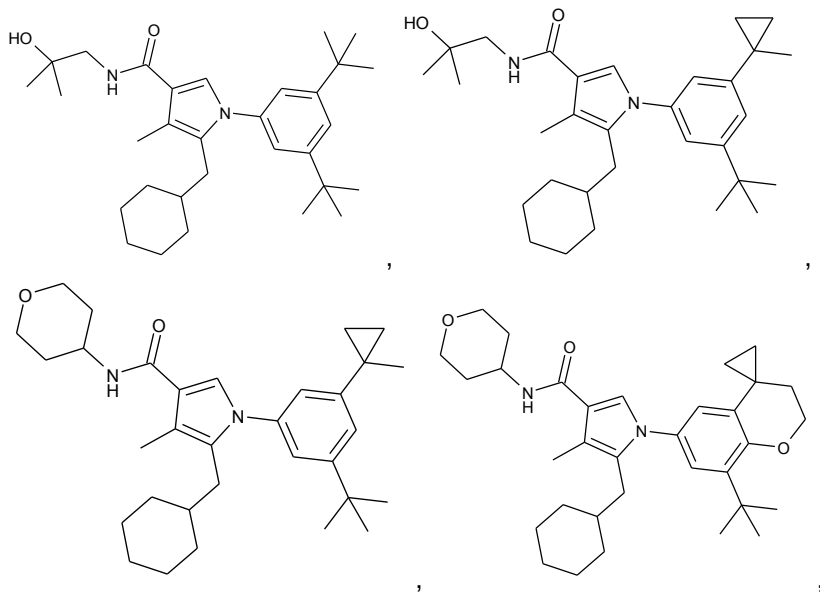


5

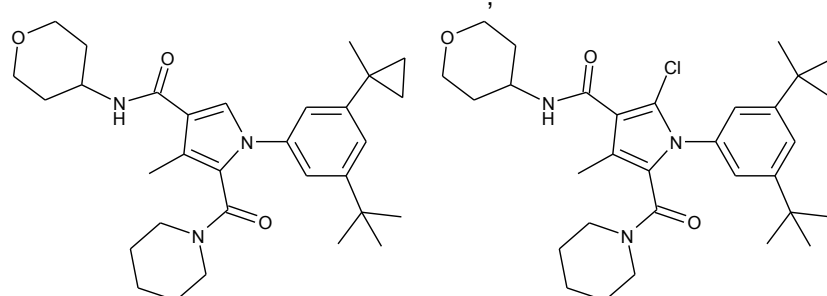
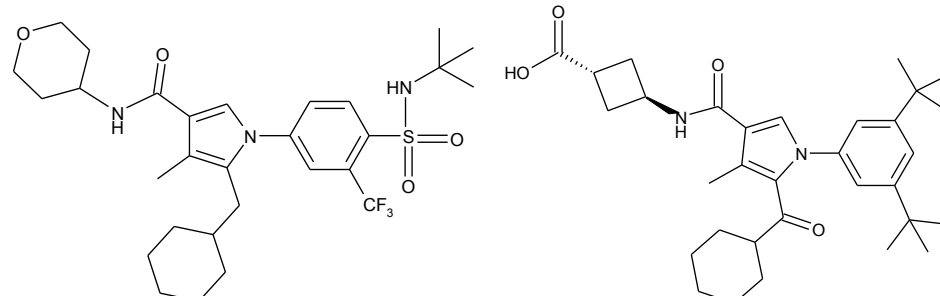
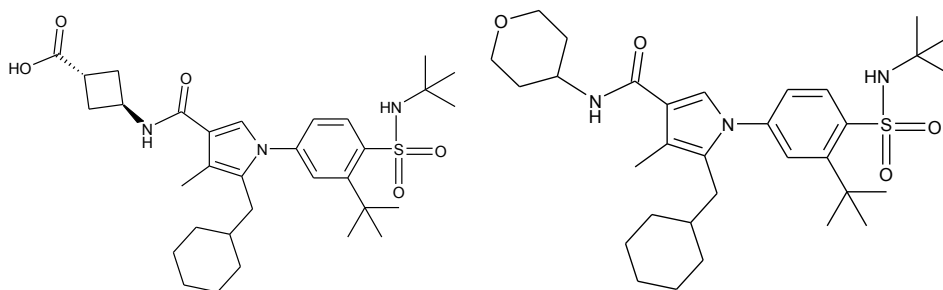
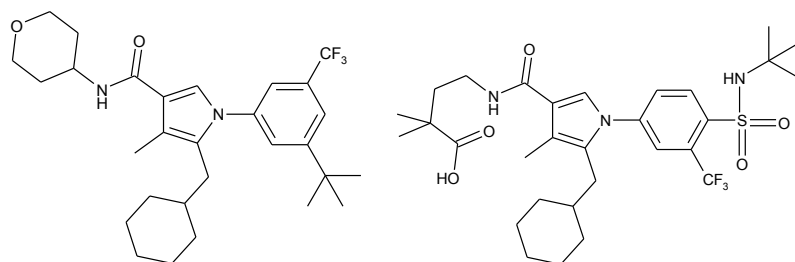
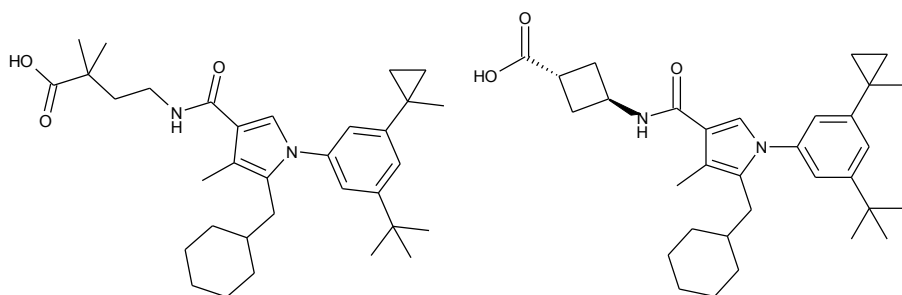
9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8, представлена формулами (1)-(3).

10. Сполука за будь-яким із пп. 1-8, представлена формулами (4) та (5).

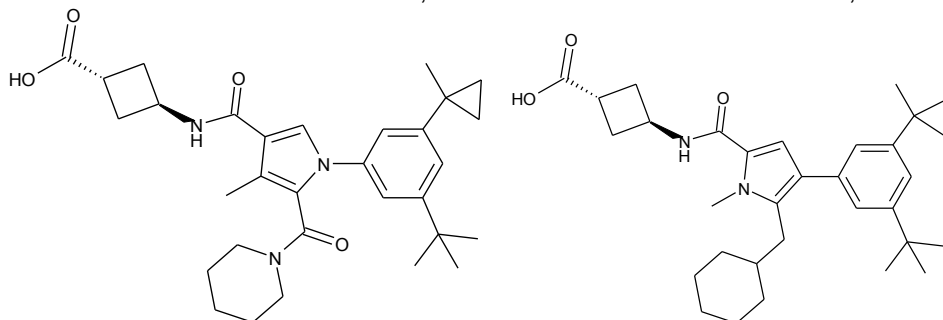
11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, де сполуку вибирають з

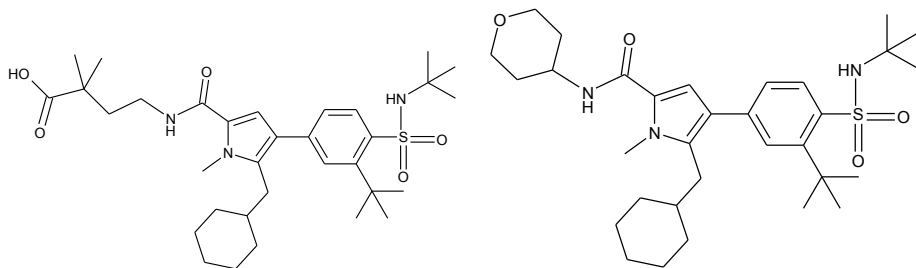


10

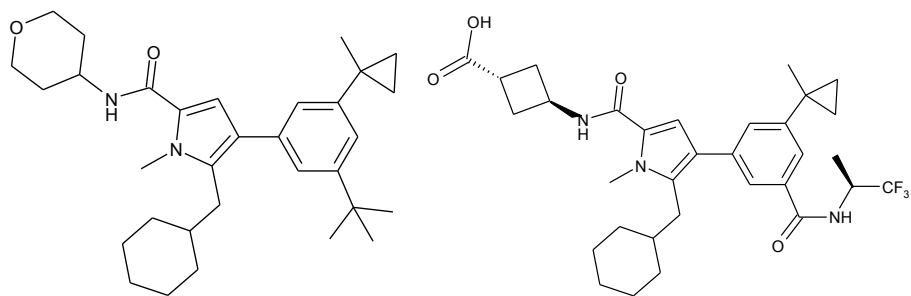


5

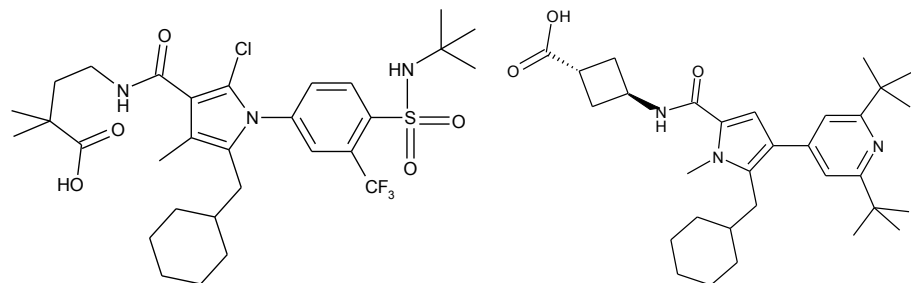




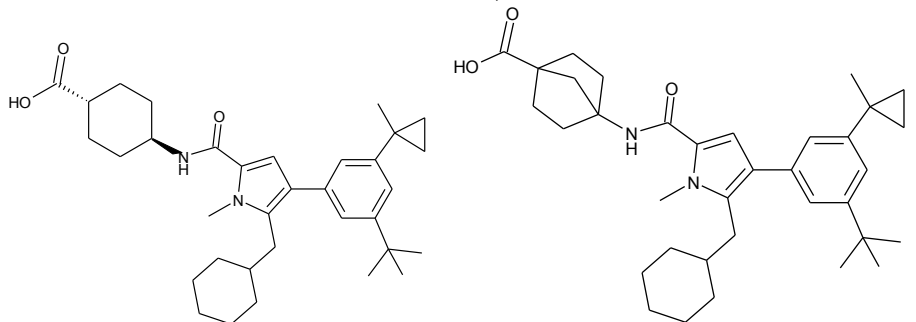
,



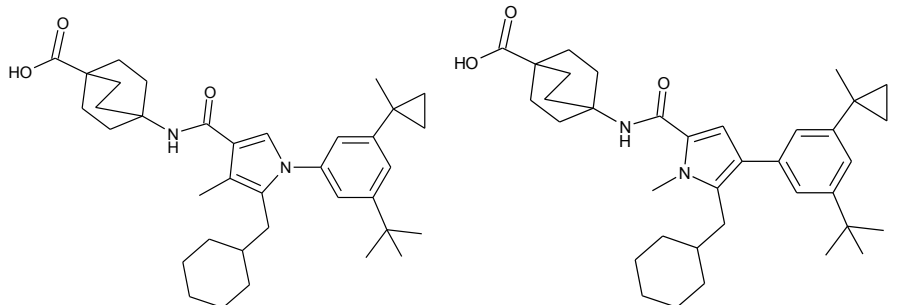
,



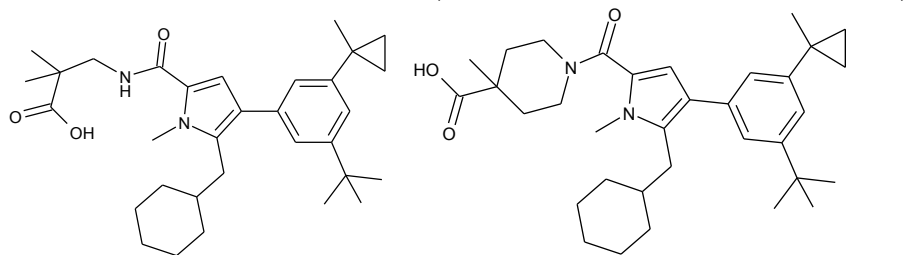
,



,

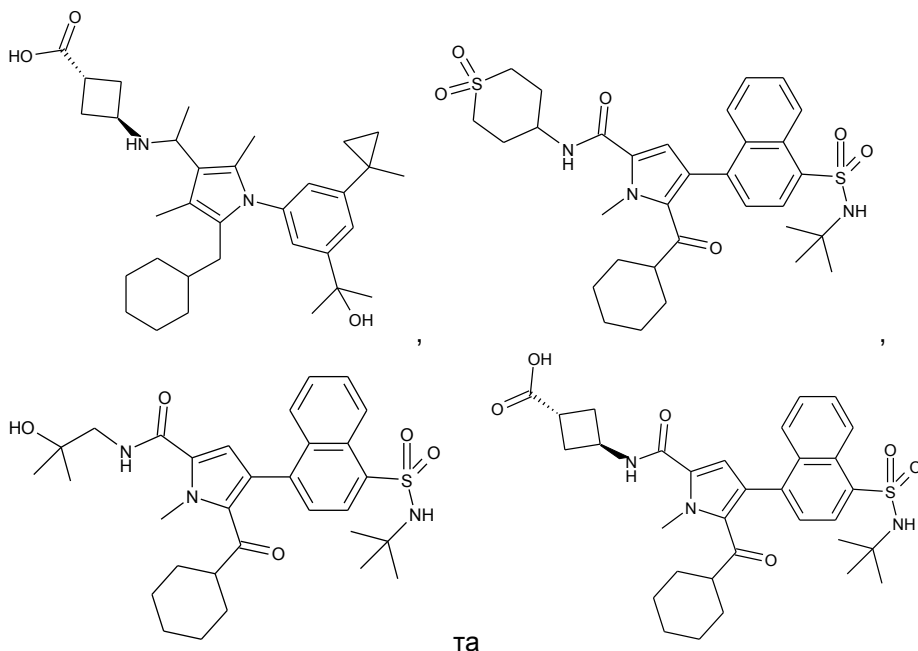


,



,

5



та

12. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-11 як лікарського засобу.
13. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-11 для лікування або профілактики захворювання або порушення, пов'язаного з інгібуванням або активуванням рецептора ROR γ .
- 5 14. Застосування сполуки за п. 13, де захворювання вибирають із групи, що складається з ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондилоартриту, червоного вовчака, псоріазу, псоріазного артриту, atopічної екземи, запальних хвороб кишечника, таких як хвороба Крона, астми, слизового лейшманіозу, множинного склерозу, системного склерозу, діабету I типу,
- 10 хвороби Кавасакі, тиреоїдиту Хашимото, хронічної реакції "трансплантат проти хазяїна", гострої реакції "трансплантат проти хазяїна", целіакії, ідіопатичної тромбоцитопенічної тромбоцитної пурпури, бульбоспинального паралічу, синдрому Шегрена, склеродермії, виразкового коліту, епідермальної гіперплазії, гломерулонефриту, хронічного обструктивного захворювання легенів та бічного аміотрофічного склерозу.
- 15 15. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-11 та фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601