



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121309** (13) **C2**  
(51) МПК (2020.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
A61P 29/00

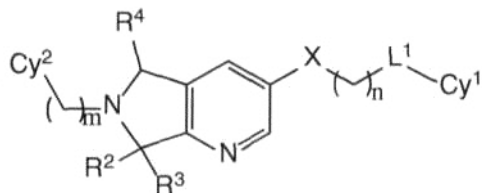
МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2016 08170</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Клермон Девід А. (US),</b> <b>Ділллард Лоуренс Уейн (US),</b> <b>Донг Ченггуо (US),</b> <b>Фан Йі (US),</b> <b>Джіа Ланкі (US),</b> <b>Лю Жиджи (US),</b> <b>Лотеста Стівен Д. (US),</b> <b>Маркус Ендрю (US),</b> <b>Сінгх Суреш Б. (US),</b> <b>Тайс Колін М. (US),</b> <b>Йуан Цзин (US),</b> <b>Чжао Вей (US),</b> <b>Чжен Яюн (US),</b> <b>Чжуан Лінгханг (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>30.01.2015</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ВІТАЕ ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ЛЛС,</b> 5 Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, United States of America (US)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>12.05.2020</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Кістерський Кирило Арсенійович,</b> <b>реєстр. №207</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/935,162, 61/970,637</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2004/014365 A1, 19.02.2004 WO 2013/019682 A1, 07.02.2013
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>03.02.2014, 26.03.2014</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US, US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.10.2016, Бюл.№ 20</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>12.05.2020, Бюл.№ 9</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2015/013699, 30.01.2015</b>	

**(54) ДИГІДРОПІРОЛОПІРИДИНОВІ ІНГІБІТОРИ ROR-ГАММА****(57) Реферат:**

Запропоновані нові сполуки Формули (I)



(I)

їх фармацевтично прийнятні солі та фармацевтичні композиції на їх основі, що є придатними для лікування захворювань і розладів, опосередкованих RORγ. Крім того, запропоновані фармацевтичні композиції, що містять нові сполуки Формули (I), і способи їх застосування при лікуванні одного або більше запальних, метаболічних, аутоімунних та інших захворювань або розладів.

UA 121309 C2



## СПОРИДНЕНІ ЗАЯВКИ

[0001] Дана заявка заявляє пріоритет попередньої заявки США № 61/935162, поданої 3 лютого 2014 року, і попередньої заявки США № 61/970637, поданої 26 березня 2014 року. Повний зміст вищезазначених заявок включений до даного опису за допомогою посилання.

## 5 ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

[0002] Даний винахід направлений на нові інгібітори зв'язаного з рецептором ретиноєвої кислоти орфанного рецептора гамма ("ROR $\gamma$ " або "ROR-гамма"), способи їх одержання, фармацевтичні композиції, що містять такі інгібітори, і їх застосування при лікуванні запальних, метаболічних, аутоімунних та інших захворювань, опосередкованих ROR $\gamma$ .

## 10 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0003] Зв'язані з рецептором ретиноєвої кислоти орфанні рецептори (ROR) є підсімейством факторів транскрипції в надсімействі ядерних рецепторів стероїдних гормонів (Jetten & Joo (2006) Adv. Dev. Biol. 2006, 16, 313-355). Сімейство ROR складається із ROR альфа (ROR $\alpha$ ), ROR бета (ROR $\beta$ ) і ROR гамма (ROR $\gamma$ ), кожен з яких кодується окремим геном (у людини: *RORA*, *RORB* і *RORC*, відповідно; у миші: *rora*, *rorb* і *rorc*, відповідно). ROR містять чотири основні домени, що є спільними у більшості ядерних рецепторів: N-кінцевий домен, висококонсервативний ДНК-зв'язувальний домен (ДЗД), що складається із двох мотивів цинкових «пальців», домен петлі і ліганд-зв'язувальний домен (ЛЗД). Кожний ген ROR генерує декілька ізоформ, що відрізняються тільки N-кінцевими доменами. ROR $\gamma$  має дві ізоформи: ROR $\gamma$ 1 і ROR $\gamma$ 2 (також відома як ROR $\gamma$ t). ROR $\gamma$  позначає ROR $\gamma$ 1 та/або ROR $\gamma$ t. ROR $\gamma$ 1 експресується у багатьох тканинах, включаючи тканину тимусу, м'яза, нирки і печінки, тоді як ROR $\gamma$ t, що експресується винятково у клітинах імунної системи, відіграє критичну роль в тимопоезі і розвитку деяких вторинних лімфоїдних тканин та є ключовим регулятором диференціації клітин Th17 (Jetten, 2009, Nucl. Recept. Signal., 7:e003, doi:10.1621/nrs.07003, Epub 2009 Apr 3).

[0004] Клітини Th17 є підмножиною Т-хелперних клітин, що переважно продукують прозапальні цитокіни IL-17A, IL-17F, IL-21 і IL-22. Клітини Th17 та їх ефекторні молекули, такі як IL-17, IL-21, IL-22, GM-CSF і CCL20, пов'язані з патогенезом декількох аутоімунних і запальних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, множинний склероз, псоріаз, запальне захворювання кишечника, алергія і астма (Maddur *et al.*, 2012, Am. J. Pathol., 181:8-18). Нещодавно одержані дані підтримують роль клітин IL17 і Th17 у патогенезі акне (Thiboutot *et al.*, 2014, J. Invest. Dermatol., 134(2):307-10, doi: 10.1038/jid.2013.400; Agak *et al.*, 2014, J. Invest. Dermatol., 134(2):366-73, doi: 10.1038/jid.2013.334, Epub 2013 Aug 7). Крім того, клітини Th17 є високоактивними індукторами запалення, пов'язаного з ендометріозом, хронічним запальним захворюванням (Hirata *et al.*, 2010, Endocrinol., 151:5468-5476; Hirata *et al.*, 2011, Fertil Steril., Jul;96(1):113-7, doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.04.060, Epub 2011 May 20). Додатково, клітини Th17 відіграють ключову роль в аутоімунних моделях експериментального аутоімунного енцефаломієліту у мишей (EAE), індукованого колагеном артриту (IKA) та індукованого ад'ювантом артриту (IAA) (Bedoya *et al.*, 2013, Clin. Dev. Immunol., 2013:986789, Epub 2013 Dec 26). Клітини Th17 активуються в ході запальних і аутоімунних патологічних процесів та відповідають за рекрутинг запальних клітин інших типів, конкретно нейтрофілів, для опосередкування патології у цільових тканинах (Miossec & Kolls, 2012, Nature Rev., 11:763-776; Korn *et al.*, 2009, Annu. Rev. Immunol., 27:485-517). Аберантна функція клітин Th17 приймає участь у ряді аутоімунних захворювань, включаючи множинний склероз і ревматоїдний артрит. Вважається, що аутоімунне захворювання виникає внаслідок порушення рівноваги між ефекторними і регуляторними Т клітинами (Solt *et al.*, 2012, ACS Chem. Biol., 7:1515-1519, Epub 2012 July 9). На важливість ROR $\gamma$ t для диференціації клітин Th17 і патогенетичну роль клітин Th17 вказує той факт, що у ROR $\gamma$ t-дефіцитних мишей присутня дуже маленька кількість клітин Th17, і тяжкість EAE знижена (Ivanov *et al.*, 2006, Cell, 126:1121-1133).

[0005] Циркадні ритми представляють добові цикли поведінкових і фізіологічних змін, що регулюються ендегенним циркадним годинником. Численними дослідженнями встановлені зв'язки між функцією та експресією ядерних рецепторів (зокрема, ROR $\gamma$ ), схемою регуляції циркадних ритмів і регуляцією різноманітних фізіологічних процесів (Jetten (2009) *цит. роб.*).

[0006] Синдром обструктивного апное сну (СОАС) є хронічним запальним захворюванням, що регулюється Т лімфоцитами. У хворих на СОАС значно підвищена зустрічальність периферичних клітин Th17, рівні IL-17 і ROR $\gamma$ t (Ye *et al.*, 2012, Mediators Inflamm., 815308, doi: 10.1155/2012/815308, Epub 2012 Dec 31).

[0007] Численними дослідженнями надані докази ролі ROR при раку. Миші із дефіцитом експресії ROR $\gamma$  демонструють високу частоту тимічних лімфом, що часто утворюють метастази в печінці і селезінці. Показано, що високий рівень експресії пов'язаних із Th17 генів (включаючи

ROR $\gamma$ ) і високі рівні клітин Th17 у мікросередовищі пухлини корелюють із несприятливим прогнозом при різних видах раку, зокрема раку легені, шлунку, молочної залози і ободової кишки (Tosolini *et al.*, 2011, Cancer Res., 71:1263-1271, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907, Epub 2011 Feb 8; Su *et al.*, 2014, Immunol. Res., 58:118-124, doi: 10.1007/s12026-013-8483-y, Epub 2014 Jan 9; Carmi *et al.*, 2011, J. Immunol., 186:3462-3471, doi: 10.4049/jimmunol.1002901, Epub 2011 Feb 7; Chen *et al.*, 2013, Histopathology, 63:225-233, doi: 10.1111/his.12156, Epub 2013 Jun 6).

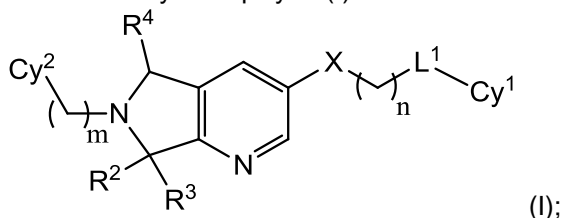
[0008] Крім того, ідентифікована регуляторна роль ROR $\gamma$  у гомеостазі ліпідів/глюкози та його участь у метаболічному синдромі, ожирінні (Meissburger *et al.*, 2011, EMBO Mol. Med., 3:637–651), гепатостеатозі, інсулінорезистентності і діабеті.

[0009] Подальші дані на підтримку ролі ROR $\gamma$  у патогенезі запальних, метаболічних, таких, що зачіпають циркадні ритми, онкологічних і аутоімунних захворювань та розладів можна знайти у наступних посиланнях: Chang *et al.*, 2012, J. Exp. Pharmacol., 4:141-148; Jetten *et al.*, 2013, Frontiers Endocrinol., 4:1-8; Huh & Littman, 2012, Eur. J. Immunol., 42:2232-2237; Martinez *et al.*, 2008, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1143:188-211; Pantelyushin *et al.*, 2012, J. Clin. Invest., 122:2252-2256; Jetten & Ueda, 2002, Cell Death Differen., 9:1167-1171; Solt *et al.*, 2010, Curr. Opin. Lipidol., 21:204-211.

[0010] У світлі ролі, яку ROR $\gamma$  відіграє у патогенезі захворювань, інгібування активності ROR $\gamma$ , а також диференціації і активності клітин Th17, зокрема продукування IL17, приносить значну терапевтичну користь. Таким чином, бажаним є одержання сполук, що інгібують активність ROR $\gamma$  і, таким чином, є придатними для лікування запальних, аутоімунних, метаболічних, таких, що зачіпають циркадні ритми, онкологічних та інших захворювань, опосередкованих ROR $\gamma$ , таких як, наприклад, астма, atopічний дерматит, акне, хвороба Крона, регіонарний ентерит, виразковий коліт, синдром Сьоргена, увеїт, хвороба Бехчета, дерматоміозит, множинний склероз, анкілозивний спондиліт, системний червоний вовчак, склеродермія, псоріаз, псоріатичний артрит, резистентна до стероїдів астма і ревматоїдний артрит.

#### СТИСЛИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0011] Встановлено, що сполуки, описані у даному документі, та їх фармацевтично прийнятні композиції є ефективними інгібіторами ROR $\gamma$  (див., наприклад, Табл. 2). Такі сполуки включають сполуки Формули (I):



або їх фармацевтично прийнятні солі, де кожен із R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, L<sup>1</sup>, n, m, Cy<sup>1</sup> і Cy<sup>2</sup> є таким, як визначено і описано в даному описі.

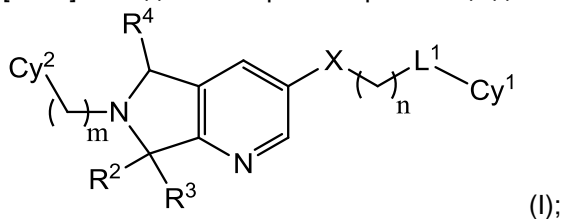
[0012] Запропоновані сполуки та їх фармацевтично прийнятні композиції є зворотними агоністами або антагоністами ROR $\gamma$  і придатні для лікування низки захворювань, розладів або станів. Такі захворювання, розлади або стани включають описані у даному документі.

[0013] Запропоновані сполуки можна застосовувати окремо (тобто, як монотерапія) або в комбінації з одним або більше інших терапевтичних агентів, ефективних з точки зору лікування будь-якого із показань, описаних у даному документі.

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ДЕЯКИХ ВАРІАНТІВ РЕАЛІЗАЦІЇ ВИНАХОДУ

1. Загальний опис сполук за даним винаходом

[0014] У деяких варіантах реалізації даного винаходу пропонується сполука Формули (I):



або її фармацевтично прийнятні солі, де: кожен із R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> незалежно являє собою гідроген, гідрокси, моноциклічний циклоалкіл,

моноциклічний гетероцикліл або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл необов'язково заміщений від 1 до 2 групами, незалежно вибраними із гідрокси, галогену та ціано;

R<sup>4</sup> являє собою гідроген, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл або =O;

X являє собою -C(O)NH- або -NHC(O)-;

5 m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

L<sup>1</sup> відсутній або являє собою SO<sub>2</sub> або CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

10 Су<sup>1</sup> відсутній або вибраний із (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу та циклоалкілу, де кожен із арилу, гетероарилу, гетероциклілу та циклоалкілу необов'язково заміщений від 1 до 3 групами, незалежно вибраними із R<sup>5</sup>;

Су<sup>2</sup> відсутній або вибраний із (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонілу, феніл(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксикарбонілу, галогенфеніл(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксикарбонілу, арилу, гетероарилу, моноциклічного циклоалкілу та моноциклічного гетероциклілу, де кожен із арилу, гетероарилу, моноциклічного циклоалкілу та моноциклічного гетероциклілу необов'язково заміщений від 1 до 3 групами, незалежно вибраними із R<sup>6</sup>;

15 кожен із R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно вибраний із галогену, ціано, нітро, аміно, гідрокси, карбокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, гетероциклілу, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілкарбонілокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкілу, гідрокси(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкілу, (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілалкілу, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенілу, галоген(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенілу, гідрокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенілу, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкінілу, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, галоген(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкілу, галоген(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілалкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкокси, (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілалкокси, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, галоген(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкокси, галоген(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілалкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіо, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкілтіо, (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілалкілтіо, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіо, галоген(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкілтіо, галоген(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілалкілтіо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфінілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкілсульфінілу, (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілалкілсульфінілу, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфонілу, галоген(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкілсульфонілу, галоген(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілалкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфонілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкілсульфонілу, (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілалкілсульфонілу, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфонілу, галоген(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкілсульфонілу, галоген(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілалкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонілу, H<sub>2</sub>NCO, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламінокарбонілу, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламінокарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламінокарбонілу, гетероциклілкарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіносульфонілу, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіносульфонілу, гетероциклілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілкарбоніламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілкарбоніламіно(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніламіно(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, арилу, гетероарилу, оксо, аміно(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, аміно(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілкарбонілу, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілкарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілгідроксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілгідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкілкарбонілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіламінокарбонілу, {(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл}{(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл}амінокарбонілу, ди(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіламінокарбонілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіламіносульфонілу, {(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл}{(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл}аміносульфонілу, ди(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіламіносульфонілу, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, амінокарбоніл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламінокарбоніл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламінокарбоніл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіламінокарбоніл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, {(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл}{(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл}амінокарбоніл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)гетероцикліл](C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу та ди(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіламінокарбоніл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу; і

кожен із R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно являє собою гідроген, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіно, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіно, CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOH, моноциклічний гетероцикліл, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксикарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксикарбоніл, галогенфеніл, галогенфеніл(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл або хінолін-2(1H)он-4-іл-метил; або

50 R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup>, разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють 3-6-членний циклоалкіл або гетероцикліл.

2. Сполуки і визначення

55 [0015] Терміни "гало" і "галоген" у даному документі позначають атом, вибраний із флуору (флуор, -F), хлору (хлоро, -Cl), бромю (бромо, -Br) і йоду (йодо, -I).

[0016] Термін "алкіл", що використовується окремо або як частина більшого фрагменту, наприклад, такого як "галогеналкіл", позначає насичений одновалентний, нерозгалужений або розгалужений гідрогенкарбоновий радикал, що містить, якщо не вказано інше, 1-10 атомів карбону і включає, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил і т.п. "Одновалентний"

означає приєднаний до решти частини молекули в одному положенні.

[0017] Терміни “галогеналкіл” або “галогенциклоалкіл” включають моно-, полі- і пергалогеналкільні групи, де галогени незалежно вибрані із флуору, хлору і бром.

[0018] Терміни “циклоалкіл” і “циклоаліфатичний”, що використовуються окремо або як частина більшого фрагменту, позначають насичену циклічну аліфатичну моноциклічну або біциклічну систему кілець, як описано у даному документі, що містить, якщо не вказано інше, від 3 до 10 атомів карбону в кільці. Моноциклічні циклоалкільні групи включають, але не обмежуючись цим, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил, циклогептеніл і циклооктил. Необхідно розуміти, що необов'язкові замісники у циклоалкільній або циклоаліфатичній групі, якщо вони вказані, можуть бути присутні в будь-якому доступному для заміщення положенні, включаючи, наприклад, положення, в якому приєднаний циклоалкіл або циклоаліфатична група.

[0019] Терміни “карбоцикл”, “карбоцикліл”, “карбоцикло” або “карбоциклічний”, що використовуються окремо або як частина більшого фрагменту, позначають системи насичених, частково насичених або ароматичних кілець, що містять в кільці тільки атоми карбону, із загальною кількістю атомів у кільці від 3 до 10. Необхідно розуміти, що необов'язкові замісники на карбоциклі, карбоциклілі, карбоцикло або карбоциклічній групі можуть бути присутні у будь-якому доступному для заміщення положенні, включаючи, наприклад, положення, в якому приєднаний циклоалкіл.

[0020] Термін “арил”, що використовується окремо або як частина більшого фрагменту, як у випадку “аралкілу”, “аралкокси” або “арилоксиалкілу”, позначає ароматичну карбоциклічну систему кілець із загальною кількістю атомів у кільці від 6 до 10, якщо не вказано інше. Термін “арил” може використовуватися взаємозамінним чином із терміном “арильне кільце”, “арильна група”, “арильний фрагмент” або “арильний радикал”. У деяких варіантах реалізації даного винаходу, “арил” позначає систему ароматичних кілець, що включає, але не обмежуючись цим, феніл (скорочено “Ph”), нафтил і т.п. Необхідно розуміти, що необов'язкові замісники на арильній групі, якщо вони вказані, можуть бути присутні в будь-якому доступному для заміщення положенні, включаючи, наприклад, положення, у якому приєднаний арил.

[0021] Термін “гетероарил”, що використовується окремо або як частина більшого фрагменту, як у “гетероарилалкілі”, “гетероарилалкокси” або “гетероариламіноалкілі”, позначає 5-10-членний ароматичний радикал, що містить 1-4 гетероатоми, вибрані із N, O і S, і включає, наприклад, тієніл, фураніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, індолізініл, пуриніл, нафтиридиніл і птеридиніл. Термін “гетероарил” може використовуватися взаємозамінним чином із термінами “гетероарильне кільце”, “гетероарильна група” або “гетероароматичний”. Крім того, терміни “гетероарил” і “гетероар-”, що використовуються у даному документі, включають групи, у яких гетероароматичне кільце конденсоване із одним або більше арильних кілець, причому радикал або положення приєднання знаходиться на гетероароматичному кільці. Необмежуючі приклади включають індоліл, індазоліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хіноліл, хіназолініл і хіноксалініл. Гетероарильна група може бути моно- або біциклічною. Необхідно розуміти, що необов'язкові замісники на гетероарильній групі, якщо вони вказані, можуть бути присутні в будь-якому доступному для заміщення положенні, включаючи, наприклад, положення, у якому гетероарил приєднаний.

[0022] Термін “гетероцикліл” позначає 4-, 5-, 6- і 7-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних із N, O і S. Терміни “гетероцикл”, “гетероцикліл”, “гетероциклільне кільце”, “гетероциклічна група”, “гетероциклічний фрагмент” і “гетероциклічний радикал” у даному документі використовуються взаємозамінним чином. Гетероциклільне кільце може бути приєднаним до бічної групи при будь-якому гетероатомі або атомі карбону, якщо це призводить до утворення стійкої структури. Приклади таких насичених або частково ненасичених гетероциклічних радикалів включають, але не обмежуючись цим, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, піролідиніл, піролідоніл, піперидиніл, оксазолідиніл, піперазиніл, діоксаніл, діоксоланіл, морфолініл, дигідрофураніл, дигідропіраніл, дигідропіридиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіримідиніл і тетрагідропіримідиніл. Гетероциклільна група може бути моно- або біциклічною. Якщо не вказано інше, біциклічні гетероциклільні групи включають, наприклад, ненасичені гетероциклічні радикали, конденсовані з іншим ненасиченим гетероциклічним радикалом або ароматичним або гетероарильним кільцем, таким як, наприклад, тетрагідронафтиридин, індоліон, дигідропіролотриазол, імідазопіримідин, хіноліон, діоксаспіродекан. Крім того, необхідно розуміти, що необов'язкові замісники у гетероциклільній групі, якщо вони вказані, можуть бути присутні у будь-якому доступному для заміщення положенні, включаючи, наприклад,

положення, у якому гетероцикліл приєднаний.

[0023] У даному описі терміни “суб’єкт” і “пацієнт” можуть використовуватися взаємозамінним чином і позначають ссавця, який потребує лікування, наприклад, домашніх тварин (наприклад, собак, кішок і т. п.), сільськогосподарських тварин (наприклад, корів, свиней, коней, овець, кіз і т. п.) і лабораторних тварин (наприклад, щурів, мишей, морських свинок і т. п.). Зазвичай суб’єкт є людиною, яка потребує лікування.

[0024] Деякі із розкритих сполук можуть існувати у різних стереоізомерних формах. Стереоізомери являють собою сполуки, що відрізняються тільки просторовим розташуванням атомів. Енантіомери є парами стереоізомерів, дзеркальні зображення яких не накладаються, в основному через те, що вони містять асиметрично заміщений атом карбону, який відіграє роль хірального центру. “Енантіомер” позначає одну із пари молекул, що є дзеркальними відображеннями один одного, які не накладаються. Діастереомери являють собою стереоізомери, що містять два або більше асиметрично заміщених атомів карбону. Символ “\*” у структурній формулі позначає присутність хіального карбонового центру. “R” і “S” представляють конфігурацію замісників при одному або більше хіральних атомах карбону. Таким чином, “R\*” і “S\*” позначають відносні конфігурації замісників при одному або більше хіральних атомах карбону.

[0025] “Рацемат” або “рацемічна суміш” позначає поєднання еквімолярних кількостей двох енантіомерів, причому такі суміші не виявляють оптичної активності, тобто, вони не обертають площину поляризованого світла.

[0026] “Геометричний ізомер” позначає ізомери, що відрізняються орієнтацією атомів замісників по відношенню до подвійного карбон-карбонового зв’язку, циклоалкільного кільця або сполученої містком біциклічної системи. Атоми (окрім H) на кожній стороні подвійного карбон-карбонового зв’язку можуть знаходитися у E (замісники знаходяться на протилежних сторонах подвійного карбон-карбонового зв’язку) або Z (замісники орієнтовані в одну сторону) конфігурації. “R,” “S,” “S\*,” “R\*,” “E,” “Z,” “цис” і “транс” вказують на конфігурації відносно базової молекули.

[0027] Сполуки за винаходом можуть бути одержані як окремі енантіомери, шляхом енантіоспецифічного синтезу, або виділені із енантіомерно збагаченої суміші. Традиційні способи розділення включають утворення солі вільної основи для кожного ізомеру енантіомерної пари із застосуванням оптично активної кислоти (із подальшою фракційною кристалізацією і регенерацією вільної основи), утворення сольової форми кислоти для кожного енантіомеру з енантіомерної пари із застосуванням оптично активного аміну (з подальшою фракційною кристалізацією і регенерацією вільної кислоти), утворення естеру або аміду для кожного енантіомеру з енантіомерної пари із застосуванням оптично чистої кислоти, аміну або спирту (з подальшим хроматографічним розділенням і видаленням хіральної допоміжної речовини) або розділення енантіомерної суміші початкового матеріалу або кінцевого продукту із застосуванням різноманітних, добре відомих хроматографічних способів.

[0028] Якщо стереохімія розкритої сполуки названа або зображена на структурі, то вміст названого або зображеного стереоізомеру або чистота становить щонайменше 60%, 70%, 80%, 90%, 99% або 99,9% за масою стереоізомеру відносно інших стереоізомерів. Якщо індивідуальний енантіомер названий або зображений на структурі, то вміст названого або зображеного енантіомеру або оптична чистота становить щонайменше 60%, 70%, 80%, 90%, 99% або 99,9% за масою. Масовий відсоток оптичної чистоти є співвідношенням маси енантіомеру до маси енантіомеру плюс маси його оптичного ізомеру.

[0029] Якщо розкрита сполука названа або її структура зображена без зазначення стереохімії, але сполука містить щонайменше один хіральний центр, необхідно розуміти, що назва або структура охоплює один енантіомер сполуки, що не містить відповідного оптичного ізомеру, рацемічну суміш сполуки, а також суміш, збагачену одним енантіомером відносно відповідного оптичного ізомеру.

[0030] Якщо розкрита сполука названа або її структура зображена без указання стереохімії, але сполука містить щонайменше два хіральних центри, необхідно розуміти, що назва або структура охоплює один діастереомер сполуки, що не містить інших діастереомерів, пару діастереомерів, що не містить інших пар діастереомерів, суміші діастереомерів, суміші діастереомерних пар, суміші діастереомерів, збагачені одним діастереомером відносно іншого діастереомеру(ів), і суміші діастереомерних пар, збагачені однією парою діастереомерів відносно іншої пари(пар) діастереомерів.

[0031] Сполуки за винаходом можуть існувати у формі фармацевтично прийнятних солей. Для застосування в медицині, солі сполуки за винаходом позначають нетоксичні “фармацевтично прийнятні солі”. Форми фармацевтично прийнятних солей включають

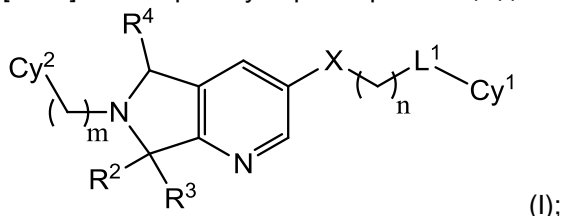
фармацевтично прийнятні солі з кислотою/аніоном або з основою/катионом.

[0032] Фармацевтичні прийнятні основні солі включають солі натрію, калію, кальцію, магнію, діетаноламіну, n-метил-D-глюкаміну, L-лізину, L-аргініну, амонію, етаноламіну, піперазину і триетаноламіну.

5 [0033] Фармацевтично прийнятні кислотні/аніонні солі включають, наприклад, ацетат, бензенсульфонат, бензоат, бікарбонат, бітартрат, карбонат, цитрат, дигідрохлорид, глюконат, глутамат, гліколіларсанілат, гексилрезорцинат, гідробромід, гідрохлорид, малат, малеат, малонат, мезилат, нітрат, саліцилат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат і тозилат.

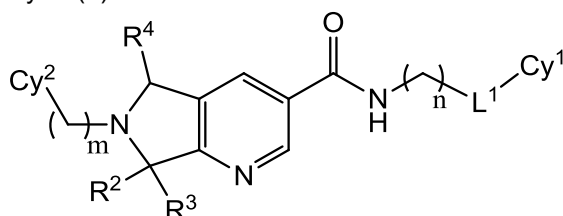
3. Опис прикладів сполук

10 [0034] У першому варіанті реалізації даного винаходу пропонується сполука Формули (I),



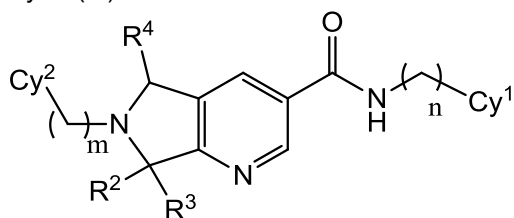
або її фармацевтично прийнятна сіль, де змінні є такими, як описано вище.

[0035] У другому варіанті реалізації винаходу сполука Формули (I) являє собою сполуку Формули (II):



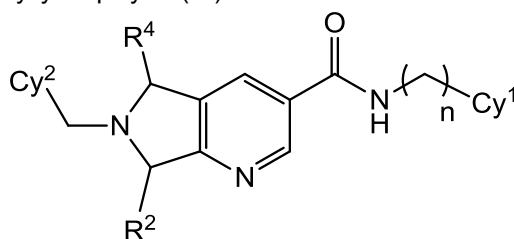
15 або її фармацевтично прийнятну сіль, де змінні в структурній Формулі (II) є такими, як описано для Формули (I).

[0036] У третьому варіанті реалізації винаходу сполука Формули (I) являє собою сполуку Формули (III):



20 або її фармацевтично прийнятну сіль, де змінні в структурній Формулі (III) є такими, як описано для Формули (I).

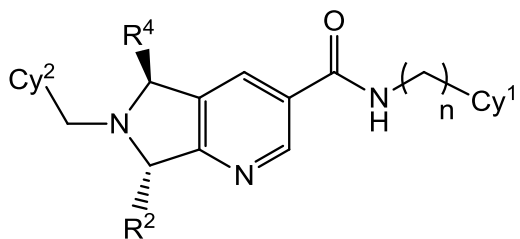
[0037] У четвертому варіанті реалізації винаходу сполука Формули (I) являє собою сполуку Формули (IV):



25 або її фармацевтично прийнятну сіль, де змінні в структурній Формулі (IV) є такими, як описано для Формули (I).

[0038] У п'ятому варіанті реалізації винаходу сполука Формули (I) являє собою сполуку Формули (V):

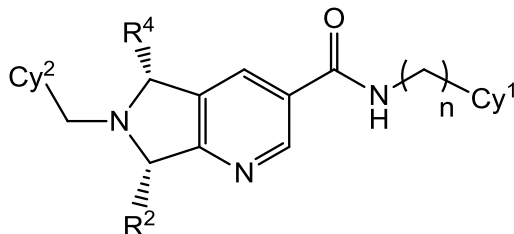




(V);

або її фармацевтично прийнятну сіль, де змінні в структурній Формулі (V) є такими, як описано для Формули (I).

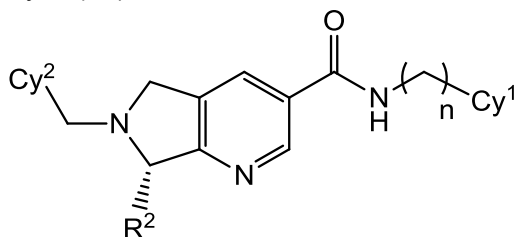
[0039] У шостому варіанті реалізації винаходу сполука Формули (I) являє собою сполуку Формули (VI):



(VI);

або її фармацевтично прийнятну сіль, де змінні в структурній Формулі (VI) є такими, як описано для Формули (I).

[0040] У сьомому варіанті реалізації винаходу сполука Формули (I) являє собою сполуку Формули (VII):



(VII);

або її фармацевтично прийнятну сіль, де змінні в структурній Формулі (VII) є такими, як описано для Формули (I).

[0041] У восьмому варіанті реалізації винаходу кожен із  $R^2$  і  $R^3$  у Формулах (I)-(VII) незалежно являє собою гідроген, гідрокси або  $(C_1-C_3)$ алкіл, причому решта змінних є такими, як описано у Формулі (I).

[0042] У дев'ятому варіанті реалізації винаходу  $Cy^2$  у Формулах (I)-(VII) присутній і вибраний з арилу, гетероарилу, моноциклічного циклоалкілу і моноциклічного гетероциклілу, кожен з яких необов'язково заміщений від 1 до 2 групами, незалежно вибраними із  $R^6$ , причому решта змінних є такими, як описано у Формулі (I) або восьмому варіанті реалізації винаходу.

[0043] У десятому варіанті реалізації винаходу  $Cy^2$  у Формулах (I)-(VII) являє собою феніл, піримідиніл, циклогексил або піридиніл, кожен з яких необов'язково заміщений від 1 до 2 групами, незалежно вибраними із  $R^6$ , причому решта змінних є такими, як описано у Формулі (I) і восьмому або дев'ятому варіанті реалізації винаходу.

[0044] В одинадцятому варіанті реалізації винаходу  $Cy^1$  у Формулах (I)-(VII) являє собою феніл, піперидиніл, тетрагідро-2H-тіопіраніл 1,1-діоксид, піридиніл, піперазиніл, азетидиніл, імідазоліл, тетрагідропіраніл, 1,4-діоксаніл, піридазиніл, піразоліл, піролідиніл, циклогексил, морфолініл, 6,7-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазоліл, 1,2,3,4-тетрагідро-1,8-нафтиридиніл, 2,3-дигідро-1H-інденіл або імідазо[1,2-a]піримідиніл, кожен з яких необов'язково заміщений від 1 до 2 групами, незалежно вибраними із  $R^5$ , причому решта змінних є такими, як описано у Формулі (I) і восьмому, дев'ятому або десятому варіанті реалізації винаходу.

[0045] У дванадцятому варіанті реалізації винаходу  $Cy^1$  у Формулах (I)-(VII) являє собою феніл, піперидиніл, тетрагідро-2H-тіопіраніл 1,1-діоксид, піридиніл, піперазиніл, азетидиніл, імідазоліл, тетрагідропіраніл, 1,4-діоксаніл, піридазиніл, піразоліл, піролідиніл, циклогексил, морфолініл, 6,7-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазоліл, 1,2,3,4-тетрагідро-1,8-нафтиридиніл, 2,3-дигідро-1H-інденіл або імідазо[1,2-a]піримідиніл, кожен з яких необов'язково заміщений від 1 до 2 групами, незалежно вибраними із  $R^5$ , де щонайменше один  $R^5$  являє собою  $(C_1-C_3)$ алкілсульфоніл або  $(C_1-C_3)$  алкіламіносульфоніл, причому решта змінних є такими, як описано у Формулі (I) і восьмому, дев'ятому, десятому або одинадцятому варіанті реалізації

винаходу.

[0046] У тринадцятому варіанті реалізації винаходу  $R^2$  у Формулах (I)-(VII) являє собою  $(C_1-C_3)$ алкіл;  $n$  дорівнює 1 або 2;  $i$   $Su^1$  являє собою феніл, піридиніл або піперидиніл, кожен з яких необов'язково заміщений від 1 до 2 групами, незалежно вибраними із  $R^5$ , де щонайменше один  $R^5$  являє собою  $(C_1-C_3)$ алкілсульфоніл або  $(C_1-C_3)$  алкіламіносульфоніл, причому решта змінних є такими, як описано у Формулі (I) і восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому або дванадцятому варіанті реалізації винаходу.

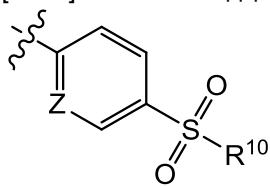
[0047] У чотирнадцятому варіанті реалізації винаходу  $Su^2$  у Формулах (I)-(VII) являє собою циклогексил, необов'язково заміщений від 1 до 2 групами, незалежно вибраними із  $R^6$ , причому решта змінних є такими, як описано у Формулі (I) і восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому, дванадцятому або тринадцятому варіанті реалізації винаходу.

[0048] У п'ятнадцятому варіанті реалізації винаходу  $R^5$  вибраний із галогену,  $(C_1-C_3)$ алкілу, галоген $(C_1-C_3)$ алкілу, ціано, гідрокси $(C_1-C_3)$ алкілу,  $(C_1-C_3)$ алкоксикарбонілу,  $(C_1-C_3)$ алкілсульфонілу,  $(C_1-C_3)$ алкокси, галоген $(C_1-C_3)$ алкокси, оксо, гідрокси,  $(C_1-C_3)$ алкілкарбонілу, гідрокси $(C_1-C_3)$ алкілкарбонілу,  $(C_1-C_3)$ алкілгідроксикарбонілу,  $(C_1-C_3)$ алкіламіносульфонілу,  $(C_1-C_3)$ алкіламінокарбонілу, ді $(C_1-C_3)$ алкіламіно $(C_2-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ алкоксикарбонілу,  $[(C_1-C_3)$ алкіл $(C_4-C_6)$ гетероциклі] $(C_1-C_3)$ алкілу та  $(C_1-C_3)$ алкілгідрокси $(C_1-C_3)$ алкілу; та  $R^6$  вибраний із галогену,  $(C_1-C_3)$ алкілу, галоген $(C_1-C_3)$ алкілу, ціано, гідрокси $(C_1-C_3)$ алкілу,  $(C_1-C_3)$ алкоксикарбонілу,  $(C_1-C_3)$ алкілсульфонілу,  $(C_1-C_3)$ алкокси, галоген $(C_1-C_3)$ алкокси, оксо, гідрокси, арил $(C_1-C_3)$ алкоксикарбонілу,  $(C_1-C_3)$ алкілгідрокси $(C_1-C_3)$ алкілу, гетероарилу та  $(C_1-C_3)$ алкоксикарбонілу, причому решта змінних є такими, як описано у Формулі (I) та восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому, дванадцятому, тринадцятому або чотирнадцятому варіанті реалізації винаходу.

[0049] Як альтернатива,  $R^5$  вибраний із галогену,  $(C_1-C_3)$ алкокси, гідрокси,  $(C_1-C_3)$ алкілу, гідрокси $(C_1-C_3)$ алкілу, галоген $(C_1-C_3)$ алкілу,  $(C_1-C_6)$ алкоксикарбонілу, ді $(C_1-C_3)$ алкіламіно $(C_2-C_6)$ алкокси,  $[(C_1-C_3)$ алкіл $(C_4-C_6)$ гетероциклі] $(C_1-C_3)$ алкілу, оксо,  $(C_1-C_3)$ алкілкарбонілу,  $(C_1-C_3)$ алкіламіносульфонілу,  $(C_1-C_3)$ алкілсульфонілу та ціано; та

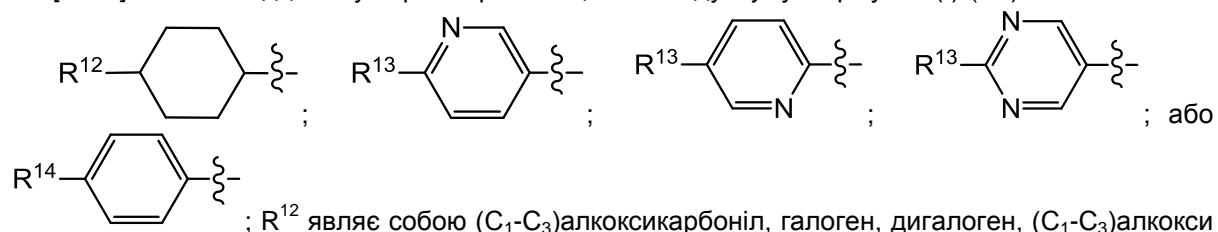
$R^6$  вибраний із галоген $(C_1-C_3)$ алкілу,  $(C_1-C_3)$ алкокси, галогену, ціано,  $(C_1-C_3)$ алкоксикарбонілу,  $(C_1-C_3)$ алкілгідрокси $(C_1-C_3)$ алкілу, 2-метил-2Н-тетразолілу, гідрокси $(C_1-C_3)$ алкілу та галоген $(C_1-C_3)$ алкокси, причому решта змінних є такими, як описано у Формулі (I) та восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому, дванадцятому, тринадцятому або чотирнадцятому варіанті реалізації винаходу. Як інша альтернатива,  $R^5$  вибраний із галогену, ціано,  $(C_1-C_3)$ алкілу,  $(C_1-C_3)$ алкіламіносульфонілу та  $(C_1-C_3)$ алкілсульфонілу; та  $R^6$  вибраний із галоген $(C_1-C_3)$ алкілу,  $(C_1-C_3)$ алкокси, галогену, ціано,  $(C_1-C_3)$ алкоксикарбонілу, 2-метил-2Н-тетразолілу та галоген $(C_1-C_3)$ алкокси, причому решта змінних є такими, як описано у Формулі (I) та восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому, дванадцятому, тринадцятому або чотирнадцятому варіанті реалізації винаходу.

[0050] У шістнадцятому варіанті реалізації винаходу  $Su^1$  у Формулах (I)-(VII) являє собою:



;  $R^{10}$  являє собою  $(C_1-C_3)$ алкіл або  $(C_1-C_3)$ алкіламіно; і  $Z$  являє собою СН або N, причому решта змінних є такими, як описано у Формулі (I) і восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому, дванадцятому, тринадцятому, чотирнадцятому або п'ятнадцятому варіанті реалізації винаходу.

[0051] У сімнадцятому варіанті реалізації винаходу  $Su^2$  у Формулах (I)-(VII) являє собою:

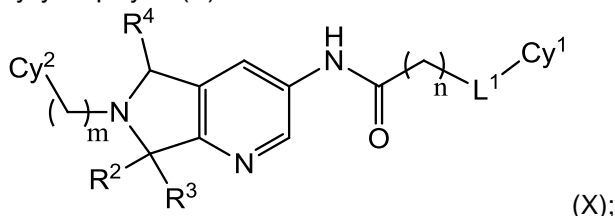


;  $R^{12}$  являє собою  $(C_1-C_3)$ алкоксикарбоніл, галоген, дигалоген,  $(C_1-C_3)$ алкокси або галоген $(C_1-C_3)$ алкіл;  $R^{13}$  являє собою галоген або галоген $(C_1-C_3)$ алкіл; та  $R^{14}$  являє собою галоген, ціано, галоген $(C_1-C_3)$ алкіл, галоген $(C_1-C_3)$ алкокси або 2-метил-2Н-тетразоліл, причому решта змінних є такими, як описано у Формулі (I) і восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому, дванадцятому, тринадцятому, чотирнадцятому, п'ятнадцятому або шістнадцятому варіанті реалізації винаходу.

[0052] У вісімнадцятому варіанті реалізації винаходу кожен із  $R^{12}$ - $R^{14}$  являє собою  $CF_3$ , причому решта змінних є такими, як описано у Формулі (I) і восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому, дванадцятому, тринадцятому, чотирнадцятому, п'ятнадцятому, шістнадцятому або сімнадцятому варіанті реалізації винаходу.

5 [0053] У дев'ятнадцятому варіанті реалізації винаходу  $R^2$  у Формулах (I)-(VII) являє собою ізопропіл, причому решта змінних є такими, як описано у Формулі (I) і восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому, дванадцятому, тринадцятому, чотирнадцятому, п'ятнадцятому, шістнадцятому, сімнадцятому або вісімнадцятому варіанті реалізації винаходу.

10 [0054] У двадцятому варіанті реалізації винаходу сполука Формули (I) являє собою сполуку Формули (X):



або її фармацевтично прийнятну сіль, де  $L^1$  відсутній;  $Cy^1$  являє собою феніл, необов'язково заміщений  $SO_2(C_1-C_3)$ алкілом або  $SO_2(C_1-C_3)$ алкіламіно;  $n$  дорівнює 0 або 1;  $R^4$  являє собою гідроген або  $(C_1-C_3)$ алкіл; кожен із  $R^2$  та  $R^3$  незалежно являє собою гідроген або  $(C_1-C_6)$ алкіл;  $m$  дорівнює 0 або 1; та  $Cy^2$  являє собою феніл або циклогексил, кожен з яких необов'язково заміщений галоген $(C_1-C_3)$ алкілом,  $(C_1-C_3)$ алкілом, галогеном або CN.

15 [0055] Конкретні приклади сполук за винаходом представлені у розділі ІЛЮСТРАТИВНІ ПРИКЛАДИ. Фармацевтично прийнятні солі, а також нейтральні форми вказаних сполук включені до об'єму винаходу.

20 [0056] У деяких варіантах реалізації даного винаходу пропонується спосіб лікування пацієнта (наприклад, людини) із розладом, опосередкованим  $ROR\gamma$ , причому спосіб включає стадію введення пацієнту ефективної кількості сполуки із будь-якою сполукою, описаною у даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі або композиції.

#### 4. Застосування, складання композицій і введення

25 Фармацевтично прийнятні композиції

[0057] Відповідно до іншого варіанту реалізації в даному винаході пропонується спосіб лікування суб'єкта (наприклад, людини) з опосередкованим  $ROR\gamma$  розладом, із застосуванням композиції, що містить сполуку Формули (I) і фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або основу. У певних варіантах реалізації винаходу кількість сполуки Формули (I) у запропонованій композиції є такою, що ефективна як зворотний агоніст або антагоніст  $ROR\gamma$  в біологічному зразку або організмі суб'єкта. У деяких варіантах реалізації винаходу запропонована композиція складена для введення суб'єкту, який потребує такої композиції. У деяких варіантах реалізації винаходу запропонована композиція складена для перорального введення суб'єкту.

30 [0058] Термін "фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або основа" позначає нетоксичний носій, ад'ювант або основу, що не заважає прояву фармакологічної активності сполуки, з якою він об'єднаний в композиції. Фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти або основи, які можна застосовувати у композиціях відповідно до даного документу, включають, але не обмежуючись цим, іонообмінні речовини, алюміній оксид, алюміній стеарат, лецитин, сироваткові білки, такі як сироватковий альбумін людини, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінова кислота, калій сорбат, суміші часткових гліцеридів насичених жирних кислот рослинного походження, воду, солі або електроліти, такі як протамін сульфат, динатрій гідрофосфат, калій гідрофосфат, натрій хлорид, солі цинку, колоїдний кремній діоксид, магній трисилікат, полівінілпіролідон, речовини на базі целюлози, поліетиленгліколь, натрій карбоксиметилцелюлозу, поліакрилати, віск, блок-полімери поліетилену-поліоксипропілену, поліетиленгліколь і ланолін.

40 [0059] Описані в даному описі композиції можна вводити перорально, парентерально, у формі інгаляційного спрею, застосовувати місцево, ректально, назально, букально, вагінально або за допомогою імплантованого резервуару. Термін "парентеральний" у даному документі включає методики підшкірної, внутрішньовенної, внутрішньом'язової, внутрішньосуглобової, інтрасиновіальної, інтрастернальної, інтратекальної, внутрішньопечінкової, в осередок ураження та інтракраніальної ін'єкції або інфузії.

50 [0060] Рідкі лікарські форми для перорального введення включають, але не обмежуючись цим, фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. На додаток до активних сполук, рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, що

зазвичай застосовуються у рівні техніки, наприклад, воду або інші розчинники, солюбілізуючі агенти і емульгатори, наприклад, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (зокрема, бавовняну, арахісову, кукурудзяну, олію зародків, оливкову, рицинову і кунжутну олію), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколи і жирнокислотні естери сорбітану, а також їх суміші. Окрім інертних розріджувачів, композиції для перорального застосування можуть містити допоміжні речовини, такі як зволожуючі агенти, емульгатори і суспендувальні агенти, підсолоджувачі, смакові добавки і ароматизатори.

[0061] Ін'єкційні препарати, наприклад, стерильні ін'єкційні водні або масляні суспензії, можуть бути складені відповідно до відомого рівня техніки, із застосуванням придатних суспендувальних або зволожуючих агентів і суспендувальних агентів. Крім того, стерильний ін'єкційний препарат може бути стерильним ін'єкційним розчином, суспензією або емульсією у нетоксичному, придатному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчином в 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних носіїв і розчинників, що можуть застосовуватися, — вода, розчин Рінгера, Фарм. США, та ізотонічний розчин натрій хлориду. Крім того, стерильні, нелеткі масла широко застосовуються як розчинник або середовище суспендування. Для цієї мети може застосовуватися будь-яке легке, нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, в ін'єкційних препаратах застосовуються жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

[0062] Ін'єкційні препарати можуть бути стерилізовані, наприклад, фільтрацією крізь затримуючий бактерії фільтр або введенням стерилізуючих агентів у формі стерильних твердих композицій, які перед застосуванням можуть бути розчинені або суспендовані у стерильній воді або іншому стерильному ін'єкційному середовищі.

[0063] Для пролонгації ефекту запропонованої сполуки, часто є бажаним уповільнення абсорбції сполуки після підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Цього можна досягти шляхом застосування рідкої суспензії кристалічного або аморфного матеріалу із слабкою розчинністю у воді. Швидкість абсорбції сполуки у такому разі залежить від її швидкості розчинення, яка, у свою чергу, може залежати від розміру і форми кристалів. Як альтернатива, уповільнення абсорбції перентерально введеної форми сполуки досягається розчиненням або суспендуванням сполуки в масляному розчиннику. Ін'єкційні форми депо одержують формуванням мікроінкапсулюючих матриць сполуки у біорозкладаваних полімерах, таких як полілактид-полігліколід. Швидкість вивільнення сполуки можна контролювати в залежності від співвідношення сполуки і полімеру та природи конкретно застосовуваного полімеру. Приклади інших біорозкладаваних полімерів включають полі(ортоестери) і полі(ангідрид). Крім того ін'єкційні препарати одержують, вводячи сполуки у ліпосоми або мікроемульсії, сумісні із тканинами організму.

[0064] Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки і гранули. У таких твердих лікарських формах активна сполука змішана щонайменше з однією інертною, фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною або носієм, таким як натрій цитрат або дикальцій фосфат та/або а) наповнювачами або створюючими об'єм агентами, такими як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і кремнієва кислота, б) зв'язуючими агентами, такими як карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і акація, в) зволожуючими агентами, такими як гліцерин, г) дезінтегрантами, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний крохмаль або крохмаль тапіоки, альгінова кислота, деякі силікати і натрій карбонат, д) сповільнювачами розчинення, такими як парафін, е) прискорювачами абсорбції, такими як четвертинні сполуки амонію, ж) зволожуючими агентами, такими як цетиловий спирт і гліцерилмоностеарат, з) абсорбентами, такими як каолін і бентонітова глина, та і) змащувальними агентами, такими як тальк, кальцій стеарат, магній стеарат, тверді поліетиленгліколи, натрій лаурилсульфат і їх суміші. У випадку капсул, таблеток і пігулок, лікарські форми можуть додатково містити буферні речовини.

[0065] Крім того, тверді композиції такого типу можуть застосовуватися як наповнювачі у м'яких і твердих желатинових капсулах із застосуванням таких допоміжних речовин, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколи і т.п. Тверді лікарські форми у вигляді таблеток, драже, капсул, пігулок і гранул можуть бути одержані із покриттям та оболонками, такими як кишковорозчинне покриття та інші покриття, добре відомі з рівня техніки в галузі складання фармацевтичних препаратів. Вони можуть необов'язково містити замутнювачі, а також можуть бути композиціями, що вивільняють активний(і) інгредієнт(и) тільки або переважно у деякій частині кишкового тракту, необов'язково сповільненим чином. Приклади заливальних композицій, що можуть застосовуватися, включають полімерні субстанції і віск. Додатково, тверді композиції такого типу можуть застосовуватися як наповнювачі у м'яких і

твердих желатинових капсулах, із застосуванням таких допоміжних речовин, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколи і т.п.

[0066] Запропоновані сполуки можуть також знаходитися у мікроінкапсульованій формі з однією або більше допоміжних речовин, як наголошувалося вище. Тверді лікарські форми у вигляді таблеток, драже, капсул, пігулок і гранул можуть бути одержані із покриттями та оболонками, такими як кишковорозчинне покриття, покриття із контрольованим вивільненням та інші покриття, добре відомі з рівня техніки в галузі складання фармацевтичних препаратів. У таких твердих лікарських формах активна сполука може бути змішана щонайменше з одним інертним розріджувачем, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Такі лікарські форми можуть додатково містити, відповідно до звичайної практики, додаткові речовини, окрім інертних розріджувачів, наприклад, змашувальні агенти для таблетування та інші агенти, що полегшують таблетування, такі як магній стеарат і мікрокристалічна целюлоза. У випадку капсул, таблеток і пігулок, лікарські форми можуть додатково містити буферні агенти. Вони можуть необов'язково містити замутнювачі, а також можуть бути композиціями, що вивільняють активний(і) інгредієнт(и) тільки або переважно у деякій частині кишкового тракту, необов'язково сповільненим чином. Приклади заливальних композицій, що можуть застосовуватися, включають полімерні субстанції і віск.

[0067] Лікарські форми для місцевого застосування або трансдермального введення сполуки за даним винаходом включають мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, спреї, інгаляційні форми або пластири. Активний компонент змішують у стерильних умовах із фармацевтично прийнятним носієм і будь-якими необхідними консервантами або буферними агентами, при необхідності. Крім того, очні препарати, вушні краплі і очні краплі знаходяться в межах даного винаходу. Додатково, у даному винаході передбачено застосування трансдермальних пластирів, що забезпечують додаткову перевагу контрольованої доставки сполуки в організм. Такі лікарські форми можуть бути одержані розчиненням або розподілом сполуки у придатному середовищі. Додатково, підсилювачі абсорбції можуть застосовуватися для підсилення проникнення сполуки крізь шкіру. Швидкість можна контролювати за допомогою контролюючої швидкості мембрани або диспергуючи сполуку у полімерній матриці або гелі.

[0068] Фармацевтично прийнятні композиції, запропоновані в даному описі, можуть бути складені для перорального введення. Такі препарати можна вводити з їжею або без неї. У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтично прийнятні композиції у відповідності до даного документу вводять без їжі. В інших варіантах реалізації винаходу фармацевтично прийнятні композиції у відповідності до даного документу вводять із їжею.

[0069] Кількість запропонованих сполук, яку можна об'єднувати з матеріалами носія для одержання композиції в однодозовій формі, буде варіюватися в залежності від хворого, що підлягає лікуванню, і конкретного способу введення.

[0070] Крім того, необхідно розуміти, що конкретні дози і схема лікування для будь-якого конкретного хворого будуть залежати від різних факторів, зокрема віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі, раціону, часу введення, швидкості виведення, комбінації лікарських засобів, рішення лікуючого лікаря і тяжкості конкретного захворювання, що підлягає лікуванню. Кількість запропонованої сполуки у композиції також буде залежати від конкретної сполуки у композиції.

Застосування сполук і фармацевтично прийнятних композицій

[0071] Сполуки і композиції, описані в даному описі, загалом є придатними для інгібування ROR $\gamma$ . Таким чином, у деяких варіантах реалізації даного винаходу пропонується спосіб лікування запальних, метаболічних і аутоімунних захворювань або розладів, опосередкованих ROR $\gamma$ , причому спосіб включає введення запропонованої сполуки або композиції. Більш конкретно, сполуки і композиції, описані в даному описі, діють, як зворотні агоністи або антагоністи ROR $\gamma$ .

[0072] В даному описі терміни "лікування", "лікувати" і "терапія" позначають модифікацію, полегшення, уповільнення розвитку або пригнічення прогресування захворювання або розладу або одного або більше його симптомів, як описано у даному документі. У деяких варіантах реалізації винаходу лікування може проводитися після появи одного або більше симптомів, тобто, терапевтичне лікування. У інших варіантах реалізації винаходу лікування може проводитися за відсутності симптомів. Наприклад, може проводитися лікування сприйнятливою індивідуума до появи симптомів (наприклад, у світлі анамнезу симптомів та/або у світлі генетичних або інших факторів сприйнятливості), тобто, профілактичне лікування. Крім того, лікування може продовжуватися після зникнення симптомів, наприклад, щоб перешкодити або відсунути в часі виникнення рецидиву.

[0073] Хвороби і стани, які можна лікувати відповідно до способів за винаходом,

включають, але не обмежуючись цим, запальні, метаболічні і аутоімунні захворювання або розлади, опосередковані RORγ. Такі хвороби і стани включають, наприклад, астму, хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), бронхіт, алергічний риніт, атопічний дерматит, контактний дерматит, акне, цистифіброз, відторгнення алотрансплантату, множинний склероз, склеродермію, артрит, ревматоїдний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, остеоартрит, анкілозивний спондиліт, системний червоний вовчак (СЧВ), псоріаз, хворобу Хашимото, панкреатит, аутоімунний діабет, діабет I типу, аутоімунне захворювання очей, виразковий коліт, хворобу Крона, регіонарний ентерит, запальне захворювання кишечника (ЗЗК), синдром запаленого кишечника (СЗК), синдром Сьоргена, неврит зорового нерва, ожиріння, гепатостеатоз, пов'язане із жировою тканиною запалення, інсулінорезистентність, діабет II типу, нейромієліт зорового нерва, міастенію гравіс, вікову дегенерацію жовтої плями, сухість очей, увеїт, синдром Гійєна-Барре, псоріаз, псоріатичний артрит (ПсА), резистентну до стероїдів астму, хворобу Гравеса, склерит, ендометріоз, синдром обструктивного апное сну (СОАС), хворобу Бехчета, дерматоміозит, поліміозит, захворювання трансплантат-проти-хазяїна, первинний біліарний цироз, фіброз печінки, неалкогольний стеатоз печінки (НАСП), саркоїдоз, первинний склерозуючий холангіт, аутоімунне захворювання щитоподібної залози, аутоімунний поліендокринний синдром типу I, аутоімунний поліендокринний синдром типу II, целіакію, нейромієліт, ідіопатичний ювенільний артрит, системний склероз, інфаркт міокарду, легенеvu гіпертензію, остеоартрит, шкірний лейшманіоз, синоназальний поліпоз і рак, зокрема, але не обмежуючись цим, рак легені, рак шлунку, рак молочної залози і рак ободової кишки.

[0074] Крім того, включені захворювання і розлади, на які впливає регуляція циркадних ритмів індивідуума і які включають, наприклад, розгорнену депресію, сезонний афективний розлад, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), біполярний розлад, аутизм, епілепсію, хворобу Альцгеймера, пов'язані із зміною сну та/або циркадних ритмів розлади ЦНС.

[0075] В одному варіанті реалізації винаходу хворого-людину лікують сполукою Формули (I) і фармацевтично прийнятним носієм, ад'ювантом або основою, причому вказана сполука присутня в кількості, необхідній для лікування або полегшення одного або більше захворювань і станів, заявлених вище. В альтернативному варіанті реалізації винаходу захворювання і стани, які лікують або полегшують сполукою Формули (I), включають, наприклад, астму, атопічний дерматит, акне, хворобу Крона, регіонарний ентерит, виразковий коліт, синдром Сьоргена, увеїт, хворобу Бехчета, дерматоміозит, множинний склероз, анкілозивний спондиліт, системний червоний вовчак (СЧВ), склеродермію, псоріаз, псоріатичний артрит (ПсА), резистентну до стероїдів астму і ревматоїдний артрит у хворого.

[0076] Додатково, винахід відноситься до комбінованої терапії для лікування або полегшення захворювання або розладу, описаного у даному документі. У деяких варіантах реалізації винаходу комбінована терапія включає введення щонайменше однієї сполуки, представленої Структурною Формулою I, в комбінації з одним або більше агентів для лікування або полегшення запальних, метаболічних і аутоімунних захворювань або розладів, опосередкованих RORγ. У деяких варіантах реалізації винаходу комбінована терапія включає введення щонайменше однієї сполуки, представленої Структурною Формулою I, в комбінації з одним або більше агентів для лікування захворювань, включаючи астму, хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), бронхіт, алергічний риніт, атопічний дерматит, контактний дерматит, акне, цистифіброз, відторгнення алотрансплантату, множинний склероз, склеродермію, артрит, ревматоїдний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, остеоартрит, анкілозивний спондиліт, системний червоний вовчак (СЧВ), псоріаз, хворобу Хашимото, панкреатит, аутоімунний діабет, діабет I типу, аутоімунне захворювання очей, виразковий коліт, хворобу Крона, регіонарний ентерит, запальне захворювання кишечника (ЗЗК), синдром запаленого кишечника (СЗК), синдром Сьоргена, неврит зорового нерва, ожиріння, гепатостеатоз, пов'язане із жировою тканиною запалення, інсулінорезистентність, діабет II типу, нейромієліт зорового нерва, міастенію гравіс, вікову дегенерацію жовтої плями, сухість очей, увеїт, синдром Гійєна-Барре, псоріаз, псоріатичний артрит (ПсА), резистентну до стероїдів астму, хворобу Гравеса, склерит, розгорнену депресію, сезонний афективний розлад, ПТСР, біполярний розлад, аутизм, епілепсію, хворобу Альцгеймера, пов'язані із зміною сну та/або циркадних ритмів розлади ЦНС, ендометріоз, синдром обструктивного апное сну (СОАС), хворобу Бехчета, дерматоміозит, поліміозит, захворювання трансплантат-проти-хазяїна, первинний біліарний цироз, фіброз печінки, неалкогольний стеатоз печінки (НАСП), саркоїдоз, первинний склерозуючий холангіт, аутоімунне захворювання щитоподібної залози, аутоімунний поліендокринний синдром типу I, аутоімунний поліендокринний синдром типу II, целіакію, нейромієліт, ідіопатичний ювенільний артрит, системний склероз, інфаркт міокарду, легенеvu гіпертензію, остеоартрит, шкірний лейшманіоз, синоназальний поліпоз і рак, зокрема, але не

обмежуючись цим, рак легені, рак шлунку, рак молочної залози і рак ободової кишки.

[0077] Крім того, сполуки за винаходом можуть застосовуватися в комбінації з імунотерапевтичними засобами для лікування захворювання або розладу, розкритого в даному описі.

5 [0078] Комбінована терапія включає, наприклад, супутнє введення сполуки за винаходом з одним або більше інших агентів, послідовне введення сполуки за винаходом і одного або більше інших агентів, введення композиції, що містить сполуки за винаходом і один або більше інших агентів, або одночасне введення окремих композицій, що містять сполуки за винаходом і один або більше інших агентів.

10 [0079] Додатково, у винаході пропонується спосіб лікування суб'єкта, такого як людина, що страждає на один із вищезазначених розладів або захворювань.

[0080] В подальшому винахід відноситься до застосування запропонованих сполук для одержання фармацевтичних композицій, які застосовуються для лікування та/або профілактики та/або полегшення захворювань і розладів, згаданих у даному документі.

15 [0081] Сполука або композиції, описані у даному документі, можна вводити із застосуванням будь-якої кількості і будь-якого способу введення, ефективних для лікування або зменшення тяжкості одного або більше захворювань і станів, описаних у даному документі. Точна необхідна кількість буде варіюватися від одного суб'єкта до іншого, в залежності від виду, віку і загального стану здоров'я суб'єкта, тяжкості інфекції, конкретного агента, способу його  
20 введення і т.п. Запропоновані сполуки переважно вводять в дозовану лікарську форму, для простоти введення і однорідності дозування. Вираз "дозована лікарська форма" в даному описі позначає фізично дискретну одиницю агента, придатну для хворого, що підлягає лікуванню. Однак, необхідно розуміти, що рішення про загальну добову дозу сполук і композицій у відповідності до даного документу ухвалюватиметься лікуючим лікарем в контексті медичного  
25 діагнозу. Конкретний рівень ефективної дози для будь-якого конкретного хворого або організму буде залежати від різноманітних факторів, зокрема розладу, що підлягає лікуванню, і тяжкості розладу; активності конкретно застосовуваної сполуки; конкретно застосовуваної композиції; віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі і раціону хворого; часу введення, способу введення і швидкості виведення конкретно застосовуваної сполуки; тривалості лікування;  
30 лікарських засобів, що застосовуються в комбінації або одночасно із конкретно застосовуваною сполукою, і подібних факторів, добре відомих з рівня техніки в галузі медицини.

[0082] Фармацевтично прийнятні композиції у відповідності до даного документу можна вводити людині та іншим тваринам перорально, ректально, парентерально, інтрацистернально, інтравагінально, інтраперитонеально, застосовувати місцево (у формі порошків, мазей або  
35 крапель), букально, у формі орального або назального спрею і т.п., в залежності від тяжкості інфекції, що підлягає лікуванню. У деяких варіантах реалізації винаходу запропоновані сполуки можна вводити перорально або парентерально, із рівнями дози від близько 0,01 мг/кг до близько 50 мг/кг, і переважно від близько 1 мг/кг до близько 25 мг/кг маси тіла суб'єкта на добу, один або більше разів на добу, щоб одержати бажаний терапевтичний ефект.

40 [0083] Термін "біологічний зразок" в даному описі включає, але не обмежуючись цим, клітинні культури або їх екстракти, одержаний від ссавця матеріал біопсії або його екстракти, а також кров, слину, сечу, фекалії, сперму, слізу рідину або інші рідини біологічного походження або їх екстракти.

[0084] Кількість обох, запропонованої сполуки і додаткового терапевтичного агента (у тих композиціях, що містять додатковий терапевтичний агент, як викладено вище), яка може бути поєднана із матеріалами носія для одержання дозованої лікарської форми, буде варіюватися в залежності від хазяїна, що підлягає лікуванню, і конкретного способу введення.

[0085] У композиціях, що містять додатковий терапевтичний агент, такий додатковий терапевтичний агент і запропонована сполука можуть діяти синергетично. Таким чином,  
50 кількість додаткового терапевтичного агента у таких композиціях буде меншою, ніж необхідно для монотерапії із застосуванням тільки цього терапевтичного агента.

[0086] Кількість додаткового терапевтичного агента, присутнього в композиціях у відповідності до даного документу, не буде перевищувати кількості, яку звичайно вводили б у вигляді композиції, що містить вказаний терапевтичний агент як єдиний активний агент.

## 55 ІЛЮСТРАТИВНІ ПРИКЛАДИ

[0087] Як проілюстровано у Прикладах нижче, в деяких прикладах варіантів реалізації винаходу сполуки одержують у відповідності до наступних загальних методик. Необхідно розуміти, що, хоча загальні способи ілюструють синтез деяких сполук за даним винаходом, нижченаведені загальні способи, а також інші способи, відомі звичайному фахівцю з рівня  
60 техніки, можуть бути застосовані до всіх сполук, підкласів і різновидів кожної із вказаних сполук,

описаних у даному документі.

# ЗАГАЛЬНИЙ ОПИС СИНТЕЗУ

[0088] Сполуки за даним винаходом можуть бути з легкістю одержані у відповідності до наступних схем реакцій і прикладів або їх модифікацій, із застосуванням доступних початкових матеріалів, реактивів і звичайних методик синтезу. Крім того, численні реакції можна здійснювати в умовах обробки мікрохвилями (МВ) або із застосуванням звичайного нагрівання або із застосуванням інших технологій, таких як твердофазні реагенти/акцептори або протокова хімія. Додатково, у таких реакціях можна застосовувати варіанти, які самі по собі відомі звичайному фахівцю з рівня техніки, але не згадані детальніше. Крім того, інші способи одержання сполук за винаходом будуть очевидними для звичайного фахівця в даній галузі у світлі подальших схем реакцій і прикладів. У випадках, де синтетичні проміжні сполуки і кінцеві продукти містять потенційно реакційноздатні функціональні групи, такі як аміно, гідрокси, тиольна і карбоксильна група, що можуть перешкодити перебігу бажаної реакції, переважно можна застосовувати захищені форми проміжної сполуки. Способи вибору, введення і подальшого видалення захисних груп добре відомі фахівцям з рівня техніки. В обговоренні нижче змінні мають значення, вказані вище, якщо не вказано інше. Скорочення, використовувані в докладному описі експериментів, наведені у переліку, причому додаткові скорочення повинні бути відомі кваліфікованому фахівцю в галузі синтезу з рівня техніки. Додатково, можна звернутися до наступних посилань щодо придатних способів синтезу, як описано у March, Advanced Organic Chemistry, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1985, Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1991, і Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, 4<sup>th</sup> edition, VCH publishers Inc., 1989.

[0089] Загалом, реактиви в схемах реакцій використовуються в еквімолярних кількостях; однак, у деяких випадках може бути бажаним застосовувати надлишок одного із реактивів, щоб привести реакцію до завершення. Це особливо стосується випадків, коли додатковий реактив може бути з легкістю видалений випаровуванням або екстракцією. Основи, застосовувані для нейтралізації HCl у реакційних сумішах, загалом застосовуються із невеликим або значним надлишком (1,05-5 еквівалентів).

[0090] Якщо представлені дані ЯМР, то спектри були зареєстровані на приладі Varian 400 (400 Мгц) або 300 (300 Мгц) і наведені як проприміле зсуву у бік слабкого поля відносно тетраметилсилану, при цьому в дужках указані кількість протонів, кратність і константи поєднання, разом із посиланням на дейтерований розчинник.

[0091] Винахід проілюстрований шляхом наступним прикладів, у яких можуть використовуватися наступні скорочення.

Скорочення	Значення
ACN, MeCN, CH <sub>3</sub> CN	ацетонітрил
АІБН	азобісізобутиронітрил
водн.	водний
Вос	трет-бутоксикарбоніл
розчин натрій хлориду	насичений водний розчин NaCl
Cbz	бензилоксикарбоніл
CeCl <sub>3</sub>	церій хлорид
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	цезій карбонат
CuI	мідь йодид
ДХМ або CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	метиленхлорид
ДІЕА	діізопропілетиламін
ДМФА	диметилформамід
ДМС/Me <sub>2</sub> S	диметилсульфід
ДМСО	диметилсульфоксид
ЕДКІ	1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид
EtI	етилйодид
Et	етил
Et <sub>2</sub> O	діетиловий етер
Et <sub>3</sub> SiH	триетилсилан
Et <sub>3</sub> N	триетиламін
EtOAc, EA, AcOEt	етилацетат
EtOH	етанол
FeCl <sub>3</sub>	залізо (III) хлорид

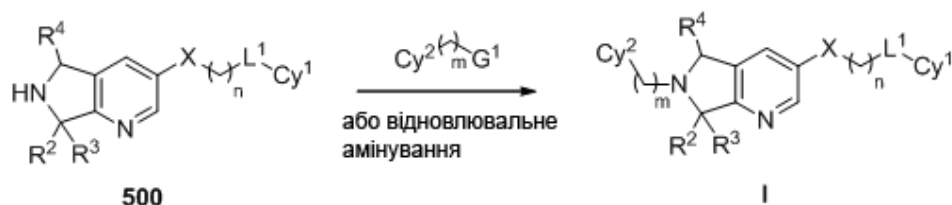


год.	година(и)
ГАТУ	О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафлуорфосфат
ГБТУ	О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафлуорфосфат
HCl	гідрохлоридна кислота
H <sub>2</sub> O	вода
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	пероксид гідрогену
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
ізо-BuOCOCi	ізо-бутоксикарбонілхлорид
ICl	йодхлорид
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	калій карбонат
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	трикалій фосфат
PX-МС	рідинна хроматографія-мас-спектрометрія
ЛДА	літій діізопропіламід
LiCl	літій хлорид
LiOH	літій гідроксид
МХПБК, м-ХПБК	мета-хлорпероксибензойна кислота
MeOH	метанол
MeI	метилйодид
Me	метил
мг	міліграм
MgSO <sub>4</sub>	магній сульфат (безводний)
хв	хвилина(и)
мл	мілілітри
ммоль	мілімоль
Тпл, Т.пл.	температура плавлення
МС	мас-спектрометрія
МВ, мікрохвил.	мікрохвильовий
NaBH <sub>4</sub>	натрій боргідрид
NaBH <sub>3</sub> CN	натрій ціаноборгідрид
NaN	натрій гідрид
NaHCO <sub>3</sub>	натрій бікарбонат
NaOH	натрій гідроксид
NaOMe	натрій метоксид
Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	натрій тіосульфат
Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	натрій дитіонат
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	натрій сульфат
NH <sub>4</sub> OH	амоній гідроксид
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	амоній карбонат
NH <sub>4</sub> Cl	амоній хлорид
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	натрій карбонат
NaHCO <sub>3</sub>	натрій бікарбонат
NaN	натрій гідрид
NBS	N-бромсукцинімід
n-BuLi	n-бутиллітій
NMM	N-метилморфолін
NMP	N-метилпіролідін-2-он
OTf	трифлуорметансульфонат
OTs	тозилат
PdCl <sub>2</sub> dppf	[1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	трис(добензиліденацетон)дипаладій (0)
ПЕ	петролейний ефір
кт	кімнатна температура
насич.	насичений
СРХ	суперкритична рідинна хроматографія
трет-BuOK	калій трет-бутоксид
трет-BuLi	трет-бутиллітій

трет-BuOOH	трет-бутилпероксид
ТБАФ	тетрабутиламоній флуорид
ТФО	трифлуороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
ТШХ	тонкошарова хроматографія
Ti(OEt) <sub>4</sub>	титан тетраетоксид
Zn	цинк
Zn(CN) <sub>2</sub>	цинк ціанід

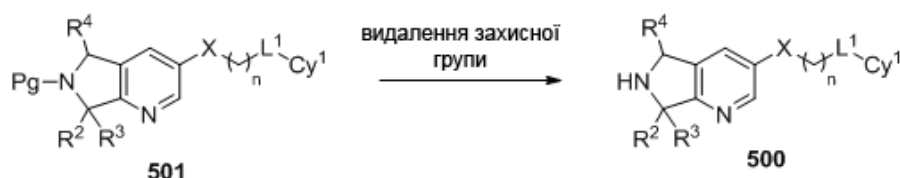
[0092] Сполуки відповідно до Формули (I) можуть бути одержані введенням в реакцію проміжної сполуки Формули (500) з алкіл- або арилгалогенідом, відповідно до Схеми реакції 1, причому реакцію здійснюють в полярному апротонному розчиннику, такому як, наприклад, ацетонітрил, в присутності придатної основи, такої як *N,N*-діізопропілетиламін або калій карбонат. Як альтернатива, кінцеві сполуки у відповідності до Формули (I) можуть бути одержані введенням в реакцію проміжної сполуки Формули (500) з альдегідом або кетоном, відповідно до Схеми реакції 1, з подальшим відновлювальним амінуванням, методика проведення якого відома з рівня техніки, у звичайному розчиннику, такому як дихлоретан, дихлорметан або метанол; в присутності придатного відновлювального агента, такого як натрій ціаноборгідрид або натрій триацетоксиборгідрид. На Схемі реакції 1, всі змінні визначені так само, як у Формулі (I), і G<sup>1</sup> являє собою групу, що уходить, таку як бромід, хлорид, мезилат (метансульфонат), тозилат (п-толуенсульфонат) або йодид.

Схема 1



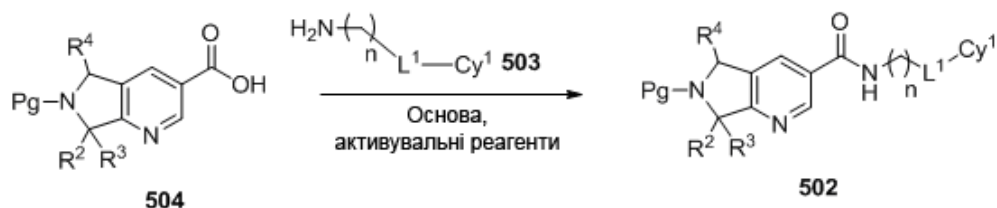
[0093] Проміжна сполука Формули (500) може бути одержана видаленням захисної групи з проміжної сполуки Формули (501), де Pg є придатною захисною групою для нітрогену (Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1991), наприклад, Pg=*tert*-бутоксикарбоніл, що видалається за допомогою трифлуороцтової кислоти відповідно до Схеми 2. На Схемі реакції 2, всі змінні визначені так само, як у Формулі (I).

Схема 2



[0094] Проміжна сполука Формули (502), де X являє собою C(=O)NH, може бути одержана з карбоксильної кислоти (504) і аміну (503), відповідно до Схеми 3. Реакцію традиційно здійснюють в присутності активуючого реагенту, наприклад, *N*-(3-диметиламінопропіл)-*N'*-етилкарбодііміду гідрохлориду (ЕДКІ) або *O*-(7-азабензотриазол-1-іл)-*N,N,N',N'*-тетраметилуроній гексафлуорфосфату (ГАТУ), в органічному розчиннику, такому як *N,N*-диметилформамід або дихлорметан, необов'язково у присутності основи, наприклад, *N,N*-діізопропілетиламіну або триетиламіну, при температурі, наприклад, в діапазоні від 0 до 60 °C.

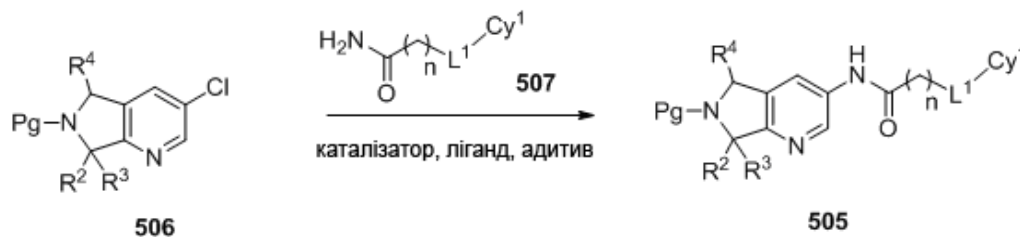
Схема 3



[0095] Проміжна сполука Формули (505), де X являє собою NHC=O, може бути одержана з проміжної сполуки Формули (506) і амідом (507), відповідно до Схеми 4. Реакцію здійснюють в присутності каталізатора, наприклад, тріс(добензиліденацетон)дипаладію (0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), в

органічному розчиннику, такому як діоксан або *трет*-бутанол, в присутності адитиву, наприклад, калій фосфату, при температурі, наприклад, в діапазоні від 80 до 150 °С.

Схема 4

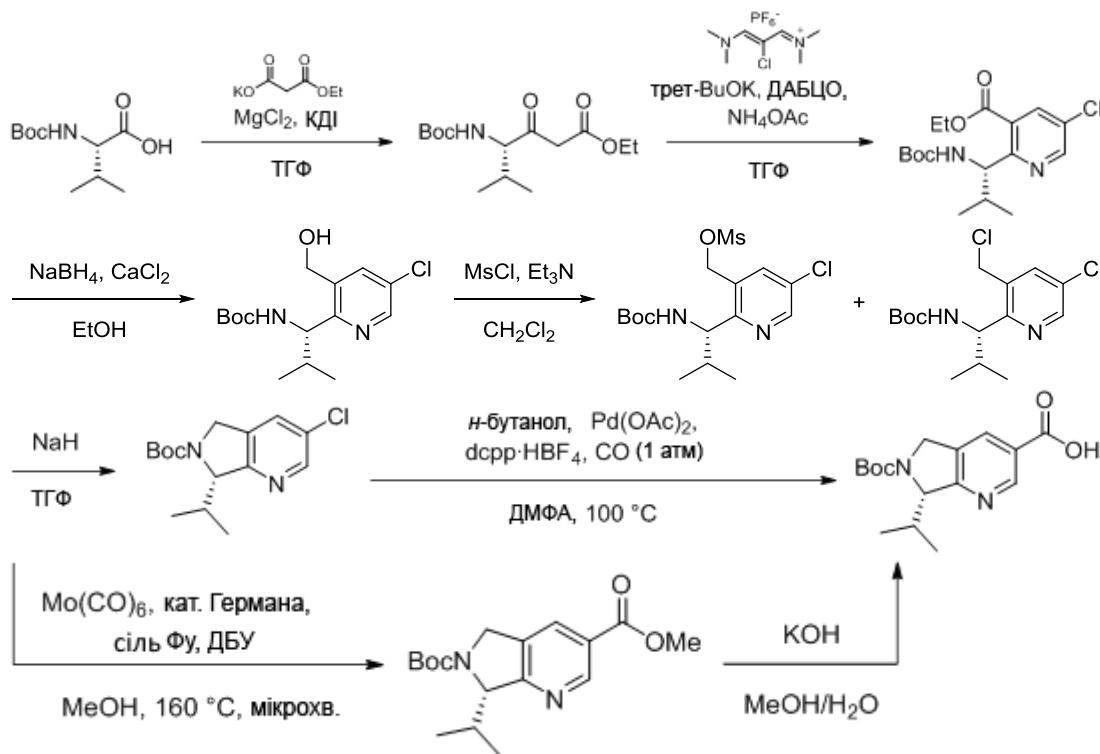


5

## ОДЕРЖАННЯ ПРОМІЖНИХ СПОЛУК

[0096] Як приклад, проміжна сполука Формули (504), де  $R^4$  являє собою H,  $R^2$  являє собою ізопропіл,  $R^3$  являє собою H, і Pg являє собою *трет*-бутоксикарбоніл, може бути одержана відповідно до стадій реакції, проілюстрованих на Схемі 5. Проміжна сполука Формули (504) із змінними  $R^4$ ,  $R^2$  і  $R^3$  може бути з легкістю одержана відповідно до Схеми 5 або її модифікацій, із застосуванням доступних початкових матеріалів і реагентів.

Схема 5



15

[0097] До перемішаного розчину сполуки Вос-Val-ОН (3,11 г, 14,3 ммоль) в ТГФ (40 мл) при кт додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (3,48 г, 21,5 ммоль). Суміш перемішували при кт протягом 1 години, потім послідовно додавали магній хлорид (1,36 г, 14,3 ммоль) і етилкалій малонат (2,44 г, 14,3 ммоль). Далі суміш нагрівали до 50 °С і перемішували протягом 15 годин. Суміш охолоджували до кт і гасили 1 н HCl (100 мл). Водну фракцію екстрагували EtOAc (3 x 100 мл), потім об'єднану органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду (50 мл). Органічну фракцію сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (елюація 5% EtOAc в гексані) з одержанням етил-(S)-4-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-5-метил-3-оксогексаноату (3,53 г, вихід 86%) у вигляді жовтої олії. РХ-МС  $t_R$  = 0,91 хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР)  $m/z$  288,3 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 5,08 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,33 (дд, J = 4,4 Гц, 8,8 Гц, 1H), 4,20 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,27-2,17 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,27 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,01 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,82 (д, J = 6,8 Гц, 3H).

30

[0098] До суміші етил-(S)-4-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-5-метил-3-оксогексаноату (9,68 г, 33,7 ммоль), одержаного вище, і ТГФ (100 мл) при 0 °С додавали калій *трет*-бутоксид

(3,78 г, 35,4 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 45 хвилин, і в цій точці часу послідовно додавали 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (3,78 г, 33,7 ммоль) і 2-хлор-1,3-біс(диметиламіно)триметиній гексафлуорфосфат (15,5 г, 50,5 ммоль). Суміш нагрівали до 45 °С, перемішували протягом 3 годин, і в цій точці часу додавали амоній ацетат (5,19 г, 67,4 ммоль). Далі суміш нагрівали до кипіння із зворотним холодильником і перемішували протягом 15 годин. Потім її охолоджували до кт і упарювали при зниженому тиску. Сухий залишок вміщували на колонку із силікагелем і очищували (елюація 5% EtOAc в гексані, градієнт до 15%) з одержанням 6,09 г етил-(S)-2-(1-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропіл)-5-хлорнікотинату (51%). PX-MC  $t_R$  = 1,14 хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, MC (IEP)  $m/z$  357,3 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 8,61 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 5,71 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 5,62 (дд, J = 5,2 Гц, 9,6 Гц, 1H), 4,42 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,42 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 0,93 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,83 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

[0099] До перемішаного розчину етил-(S)-2-(1-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропіл)-5-хлорнікотинату (6,09 г, 17,1 ммоль) при 0 °С в EtOH (70 мл) додавали натрій боргдрид (1,30 г, 34,1 ммоль). Кальцій хлорид (1,89 г, 17,1 ммоль) додавали порціями, підтримуючи температуру від 0 °С до 5 °С. Одержану суміш перемішували при 0 °С протягом 90 хвилин, і потім повільно гасили при 0 °С насиченим водним розчином амоній хлориду (100 мл). Водну фракцію екстрагували EtOAc (3 x 100 мл), потім об'єднану органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду (50 мл), сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищений *трет*-бутил-(S)-(1-(5-хлор-3-(гідроксиметил)піридин-2-іл)-2-метилпропіл)карбамат переносили на наступну стадію без будь-якого очищення. PX-MC  $t_R$  = 0,94 хвилин в 1-хвилинному циклі хроматографії, MC (IEP)  $m/z$  315,3 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 8,46 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 5,34 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 2,0 Гц, 8,4 Гц, 1H), 4,54 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 4,41 (дд, J = 10,0 Гц, 12,4 Гц, 1H), 4,33 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 2,18-2,12 (м, 1H), 1,36 (с, 9H), 1,10 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,69 (д, J = 6,8 Гц, 3H).

[00100] До розчину *трет*-бутил-(S)-(1-(5-хлор-3-(гідроксиметил)піридин-2-іл)-2-метилпропіл)карбамату (5,33 г, 16,9 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 мл) при 0 °С додавали триетиламін (3,54 мл, 25,4 ммоль) і метансульфонілхлорид (1,44 мл, 18,6 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури, перемішували протягом 3 годин, і в цій точці часу її гасили насиченим водним розчином натрію бікарбонату (100 мл). Водну фракцію екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Об'єднану органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду (50 мл), сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищений залишок (суміш (S)-(2-(1-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропіл)-5-хлорпіридин-3-іл)метилметансульфонату і *трет*-бутил-(S)-(1-(5-хлор-3-(хлорметил)піридин-2-іл)-2-метилпропіл)карбамату, 3:1) переносили на наступну стадію без будь-якого очищення. PX-MC  $t_R$  = 1,01 хвилин в 1-хвилинному циклі хроматографії, MC (IEP)  $m/z$  393,3 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 8,53 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 5,44 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 5,37 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 5,31 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,59 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,13-2,04 (м, 1H), 1,36 (с, 9H), 1,03 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,77 (д, J = 6,8 Гц, 3H). Дані характеристики очищеного зразка (S)-(2-(1-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропіл)-5-хлорпіридин-3-іл)метилметансульфонату.

[00101] До розчину (S)-(2-(1-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропіл)-5-хлорпіридин-3-ил)метилметансульфонату і *трет*-бутил-(S)-(1-(5-хлор-3-(хлорметил)піридин-2-іл)-2-метилпропіл)карбамату (суміш 3:1, 6,39 г, 16,9 ммоль) в ТГФ (75 мл) при 0 °С додавали натрій гідрид (60% суспензія в мінеральній олії, 811 мг, 20,3 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 15 годин, в цій точці часу її гасили насиченим водним розчином амоній хлориду (100 мл). Водну фракцію екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Об'єднану органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду (50 мл), сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (елюація 5% EtOAc в гексані, градієнт до 10%) з одержанням *трет*-бутил-(S)-3-хлор-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6H-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилату (4,31 г, вихід 85% для 3 стадій) у вигляді жовтої олії. PX-MC  $t_R$  = 1,12 хвилин в 1-хвилинному циклі хроматографії, MC (IEP)  $m/z$  297,3 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц, суміш ротамерів): δ 8,43 (с, 1H), 7,56 (с, 0,6H), 7,50 (с, 0,4H), 4,96 (с, 0,4H), 4,87 (с, 0,6H), 4,86 (д, J = 16,0 Гц, 0,6H), 4,74 (д, J = 15,6 Гц, 0,4H), 4,52 (д, J = 12,0 Гц, 0,4H), 4,49 (д, J = 15,2 Гц, 0,6H), 2,60-2,51 (м, 0,4H), 2,40-2,36 (м, 0,6H), 1,49 (с, 9H), 1,08 (д, J = 7,2 Гц, 1,2H), 0,99 (д, J = 7,2 Гц, 1,8H), 0,78 (д, J = 6,8 Гц, 1,8H), 0,72 (д, J = 6,8 Гц, 1,2H).

[00102] Калій карбонат (758 мг, 5,49 ммоль) і молекулярні сита 4Å (250 мг) вміщували до 50 мл круглодонної колби, яку потім сушили над вогнем. Паладій (II) ацетат (32,8 мг, 146 мкмоль) і 1,3-біс(діциклогексилфосфоній)пропан-біс(тетрафлуорборат) (179 мг, 292 мкмоль)

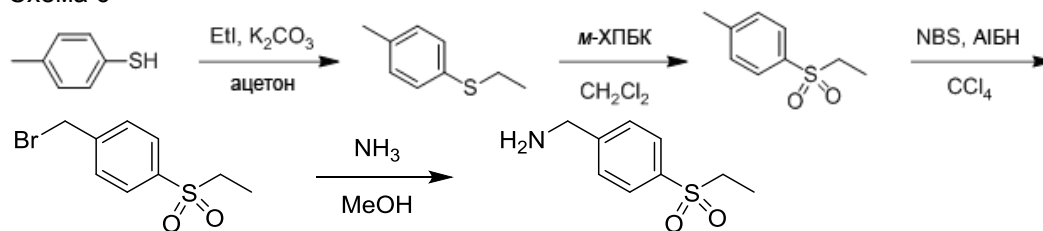
додавали в колбу, яку після цього закупорювали пробкою. Трет-Бутил-(S)-3-хлор-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6H-піроло[3,4-b]піридин-6-карбоксилат (1,09 г, 3,66 ммоль) розчиняли в ДМФА (12 мл) і додавали в колбу, з подальшим додаванням 1-бутанолу (3,34 мл, 36,6 ммоль). Далі повітря з колби видаляли і тричі заповнювали CO, залишаючи її в атмосфері CO із тиском 1 атм. Колбу нагрівали при 100 °C і перемішували протягом 6 годин. Далі суміш охолоджували до кт і гасили 1 н NaOH (25 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, в цій точці часу додавали ізопропілацетат (50 мл). Фракції розділяли, потім органічну фракцію екстрагували 1 н NaOH (2 x 50 мл), після цього об'єднану водну фракцію підкислювали до pH = 2 концентрованою HCl. Далі водну фракцію екстрагували EtOAc (3 x 25 мл), об'єднану органічну фракцію сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищений залишок (S)-6-(трет-бутоксикарбоніл)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксильної кислоти переносили на наступну стадію без будь-якого очищення.

[00103] Альтернативна двохстадійна методика для (S)-6-(трет-бутоксикарбоніл)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксильної кислоти: До розчину трет-бутил-(S)-3-хлор-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6H-піроло[3,4-b]піридин-6-карбоксилату (158 мг, 532 мкмоль) в MeOH (2,5 мл) у флаконі MB додавали молібден гексакарбоніл (155 мг, 587 мкмоль) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (279 мкл, 1,86 ммоль). Суміш дегазували за допомогою N<sub>2</sub> протягом 15 хвилин, і в цій точці часу додавали транс-біс(ацетат)біс[о-(ді-отолілфосфіно)бензил]дипаладій (II) (25,0 мг, 26,6 мкмоль) і три-трет-бутилфосфоній тетрафлуорборат (30,9 мг, 107 мкмоль). Флакон закупорювали і нагрівали за допомогою MB при 160 °C протягом 20 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш фільтрували крізь броунмілерит з метанолом і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (елюація 10% EtOAc в гексані, градієнт до 25%) з одержанням 70,7 мг 6-(трет-бутил)-3-метил-(S)-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6H-піроло[3,4-b]піридин-3,6-дикарбоксилату (вихід 41%). PX-MC t<sub>R</sub> = 1,04 хвилин в 1-хвилинному циклі хроматографії, MC (IEP) m/z 321,4 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц, суміш ротамерів): δ 9,10 (с, 1H), 8,17 (с, 0,6H), 8,13 (с, 0,4H), 5,05 (с, 0,4H), 4,95 (с, 0,6H), 4,90 (д, J = 15,6 Гц, 0,6H), 4,79 (д, J = 15,6 Гц, 0,4H), 4,58 (д, J = 11,2 Гц, 0,4H), 4,54 (д, J = 15,6 Гц, 0,6H), 3,96 (с, 3H), 2,62-2,53 (м, 0,4H), 2,45-2,38 (м, 0,6H), 1,52 (с, 9H), 1,09 (д, J = 6,8 Гц, 1,2H), 0,99 (д, J = 7,2 Гц, 1,8H), 0,79 (д, J = 6,8 Гц, 1,8H), 0,72 (д, J = 6,8 Гц, 1,2H).

[00104] До розчину 6-(трет-бутил)-3-метил-(S)-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6H-піроло[3,4-b]піридин-3,6-дикарбоксилату (70,7 мг, 221 мкмоль) в MeOH додавали калій гідроксид (5,9 М розчин в H<sub>2</sub>O, 187 мкл, 1,10 ммоль). Суміш перемішували при 40 °C, витримуючи при цій температурі протягом 1 години, в цій точці часу її охолоджували до кт і розподіляли між діетиловим етером (25 мл) і 1 н NaOH (25 мл). Органічну фракцію екстрагували 1 н NaOH (2 x 25 мл), потім об'єднану водну фракцію підкислювали до pH = 2 концентрованою HCl. Далі водну фракцію екстрагували EtOAc (3 x 25 мл), об'єднану органічну фракцію сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищений залишок (S)-6-(трет-бутоксикарбоніл)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксильної кислоти переносили на наступну стадію без будь-якого очищення. PX-MC t<sub>R</sub> = 0,93 хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, MC (IEP) m/z 307,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц, суміш ротамерів): δ 9,19 (с, 1H), 8,23 (с, 0,6H), 8,19 (с, 0,4H), 5,09 (с, 0,4H), 4,99 (с, 0,6H), 4,94 (д, J = 15,6 Гц, 0,6H), 4,82 (д, J = 14,4 Гц, 0,4H), 4,60 (д, J = 8,8 Гц, 0,4H), 4,57 (д, J = 16,0 Гц, 0,6H), 2,65-2,57 (м, 0,4H), 2,49-2,41 (м, 0,6H), 1,53 (с, 9H), 1,10 (д, J = 6,4 Гц, 1,2H), 1,00 (д, J = 6,8 Гц, 1,8H), 0,82 (д, J = 6,8 Гц, 1,8H), 0,75 (д, J = 6,8 Гц, 1,2H).

[00105] (4-(Етилсульфоніл)феніл)метанамін одержували, слідуючи шляху синтезу, що проілюстрований на Схемі 6.

Схема 6



[00106] До суміші 4-метилбензентіолу (100 г, 0,8 моль) в ацетоні (1 л) додавали йодетан (190 г, 1,2 моль) і калій карбонат (220 г, 1,6 моль). Суміш перемішували при 60 °C, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Суміш фільтрували, і фільтрат упарювали при зниженому тиску з одержанням неочищеного етил(п-толіл)сульфану (120 г, 99%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

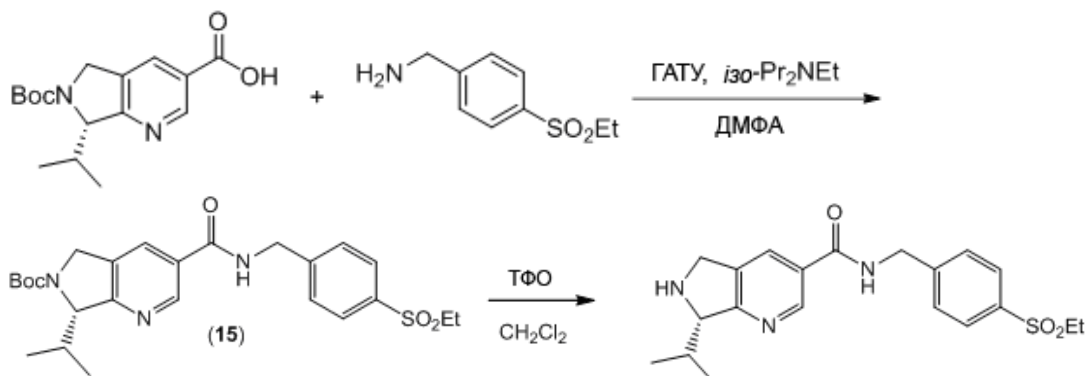
[00107] До розчину неочищеного етил(*п*-толіл)сульфану (35 г, 0,23 моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5 л) додавали *м*-хлорпероксибензойну кислоту (101 г, 0,59 моль) при 0 °С. Суміш перемішували при кт протягом ночі. Суміш фільтрували. Фільтрат повільно додавали до насиченого водного  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (500 мл), і потім перемішували протягом 0,5 години. Після розділення фаз, органічну фракцію промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (500 мл), сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і упарювали при зниженому тиску з одержанням неочищеного 1-(етилсульфоніл)-4-метилбензену (42,3 г, 100%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[00108] До розчину 1-(етилсульфоніл)-4-метилбензену (5 г, 25,7 ммоль) у  $\text{CCl}_4$  (30 мл) додавали *N*-бромсукцинімід (5,54 г, 30,8 ммоль) і азобісізобутиронітрил (0,46 г, 2,57 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Суміш фільтрували, і фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок додавали до води (50 мл) і екстрагували  $\text{EtOAc}$  (3 x 30 мл). Об'єднані органічні фракції промивали водою (2 x 40 мл) і розчином натрій хлориду (50 мл), сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і упарювали при зниженому тиску з одержанням неочищеного 1-(бромметил)-4-(етилсульфоніл)бензену (6,62 г, 98%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[00109] До розчину 1-(бромметил)-4-(етилсульфоніл)бензену (6,62 г, 25,2 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (30 мл) додавали 28% водний розчин амоній гідроксиду (30 мл). Суміш перемішували при кт протягом ночі. Далі суміш упарювали при зниженому тиску. Залишок очищували розділенням препаративною основною ВЕРХ з одержанням 4-(етилсульфоніл)феніл)метанаміну (1,5 г, 30%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.  $\text{PX-MC } t_R = 1,747$  хвилини в 0-30CD\_3-хвилинному циклі хроматографії (Durashell C18, 2,1\*30 мм, 3 мкм),  $\text{MC (IEP) } m/z$  200,0  $[\text{M} + \text{H}]^+$  і 399,0  $[2\text{M} + \text{H}]^+$ .  $^1\text{H ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,85 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,53 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,10 (к,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 1,26 (т,  $J = 7,6$  Гц, 3H). Спосіб препаративної основної ВЕРХ рухома фаза А: вода з 0,05% розчину  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ; рухома фаза В:  $\text{MeCN}$ ; швидкість потоку: 30 мл/хв; детектування: УФ 220 нм / 254 нм; колонка: Synergi 200 мм x 25 мм x 5 мкм; температура колонки: 30 °С.

Час, хв	%A	%B
0,0	63	37
8,0	33	67
8,10	0	100
10,0	0	100
10,1	70	30
12	70	30

[00110] (S)-*N*-(4-(Етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксамід одержували, слідуючи шляху синтезу, проілюстрованому на Схемі 7.



[00111] До розчину (S)-6-(*трет*-бутоксикарбоніл)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксильної кислоти (83,3 мг, 281 мкмоль) і 4-(етилсульфоніл)феніл)метанаміну (67,1 мг, 337 мкмоль) в ДМФА (2 мл) при кт додавали ГАТУ (160 мг, 421 мкмоль) і діізопропілетиламін (97,8 мкл, 561 мкмоль). Суміш перемішували при кт протягом 15 годин, і в цій точці її гасили насиченим водним розчином амоній хлориду (15 мл). Додавали  $\text{EtOAc}$  (25 мл), після чого фази розділяли. Органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду (15 мл), сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (елюація 50%  $\text{EtOAc}$  в гексані, градієнт до 100%) з одержанням 98,0 мг *трет*-бутил-(S)-3-((4-(етилсульфоніл)бензил)карбамоїл)-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилату, (15), (77%).  $\text{PX-MC } t_R = 0,92$  хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії,  $\text{MC (IEP) } m/z$  488,5  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $^1\text{H ЯМР}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц, суміш

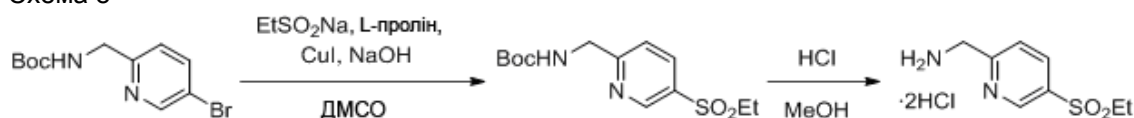


ротамерів):  $\delta$  8,94 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,16 (д,  $J = 12,0$  Гц, 1H), 7,89 (дд,  $J = 2,0$  Гц, 8,4 Гц, 2H), 7,64 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 4,96 (м, 1H), 4,83 (м, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,59 (м, 1H), 3,20 (к,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 2,56-2,42 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,20 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 1,06 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1,5H), 1,02 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1,5H), 0,80 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1,5H), 0,74 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1,5H).

5 [00112] До розчину *трет*-бутил-(*S*)-3-((4-(етилсульфоніл)бензил)карбамоїл)-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилату (98,0 мг, 201 мкмоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) при кт додавали трифлуороцтову кислоту (1,5 мл). Розчин перемішували протягом 30 хвилин, потім охолоджували до 0 °C і обережно гасили насиченим розчином натрій бікарбонату (20 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури, після чого додавали 1 н NaOH (10 мл) і розчин натрій хлориду (10 мл). Водну фракцію екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 x 25 мл), потім об'єднану органічну фракцію сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищений (*S*)-*N*-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксамід переносили на наступну стадію без будь-якого очищення. PX-MC  $t_R = 0,49$  хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, MC (IEP)  $m/z$  388,4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  9,06 (т,  $J = 0,8$  Гц, 1H), 8,23 (т,  $J = 0,8$  Гц, 1H), 7,89 (дд,  $J = 1,6$  Гц, 8,4 Гц, 2H), 7,65 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 4,85 (д,  $J = 4,0$  Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,20 (к,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 2,59-2,54 (м, 1H), 1,21 (т,  $J = 7,6$  Гц, 3H), 1,21 (д,  $J = 6,8$  Гц, 3H), 1,07 (д,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

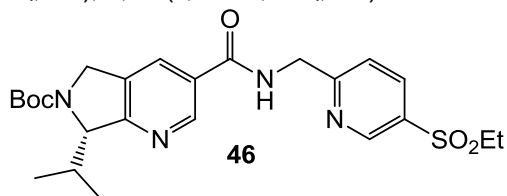
[00113] (5-(Етилсульфоніл)піридин-2-іл)метанамін одержували, слідуючи шляху синтезу, проілюстрованому на Схемі 8.

Схема 8



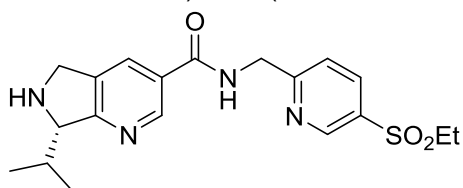
[00114] До висушеної над вогнем колби, обладнаної мішалкою, вміщували *трет*-бутил-((5-бромпіридин-2-іл)метил)карбамат (2,92 г, 10,2 ммоль), натрієву сіль етансульфінової кислоти (2,36 г, 20,3 ммоль), L-пролін (234 мг, 2,03 ммоль), мідь (I) йодид (194 мг, 1,02 ммоль) і натрій гідроксид (81,3 мг, 2,03 ммоль). Колбу продували  $\text{N}_2$ , додавали потім ДМСО (35 мл). Реакційну суміш нагрівали до 110 °C і перемішували протягом 15 годин. Потім колбу охолоджували до кт, і суміш розподіляли між EtOAc (150 мл) і насиченим водним амоній хлоридом (150 мл). Органічну фракцію відокремлювали, промивали розчином натрій хлориду (50 мл), сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (елюція 35% EtOAc в гексані, градієнт до 60%) з одержанням 1,81 г *трет*-бутил-((5-бромпіридин-2-іл)метил)карбамату (59%). PX-MC  $t_R = 0,74$  хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, MC (IEP)  $m/z$  301,4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  9,02 (дд,  $J = 0,8$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,15 (дд,  $J = 2,4$  Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,49 (дд,  $J = 0,8$  Гц, 8,4 Гц, 1H), 5,49 (ш с, 1H), 4,55 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3,15 (к,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,31 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

[00115] До розчину *трет*-бутил-((5-бромпіридин-2-іл)метил)карбамату (1,81 г, 6,03 ммоль) в MeOH (40 мл) при 0 °C по краплях додавали хлорангідрид оцтової кислоти (4,30 мл, 60,3 ммоль) впродовж 5 хвилин. Розчину дозволяли нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 3 годин. Суміш упарювали при зниженому тиску з одержанням 1,64 г (5-(етилсульфоніл)піридин-2-іл)метанаміну бісдірохлориду (~100%). PX-MC  $t_R = 0,25$  хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, MC (IEP)  $m/z$  201,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  9,09 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,35 (дд,  $J = 2,4$  Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,49 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,31 (к,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,26 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H).



45 [00116] *Трет*-Бутил-(*S*)-3-(((5-(етилсульфоніл)піридин-2-іл)метил)карбамоїл)-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилат (46): така ж методика, як для *трет*-бутил-(*S*)-3-((4-(етилсульфоніл)бензил)карбамоїл)-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилату, із застосуванням (5-(етилсульфоніл)піридин-2-іл)метанаміну як початкового матеріалу. PX-MC  $t_R = 0,86$  хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, MC (IEP)  $m/z$  489,4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц, суміш ротамерів):  $\delta$  9,06 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,20 (дд,  $J = 2,0$  Гц, 8,4 Гц, 1H), 8,05 (д,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 4,99 (м, 2H), 4,90 (м, 2H), 4,80 (д,  $J = 15,2$  Гц, 1H), 4,51 (м, 1H), 3,17 (к,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 2,63-2,54 (м, 0,5H), 2,48-2,39 (м,

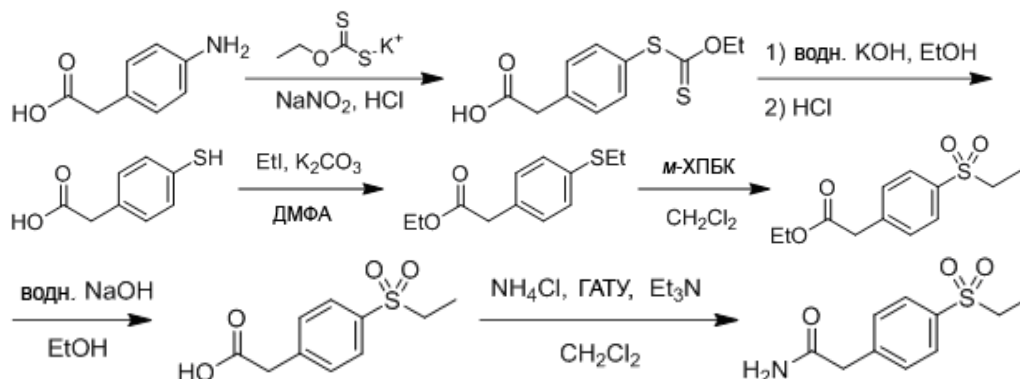
0,5H), 1,52 (с, 9H), 1,33 (т,  $J = 7,6$  Гц, 3H), 1,10 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1,5H), 1,01 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1,5H), 0,78 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1,5H), 0,73 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1,5H).



[00117] (S)-N-((5-(Етилсульфоніл)піридин-2-ил)метил)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксамід: така ж методика, як для (S)-N-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксаміду, із застосуванням *трет*-бутил-(S)-3-(((5-(етилсульфоніл)піридин-2-ил)метил)карбамоїл)-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6H-піроло[3,4-b]піридин-6-карбоксилату як початкового матеріалу. РХ-МС  $t_R = 0,48$  хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР)  $m/z$  389,3  $[M + H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц):  $\delta$  9,06 (дд,  $J = 0,8$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,93 (т,  $J = 0,8$  Гц, 1H), 8,19 (дд,  $J = 2,0$  Гц, 8,4 Гц, 1H), 8,01 (т,  $J = 0,8$  Гц, 1H), 7,56 (дд,  $J = 0,8$  Гц, 8,0 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 4,89 (д,  $J = 5,2$  Гц, 2H), 4,35 (дд,  $J = 1,2$  Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,32 (д,  $J = 0,8$  Гц, 2H), 3,17 (к,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 2,34-2,26 (м, 1H), 1,33 (т,  $J = 7,6$  Гц, 3H), 1,09 (д,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 0,79 (д,  $J = 6,8$  Гц, 3H).

[00118] 2-(4-(Етилсульфоніл)феніл)ацетамід одержували, слідуючи шляху синтезу, проілюстрованому на Схемі 9.

Схема 9



[00119] Розчин натрій нітриту (18,4 г, 0,267 моль) у воді (133 мл) додавали по краплях до суспензії 2-(4-амінофеніл)оцтової кислоти (40,3 г, 0,267 моль) у воді (133 мл) і конц. HCl (54 мл, 0,65 моль) при 0 °С. Після додавання реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом 45 хвилин. Потім розчин холодної солі діазонію додавали по краплях до суміші калій етилксантату (49,3 г, 0,31 моль), води (80 мл) і водного розчину натрій карбонату (200 мл, 2 М) при кт. Після додавання суміші дозволяли нагрітися до 45 °С і перемішували при цій температурі до припинення виділення газу (приблизно від 3 годин до перемішування протягом ночі). Суміш охолоджували до кт і доводили до pH = 1 за допомогою конц. HCl. Водну фракцію екстрагували етилацетатом (3 x 300 мл). Об'єднані органічні фракції сушили над безводним  $Na_2SO_4$ , фільтрували і упарювали при зниженому тиску з одержанням неочищеної 2-(4-((етоксикарбонотіол)тіо)феніл)оцтової кислоти (50 г, 73%) у вигляді темно-червоної рідини, яку використовували безпосередньо на наступній стадії, без додаткового очищення.  $^1H$  ЯМР (після очищення ТШХ,  $CDCl_3$  300 МГц):  $\delta$  7,40 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 7,28 (д,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 4,54 (к,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,26 (т,  $J = 6,9$  Гц, 3H).

[00120] До розчину 2-(4-((етоксикарбонотіол)тіо)феніл)оцтової кислоти (50,0 г, неочищена, 0,195 моль) в EtOH (180 мл) додавали розчин KOH (40,5 г, 0,724 моль) у воді (180 мл). Суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом ночі. Суміш упарювали при зниженому тиску для видалення EtOH. Водну фракцію доводили до pH = 1~2 за допомогою конц. HCl. Далі водну фракцію екстрагували етилацетатом (3 x 200 мл). Об'єднані органічні фракції сушили над безводним  $Na_2SO_4$ , фільтрували і упарювали при зниженому тиску з одержанням неочищеної 2-(4-меркаптофеніл)оцтової кислоти (32,0 г, 98%) у вигляді твердої речовини сірого кольору, яку використовували безпосередньо на наступній стадії, без додаткового очищення.  $^1H$  ЯМР (попереднє очищення ТШХ,  $CD_3OD$ , 400 МГц):  $\delta$  7,23 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,15 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 3,54 (с, 2H).

[00121] До розчину 2-(4-меркаптофеніл)оцтової кислоти (32 г, неочищена, 0,19 моль) в сухому ДМФА (300 мл) додавали калій карбонат (105 г, 0,76 моль) і йодетан (118 г, 0,76 моль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом ночі. Етилацетат (800 мл) і воду (600 мл)

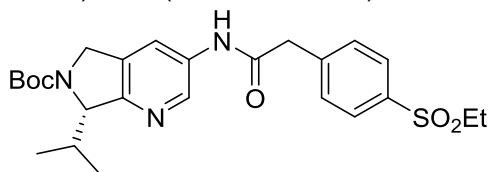


додавали до суміші. Після розділення фаз, водну фракцію екстрагували етилацетатом (3 x 500 мл). Об'єднані органічні фракції промивали розчином натрій хлориду (2 x 800 мл), сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (елюація петролейним ефіром:етилацетатом 30:1) з одержанням етил-2-(4-(етилтіо)феніл)ацетату (15,3 г, 36%) у вигляді жовтої олії. PX-MC t<sub>R</sub> = 0,881 хвилини в 5-95AB\_1,5-хвилинному циклі хроматографії (Welch Xtimate C18, 2,1\*30 мм, 3 мкм), MC (IEP) *m/z* 224,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub> 300 МГц): δ 7,02 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,94 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 3,89 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 2,67 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,07-0,97 (м, 6H).

[00122] До розчину етил-2-(4-(етилтіо)феніл)ацетату (7,8 г, 35 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) порціями додавали *m*-хлорпероксibenзойну кислоту (21 г, 123 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кт. Реакційну суміш фільтрували. До фільтрату додавали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 мл), і далі суміш гасили насиченим водним розчином Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (200 мл). Після розділення фаз, органічну фракцію промивали насиченим водним розчином Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (200 мл), і потім насиченим водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (300 мл). Об'єднані водні фракції екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 400 мл). Об'єднані органічні фракції промивали розчином натрій хлориду (500 мл), сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищували на колонці із силікагелем (елюація 15% EtOAc в петролейному ефірі, градієнт до 25%) з одержанням етил-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)ацетату (7,0 г, 78%) у вигляді твердої речовини білого кольору. PX-MC t<sub>R</sub> = 0,807 хвилини в 5-95AB\_2-хвилинному циклі хроматографії (Welch Xtimate C18, 2,1\*30 мм, 3 мкм), MC (IEP) *m/z* 256,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub> 400 МГц): δ 7,87 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,50 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,18 (к, J = 6,8 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,11 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 1,30-1,25 (м, 6H).

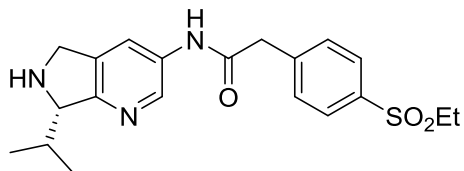
[00123] До розчину етил-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)ацетату (10,0 г, 39 ммоль) в EtOH (100 мл) додавали розчин NaOH (5,7 г, 142,5 ммоль) у воді (100 мл). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 16 годин. EtOH видаляли при зниженому тиску. Водну фракцію доводили до pH = 1 за допомогою 6 н водн. HCl та екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні фракції промивали розчином натрій хлориду (2 x 100 мл), сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з одержанням цільового продукту, 2-(4-(етилсульфоніл)феніл)оцтової кислоти (7,3 г, 82%), у вигляді твердої речовини білого кольору. PX-MC t<sub>R</sub> = 0,573 хвилини в 5-95AB\_1,5-хвилинному циклі хроматографії (Welch Xtimate C18, 2,1\*30 мм, 3 мкм), MC (IEP) *m/z* 228,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub> 400 МГц): δ 7,88 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,50 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,12 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 1,28 (т, J = 7,6 Гц, 3H).

[00124] До суміші 2-(4-(етилсульфоніл)феніл)оцтової кислоти (3 г, 13,2 ммоль), Et<sub>3</sub>N (4,0 г, 39,6 ммоль) і ГАТУ (5,93 г, 15,6 ммоль) в безводному CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) додавали NH<sub>4</sub>Cl (1,54 г, 26,4 ммоль). Одержану суміш перемішували при кт протягом ночі. Суміш розбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) і промивали водою (3 x 80 мл). Органічну фракцію сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на силікагелі (елюація 50% EtOAc в петролейному ефірі, градієнт до 100%) з одержанням неочищеного 2-(4-(етилсульфоніл)феніл)ацетаміду. Неочищений продукт додавали до петролейного ефіру/етилацетату (20 мл, 1/1), після чого суміш перемішували протягом 0,5 години. Суміш фільтрували, і залишок на фільтрі сушили під вакуумом з одержанням 2-(4-(етилсульфоніл)феніл)ацетаміду (1,5 г, 50%) у вигляді твердої речовини білого кольору. PX-MC t<sub>R</sub> = 0,900 хвилини в 0-30AB\_2-хвилинному циклі хроматографії (Welch Xtimate C18, 2,1\*30 мм, 3 мкм), MC (IEP) *m/z* 269,0 [M + H + CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,80 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,58 (ш с, 1H), 7,51 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,00 (ш с, 1H), 3,50 (с, 2H), 3,25 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 1,08 (т, J = 7,2 Гц, 3H).



[00125] Трет-Бутил-(S)-3-(2-(4-(етилсульфоніл)феніл)ацетамідо)-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6H-піроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат: До висушеного над вогнем флакону, обладнаного мішалкою, додавали трет-бутил-(S)-3-хлор-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6H-піроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (74,7 мг, 252 мкмоль), 2-(4-(етилсульфоніл)феніл)ацетамід (68,6 мг, 302 мкмоль) і калій фосфат (64,1 мг, 302 мкмоль). Додавали трет-бутанол (1,5 мл), після чого суміш дегазували за допомогою N<sub>2</sub> протягом 15 хвилин. До суміші додавали трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (2,3 мг, 252 нмоль) і 2-(ди-трет-бутилфосфіно)-3,6-диметокси-2',4',6'-три-ізо-пропіл-1,1'-біфеніл (4,9 мг, 10,1 мкмоль), після чого флакон закупорювали і нагрівали до 110 °C, витримуючи при цій температурі протягом 15 годин. Суміш

охолоджували до кт, потім розподіляли між EtOAc (15 мл) і розчином натрій хлориду (15 мл). Органічну фракцію відокремлювали, сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (елюація 10% EtOAc в гексані, градієнт до 100%) з одержанням 70,2 мг *трет*-бутил-(*S*)-3-(2-(4-  
 5 (етилсульфоніл)феніл)ацетамідо)-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилату (57%). РХ-МС  $t_R = 0,90$  хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР)  $m/z$  488,5  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц, суміш ротамерів):  $\delta$  8,58 (с, 0,5H), 8,54 (с, 0,5H), 8,10 (с, 1H), 7,89 (дд,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,64 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 4,77 (д,  $J = 15,6$  Гц, 1H), 4,51 (м, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,21 (к,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 2,46-2,37 (м, 1H), 1,52 (с, 9H), 1,22 (т,  $J = 7,6$  Гц, 3H), 1,02 (д,  $J =$   
 10 6,8 Гц, 1,5H), 0,99 (д,  $J = 6,4$  Гц, 1,5H), 0,77 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1,5H), 0,73 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1,5H).

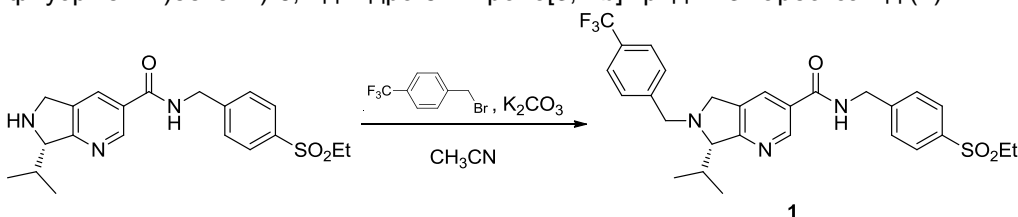


[00126] (*S*)-2-(4-(Етилсульфоніл)феніл)-*N*-(7-ізопропіл-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-  
*b*]піридин-3-іл)ацетамід: така ж методика, як для (*S*)-*N*-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-  
 15 6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксаміду, із застосуванням *трет*-бутил-(*S*)-3-(2-(4-(етилсульфоніл)феніл)ацетамідо)-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилату як початкового матеріалу. РХ-МС  $t_R = 0,50$  хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР)  $m/z$  388,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  9,02 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,26 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,84 (м, 2H), 7,66 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,78 (м, 2H), 3,98 (с, 1H), 3,81 (с, 1H), 3,70 (с, 1H), 3,20 (к,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 2,65-2,57 (м, 1H), 1,21 (т,  $J = 7,6$   
 20 Гц, 3H), 1,21 (д,  $J = 6,8$  Гц, 3H), 1,03 (д,  $J = 6,8$  Гц, 3H).

#### ОДЕРЖАННЯ СПОЛУК ФОРМУЛИ І

[00127] Сполуки Формули (І) одержували відповідно до загальних методик, стисло описаних нижче.

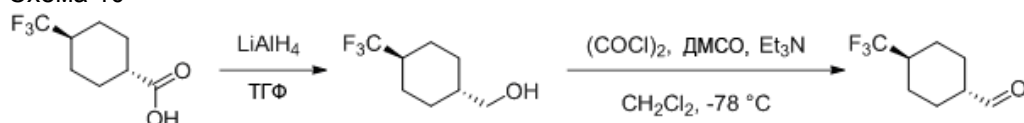
Загальна методика А: (*S*)-*N*-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6-(4-(трифлуорметил)бензил)-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксамід (1).



[00128] (*S*)-*N*-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксамід (11,3 мг, 29,2 мкмоль), 4-(трифлуорметил)бензилбромід (10,5 мг, 43,9 мкмоль) і калій карбонат (8,1 мг, 58,6 мкмоль) перемішували в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл) при кт протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином амоній хлориду (5 мл) і екстрагували EtOAc (10 мл). Органічну фракцію відокремлювали, промивали розчином натрій хлориду (5 мл), сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (елюація 50% EtOAc в гексані, градієнт до 100%), і потім додатково очищували обернено-фазовою ВЕРХ з одержанням 5,2 мг  $\text{HCl}$  солі (*S*)-*N*-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6-(4-(трифлуорметил)бензил)-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-  
 35 *b*]піридин-3-карбоксаміду (1, 31%). РХ-МС  $m/z$  546,5  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  9,08 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,89 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 7,84 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,64 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 5,03 (д,  $J = 16,0$  Гц, 1H), 4,91 (м, 2H), 4,82 (м, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,20 (к,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 2,42-2,29 (м, 1H), 1,21 (т,  $J = 7,6$  Гц, 3H), 1,17 (д,  $J = 8,0$  Гц, 3H), 0,89 (д,  $J = 6,8$  Гц, 3H).

[00129] *Транс*-4-(Трифлуорметил)циклогексан-1-карбальдегід (одержували, слідуючи шляху синтезу, проілюстрованому на Схемі 10).

#### Схема 10



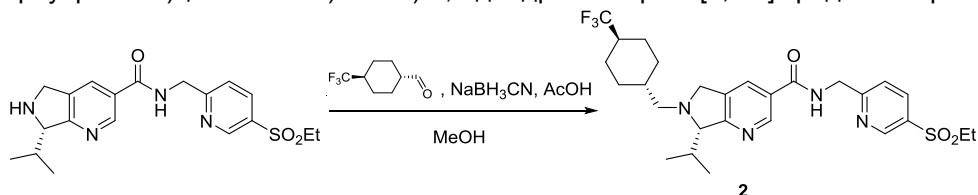
[00130] До розчину *транс*-4-(трифлуорметил)циклогексанкарбоксильної кислоти (789 мг, 4,02 ммоль) у ТГФ (12 мл) при кт додавали літій алюміній гідрид (1,0 М у ТГФ, 4,02 мл). Суміш нагрівали до кипіння із зворотним холодильником і перемішували протягом 3 годин. Далі її

охолоджували до 0 °C і гасили послідовно водою (152 мкл), 15% водним натрій гідроксидом (152 мкл) і водою (456 мкл). Далі суміш фільтрували крізь броунмілерит і упарювали при зниженому тиску. Неочищений рідкий (*транс*-4-(трифлуорметил)циклогексил)метанол переносили на наступну стадію без будь-якого очищення, не вміщуючи під глибокий вакуум

через його летучість.

[00131] До розчину оксалілхлориду (6,2 мл, 87,4 ммоль) у безводному CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 мл) додавали по краплях ДМСО (12,5 мл, 0,17 моль) при -78 °C в атмосфері N<sub>2</sub>. Після цього суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хвилин, і розчин (*транс*-4-(трифлуорметил)циклогексил)метанолу (5,3 г, 29,1 ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) додавали по краплях, підтримуючи внутрішню температуру нижче -65 °C. Після перемішування протягом 30 хвилин повільно додавали по краплях розчин Et<sub>3</sub>N (40,5 мл, 0,29 моль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче -65 °C. Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 1 години і нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Суміш промивали водою (3 x 300 мл) і розчином натрій хлориду (300 мл), сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією на кремнію діоксиді (елюація 15% EtOAc в петролейному ефірі) з одержанням *транс*-4-(трифлуорметил)циклогексан-1-карбальдегіду (4,6 г, 87%) у вигляді жовтої олії.

Загальна методика В: (S)-N-((5-(етилсульфоніл)піридин-2-ил)метил)-7-ізопропіл-6-((*транс*-4-(трифлуорметил)циклогексил)метил)-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксамід (2).



[00132] До розчину (S)-N-((5-(етилсульфоніл)піридин-2-ил)метил)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксаміду (3,6 г, 9,25 ммоль), *транс*-4-(трифлуорметил)циклогексан-1-карбальдегіду (3,3 г, 18,5 ммоль) в безводному MeOH (100 мл) по краплях додавали оцтову кислоту до pH 6-7. Натрію ціаноборгідрид (1,7 г, 27,75 ммоль) додавали порціями при кт. Суміш нагрівали при 70 °C протягом 1 години. Після закінчення реакційну суміш охолоджували до кт і упарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), потім органічну фракцію промивали водою (3 x 100 мл) і розчином натрій хлориду (100 мл). Органічну фракцію сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (елюація 50% EtOAc в гексані, градієнт до 100%), потім додатково очищали на хіральній колонці із застосуванням наступних умов: прилад: Berger MultiGramTM SFC, Mettler Toledo Co, Ltd; колонка: AD 300 мм x 50 мм, 10 мкм; рухома фаза: А: суперкритичний CO<sub>2</sub>, В: *ізо*PrOH (0,05% діетиламіну), А:В = 60:40 при швидкості потоку 200 мл/хв; температура колонки: 38 °C; тиск сопла: 100 бар; температура сопла: 60 °C; температура випарника: 20 °C; температура тримера: 25 °C; довжина хвилі: 220 нм. Ізомер СЖХ t<sub>R</sub> = 2,28 хвилини в 12-хвилинному циклі хроматографії виділений як основний ізомер, який додатково очищали обернено-фазовою ВЕРХ з одержанням (S)-N-((5-(етилсульфоніл)піридин-2-ил)метил)-7-ізопропіл-6-((*транс*-4-(трифлуорметил)циклогексил)метил)-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксаміду (2, сіль HCl) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС t<sub>R</sub> = 0,69 хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР) m/z 553,1 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 9,12 (с, 1H), 9,01 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,36-8,32 (м, 2H), 7,75 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,16 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,89-4,87 (м, 2H), 4,73 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 3,42-3,34 (м, 3H), 3,31-3,28 (м, 2H), 2,58-2,51 (м, 1H), 2,20-1,90 (м, 6H), 1,50-1,39 (м, 2H), 1,33 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,26 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,24-1,20 (м, 2H), 1,10 (д, J = 6,8 Гц, 3H). Препаративна ВЕРХ, спосіб з HCl: рухома фаза А: вода, що містить 0,05% HCl; рухома фаза В: CH<sub>3</sub>CN; швидкість потоку: 80 мл/хв; детектування: УФ 220 нм / 254 нм; колонка: Phenomenex Gemini C18 (250 мм x 50 мм x 5 мкм); температура колонки: 30 °C.

Час, хв	%A	%B
0,00	75	25
25,00	50	50
30,00	0	100

[00133] Зразок сполуки 2 перетворювали на сіль HBr за наступною методикою: сіль HCl сполуки 2 (57,5 мг, 97,7 мкмоль) розчиняли в EtOAc (25 мл) та промивали насиченим водним розчином натрій бікарбонату (20 мл) і розчином натрій хлориду (10 мл). Органічну фракцію сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок знову розчиняли в ацетонітрилі (200 мкл), до якого додавали гідробромідну кислоту (48% мас. у воді,

69 мкл) з одержанням прозорого світло-жовтого розчину. Розчинник видаляли при зниженому тиску, після чого додавали додаткову кількість ацетонітрилу (300 мкл). Дану методику здійснювали у вигляді ітерацій, до видалення більшої частини води і надлишку HBr, з одержанням твердої речовини жовтого кольору. Одержану тверду речовину знову розчиняли в ацетонітрилі (6 мл), засівали кристалом солі HBr (< 1 мг) і перемішували при кт протягом 30 хвилин з одержанням твердої речовини білого кольору. Тверду речовину фільтрували і сушили під глибоким вакуумом протягом 3 годин з одержанням солі HBr (40,2 мг, 86%). Температура плавлення = 171-173 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 9,12 (с, 1 H), 9,07 (с, 1 H), 8,46 (д, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,34 (с, 1 H), 7,85 (д, J = 8,4 Гц, 1 H), 5,18 (д, J = 14,2 Гц, 1 H), 4,94 (м, 1 H), 4,87 (с, 2 H), 4,75 (д, J = 14,2 Гц, 1 H), 3,41 (м, 2 H), 3,38 (к, J = 7,6 Гц, 2 H), 2,54 (м, 1 H), 2,17 (м, 1 H), 2,04 (м, 5 H), 1,45 (м, 2 H), 1,32 (д, J = 7,2 Гц, 3 H), 1,27 (т, J = 7,6 Гц, 3 H), 1,23 (м, 2 H), 1,10 (д, J = 6,4 Гц, 3 H).

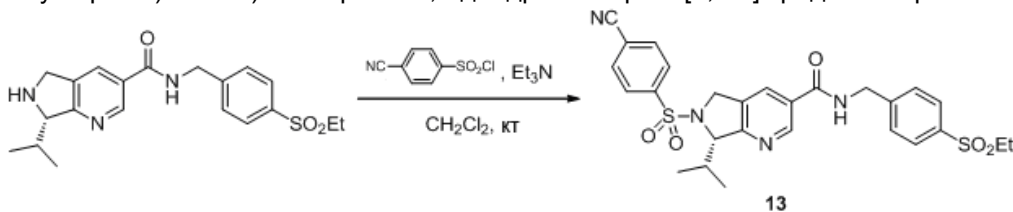
[00134] Затравкові кристали HBr одержували наступним чином: сполуку 2 (5,6 мг) перетворювали на вільну основу, а потім на сіль HBr, як описано вище. Одержану тверду речовину жовтого кольору розчиняли в ацетонітрилі (200 мкл) і дозволяли стояти протягом ночі при кт в закупореному флаконі. Утворювалися безбарвні кристали, що були ідентифіковані під мікроскопом, як такі, що мають форму пластинки.

[00135] Загальна методика С: (S)-N-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6-(4-(трифлуорметил)піримідин-2-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксамід (6).



[00136] До розчину (S)-N-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксаміду (27,3 мг, 70,4 мкмоль) в ізопропанолі (1,5 мл) у МВ флаконі додавали 2-хлор-5-(трифлуорметил)піримідин (19,3 мг, 106 мкмоль) і діізопропілетиламін (24,5 мкл, 140,7 мкмоль). Флакон закупорювали і нагрівали за допомогою МВ при 140 °С протягом 2 годин. Далі розчинник випаровували, і залишок очищували хроматографією на силікагелі (елюація 60% EtOAc в гексані, градієнт до 100%), після чого додатково очищували обернено-фазовою ВЕРХ з одержанням 7,2 мг (S)-N-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6-(4-(трифлуорметил)піримідин-2-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксаміду (6, 19%). РХ-МС t<sub>R</sub> = 0,97 хвилин в 1-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР) m/z 534,5 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 9,34 (т, J = 1,2 Гц, 1 H), 8,97 (с, 1 H), 8,69 (д, J = 4,8 Гц, 1 H), 8,25 (с, 1 H), 7,90 (д, J = 8,4 Гц, 2 H), 7,65 (д, J = 8,0 Гц, 2 H), 7,02 (д, J = 4,8 Гц, 1 H), 5,39 (с, 1 H), 5,14 (д, J = 15,6 Гц, 1 H), 4,87 (м, 1 H), 4,72 (д, J = 6,0 Гц, 2 H), 3,20 (к, J = 7,6 Гц, 2 H), 2,79-2,68 (м, 1 H), 1,22 (ш с, 3 H), 1,21 (т, J = 7,6 Гц, 3 H), 0,69 (ш с, 3 H).

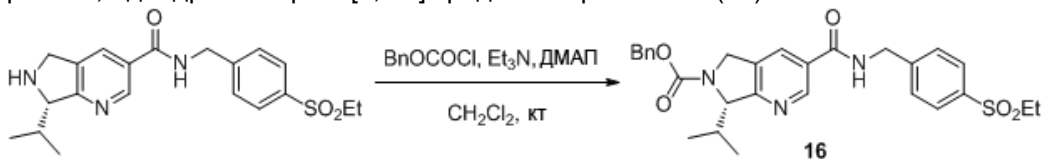
[00137] Загальна методика D: (S)-6-((4-ціанофеніл)сульфоніл)-N-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксамід (13).



[00138] До розчину (S)-N-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксаміду (6,9 мг, 17,8 мкмоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 мкл) додавали триетиламін (5,0 мкл, 36,6 мкмоль) і 4-ціанобензенсульфонілхлорид (5,4 мг, 26,8 мкмоль). Суміш перемішували при кт протягом 15 годин, і в цій точці часу її гасили насиченим водним розчином натрій бікарбонату (10 мл). Суміш екстрагували EtOAc (10 мл), потім органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду (10 мл), сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищували обернено-фазовою ВЕРХ з одержанням 4,9 мг (S)-6-((4-ціанофеніл)сульфоніл)-N-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксаміду у вигляді солі HCl (13, 46%). РХ-МС t<sub>R</sub> = 0,84 хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР) m/z 553,5 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 8,85 (д, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,09 (д, J = 1,6 Гц, 1 H), 8,03 (дд, J = 2,0 Гц, 8,8 Гц, 2 H), 7,86 (м, 4 H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 2 H), 4,93 (м, 2 H), 4,73 (дт, J = 1,2 Гц, 16,4 Гц, 1 H), 4,66 (с, 2 H), 3,19 (к, J = 7,6 Гц, 2 H), 2,41-2,32 (м, 1 H), 1,20 (т, J = 7,6 Гц, 3 H), 1,00 (д, J = 7,2 Гц, 3 H), 0,96 (д, J = 6,8 Гц,

3H).

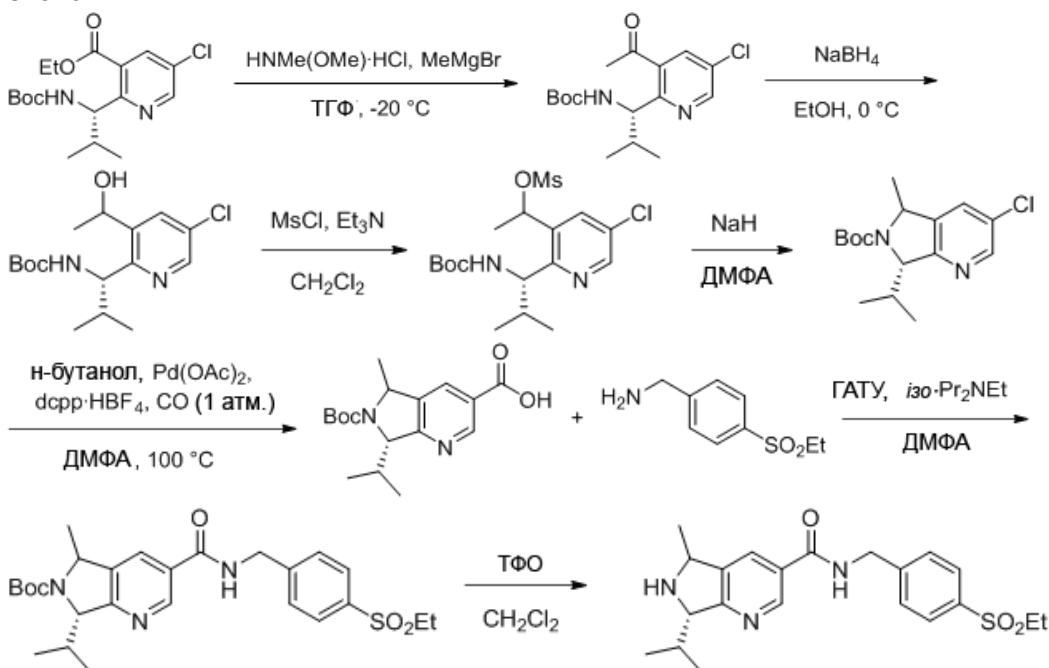
[00139] Загальна методика Е: бензил-(S)-3-((4-(етилсульфоніл)бензил)карбамоїл)-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6H-піроло[3,4-b]піридин-6-карбоксилат (16).



5 [00140] До розчину (S)-N-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксаміду (11,3 мг, 29,2 мкмоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) додавали бензилхлорформіат (11,7 мкл, 3,0 М в толуені), триетиламін (6,1 мкл, 43,8 мкмоль) і 4-диметиламінопіридин (50 мкг, 4,09 мкмоль). Суміш перемішували при кт протягом 15 годин, і в цій точці часу її гасили насиченим водним розчином натрій бікарбонату (10 мл). Суміш екстрагували EtOAc (10 мл), потім органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду (10 мл), сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (елюація 30% EtOAc в гексані, градієнт до 100%), після чого додатково очищували обернено-фазовою ВЕРХ з одержанням 14,9 мг бензил-(S)-3-((4-(етилсульфоніл)бензил)карбамоїл)-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6H-піроло[3,4-b]піридин-6-карбоксилату у вигляді солі HCl (16, 91%). РХ-МС t<sub>R</sub> = 0,91 хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР) m/z 522,5 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 9,00 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,87 (дд, J = 1,6 Гц, 6,8 Гц, 2H), 7,63 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,42 (дд, J = 1,6 Гц, 8,4 Гц, 2H), 7,33 (м, 3H), 5,20 (м, 3H), 4,96 (м, 1H), 4,71 (м, 3H), 3,20 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,57-2,36 (м, 1H), 1,19 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 1,00 (дд, J = 6,8 Гц, 16,0 Гц, 3H), 0,78 (дд, J = 6,8 Гц, 25,6 Гц, 3H).

20 [00141] (7S)-N-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-5-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксамід одержували, слідуючи шляху синтезу, проілюстрованому на Схемі 11.

Схема 11



25 [00142] До розчину етил-(S)-2-(1-((*mpem*-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропіл)-5-хлорнікотинату (104 мг, 291 мкмоль) і N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (45,5 мг, 466 мкмоль) в ТГФ (1 мл) додавали по краплях метилмагній бромід (1,4 М в толуені:ТГФ 3:1, 1,04 мл) при -20 °С. Суміш перемішували при -20 °С протягом 45 хвилин, і в цій точці часу її обережно гасили холодним насиченим водним розчином амоній хлориду (10 мл). Суміш екстрагували EtOAc (20 мл), потім органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду (10 мл), сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (елюація 10% EtOAc в гексані, градієнт до 60%) з одержанням 62,3 мг *mpem*-бутил-(S)-1-(3-ацетил-5-хлорпіридин-2-іл)-2-метилпропіл)карбамату (вихід 56%). РХ-МС t<sub>R</sub> = 1,08 хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР) m/z 327,4 [M + H]<sup>+</sup>.

[00143] До розчину *mpem*-бутил-(S)-1-(3-ацетил-5-хлорпіридин-2-іл)-2-

метилпропіл)карбамату (62,3 мг, 191 мкмоль) в EtOH (1 мл) при 0 °C додавали натрій боргідрид (7,2 мг, 191 мкмоль) у вигляді твердої речовини. Суміш перемішували при 0 °C, витримуючи при цій температурі протягом 90 хвилин, після чого її гасили насиченим водним розчином амоній хлориду (10 мл). Суміш екстрагували EtOAc (20 мл), далі органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду (10 мл), сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (елюація 10% EtOAc в гексані, градієнт до 100%) з одержанням 53,4 мг *трет*-бутил-((1*S*)-1-(5-хлор-3-(1-гідроксиетил)піридин-2-іл)-2-метилпропіл)карбамату (вихід 85%). РХ-МС  $t_R$  = 1,01 хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР)  $m/z$  329,4 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц, суміш діастереомерів):  $\delta$  8,44 (д,  $J$  = 2,4 Гц, 0,3H), 8,41 (д,  $J$  = 2,4 Гц, 0,7H), 7,86 (д,  $J$  = 2,4 Гц, 0,7H), 7,77 (д,  $J$  = 2,4 Гц, 0,3H), 5,44 (д,  $J$  = 9,6 Гц, 0,7H), 5,31 (м, 0,7H), 5,23 (м, 0,7H), 4,73 (т,  $J$  = 8,8 Гц, 0,3H), 4,63 (т,  $J$  = 9,6 Гц, 0,3H), 4,56 (с, 0,3H), 2,18-2,12 (м, 0,3H), 2,08-2,00 (м, 0,7H), 1,56 (д,  $J$  = 6,8 Гц, 0,9H), 1,52 (д,  $J$  = 6,8 Гц, 2,1H), 1,40 (с, 9H), 1,11 (д,  $J$  = 6,8 Гц, 0,9H), 1,00 (д,  $J$  = 6,8 Гц, 2,1H), 0,80 (д,  $J$  = 6,8 Гц, 2,1H), 0,69 (д,  $J$  = 6,8 Гц, 0,9H).

[00144] 1-(2-((*S*)-1-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропіл)-5-хлорпіридин-3-іл)етил. Така ж методика, як для (*S*)-2-(1-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропіл)-5-хлорпіридин-3-іл)метил-метансульфонату, із застосуванням *трет*-бутил-((1*S*)-1-(5-хлор-3-(1-гідроксиетил)піридин-2-іл)-2-метилпропіл)карбамату як початкового матеріалу. РХ-МС  $t_R$  = 1,03 хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР)  $m/z$  407,4 [M + H]<sup>+</sup>.

[00145] *Трет*-Бутил-(7*S*)-3-хлор-7-ізопропіл-5-метил-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилат. Така ж методика, як для *трет*-бутил-(*S*)-3-хлор-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилату, із застосуванням 1-(2-((*S*)-1-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропіл)-5-хлорпіридин-3-іл)етил-метансульфонату як початкового матеріалу. РХ-МС  $t_R$  = 1,12 хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР)  $m/z$  311,4 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц, суміш діастереомерів):  $\delta$  8,43 (д,  $J$  = 1,6 Гц, 1H), 7,52 (с, 0,7H), 7,46 (с, 0,3H), 5,05-5,00 (м, 1H), 4,94 (с, 0,3H), 4,81 (с, 0,7H), 2,88-2,39 (м, 0,3H), 2,32-2,08 (м, 0,7H), 1,55 (м, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,26 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 0,9H), 1,09 (ш с, 2,1H), 0,81 (ш с, 2,1H), 0,48 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 0,9H).

[00146] (7*S*)-6-(*трет*-бутоксикарбоніл)-7-ізопропіл-5-метил-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксильна кислота. Така ж методика, як для (*S*)-6-(*трет*-бутоксикарбоніл)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксильної кислоти, із застосуванням *трет*-бутил-(7*S*)-3-хлор-7-ізопропіл-5-метил-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилату як початкового матеріалу. РХ-МС  $t_R$  = 0,99 хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР)  $m/z$  321,5 [M + H]<sup>+</sup>.

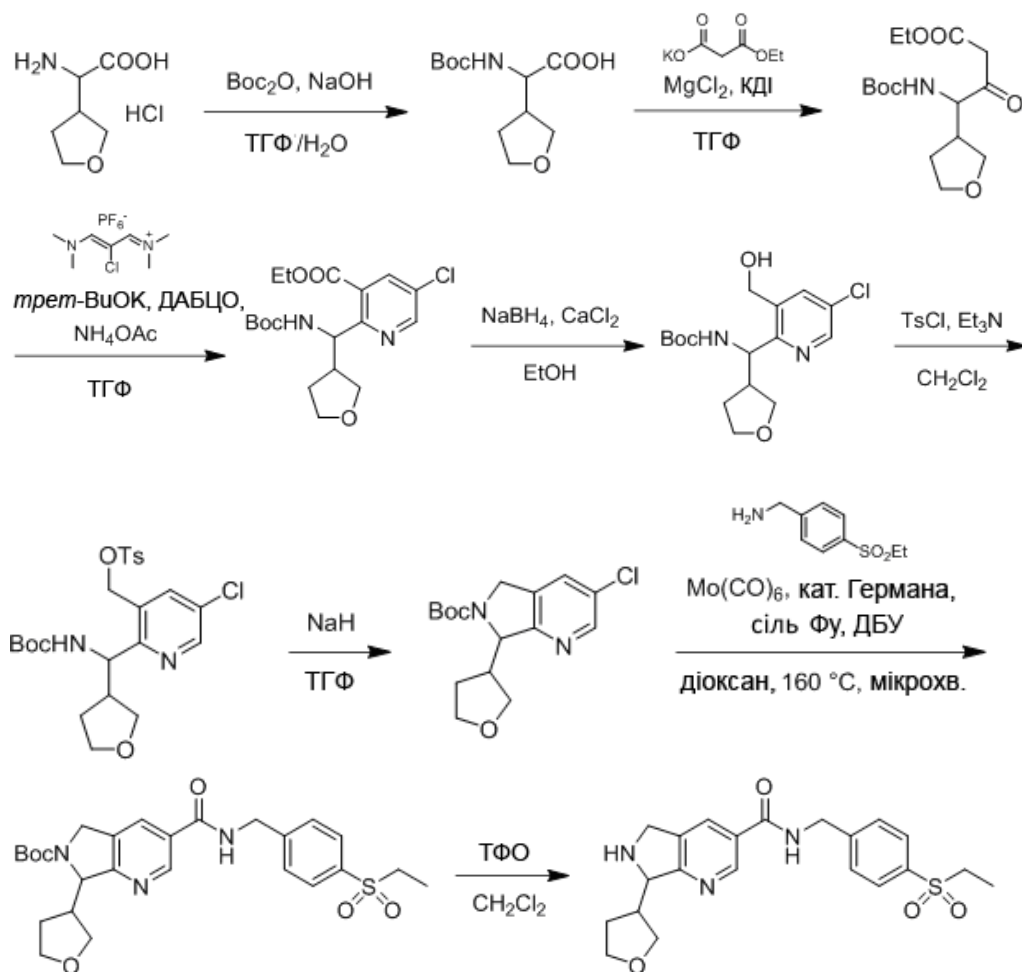
[00147] *трет*-Бутил-(7*S*)-3-((4-(етилсульфоніл)бензил)карбамоїл)-7-ізопропіл-5-метил-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилат. Така ж методика, як для *трет*-бутил-(*S*)-3-((4-(етилсульфоніл)бензил)карбамоїл)-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилату, із застосуванням (7*S*)-6-(*трет*-бутоксикарбоніл)-7-ізопропіл-5-метил-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксильної кислоти як початкового матеріалу. РХ-МС  $t_R$  = 0,95 хвилин в 1-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР)  $m/z$  502,6 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц, суміш діастереомерів):  $\delta$  8,93 (с, 1H), 7,79 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 7,50 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 7,24 (с, 1H), 5,06-4,88 (м, 2H), 4,82-4,70 (м, 2H), 3,06 (к,  $J$  = 7,2 Гц, 2H), 2,48-2,26 (м, 1H), 1,59 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 0,9H), 1,56 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 2,1H), 1,53 (с, 9H), 1,25 (т,  $J$  = 7,2 Гц, 3H), 1,09 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 0,9H), 0,97 (ш с, 2,1H), 0,83 (ш с, 2,1H), 0,48 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 0,9H).

[00148] (7*S*)-*N*-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-5-метил-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксамід. Така ж методика, як для (*S*)-*N*-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксаміду, із застосуванням *трет*-бутил-(7*S*)-3-((4-(етилсульфоніл)бензил)карбамоїл)-7-ізопропіл-5-метил-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилату як початкового матеріалу. РХ-МС  $t_R$  = 0,49 хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР)  $m/z$  402,3 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц, суміш діастереомерів):  $\delta$  8,91 (дд,  $J$  = 1,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,11 (дд,  $J$  = 0,8 Гц, 2,0 Гц, 0,4H), 8,07 (дд,  $J$  = 1,2 Гц, 1,6 Гц, 0,6H), 7,89 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 7,63 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,57 (м, 0,4H), 4,48 (м, 0,6H), 4,30 (м, 1H), 3,20 (к,  $J$  = 7,2 Гц, 2H), 2,40-2,33 (м, 0,6H), 2,27-2,21 (м, 0,4H), 1,50 (д,  $J$  = 6,8 Гц, 1,8H), 1,47 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 1,2H), 1,20 (т,  $J$  = 7,6 Гц, 3H), 1,14 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 1,8H), 1,08 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 1,2H), 0,81 (д,  $J$  = 6,8 Гц, 1,2H), 0,80 (д,  $J$  = 6,8 Гц, 1,8H).

[00149] *N*-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-(тетрагідрофуран-3-іл)-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксамід одержували, слідуючи шляху синтезу, проілюстрованому на Схемі 12.

Схема 12





5 [00150] До розчину 2-аміно-2-(тетрагідрофуран-3-іл)оцтової кислоти гідрохлориду (1 г, 5,52 ммоль) в суміші ТГФ (15 мл) і води (1,5 мл) додавали ди-*трет*-бутил-дикарбонат (1,2 г, 5,52 ммоль) і натрій гідроксид (0,9 г, 22,1 ммоль). Суміш перемішували при кт протягом ночі. Воду (50 мл) додавали до суміші, з подальшим підкисленням 2 н водн. розчином НСІ до рН=2. Суміш екстрагували етилацетатом (3 x 20 мл). Об'єднані органічні фракції сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з одержанням 2-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(тетрагідрофуран-3-іл)оцтової кислоти (1,11 г, 80%) у вигляді безбарвної олії, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС: МС (ІЕР)  $m/z$  268,1180  $[M+Na]^+$ .

[00151] Етил-4-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-3-оксо-4-(тетрагідрофуран-3-іл)бутаноат.

15 Така ж методика, як для етил-(*S*)-4-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-5-метил-3-оксогексаноату, із застосуванням 2-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(тетрагідрофуран-3-іл)оцтової кислоти як початкового матеріалу.  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц):  $\delta$  4,25-4,13 (м, 3H), 4,00-3,45 (м, 4H), 2,75-2,65 (м, 1H), 2,12-1,98 (м, 1H), 1,77-1,62 (м, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,30 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

20 [00152] Етил-2-(((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)(тетрагідрофуран-3-іл)метил)-5-хлорнікотинат. Така ж методика, як для етил-(*S*)-2-(1-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропіл)-5-хлорнікотинату, із застосуванням етил-4-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-3-оксо-4-(тетрагідрофуран-3-іл)бутаноату як початкового матеріалу.  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц):  $\delta$  8,73 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 5,66 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,45 (к,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,82-3,56 (м, 3H), 2,82-2,86 (м, 1H), 1,95 (к,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 1,74 (к,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 1,44 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 1,40 (д,  $J = 6,8$  Гц, 9H).

25 [00153] *Трет*-Бутил-((5-хлор-3-(гідроксиметил)піридин-2-іл)(тетрагідрофуран-3-іл)метил)карбамат. Така ж методика, як для *трет*-бутил-(*S*)-(1-(5-хлор-3-(гідроксиметил)піридин-2-іл)-2-метилпропіл)карбамату, із застосуванням етил-2-(((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)(тетрагідрофуран-3-іл)метил)-5-хлорнікотинату як початкового матеріалу. РХМС:  $t_R = 0,753$  хвилини в 5-95AB\_1,5-хвилинному циклі хроматографії (МК RP18e 25-2 мм), МС (ІЕР)  $m/z$  342,9  $[M+H]^+$ .

30 [00154] До розчину *трет*-бутил-((5-хлор-3-(гідроксиметил)піридин-2-іл)(тетрагідрофуран-3-іл)метил)карбамату (600 мг, 1,74 ммоль) в безводному  $CH_2Cl_2$  (25 мл) додавали  $Et_3N$  (0,5 мл,

2,62 ммоль) і *p*-толуенсульфонілхлорид (400 мг, 2,1 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при кт протягом 2 годин. Далі суміш промивали водою (3 x 20 мл). Органічну фракцію сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували, упарювали при зниженому тиску і очищували хроматографією на колонці із силікагелем (елюація 10% EtOAc в петролейному ефірі, градієнт до 20%) з одержанням 2-(((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)(тетрагідрофуран-3-іл)метил)-5-хлорпіридин-3-іл)метил-4-метилбензенсульфонату (470 мг, 54%) у вигляді безбарвної олії та *трет*-бутил-((5-хлор-3-(хлорметил)піридин-2-іл)(тетрагідрофуран-3-іл)метил)карбамату (200 мг, 32%) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС:  $t_R = 0,947$  хвилини в 5-95AB\_1,5-хвилинному циклі хроматографії (МК RP18e 25-2 мм), МС (ІЕР)  $m/z$  519,1  $[M+Na]^+$ .

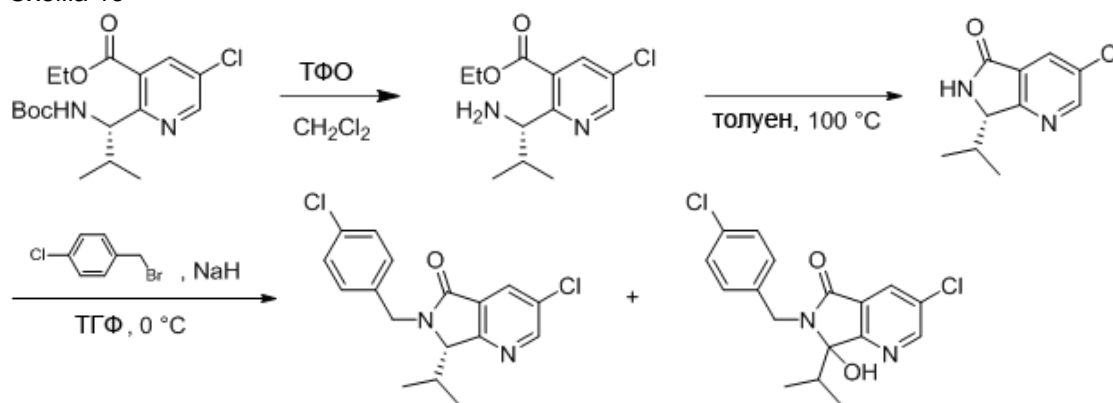
[00155] До розчину *трет*-бутил-((5-хлор-3-(хлорметил)піридин-2-іл)(тетрагідрофуран-3-іл)метил)карбамату (470 мг, 0,95 ммоль) в безводному ДМФА (5 мл) порціями додавали натрій гідрид (115 мг, 2,84 ммоль, 60% в мінеральній олії) при 0 °С. Суміш перемішували при кт протягом 2 годин. Суміш гасили водою (40 мл) і екстрагували етилацетатом (3 x 20 мл). Об'єднані органічні фракції сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували, упарювали при зниженому тиску і очищували хроматографією на колонці із силікагелем (елюація 10% EtOAc в петролейному ефірі) з одержанням *трет*-бутил-3-хлор-7-(тетрагідрофуран-3-іл)-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилату (285 мг, 91%) у вигляді безбарвної олії. РХМС:  $t_R = 0,862$  хвилини в 5-95AB\_1,5-хвилинному циклі хроматографії (МК RP-18e 25-2 мм), МС (ІЕР)  $m/z$  324,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц):  $\delta$  8,47 (с, 1H), 7,83 (д,  $J = 13,6$  Гц, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,65-4,50 (м, 1,5H), 3,95 (т,  $J = 8,0$  Гц, 0,5H), 3,85-3,67 (м, 4H), 3,03-2,87 (м, 1H), 2,15-1,65 (м, 2H), 1,54 (с, 9H).

[00156] У МВ флаконі до розчину *трет*-бутил-3-хлор-7-(тетрагідрофуран-3-іл)-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилату (60 мг, 0,19 ммоль) в безводному діоксані (0,5 мл) додавали молібдену гексакарбоніл (6 мг, 0,02 ммоль), (4-(етилсульфоніл)феніл)метанамін (56 мг, 0,28 ммоль) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (90 мг, 0,57 ммоль). Суміш дегазували  $N_2$  протягом 15 хвилин, і в цій точці часу додавали три-*трет*-бутилфосфоній тетрафторборат (58 мг, 0,19 ммоль) і *транс*-біс(ацетат)біс[о-(ді-о-толілфосфіно)бензил]дипаладій (II) (10 мг, 0,01 ммоль). Флакон закупорювали і нагрівали за допомогою МВ при 160 °С протягом 20 хвилин. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат упарювали при зниженому тиску і очищували препаративною ТШХ (елюація 12% EtOAc в петролейному ефірі) з одержанням *трет*-бутил-3-((4-(етилсульфоніл)бензил)карбамоїл)-7-(тетрагідрофуран-3-іл)-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилату (25 мг, 26%) у вигляді безбарвної олії. РХМС:  $t_R = 0,761$  хвилини в 5-95AB\_1,5-хвилинному циклі хроматографії (МК RP18e 25-2 мм), МС (ІЕР)  $m/z$  516,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц):  $\delta$  8,96 (с, 1H), 8,20 (д,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 8,15-8,00 (м, 1H), 7,91 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,65 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 5,19 (с, 1H), 5,00-4,90 (м, 2H), 4,75-4,60 (м, 3H), 4,00-3,65 (м, 5H), 3,25 (к,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 3,05-2,95 (м, 1H), 2,15-1,75 (м, 2H), 1,56 (с, 9H), 1,23 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

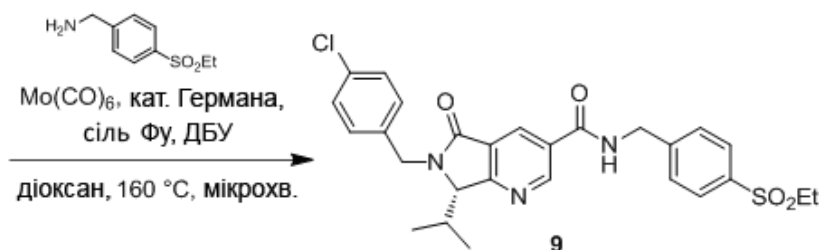
[00157] *N*-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-(тетрагідрофуран-3-іл)-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксамід. Така ж методика, як для (S)-*N*-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксаміду, із застосуванням *трет*-бутил-3-((4-(етилсульфоніл)бензил)карбамоїл)-7-(тетрагідрофуран-3-іл)-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилату як початкового матеріалу.

[00158] (S)-6-(4-хлорбензил)-*N*-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксамід (9) одержували, слідуючи шляху синтезу, проілюстрованому на Схемі 13.

Схема 13





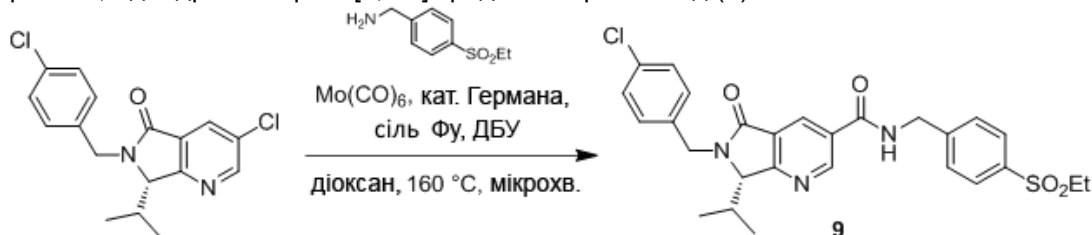


[00159] Етил-(S)-2-(1-аміно-2-метилпропіл)-5-хлорнікотинат. Така ж методика, як для (S)-N-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксаміду, із застосуванням етил-(S)-2-(1-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропіл)-5-хлорнікотинату як початкового матеріалу. РХМС:  $t_R = 0,59$  хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР)  $m/z$  257,3  $[M + H]^+$ .

[00160] Розчин етил-(S)-2-(1-аміно-2-метилпропіл)-5-хлорнікотинату (282 мг, 1,10 ммоль) нагрівали в толуені (5 мл) при 100 °С, витримуючи при цій температурі протягом 15 годин. Розчинник видаляли під вакуумом з одержанням неочищеного (S)-3-хлор-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-5-ону, який переносили на наступну стадію без додаткового очищення. РХМС:  $t_R = 0,73$  хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР)  $m/z$  211,2  $[M + H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц):  $\delta$  8,70 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 8,07 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 6,75 (ш с, 1H), 4,55 (дд,  $J = 1,2$  Гц, 3,6 Гц, 1H), 2,49-2,41 (м, 1H), 1,23 (д,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 0,74 (д,  $J = 6,8$  Гц, 3H).

[00161] До дегазованого розчину (S)-3-хлор-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-5-ону (42,2 мг, 200 мкмоль) в ТГФ (2 мл) при 0 °С додавали натрій гідрид (60% суспензія в мінеральній олії, 9,6 мг, 240 мкмоль). Суміш перемішували при 0 °С, витримуючи при цій температурі протягом 30 хвилин, і в цій точці часу додавали 4-бромід (49,3 мг, 240 мкмоль). Суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 15 годин. Суміш гасили насиченим водним розчином амоній хлориду (10 мл) і екстрагували EtOAc (10 мл). Органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду (10 мл), сушили над безводним  $MgSO_4$ , фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (елюація 5% EtOAc в гексані, градієнт до 50%) з одержанням (S)-3-хлор-6-(4-хлорбензил)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-5-ону (19,6 мг, 29%) і 3-хлор-6-(4-хлорбензил)-7-гідрокси-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-5-ону (20,1 мг, 29%). РХМС:  $t_R = 1,09$  хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР)  $m/z$  335,3  $[M + H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц):  $\delta$  8,74 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,17 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,37-7,32 (м, 4H), 5,16 (д,  $J = 15,6$  Гц, 1H), 4,47 (д,  $J = 15,2$  Гц, 1H), 4,40 (д,  $J = 3,2$  Гц, 1H), 2,56-2,48 (м, 1H), 1,27 (д,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 0,48 (д,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

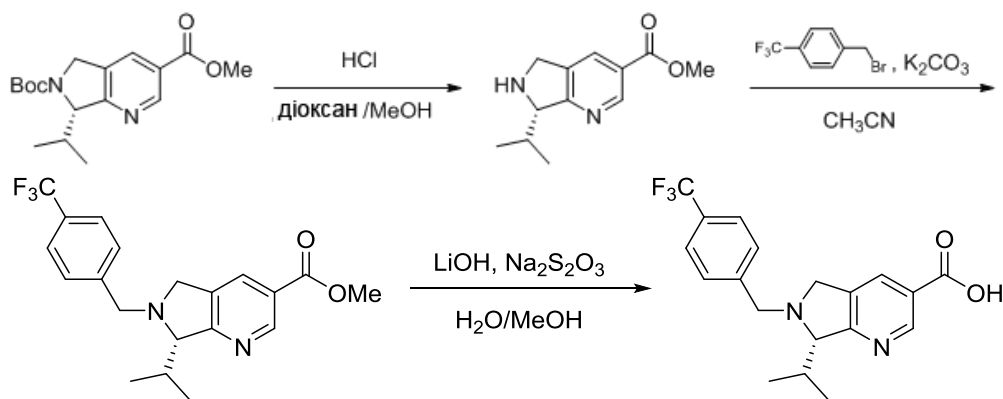
[00162] Загальна методика F: (S)-6-(4-хлорбензил)-N-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксамід (9).



[00163] Така ж методика, як для *трет*-бутил-3-((4-(етилсульфоніл)бензил)карбамоїл)-7-(тетрагідрофуран-3-іл)-5,7-дигідро-6H-піроло[3,4-b]піридин-6-карбоксилату (Схема 12), із застосуванням (S)-3-хлор-6-(4-хлорбензил)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-5-ону як початкового матеріалу. РХМС:  $t_R = 0,92$  хвилини в 1-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР)  $m/z$  526,4  $[M + H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц):  $\delta$  9,22 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,57 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,90 (дд,  $J = 2,0$  Гц, 6,8 Гц, 2H), 7,66 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 7,36 (м, 4H), 5,19 (д,  $J = 15,6$  Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,48 (м, 2H), 3,20 (к,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 2,60-2,52 (м, 1H), 1,29 (д,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 1,21 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 0,49 (д,  $J = 6,8$  Гц, 3H).

[00164] (S)-7-Ізопропіл-6-(4-(трифлуорметил)бензил)-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксильну кислоту одержували, слідуючи шляху синтезу, проілюстрованому на Схемі 14.

Схема 14

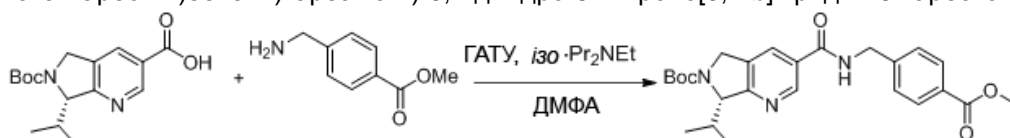


[00165] До розчину 6-(*трет*-бутил)-3-метил-(*S*)-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3,6-дикарбоксилату (296 мг, 0,92 ммоль) в MeOH (3 мл) додавали HCl (4 мл, 4,0 М в діоксані). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при кт протягом 30 хвилин. Реакційну суміш упарювали до сухого стану з одержанням метил-(*S*)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксилату у вигляді солі HCl. PX-MC  $t_R$  = 0,56 хвилини в 2-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР)  $m/z$  221 [M + H]<sup>+</sup>.

[00166] 6-(*трет*-Бутил)-3-метил-(*S*)-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3,6-дикарбоксилат. Така ж методика, як для (*S*)-*N*-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6-(4-(трифлуорметил)бензил)-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксаміду, із застосуванням метил-(*S*)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксилату як початкового матеріалу. PX-MC  $t_R$  = 1,45 хвилини в 2-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР)  $m/z$  379 [M + H]<sup>+</sup>.

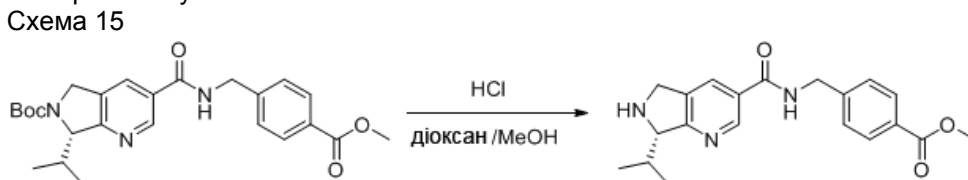
[00167] До розчину 6-(*трет*-бутил)-3-метил-(*S*)-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3,6-дикарбоксилату (216 мг, 674 мкмоль) в MeOH (4 мл) додавали 10% водний Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (3 краплі) і водний літій гідроксид (1,2 мл, 2,0 М). Суміш перемішували протягом 3 годин при кт. Далі реакційну суміш упарювали, і залишок очищували препаративною ВЕРХ з одержанням 230 мг (*S*)-7-ізопропіл-6-(4-(трифлуорметил)бензил)-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксильної кислоти у вигляді солі ТФУ. PX-MC  $t_R$  = 1,22 хвилини в 2-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР)  $m/z$  365 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 9,14, (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,84-7,81 (м, 4H), 4,81-4,58 (м, 5H), 2,38 (м, 1H), 1,13 (д,  $J$  = 6,8 Гц, 3H), 0,91 (д,  $J$  = 6,8 Гц, 3H).

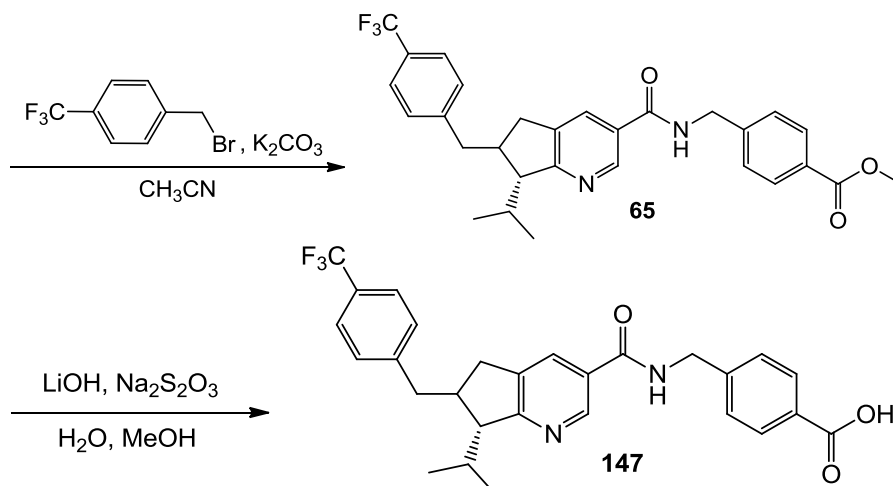
[00168] Загальна методика G: *трет*-бутил-(*S*)-7-ізопропіл-3-((4-(метоксикарбоніл)бензил)карбамоїл)-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилат.



[00169] *трет*-Бутил-(*S*)-7-ізопропіл-3-((4-(метоксикарбоніл)бензил)карбамоїл)-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилат. Така ж методика, як для *трет*-бутил-(*S*)-3-((4-(етилсульфоніл)бензил)карбамоїл)-7-ізопропіл-5,7-дигідро-6*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-6-карбоксилату, із застосуванням метил-4-(амінометил)бензоату як початкового матеріалу. PX-MC  $t_R$  = 1,61 хвилини в 2-хвилинному циклі хроматографії, МС (ІЕР)  $m/z$  454.

[00170] (*S*)-4-((7-ізопропіл-6-(4-(трифлуорметил)бензил)-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-3-карбоксамідо)метил)бензойну кислоту одержували, слідуючи шляху синтезу, проілюстрованому на Схемі 15.





[00171] Метил-(S)-4-((7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксамідо)метил)бензоат. Така ж методика, як для метил-(S)-7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксилату, із застосуванням *трет*-бутил-(S)-7-ізопропіл-3-((4-(метоксикарбоніл)бензил)карбамоїл)-5,7-дигідро-6H-піроло[3,4-b]піридин-6-карбоксилату як початкового матеріалу. PX-MC  $t_R$  = 0,73 хвилини в 2-хвилинному циклі хроматографії, MC (IEP)  $m/z$  354.

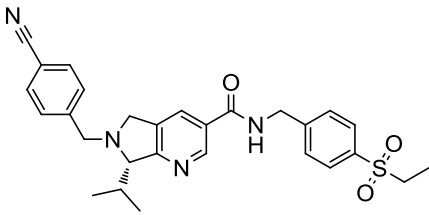
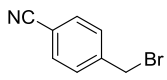
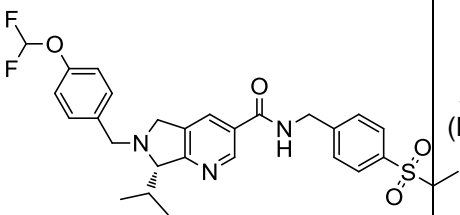
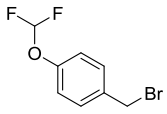
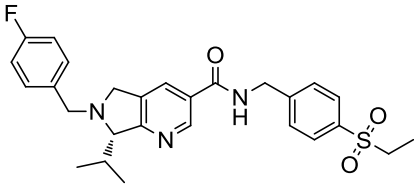
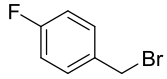
[00172] Метил-(S)-4-((7-ізопропіл-6-(4-(трифлуорметил)бензил)-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксамідо)метил)бензоат (65). Така ж методика, як для (S)-N-(4-(етилсульфоніл)бензил)-7-ізопропіл-6-(4-(трифлуорметил)бензил)-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксаміду, із застосуванням метил-(S)-4-((7-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксамідо)метил)бензоату як початкового матеріалу. PX-MC  $t_R$  = 1,34 хвилини в 2-хвилинному циклі хроматографії, MC (IEP)  $m/z$  512 [M + H]<sup>+</sup>.

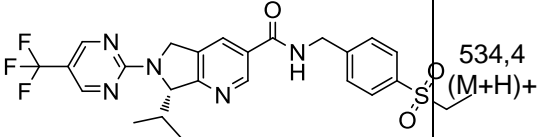
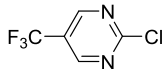
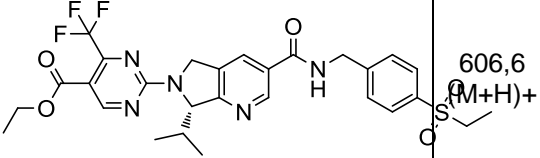
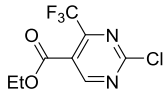
[00173] Загальна методика Н: (S)-4-((7-ізопропіл-6-(4-(трифлуорметил)бензил)-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксамідо)метил)бензойна кислота (147). Така ж методика, як для (S)-7-ізопропіл-6-(4-(трифлуорметил)бензил)-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксильної кислоти, із застосуванням метил-(S)-4-((7-ізопропіл-6-(4-(трифлуорметил)бензил)-6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин-3-карбоксамідо)метил)бензоату як початкового матеріалу. PX-MC  $t_R$  = 1,20 хвилини в 2-хвилинному циклі хроматографії, MC (IEP)  $m/z$  498 [M + H]<sup>+</sup>.

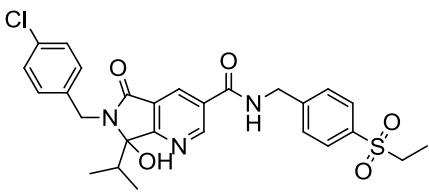
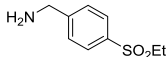
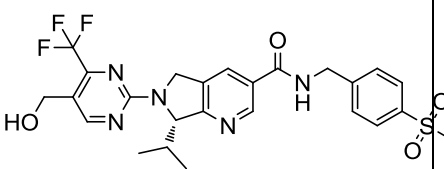
[00174] Наступні сполуки в Табл. 1 були одержані відповідно до способів, описаних у даному документі.

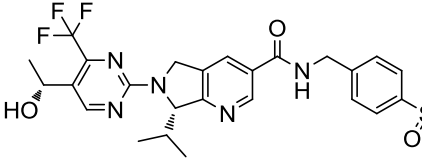
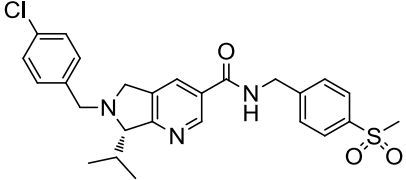
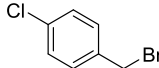
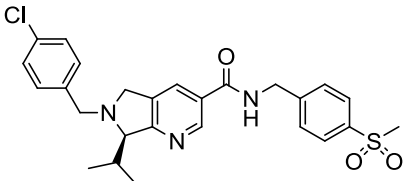
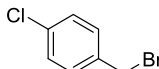
Таблиця 1

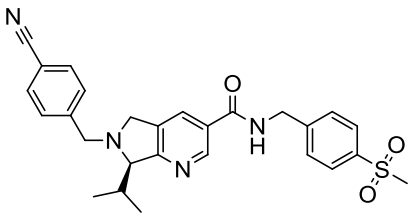
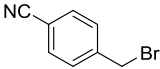
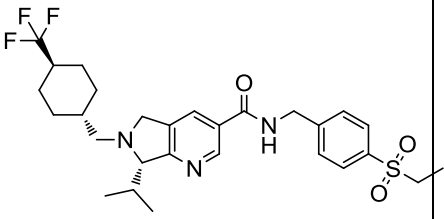
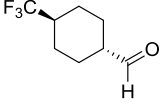
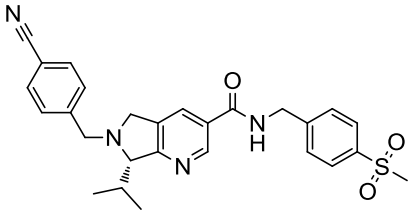
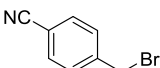
Сполука №	Структура	PXMC	<sup>1</sup> H-ЯМР	Початковий матеріал	Загальний спосіб
3		512,4 (M+H) <sup>+</sup>	(CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 9,36 (т, J = 1,2 Гц, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,63 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,90 (м, 1H), 4,74 (м, 4H), 4,57 (с, 2H), 3,20 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,42-2,29 (м, 1H),		A

			1,21 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 1,13 (д, 6,8 Гц, 3H), 0,90 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		
4		503,5 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,36 (т, J = 1,2 Гц, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,88 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,86 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,78 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,63 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,84 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,71 (м, 3H), 4,59 (м, 3H), 3,20 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,43-2,32 (м, 1H), 1,21 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,12 (д, 6,8 Гц, 3H), 0,92 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		A
5		544,4 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,36 (т, J = 1,2 Гц, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,64 (д, J = 8,4 Гц, 4H), 7,27 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,92 (т, J = 73,6 Гц, 1H), 4,90 (м, 2H), 4,72 (м, 3H), 4,56 (м, 2H), 3,20 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,40-2,29 (м, 1H), 1,21 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 1,12 (д, 6,8 Гц, 3H), 0,90 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		A
7		496,5 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,06 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,66 (м, 4H), 7,26 (д, J = 8,4 Гц, 2H),		A

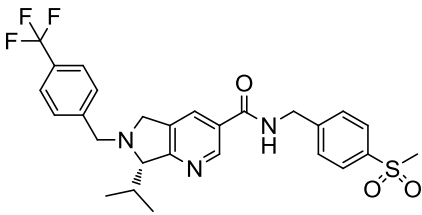
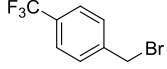
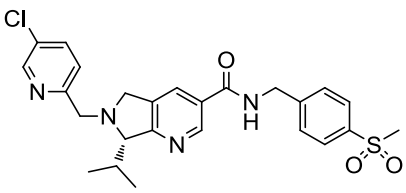
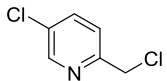
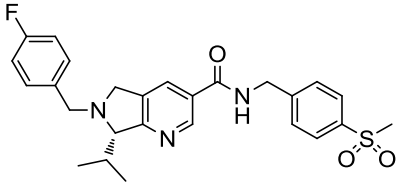
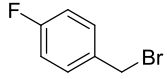
			4,96 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,82 (м, 2H), 4,73 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,64 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,20 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,42-2,33 (м, 1H), 1,21 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,12 (д, 6,8 Гц, 3H), 0,87 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		
8		534,4 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 8,97 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,68 (с, 2H), 8,25 (т, J = 0,8 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 1,6 Гц, 8,4 Гц, 2H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,39 (дд, J = 2,0 Гц, 3,2 Гц, 1H), 5,15 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 4,88 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,20 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,80-2,71 (м, 1H), 1,22 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,21 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 0,64 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		C
10		606,6 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,02 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,90 (дд, J = 2,0 Гц, 6,8 Гц, 2H), 7,65 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 5,44 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 5,22 (дд, J = 10,0 Гц, 16,8 Гц, 1H), 4,93 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,36		C

			(κ, J = 7,2 Гц, 2H), 3,20 (κ, J = 7,6 Гц, 2H), 2,81-2,70 (м, 1H), 1,37 (τ, J = 7,2 Гц, 3H), 1,21 (τ, J = 7,6 Гц, 3H), 0,88 (дд, J = 7,2 Гц, 13,2 Гц, 3H), 0,69 (дд, J = 7,2 Гц, 17,6 Гц, 3H).		
11		542,5 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,23 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,53 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 2,0 Гц, 6,8 Гц, 2H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,32 (дд, J = 2,0 Гц, 6,8 Гц, 2H), 4,80 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 4,73 (м, 2H), 4,61 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 3,20 (κ, J = 7,2 Гц, 2H), 2,48-2,41 (м, 1H), 1,27 (д, 6,8 Гц, 3H), 1,20 (τ, J = 7,2 Гц, 3H), 0,39 (д, J = 7,2 Гц, 3H).		F
12		564,5 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,02 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,90 (дд, J = 1,6 Гц, 6,8 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,51 (τ, J = 2,8 Гц, 1H), 5,21 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 4,93 (м, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,20 (κ, J = 7,2 Гц, 2H), 2,78-2,66 (м, 1H), 1,21 (τ, J = 7,2 Гц, 3H), 1,17 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 0,78 (д, J =	Відновлення 10	

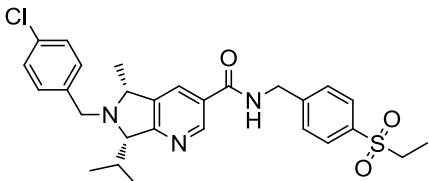
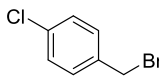
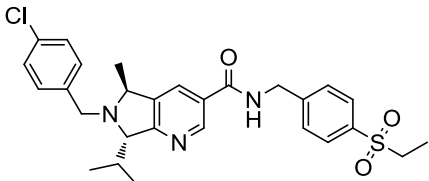
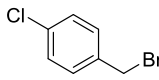
14		578,5 (M+H) <sup>+</sup>	<p>5,6 Гц, 3H). (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,90 (дд, J = 1,6 Гц, 6,8 Гц, 2H), 7,67 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,64 (дд, J = 3,2 Гц, 7,0 Гц, 1H), 5,28 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 5,13 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 4,95 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,20 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,76-2,66 (м, 1H), 1,47 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,21 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,13 (д, 6,8 Гц, 3H), 0,81 (дд, J = 6,8 Гц, 3H).</p>	Окиснення 12 з наступним введенням метилу за Гріньяром	
17		498,0 (M+H) <sup>+</sup>	<p>(CD<sub>3</sub>OD) δ 9,39 (ш с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,96 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,70-7,60 (м, 4H), 7,56 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,05-4,95 (м, 2H), 4,75-4,60 (м, 5H), 3,13 (с, 3H), 2,39- 2,35 (м, 1H), 1,16 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,90 (д, J = 6,8 Гц, 3H).</p>		A
18		498,0 (M+H) <sup>+</sup>	<p>(CD<sub>3</sub>OD) δ 9,08 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,96 (дд, J = 1,6, 6,8 Гц, 2H), 7,67-7,63 (м, 4H), 7,55 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,10-4,95 (м, 2H), 4,75- 4,60 (м, 5H), 3,13 (с, 3H),</p>		A

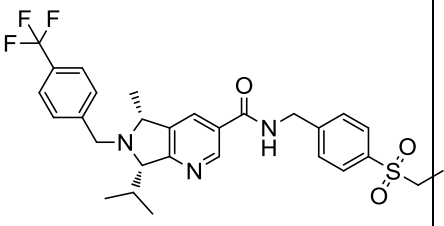
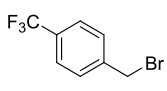
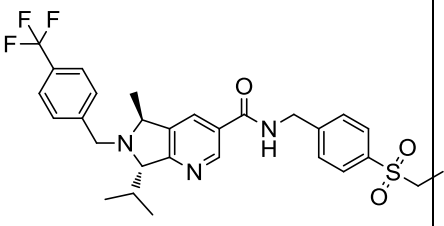
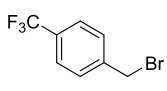
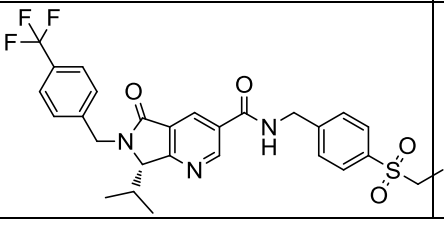
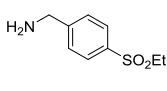
			2,38-2,34 (м, 1H), 1,14 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,90 (д, J = 7,2 Гц, 3H).		
19		489,1 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,07 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,96 (дд, J = 2,0, 6,8 Гц, 2H), 7,88 (дд, J = 8,8, 22,4 Гц, 4H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,85-4,65 (м, 7H), 3,13 (с, 3H), 2,42-2,37 (м, 1H), 1,16 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,91 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		A
20		489,0 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,08 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,95 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,91 (с, 4H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,07 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,90-4,70 (м, 3H), 4,72 (с, 3H), 3,13 (с, 3H), 2,42-2,37 (м, 1H), 1,16 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,90 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		B
21		489,0 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,08 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,95 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,91 (с, 4H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,07 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,90-4,70 (м, 3H), 4,72 (с, 3H), 3,13 (с, 3H), 2,42-2,37 (м, 1H), 1,16 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,90 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		A

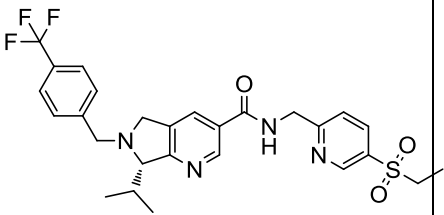
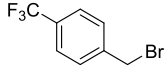
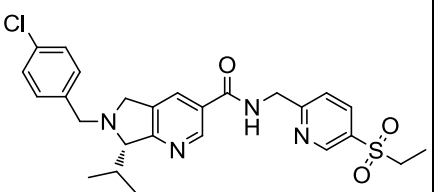
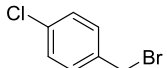


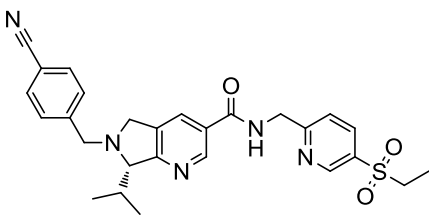
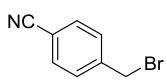
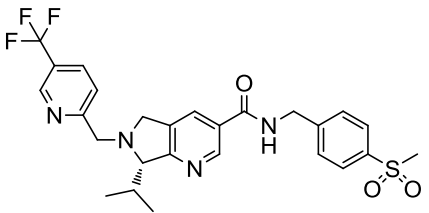
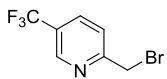
22		532,1 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,95 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 8,88 (к, J = 8,4 Гц, 4H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,04 (д, J = 15,2 Гц, 2H), 4,85-4,70 (м, 5H), 3,13 (с, 3H), 2,41-2,37 (м, 1H), 1,17 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,90 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		A
23		499,1 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,08 (с, 1H), 8,71 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,00 (дд, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,62 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,15 (д, J = 16,0 Гц, 2H), 4,85-4,75 (м, 3H), 4,73 (с, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,62-2,54 (м, 1H), 1,22 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 0,96 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		A
24		482,1 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,08 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,95 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,75 (дд, J = 4,8, 8,4 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,28 (т, J = 8,4 Гц, 2H), 5,10-5,03 (м, 2H), 4,90-4,70 (м, 4H), 4,59 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,37-2,30 (м, 1H), 1,11 (д, J		A

			= 6,4 Гц, 3H), 0,87 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		
25		556,6 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 8,96 (с, 1H), 8,22 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,64 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,42 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 5,20 (с, 2H), 5,07 (м, 1H), 4,85 (м, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,20 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,58-2,39 (м, 1H), 1,21 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,03 (дд, 6,8 Гц, 16,8 Гц, 3H), 0,75 (дд, J = 6,8 Гц, 18,8 Гц, 3H).		E
26		548,5 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,30 (с, 2H), 9,09 (с, 1H), 8,30 (с, 2H), 7,89 (дд, J = 2,0 Гц, 8,4 Гц, 2H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,95 (м, 3H), 4,82 (м, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,20 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,62-2,53 (м, 1H), 1,25 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,21 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 0,98 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		A
27		547,5 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,08 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,32 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 2,0 Гц, 8,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,77 (д, J =		B

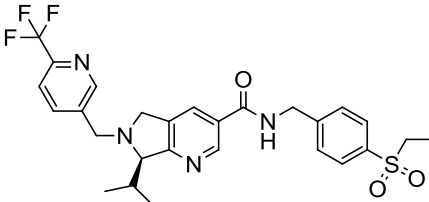
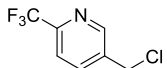
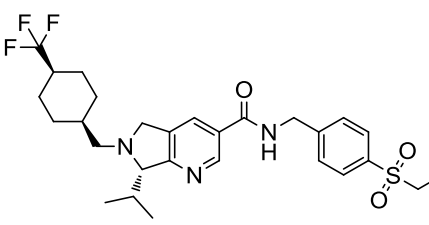
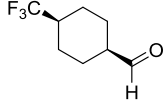
			8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,18 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,92 (м, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,20 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,68-2,59 (м, 1H), 1,24 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,21 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 0,96 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		
28		526,3 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,11 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,90 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,59 (м, 4H), 5,25-4,83 (м, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,62 (м, 1H), 4,15 (м, 1H), 3,20 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,21-2,10 (м, 1H), 1,47 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,21 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 0,95 (м, 3H), 0,79 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		A
29		526,3 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,07 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,89 (дд, J = 2,0 Гц, 6,8 Гц, 2H), 7,71 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 7,64 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,57 (м, 2H), 5,21 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 4,99 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,82 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,72 (м, 3H), 3,20 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,16-2,09 (м, 1H), 1,75 (д, J =		A

			6,8 Гц, 3H), 1,29 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,21 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 0,86 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		
30		560,6 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,11 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,87 (м, 6H), 7,66 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,35 (м, 1H), 4,83 (м, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,63 (м, 1H), 4,28 (м, 1H), 3,21 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,23-2,11 (м, 1H), 1,97 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,21 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 0,97 (м, 3H), 0,80 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		A
31		560,6 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,95 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,89 (м, 4H), 7,64 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 5,24 (м, 1H), 5,01 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,88 (м, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,20 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,75 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,28 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,21 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 0,87 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		A
32		560,5 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,23 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,65 (м,		F

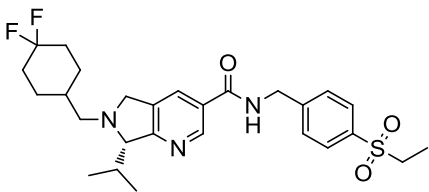
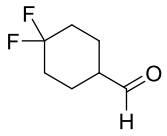
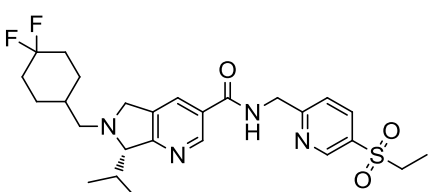
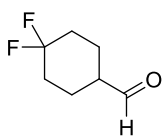
			4H), 7,55 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 5,26 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,63 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 4,53 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 3,20 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,60-2,52 (м, 1H), 1,30 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,21 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 0,50 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		
33		547,5 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,12 (с, 1H), 9,10 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,53 (дд, J = 2,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,93 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,91 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,07 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,84 (м, 3H), 4,73 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,35 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,42-2,29 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,15 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,89 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		A
34		513,5 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,13 (дд, J = 1,6 Гц, 3,6 Гц, 2H), 8,59 (дд, J = 2,0 Гц, 8,4 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,98 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,54 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 5,07 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 4,87 (м, 2H), 4,73 (д, J =		A

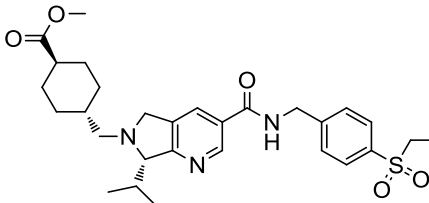
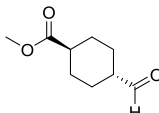
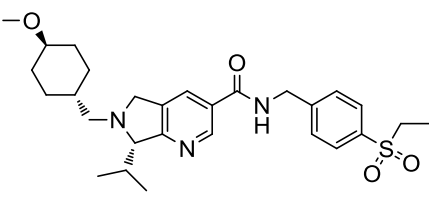
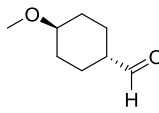
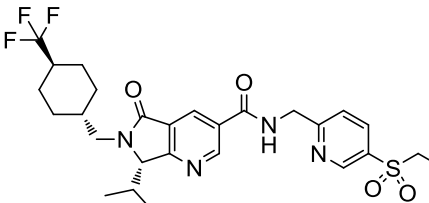
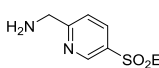
			13,2 Гц, 1H), 4,60 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,37 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,41-2,25 (м, 1H), 1,29 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 1,12 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,88 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		
35		504,5 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,11 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 8,56, (дд, J = 2,0 Гц, 8,4 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,01-7,79 (м, 5H), 5,07 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 4,91-4,80 (м, 3H), 4,72 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,36 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,64-2,53 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,15 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,89 (д, J = 7,2 Гц, 3H).		A
36		533,1 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,09 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,28 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,95 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,80 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,20 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 5,25-4,93 (м, 4H), 4,73 (с, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,68-2,63 (м, 1H), 1,25 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,98 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		A

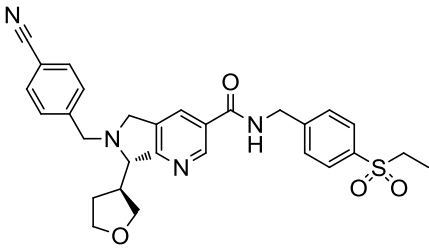
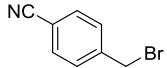
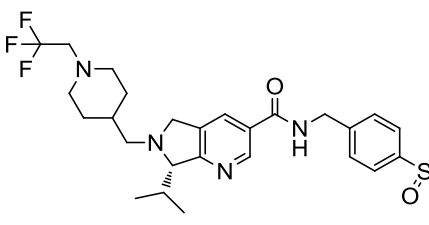
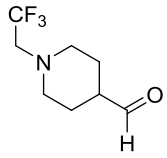
37		533,0 (M+H) <sup>+</sup>	<p>(CD<sub>3</sub>OD) δ</p> <p>9,43 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 9,07 (д, J = 18,8 Гц, 2H), 8,33-8,25 (м, 2H), 7,96 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,76 (д, J = 8,0, 1H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,20-4,92 (м, 5H), 4,73 (д, J = 6,0, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,68-2,61 (м, 1H), 1,25 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 0,98 (д, J = 6,8 Гц, 3H).</p>		A
38		560,1 (M+H) <sup>+</sup>	<p>(CD<sub>3</sub>OD) δ</p> <p>9,08 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,26 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,90 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,86 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,65 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,10 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 4,99-4,96 (м, 1H), 4,85-4,77 (м, 2H), 4,73-4,67 (м, 3H), 4,46 (с, 3H), 3,22 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,38-2,32 (м, 1H), 1,22 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 1,14 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,90 (д, J = 6,8 Гц, 3H).</p>		B
39		547,1 (M+H) <sup>+</sup>	<p>(CD<sub>3</sub>OD) δ</p> <p>9,10 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,46 (дд, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,06-4,98 (м,</p>		A

			2H), 4,86-4,81 (m, 3H), 4,73 (c, 2H), 3,22 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,52-2,48 (m, 1H), 1,23-1,19 (m, 6H), 0,94 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		
40		547,1 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,08 (c, 1H), 8,99 (c, 1H), 8,36 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,26 (c, 1H), 7,98 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,01-4,96 (m, 1H), 4,82-4,68 (m, 6H), 3,22 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,52-2,48 (m, 1H), 1,23-1,19 (m, 6H), 0,47 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		A
41		552,1 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,09 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,67 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,14 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,74 (c, 3H), 3,52 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,22 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 2H), 1,83-1,60 (m, 8H), 1,33 (д, J = 6,8 Гц, 4H), 1,22 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,11 (д, J = 6,4 Гц, 3H).		B

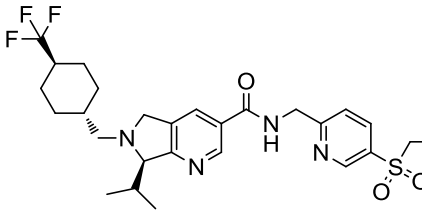
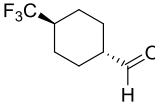
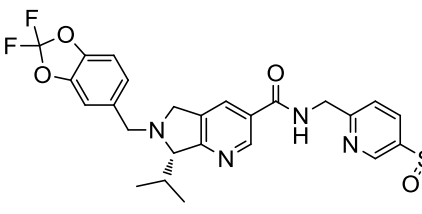
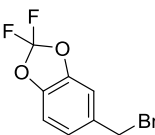


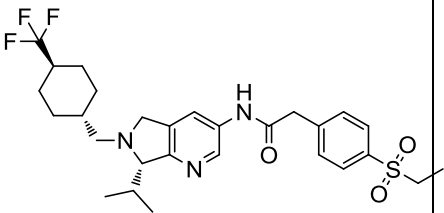
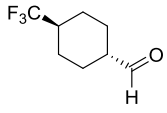
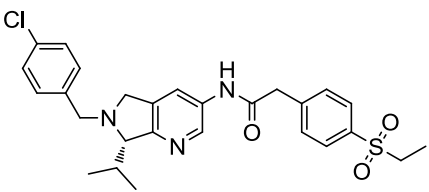
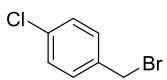
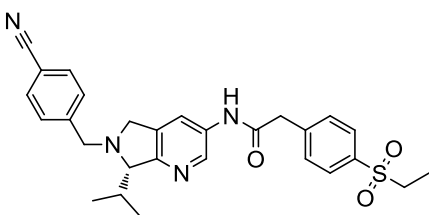
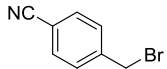
42		520,6 (M+H) <sup>+</sup>	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,08 (с, 1H), 8,29, (с, 1H), 7,90 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,65 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 5,16 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,73 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,41 (м, 1H), 3,20 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,58- 2,47 (м, 1H), 2,20-2,06 (м, 3H), 2,05-1,95 (м, 4H), 1,92- 1,82 (м, 2H), 1,58-1,41 (м, 2H), 1,32 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,21 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,09 (д, J = 6,0 Гц, 3H).		B
43		521,5 (M+H) <sup>+</sup>	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,12 (с, 1H), 9,00, (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,30 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,17 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,74 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,30 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,60- 2,49 (м, 1H), 2,20-2,06 (м, 3H), 2,05-1,95 (м, 4H), 1,92- 1,82 (м, 2H), 1,58-1,41 (м, 2H), 1,33 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,27 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 1,10 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		B

44		542,1 (M+H) <sup>+</sup>	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,08 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,90 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,16-5,05 (м, 1H), 4,72 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 3,44-3,29 (м, 2H), 3,21 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,52-2,33 (м, 2H), 2,13- 1,83 (м, 6H), 1,57-1,44 (м, 2H), 1,31 (д, J = 6,4 Гц, 4H), 1,21 (т, J = 7,6 Гц, 4H), 1,09 (д, J = 6,4 Гц, 3H).		B
45		514,2 (M+H) <sup>+</sup>	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,42 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,91 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,13-5,08 (м, 2H), 4,77-4,62 (м, 4H), 3,41- 3,37 (м, 5H), 3,26-3,17 (м, 3H), 2,56-2,48 (м, 2H), 2,21- 2,13 (м, 2H), 2,03-1,92 (м, 3H), 1,32 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,28-1,19 (м, 6H), 1,10 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		B
47		567,53 (M+H) <sup>+</sup>	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,24 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,99 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,71 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 3,88 (дд, J =		F

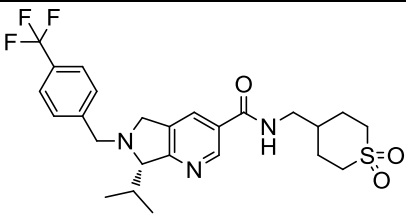
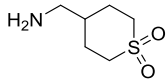
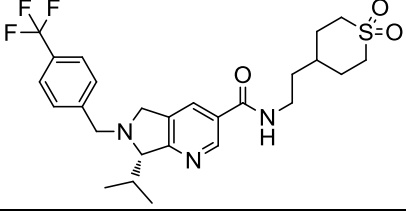
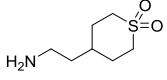
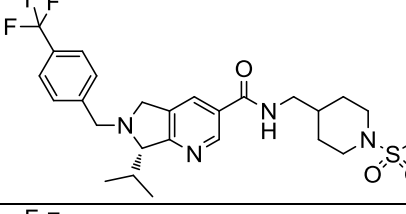
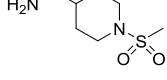
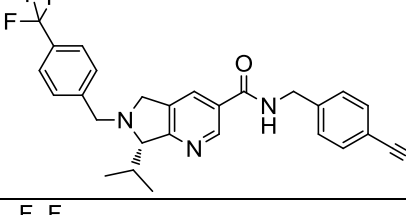
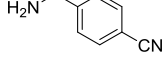
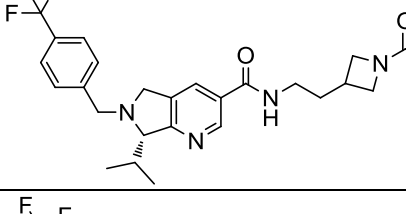
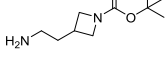
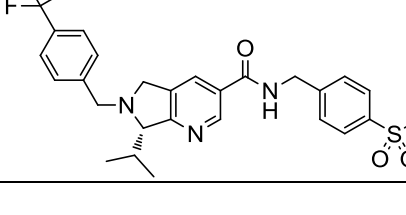
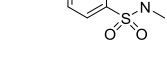
			9,2, 13,8 Гц, 1H), 3,30 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 3,16 (дд, J = 5,2, 13,8 Гц, 1H), 2,62-2,58 (м, 1H), 2,33-1,71 (м, 6H), 1,38 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,35-1,04 (м, 4H), 1,25 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 0,53 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		
48		531,1 (M+H) <sup>+</sup>	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,01 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,86 (дд, J = 8,4, 10,4 Гц, 4H), 7,76 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,75-4,50 (м, 6H), 4,00-3,68 (м, 5H), 3,18 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 3,00-2,90 (м, 1H), 2,10-2,04 (м, 1H), 1,98-1,85 (м, 1H), 1,19 (т, J = 7,6 Гц, 3H).		A
49		567,1 (M+H) <sup>+</sup>	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,08 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,72 (с, 2H), 4,12-4,05 (м, 2H), 3,65-3,60 (м, 2H), 3,50-3,40 (м, 2H), 3,30-3,25 (м, 5H), 3,20 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,60-2,50 (м, 1H), 2,34-2,20 (м, 3H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,32 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,21 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 1,15-1,00 (м, 3H).		B

50		531,1 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 8,98 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,85 (дд, J = 8,4, 14,4 Гц, 4H), 7,76 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,80-4,40 (м, 6H), 4,00-3,65 (м, 5H), 3,18 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 3,00-2,88 (м, 1H), 2,25- 2,13 (м, 1H), 2,13-2,00 (м, 1H), 1,19 (т, J = 7,6 Гц, 3H).		A
51		531,1 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,00 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,84 (т, J = 8,0 Гц, 4H), 7,78 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,62 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,80-4,45 (м, 6H), 4,00-3,65 (м, 5H), 3,18 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 3,00-2,88 (м, 1H), 2,27- 2,13 (м, 1H), 2,10-1,98 (м, 1H), 1,19 (т, J = 7,6 Гц, 3H).		A
52		531,1 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 8,99 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,85 (дд, J = 8,0, 17,6 Гц, 4H), 7,80-7,70 (м, 2H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,70-4,35 (м, 6H), 3,95- 3,65 (м, 5H), 3,18 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 3,00- 2,88 (м, 1H), 2,12-2,06 (м, 1H), 2,00-1,87 (м, 1H), 1,19 (т, J = 7,6 Гц, 3H).		A

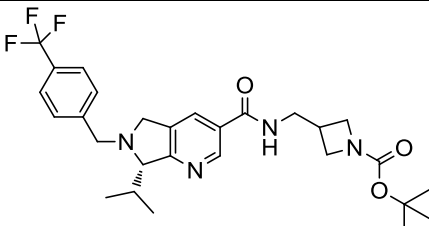
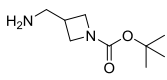
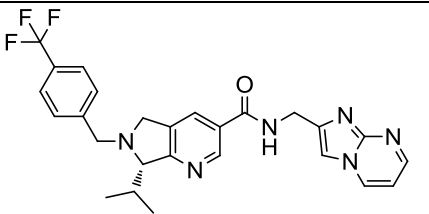
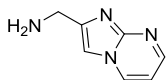
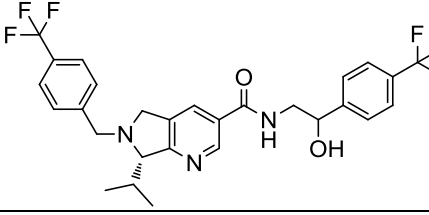
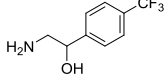
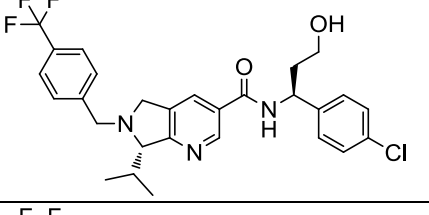
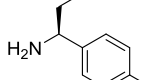
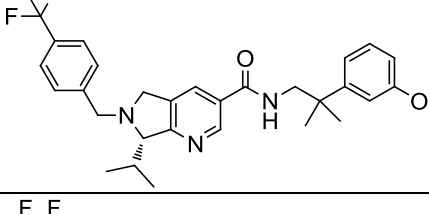
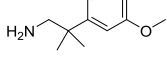
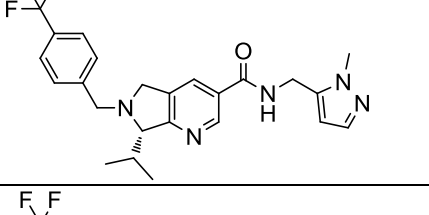
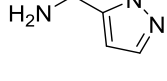
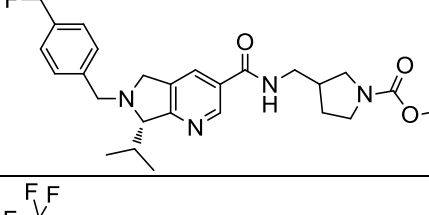
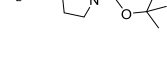
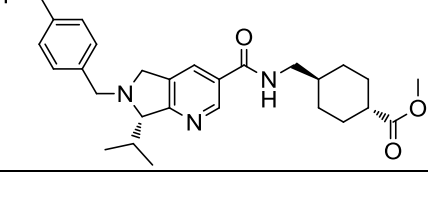

53		<p>(CD<sub>3</sub>OD) δ</p> <p>9,12 (с, 1H),  9,01 (д, J =  2,0 Гц, 1H),  8,36-8,32 (м,  2H), 7,75 (д, J  = 8,0 Гц, 1H),  5,16 (д, J =  15,6 Гц, 1H),  4,89-4,87 (м,  2H), 4,73 (д, J  = 15,2 Гц, 1H),  3,42-3,34 (м,  3H), 3,31-3,28  (м, 2H), 2,58-  2,51 (м, 1H),  2,20-1,90 (м,  6H) 1,50-1,39  (м, 2H), 1,33  (д, J = 7,2 Гц,  3H), 1,26 (т, J  = 7,2 Гц,  3H), 1,24-1,20  (м, 2H), 1,10  (д, J = 6,8 Гц,  3H).</p> <p>553,1  (M+H)<sup>+</sup></p>	 <p>B</p>	
54		<p>(CD<sub>3</sub>OD) δ</p> <p>9,11 (с, 1H),  9,01 (с, 1H),  8,35 (дд, J =  2,0, 8,4 Гц,  1H), 8,31 (с,  1H), 7,75 (д, J  = 8,4 Гц, 1H),  7,62 (д, J =  1,2 Гц, 1H),  7,50 (дд, J =  1,6, 8,5 Гц,  1H), 7,37 (д, J  = 8,0 Гц, 1H),  5,01 (д, J =  15,6 Гц, 1H),  4,84 (с, 2H),  4,68 (дд, J =  12,8, 24,0 Гц,  2H), 3,34 (с,  2H), 3,30 (к, J  = 7,6 Гц, 2H),  2,38 (ш с, 1H),  1,25 (т, J = 7,6  Гц, 3H), 1,16  (д, J = 6,0 Гц,  3H), 0,90 (д, J  = 6,8 Гц, 3H).</p> <p>559,50  (M+H)<sup>+</sup></p>	 <p>A</p>	

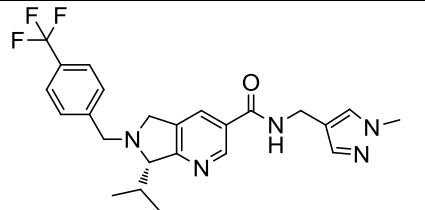
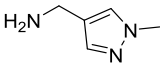
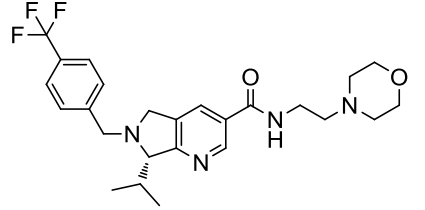
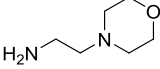
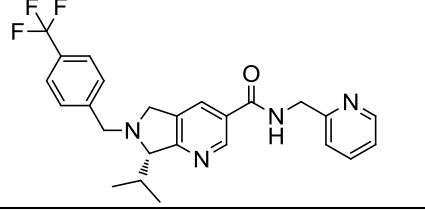
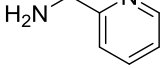
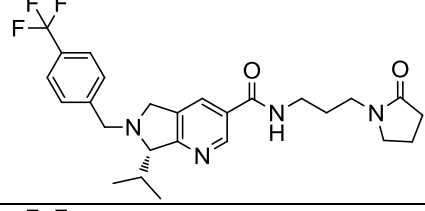
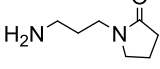
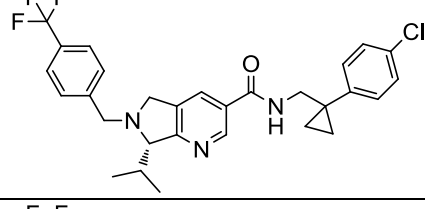
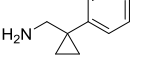
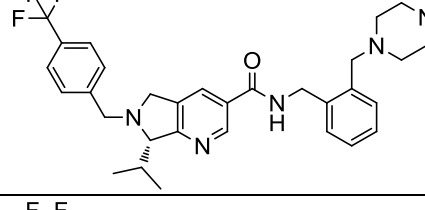
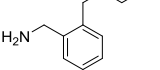
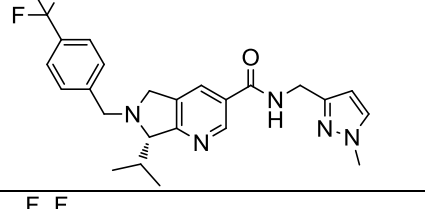
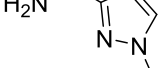
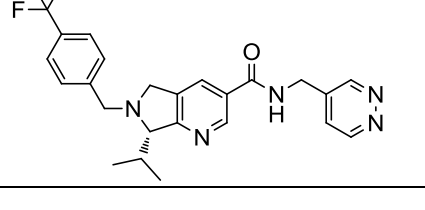
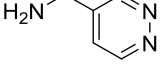
55		552,7 (M+H) <sup>+</sup>	(CD <sub>3</sub> OD) δ 8,60 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,64 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,95 (м, 1H), 4,62 (м, 4H), 3,89 (с, 2H), 3,21 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,48- 2,38 (м, 1H), 2,24-2,12 (м, 1H), 2,11-1,86 (м, 5H), 1,48- 1,38 (м, 2H), 1,37-1,24 (м, 2H), 1,29 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,22 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 1,06 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		B
56		512,8 (M+H) <sup>+</sup>	(CD <sub>3</sub> OD) δ 8,69 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,64 (д, J = 8,8 Гц, 4H), 7,52 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 4,95 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,72 (м, 2H), 4,66 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,21 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,38- 2,23 (м, 1H), 1,22 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,08 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 0,86 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		A
57		503,7 (M+H) <sup>+</sup>	(CD <sub>3</sub> OD) δ 8,66 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,90-7,82 (м, 6H), 7,65-7,56 (м, 2H), 4,94 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,71 (м, 2H), 4,64 (м, 2H), 3,90 (с, 2H), 3,21		A

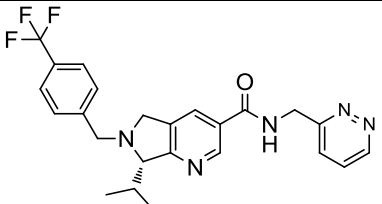
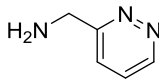
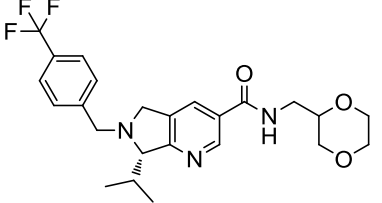
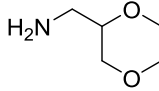
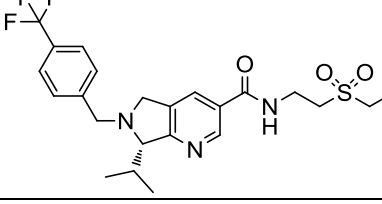
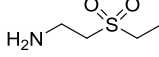
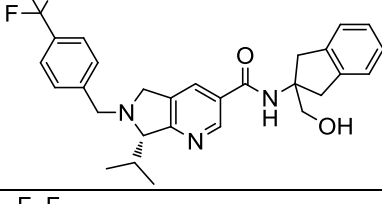
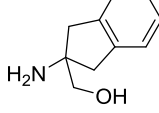
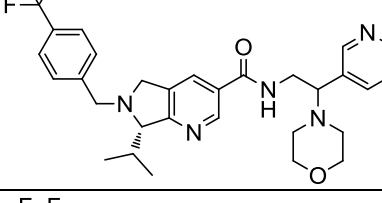
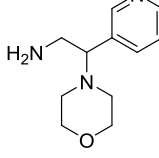
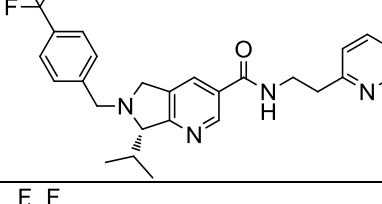
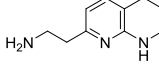
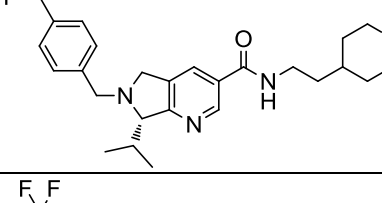
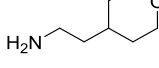
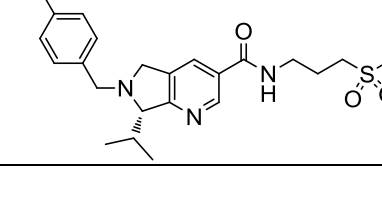
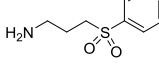
			(κ, J = 7,2 Γц, 2H), 2,39-2,27 (м, 1H), 1,22 (τ, J = 7,2 Γц, 3H), 1,04 (д, J = 6,8 Γц, 3H), 0,87 (д, J = 6,8 Γц, 3H).		
58		546,5 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 8,67 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,90-7,81 (м, 6H), 7,67-7,56 (м, 2H), 4,95 (д, J = 15,6 Γц, 1H), 4,73 (м, 3H), 4,65 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,21 (κ, J = 7,2 Γц, 2H), 2,38-2,25 (м, 1H), 1,22 (τ, J = 7,2 Γц, 3H), 1,04 (д, J = 7,2 Γц, 3H), 0,87 (д, J = 6,8 Γц, 3H).		A
59		561,1 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,11 (д, J = 1,6 Γц, 1H), 9,03 (д, J = 2,0 Γц, 1H), 8,36-8,25 (м, 2H), 7,89 (дд, J = 8,0, 24,0 Γц, 4H), 7,78 (д, J = 8,4 Γц, 1H), 5,38 (κ, J = 7,2 Γц, 1H), 5,08-5,03 (м, 1H), 4,85-4,65 (м, 4H), 3,32- 3,29 (м, 2H), 2,40-2,35 (м, 1H), 1,68 (д, J = 7,2 Γц, 3H), 1,28 (τ, J = 7,2 Γц, 3H), 1,16 (д, J = 6,8 Γц, 3H), 0,90 (д, J = 6,8 Γц, 3H).		A
60		561,1 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,12 (д, J = 1,6 Γц, 1H), 9,02 (д, J = 1,6 Γц, 1H), 8,35-8,25 (м, 2H), 7,88 (κ, J = 8,0 Γц, 4H), 7,75 (д, J =		A

			8,0 Гц, 1H), 5,38 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 5,05-4,95 (м, 1H), 4,85-4,71 (м, 4H), 3,31-3,28 (м, 2H), 2,45-2,35 (м, 1H), 1,67 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,28 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,17 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,90 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		
61		510,5 (M+H)+			G
62		524,5 (M+H)+			G
63		539,5 (M+H)+			G
64		479,5 (M+H)+			G
66		547,7 (M+H)+			G
67		547,5 (M+H)+			G

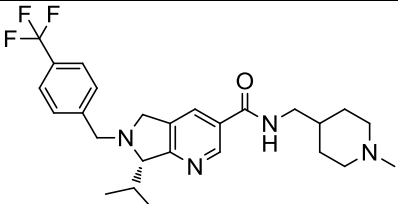
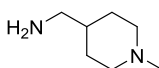
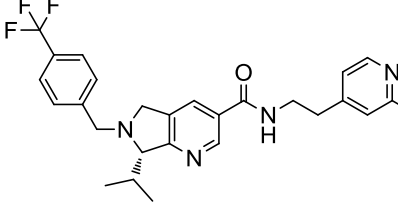
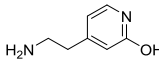
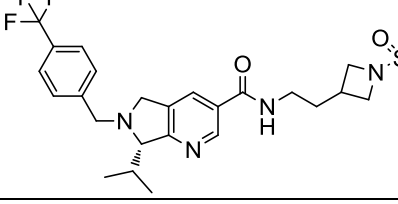
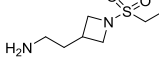
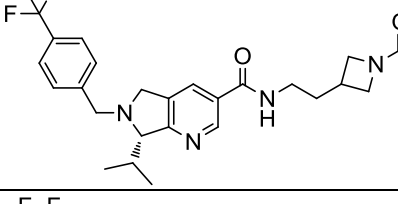
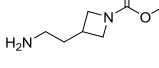
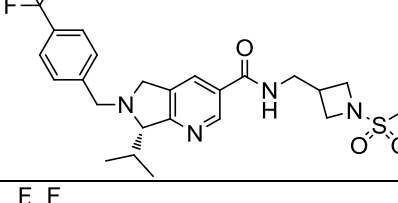
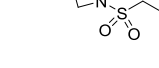
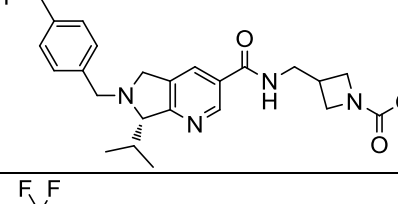

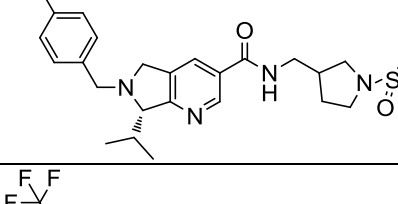

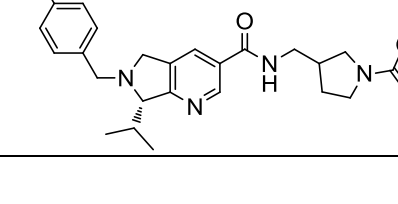



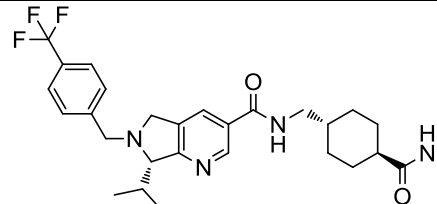
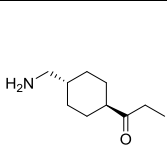
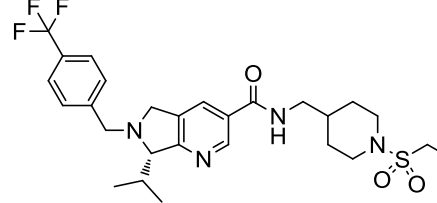
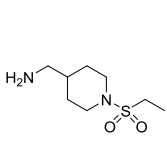
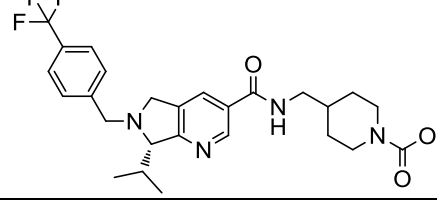
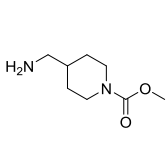
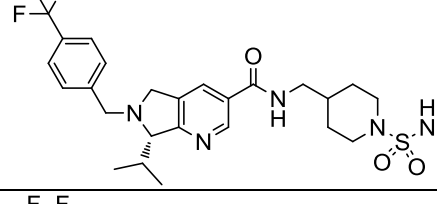
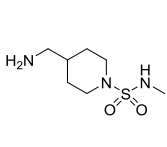
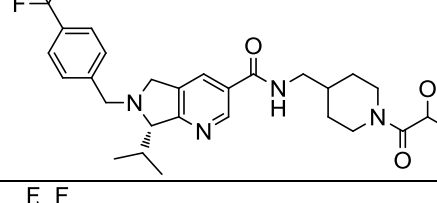
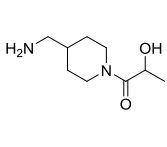
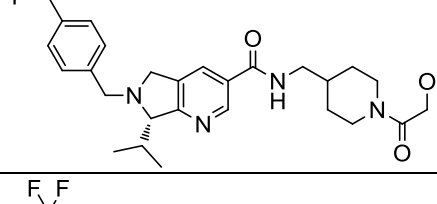
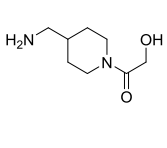
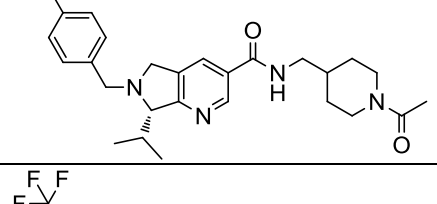
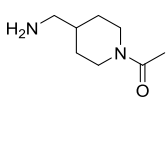
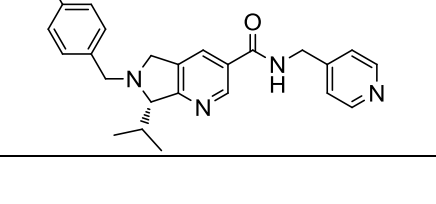
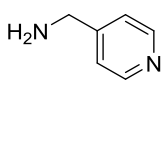
68		533,6 (M+H) <sup>+</sup>			G
69		495,6 (M+H) <sup>+</sup>			G
70		552,6 (M+H) <sup>+</sup>			G
71		532,6 (M+H) <sup>+</sup>			G
72		526,6 (M+H) <sup>+</sup>			G
73		458,5 (M+H) <sup>+</sup>			G
74		547,7 (M+H) <sup>+</sup>			G
75		518,6 (M+H) <sup>+</sup>			G

76		458,53 (M+H) <sup>+</sup>			G
77		477,55 (M+H) <sup>+</sup>			G
78		455,41 (M+H) <sup>+</sup>			G
79		489,55 (M+H) <sup>+</sup>			G
80		528,56 (M+H) <sup>+</sup>			G
81		566,46 (M+H) <sup>+</sup>			G
82		458,5 (M+H) <sup>+</sup>			G
83		456,49 (M+H) <sup>+</sup>			G

84		456,49 (M+H)+			G
85		464,45 (M+H)+			G
86		484,5 (M+H)+			G
87		510,5 (M+H)+			G
88		554,7 (M+H)+			G
89		524,6 (M+H)+			G
90		476,6 (M+H)+			G
91		546,6 (M+H)+			G

92		512,6 (M+H) <sup>+</sup>			G
93		621,6 (M+H) <sup>+</sup>			G
94		485,5 (M+H) <sup>+</sup>			G
95		561,6 (M+H) <sup>+</sup>			G
96		472,51 (M+H) <sup>+</sup>			G
97		469,55 (M+H) <sup>+</sup>			G
98		541,66 (M+H) <sup>+</sup>			G
99		490,59 (M+H) <sup>+</sup>			G

100		475,57 (M+H)+			G
101		485,45 (M+H)+			G
102		539,5 (M+H)+			G
103		539,5 (M+H)+			G
104		525,5 (M+H)+			G
105		491,5 (M+H)+			G
106		539,5 (M+H)+			G
107		505,6 (M+H)+			G

108		517,6 (M+H) <sup>+</sup>			G
109		553,5 (M+H) <sup>+</sup>			G
110		519,6 (M+H) <sup>+</sup>			G
111		554,5 (M+H) <sup>+</sup>			G
112		533,6 (M+H) <sup>+</sup>			G
113		519,6 (M+H) <sup>+</sup>			G
114		503,6 (M+H) <sup>+</sup>			G
115		455,5 (M+H) <sup>+</sup>			G

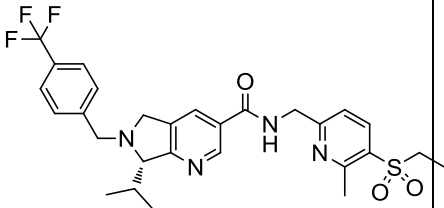
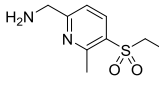
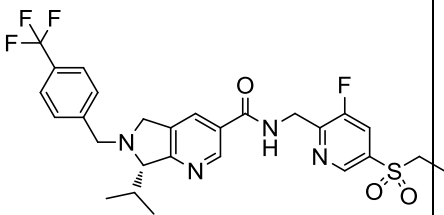
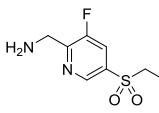
116		532,5 (M+H)+			G
117		446,4 (M+H)+			G
118		534,5 (M+H)+			G
119		546,5 (M+H)+			G
120		482,5 (M+H)+			G
121		557,5 (M+H)+			G
122		406,4 (M+H)+			G
123		562,4 (M+H)+			G

124		428,4 (M+H)+			G
125		496,5 (M+H)+			G
126		544,6 (M+H)+			G
127		532,6 (M+H)+			G
128		604,5 (M+H)+			G
129		485,6 (M+H)+			G
130		496,5 (M+H)+			G
131		496,5 (M+H)+			G

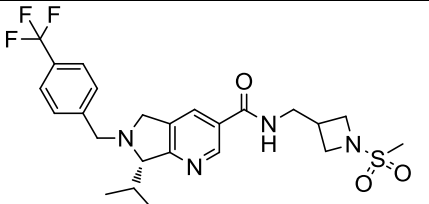
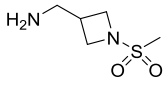
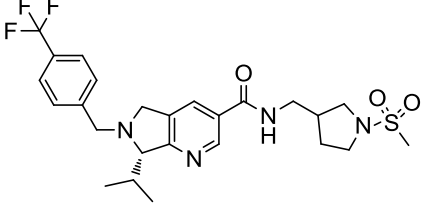
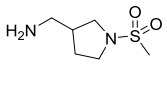
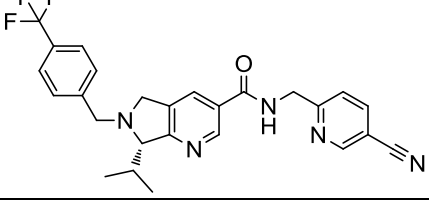
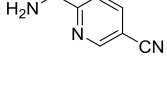
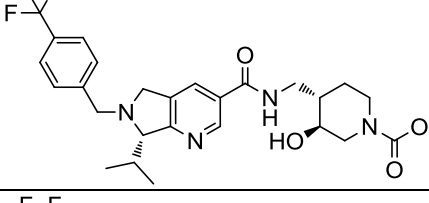
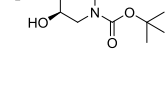
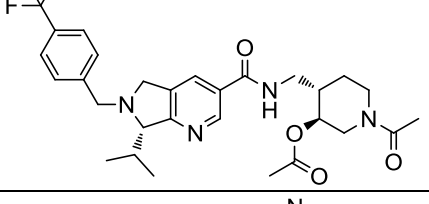
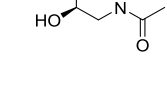
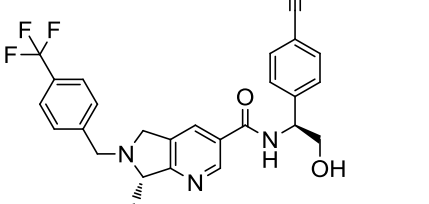
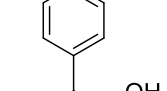
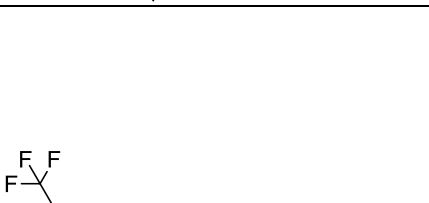



132		496,5 (M+H) <sup>+</sup>			G
133		536,46 (M+H) <sup>+</sup>	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,02 (c, 1H), 8,24 (c, 1H), 8,18 (c, 1H), 7,90 (c, 1H), 7,82 (m, 4H), 4,96 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,78 (c, 2H), 4,52 (c, 2H), 3,58 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,38 (m, 1H), 1,21 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 1,17 (д, J = 8,0 Гц, 3H), 0,89 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		G
134		520,56 (M+H) <sup>+</sup>			G
135		593,61 (M+H) <sup>+</sup>			G
136		579,47 (M+H) <sup>+</sup>		135	H
137		532,62 (M+H) <sup>+</sup>			G

138		530,5 (M+H)+		126	H
139		518,5 (M+H)+		127	H
140		590,5 (M+H)+		128	H
141		574,50 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,12 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,17 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,84 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,05 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,77 (дд, J = 13,2, 30,0 Гц, 2H), 3,34 (с, 2H), 3,26 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,37 (ш с, 1H), 1,84 (дд, J = 4,4, 7,6 Гц, 2H), 1,52 (дд, J = 4,4, 7,6 Гц, 2H), 1,23 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 1,16 (д, J = 6,0, 3H), 0,89 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		G
142		561,55 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,11 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,33 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,90 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,84 (д, J =		G

			8,0 Гц, 2H), 5,04 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,89-4,82 (м, 2H), 4,87 (с, 2H), 4,76 (дд, J = 13,2, 28,8 Гц, 2H), 3,33 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,36 (ш с, 1H), 1,26 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 1,14 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 0,88 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		
143		561,52 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,12 (с, 1H), 8,72 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,92 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,83 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,07 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 4,91-4,71 (м, 4H), 4,77 (дд, J = 12,4, 35,4 Гц, 2H), 3,41 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,36 (ш с, 1H), 1,28 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 1,14 (д, J = 5,2 Гц, 3H), 0,88 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		G
144		565,51 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,08 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,12 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,83 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,04 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,91-4,70 (м, 2H), 4,88 (с, 2H), 4,76 (дд, J = 12,4, 33,4 Гц, 2H), 3,33		G

			(к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,35 (ш с, 1H), 1,25 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 1,13 (д, J = 5,2 Гц, 3H), 0,87 (д, J = 6,8 Гц, 3H).		
145		518,55 (M+H)+		137	H
146		506,58 (M+H)+		134	H
148		504,6 (M+H)+		127	H
149		509,5 (M+H)+			G
150		513,6 (M+H)+			G
151		499,6 (M+H)+		150	H
152		525,6 (M+H)+			G

153		511,5 (M+H)+			G
154		525,5 (M+H)+			G
155		480,5 (M+H)+			G
156		577,5 (M+H)+			G
157		561,6 (M+H)+			G
158		509,5 (M+H)+			G
159		548,1 (M+H)+	(CD <sub>3</sub> OD) δ 9,13 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 8,29 (c, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,92-7,85 (m, 4H), 5,10-5,04 (m, 3H), 4,89- 4,85 (m, 1H), 4,80-4,76 (m, 3H), 3,60 (κ, J = 7,2 Гц, 2H), 2,42-2,38 (m,		G

			1H), 1,33 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,17 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,91 (д, J = 7,2 Гц, 3H).		
--	--	--	--	--	--

# БІОЛОГІЧНІ АНАЛІЗИ

## Аналіз зв'язування ROR $\gamma$ з радіолігандом (Аналіз 1)

- [00175] Сполуки за даним винаходом тестували щодо їх здатності зв'язуватися з ROR $\gamma$  у неклітинному аналізі конкурентного зв'язування з комерційно доступним радіолігандом (РЛ), 25-гідрокси-[26,27- $^3\text{H}$ ]-холестерином (PerkinElmer, кат. № NET674250UC), з конкуренцією за зв'язування з ліганд-зв'язувальною ділянкою на рекомбінантному ліганд-зв'язувальному домені ROR $\gamma$  (ЛЗД) білка, що експресується як химерна 6xHis-глутатіон-S-трансфераза (GST). Аналіз проводили на 96-лункових планшетах для сцинтиляційного аналізу зближення (CA3, PerkinElmer, кат. № 1450-401) в 50 мМ буфері ГЕПЕС, рН 7,4, що містить 150 мМ NaCl, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10% (об/об) гліцерину, 2 мМ (3-[(3-холанідопропіл)диметиламоній]-1-пропансульфонату (ХАПС), 0,5 мМ  $\beta$ -октилглюкопіранозиду і 5 мМ ДТТ. Досліджувані сполуки розчиняли в ДМСО, і напівлогарифмічні (3,162х) серійні розведення сполуки готували в тому ж розчиннику. 2 мкл розчинів у ДМСО змішували із 28 мкл 8,6 нМ 25-гідрокси-[26,27- $^3\text{H}$ ]-холестерину і 50 мкл 24 нМ ROR $\gamma$  ЛЗД. Планшет струшували при 700 об/хв протягом 20 хвилин та інкубували протягом 10 хвилин при кт, після чого додавали 40 мкл гранул полі-Lys YSi CA3 (PerkinElmer, кат. № RPNQ0010) до кількості 50 мкл гранул на лунку. Планшет інкубували на орбітальному шейкері протягом 20 хвилин, і потім ще 10 хвилин без збовтування при кт. Сигнал CA3 бета-випромінювання тритію реєстрували на пристрої для зчитування планшетів PerkinElmer Microbeta. Значення відсотка інгібування обчислювали на базі високого сигналу, одержаного для контрольного ДМСО, і низького сигналу, спостережуваного для 10 мкМ стандартного зворотного агоніста ROR $\gamma$  T0901317 (SigmaAldrich, кат. № T2320). Дані відсотка інгібування проти концентрації апроксимували у чотирьохпараметричній моделі, і значення IC<sub>50</sub> обчислювали на базі апроксимації, як концентрації, що відповідають точкам перегину на кривих «доза-реакція». Константи інгібування (K<sub>i</sub>) обчислювали із застосуванням наступного рівняння, де [RL] являє собою концентрацією в аналізі, і K<sub>D</sub> являє собою константу дисоціації 25-гідрокси-[26,27- $^3\text{H}$ ]-холестерину:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{(1 + \frac{[RL]}{K_D})}$$

## Аналіз ROR $\gamma$ 5xRORE в клітинах Jurkat (Аналіз 2)

- [00176] Сполуки за даним винаходом тестували щодо активності зворотного агоніста ROR $\gamma$  у клітинному аналізі транскрипційної активності. Секретовану люциферазу Nanoluc® використовували як репортер транскрипційної активності повнорозмірного ROR $\gamma$ т в клітинах Jurkat (AKTK, кат. № TIB-152). Репортерну плазмиду конструювали шляхом інсерції 5 повторів до елемента відповіді ROR (RORE) AAAGTAGGTCA (SEQ ID NO:1) в комерційно доступній безпромоторній плазміді pNL1,3[secNluc] (Promega, кат. № N1021) із застосуванням рестрикційних сайтів KpnI і HindIII. Експресійна плазмida для ROR $\gamma$ т була придбана (Geneosoroeia, кат. № EX-T6988-M02). Клітини Jurkat (30 мільйонів клітин) трансфікували 11 мкг EX-T6988-M02 і 26 мкг репортерної плазмиди у середовищах OptiMEM® із застосуванням реагентів Lipofectamine® LTX і PlusTM (Life Technologies, кат. № 15338-100). Через 5-6 годин інкубації при 37 °C/5% CO<sub>2</sub>, клітини збирали, ресуспендували в середовищах RPMI без фенолового червоного, що містили 10% (об/об) деліпідованої сироватки телячого ембріона (СТЕ, Nyclone, кат. № SH30855.03) і розподіляли на 96-лункових планшетах для культури тканини із прозорим дном (CoStar, кат. № 3603), з щільністю 80000 клітин на лунку. Досліджувані сполуки додавали до клітин у таких же середовищах (кінцева концентрація ДМСО становила 0,1% (об/об)), і планшети інкубували при 37 °C/5% CO<sub>2</sub> протягом 16-18 годин. Активність люциферази в кондиційованих супернатантах визначали за допомогою реагентів для аналізу NanoGlo® (Promega, кат. № N1130). Значення відсотка інгібування обчислювали на базі контрольних експериментів з повним інгібуванням та відсутністю інгібування (ДМСО), і здійснювали регресію значень проти концентрацій досліджуваних сполук для одержання значень IC<sub>50</sub> із застосуванням чотирьохпараметричної нелінійної моделі апроксимації.

[00177] Результати аналізів 1 і 2 наведені в Табл. 2.

Таблиця 2

Сполука №	Діапазон Кі зв'язування з ROR $\gamma$ * (нМ)	Діапазон IC50 ROR $\gamma$ 5X* (нМ)	Сполука №	Діапазон Кі зв'язування з ROR $\gamma$ * (нМ)	Діапазон IC50 ROR $\gamma$ 5X* (нМ)
1	+++	+++	81	+	
2	+++	+++	82	+	
3	+++	+++	83	++	
4	+++	+++	84	+	
5	+++	+++	85	+	
6	+++	+	86	+	
7	+++	++	87	+	
8	+++	+	88	+	
9	+++	++	89	++	
10	+++	+	90	++	
11	++	+	91	++	
12	++	+	92	+	
13	+		93	+	
14	++		94	+	
15	+++	+	95	++	
16	++		96	+	
17	+++	+++	97	+	
18	+		98	+	
19	+		99	+	
20	+++	+++	100	+	
21	++	++	101	+	
22	+++	+++	102	++	
23	++		103	+	
24	+++	+	104	++	
25	+++	+	105	+	
26	++		106	++	
27	+++	++	107	++	
28	+++	+++	108	+	
29	+++	+++	109	+++	+
30	+++	+++	110	+	
31	+++	+++	111	++	
32	+++	++	112	+	
33	+++	+++	113	++	
34	+++	+++	114	+	
35	+++	++	115	++	
36	++		116	++	
37	+		117	+	
38	+++	++	118	+	
39	+++	+++	119	+	
40	++		120	+	
41	+++	+	121	+	
42	+++	+	122	+	
43	+++	+	123	++	
44	+++	++	124	+	
45	+++	+++	125	+	
46	+++	+	126	+	
47	+++	++	127	++	
48	+	+	128	++	
49	+++	+++	129	++	
50	+	+	130	+	
51	++	++	131	++	
52	++	++	132	++	

53	++	
54	+++	+++
55	+++	+++
56	+++	++
57	+++	+++
58	+++	+++
59	+++	+++
60	++	
61	+	
62	+	
63	+++	++
64	+++	++
65	++	
66	+	
67	+++	+++
68	+	
69	+	
70	+	
71	++	
72	++	
73	+	
74	+	
75	+	
76	++	
77	+	
78	++	
79	+	
80	+	

133	+++	++
134	+	
135	+	
136	+	
137	+	
138	+	
139	+++	++
140	+	
141	+++	+++
142	+++	+++
143	+++	++
144	+++	+++
145	+	
146	+	
147	++	
148	+	
149	+++	++
150	+	
151	++	
152	+	
153	+	
154	+	
155	++	+
156	+	
157	+	
158	++	
159	+++	++

\*+ означає > 1000 нМ; ++ означає 100 нМ – 1000 нМ; +++ означає < 100 нМ.

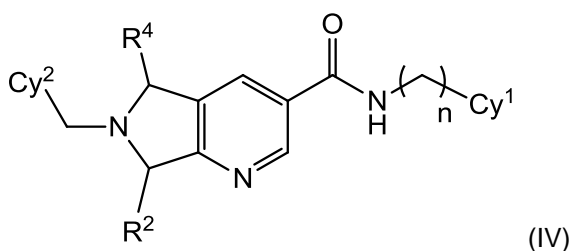
[00178] Незважаючи на те, що нами описаний ряд варіантів реалізації даного винаходу, очевидно, що наші базові приклади можуть бути модифіковані з одержанням інших варіантів застосування сполук і способів за даним винаходом. Таким чином, необхідно розуміти, що обсяг даного винаходу визначається формулою винаходу, яка додається, а не конкретними варіантами його реалізації, що представлені як приклад.

[00179] Вміст всіх посилань (включаючи літературні посилання, видані патенти, опубліковані патентні заявки і патентні заявки, що паралельно розглядаються), процитованих у даному документі, таким чином, явно включені до даного документу шляхом посилання в повному обсязі. Якщо не визначено інше, значення всіх технічних і наукових термінів, використовуваних у даному документі, відповідає значенню, загальновідомому для звичайного фахівця в даній галузі.

[00180]

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

##### 1. Сполука Формули (IV)



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:  
 $R^2$  являє собою  $(C_1-C_3)$  алкіл;  
 $R^4$  являє собою гідроген,  $(C_1-C_3)$  алкіл або  $=O$ ;  
 $n$  дорівнює 0, 1, 2 або 3;



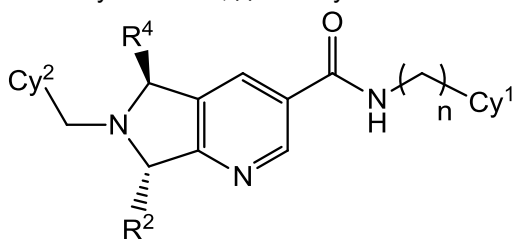
Cy<sup>1</sup> являє собою феніл, піперидиніл, тетрагідро-2H-тіопіраніл-1,1-діоксид, піридиніл, піперазиніл, азетидиніл, імідазоліл, тетрагідропіраніл, 1,4-діоксаніл, піридазиніл, піразоліл, піролідиніл, циклогексил, морфолініл, 6,7-дигідро-5H-піроло[2,1-с][1,2,4]триазоліл, 1,2,3,4-тетрагідро-1,8-нафтиридиніл, 2,3-дигідро-1H-інденіл або імідазо[1,2-а]піримідиніл, кожний з яких

необов'язково заміщений від 1 до 2 групами, незалежно вибраними з R<sup>5</sup>;  
Cy<sup>2</sup> являє собою феніл, піримідиніл, циклогексил або піридиніл, кожний з яких необов'язково заміщений від 1 до 2 групами, незалежно вибраними з R<sup>6</sup>;

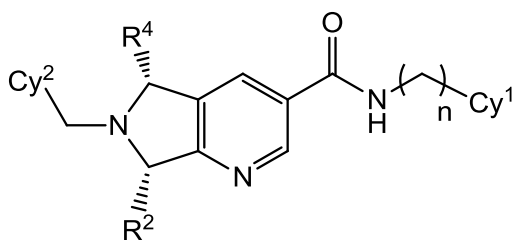
R<sup>5</sup> вибраний з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, ціано, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, оксо, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілкарбонілу, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілкарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілгідроксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіносульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламінокарбонілу, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіно(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонілу, [(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)гетероцикліл](C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу та (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілгідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу; і

R<sup>6</sup> вибраний з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, ціано, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілсульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, оксо, гідрокси, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілгідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, гетероарилу та (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксикарбонілу, причому зазначений гетероарил визначений як 5-10-членний ароматичний радикал, що містить 1-4 гетероатоми, вибрані із N, O і S, і причому зазначений (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)гетероцикліл визначений як 4-6-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних із N, O і S.

2. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку Формули (V) або (VI)



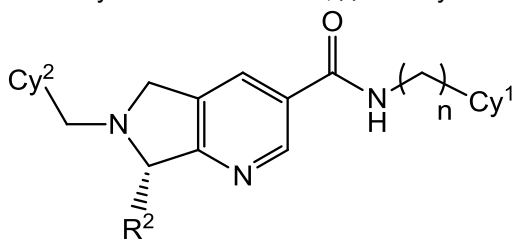
(V) або



(VI)

або її фармацевтично прийнятну сіль.

3. Сполука за п. 1 або п. 2, де сполука являє собою сполуку Формули (VII)



(VII)

або її фармацевтично прийнятну сіль.

4. Сполука за п. 1, де Cy<sup>1</sup> являє собою феніл, піперидиніл, тетрагідро-2H-тіопіраніл-1,1-діоксид, піридиніл, піперазиніл, азетидиніл, імідазоліл, тетрагідропіраніл, 1,4-діоксаніл, піридазиніл, піразоліл, піролідиніл, циклогексил, морфолініл, 6,7-дигідро-5H-піроло[2,1-с][1,2,4]триазоліл, 1,2,3,4-тетрагідро-1,8-нафтиридиніл, 2,3-дигідро-1H-інденіл або імідазо[1,2-а]піримідиніл, кожний з яких необов'язково заміщений від 1 до 2 групами, незалежно вибраними з R<sup>5</sup>, де щонайменше один R<sup>5</sup> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілсульфоніл або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіносульфоніл.

5. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де

R<sup>2</sup> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл;

n дорівнює 1 або 2; і

Су<sup>1</sup> являє собою феніл, піридиніл або піперидиніл, кожний з яких необов'язково заміщений від 1 до 2 групами, незалежно вибраними з R<sup>5</sup>, де щонайменше один R<sup>5</sup> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілсульфоніл або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіносульфоніл.

6. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де Су<sup>2</sup> являє собою циклогексил, необов'язково заміщений від 1 до 2 групами, незалежно вибраними з R<sup>6</sup>.

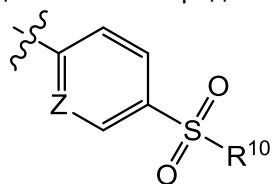
7. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де

R<sup>5</sup> вибраний з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонілу, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіно(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, [(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)гетероцикліл](C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілкарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіносульфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілсульфонілу та ціано; і

R<sup>6</sup> вибраний з галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, галогену, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксикарбонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілгідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, 2-метил-2Н-тетразолілу, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу та галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси.

8. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R<sup>5</sup> вибраний з галогену, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіносульфонілу й (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілсульфонілу; і R<sup>6</sup> вибраний з галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, галогену, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксикарбонілу, 2-метил-2Н-тетразолілу та галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси.

9. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де

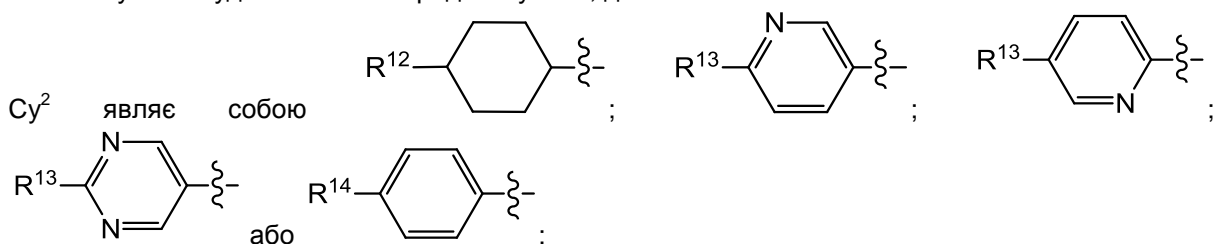


Су<sup>1</sup> являє собою

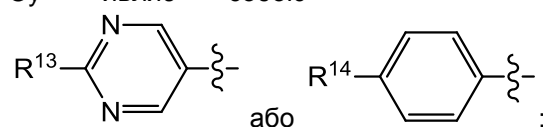
R<sup>10</sup> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіламіно; і

Z являє собою CH або N.

10. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де



Су<sup>2</sup> являє собою



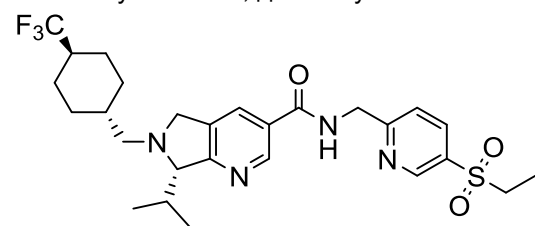
R<sup>12</sup> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксикарбоніл, галоген, дигалоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси або галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл;

R<sup>13</sup> являє собою галоген або галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл; і

R<sup>14</sup> являє собою галоген, ціано, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси або 2-метил-2Н-тетразоліл.

11. Сполука за п. 10, де кожний з R<sup>12</sup>-R<sup>14</sup> являє собою CF<sub>3</sub>.

12. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку Формули



або її фармацевтично прийнятну сіль.

13. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R<sup>2</sup> являє собою ізопропіл.

14. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

15. Спосіб лікування одного або більше захворювань або розладів у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятної солі.

16. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що захворювання або розлад вибрано з астми, хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ), бронхіту, алергічного риніту, atopічного дерматиту, контактного дерматиту, акне, цистифіброзу, відторгнення алотрансплантата, множинного склерозу, склеродермії, артриту, ревматоїдного артриту,

- ювенільного ревматоїдного артриту, остеоартриту, анкілозивного спондиліту, системного червоного вовчака (СЧВ), псоріазу, хвороби Хашимото, панкреатиту, аутоімунного діабету, діабету I типу, аутоімунного захворювання очей, виразкового коліту, хвороби Крона, регіонарного ентериту, запального захворювання кишечника (ЗЗК), синдрому запаленого кишечника (СЗК), синдрому Шегрена, невриту зорового нерва, ожиріння, гепатостеатозу, пов'язаного з жировою тканиною запалення, інсулінорезистентності, діабету II типу, нейромієліту зорового нерва, міастенії гравіс, вікової дегенерації жовтої плями, сухості очей, увеїту, синдрому Гійєна-Барре, псоріазу, псоріатичного артриту (ПсА), резистентної до стероїдів астми, хвороби Грейвса, склериту, розгорненої депресії, сезонного афективного розладу, ПТСР, біполярного розладу, аутизму, епілепсії, хвороби Альцгеймера, пов'язаних із зміною сну та/або циркадних ритмів розладів ЦНС, ендометріозу, синдрому обструктивного апное сну (СОАС), хвороби Бехчета, дерматоміозиту, поліміозиту, захворювання трансплантат-проти-хазяїна, первинного біліарного цирозу, фіброзу печінки, неалкогольного стеатозу печінки (НАСП), саркоїдозу, первинного склерозуючого холангіту, аутоімунного захворювання щитоподібної залози, аутоімунного поліендокринного синдрому типу I, аутоімунного поліендокринного синдрому типу II, целіакії, нейромієліту, ідіопатичного ювенільного артриту, системного склерозу, інфаркту міокарда, легеневої гіпертензії, остеоартриту, шкірного лейшманіозу, синоназального поліпозу і раку.
17. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що захворювання або розлад вибрано з астми, сухості очей, атопічного дерматиту, акне, хвороби Крона, регіонарного ентериту, виразкового коліту, синдрому Шегрена, увеїту, хвороби Бехчета, дерматоміозиту, множинного склерозу, анкілозивного спондиліту, системного червоного вовчака (СЧВ), склеродермії, псоріазу, псоріатичного артриту (ПсА), резистентної до стероїдів астми і ревматоїдного артриту.

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601