



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 84544

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/18

A61K 31/335

A61K 31/34

A61K 31/341

A61K 31/357

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/4245

A61K 31/655

A61P 25/28 (2006.01)

C07C 311/17 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ ФЕНІЛСУЛЬФОНАМІДНІ ІНГІБІТОРИ БЕТА АМІЛОЇДНОЇ ПРОДУКЦІЇ

1

2

(21) а200500218

(22) 09.06.2003

(24) 10.11.2008

(86) PCT/US03/18198, 09.06.2003

(31) 60/387,690

(32) 11.06.2002

(33) US

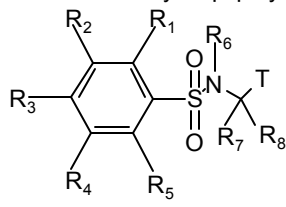
(46) 10.11.2008, Бюл.№ 21, 2008 р.

(72) КРЕФТ ЕНТОНИ ФРАНК, КОУЛ ДЕРЕК СЕСІЛ,
УОЛЛЕР КЕВІН РОДЖЕР, СТОК ДЖОЗЕФ РЕЙ-
МОНД, КАТТЕРЕР КРІСТІНА МАРТА, КУБРАК
ДЕННІС МАЙКЛ, МАНН ЧАРЛЬЗ УІЛЬЯМ, МУР
УІЛЬЯМДЖЕЙ, KEYSBYR ДЕВІД СКОТТ

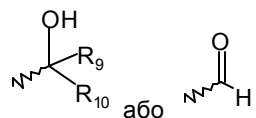
(73) УАЙТ, АРКЬЮЛ, ІНК.

(56) WO 00 50391 A1, 31.08.2000

JP 11 343279 A, 14.12.1999

(57) 1. Спосіб зниження рівнів бета амілоїду, який
включає стадії:а) введення пацієнту фармацевтично прийнятної
кількості сполуки формули I:R₁ вибирають з групи, що складається з Н, галогену і О;R₂ вибирають з групи, що складається з Н, галогену і N=N;R₃ вибирають з групи, що складається з Н і галогену;R₄ вибирають з групи, що складається з Н, галогену, аміно і N=N;R₅ вибирають з групи, що складається з Н, галогену, метокси, метилу і О; абоR₁ і R₂, R₂ і R₃, R₄ і R₅ або R₃ і R₄ з'єднані з утворенням з бензольним кільцем нафталінового вуглецевого кільця;R₆ вибирають з групи, що складається з Н, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, 3-феніл-2-пропін-1-ілу, бензилу, заміщеного бензилу, СН₂-циклоалкілу, СН₂-2-фурану, (CH₂)₂SCH₃ і (CH₂)₂NHBOC;R₇ вибирають з групи, що складається з Н, нижчого алкілу і циклоалкілу;R₈ вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, заміщеного алкілу, циклоалкілу, фенілу, заміщеного фенілу, бензилу, заміщеного бензилу, СН₂-циклоалкілу, СН₂-3-індолу, СН(нижчий алкіл)-2-фурану, СН(нижчий алкіл)-4-метоксифенілу, СН(нижчий алкіл)фенілу і СН(ОН)-4-SCH₃-фенілу; абоR₇ і R₈ з'єднані з утворенням насиченого вуглецевого кільця;

Т являє собою

R₉ і R₁₀ являють собою Н; абоR₉ являє собою Н і R₁₀ вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, CF₃, нижчого алкенілу, метилзаміщеного алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, заміщеного фенілу, 1-нафтилу і СН₂CH₂-1,3-діоксолану; абоR₉ і R₁₀ незалежно вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, фенілу, 4-заміщеного фенілу і 1-нафтилу;

де:

(13) C2

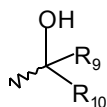
(11) 84544

(19) UA

- (i) якщо R_5 являє собою метокси; R_2 являє собою галоген і R_1 , R_3 і R_4 являють собою H;
 (ii) якщо R_5 являє собою метил; R_1 являє собою галоген і R_2 , R_3 і R_4 являють собою H;
 (iii) якщо R_4 являє собою аміно; R_3 являє собою галоген і R_1 , R_2 і R_5 являють собою H;
 (iv) якщо R_2 являє собою $N=N$ і R_1 являє собою O; R_2 зв'язаний з R_1 з утворенням гетероциклічного кільця;
 (v) якщо R_4 являє собою $N=N$ і R_5 являє собою O; R_4 зв'язаний з R_5 з утворенням гетероциклічного кільця; і
 (vi) принаймні один з R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і R_5 являє собою галоген, якщо R_1 і R_2 , R_2 і R_3 , R_4 і R_5 або R_3 і R_4 не з'єднані з утворенням з бензольним кільцем нафталінового вуглецевого кільця;
 або її фармацевтично прийнятної солі, метаболіту, гідрату або проліків; і
 b) контролю за рівнем бета амілоїду у пацієнта.

2. Спосіб за п. 1 де:

Т являє собою:



R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 і R_{10} являють собою H;

R_3 являє собою галоген; і

R_8 являє собою нижчий алкіл, який має S-стереохімію атома вуглецю, до якого приєднані N, T, R_7 і R_8 .

3. Спосіб за п. 1, де вказану фармацевтично прийнятну сіль вказаної сполуки вибирають з групи, що складається з солей гідроксиду натрію, гідроксиду калію, гідроксиду кальцію, гідроксиду магнію, діетаноламіну, етиленаміну, солей основ і їх сумішей.

4. Спосіб за п. 1, де вказану сполуку вводять суб'єкту перорально або за допомогою ін'єкції.

5. Спосіб за п. 1, де вказану сполуку вибирають з групи, яка складається з:

2-бром-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 3-бром-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 3-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]-1,2,3-бензоксадіазол-7-сульфонамід,
 2-хлор-4-фтор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 5-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]-2-метоксибензолсульфонамід,
 2-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]-6-метилбензолсульфонамід,
 3,5-дихлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 2,4-дифтор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 4-фтор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 2-фтор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]нафталін-1-сульфонамід,

N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]нафталін-2-сульфонамід,
 3-аміно-4-хлор-(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 N-[(1S)-1-бензил-2-гідроксіетил]-4-бромбензолсульфонамід,
 4-бром-N-[(1S)-1-циклогексил-2-гідроксіетил]бензолсульфонамід,
 4-бром-N-[(1R)-2-гідрокси-1-(4-гідроксифеніл)етил]бензолсульфонамід,
 4-бром-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-3-метилбутил]бензолсульфонамід,
 4-бром-N-[(1S)-2-гідрокси-1-(1H-індол-2-ілметил)етил]бензолсульфонамід,
 4-бром-2,5-дифтор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 2,5-дибром-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 3,4-дибром-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 2,3-дихлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 3,4-дихлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 2,4,5-трихлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 4-бром-2,5-дифтор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]бензолсульфонамід,
 3,4-дихлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]бензолсульфонамід,
 2,4,6-трихлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]бензолсульфонамід,
 3,4-дибром-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2,2-диметилпропіл]бензолсульфонамід,
 3,4-дихлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2,2-диметилпропіл]бензолсульфонамід,
 2,4,5-трихлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2,2-диметилпропіл]бензолсульфонамід,
 2,4,6-трихлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2,2-диметилпропіл]бензолсульфонамід,
 4-бром-N-[(1R,2R)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 4-бром-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-1,2-диметилпропіл]бензолсульфонамід,
 4-бром-N-[1-(гідроксиметил)-2-фенілпропіл]бензолсульфонамід,
 4-бром-N-[(1S,2R)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 4-хлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-1,2-диметилпропіл]бензолсульфонамід,
 4-хлор-N-[1-(гідроксиметил)-2-фенілпропіл]бензолсульфонамід,
 4-хлор-N-[(1S,2R)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 N-аліл-4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 N-[(1,1'-біфеніл)-4-ілметил]-4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,
 трет-бутил-2-[[[4-хлорфеніл]сульфоніл][(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]аміно]етилкарбамату,
 4-хлор-N-(4-хлорбензил)-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,

3-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл}бензолсульфонаміду, 3-хлор-N-{{(1S,2S)-1-[гідрокси(4-метоксифеніл)метил]-2-метилбутил}бензолсульфонаміду, 3-хлор-N-{{(1S)-4-(1,3-діоксан-2-іл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил}бензолсульфонаміду, 3-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл}бензолсульфонаміду, 3-хлор-N-((1S,2S)-1-{гідрокси[4-(метилсульфаніл)феніл]метил}-2-метилбутил}бензолсульфонаміду, N-{{(1S,2S)-1-[циклопентил(гідрокси)метил]-2-метилбутил}-2-фторбензолсульфонаміду, 2-фтор-N-{{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]октил}бензолсульфонаміду, 2-фтор-N-{{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гептил}бензолсульфонаміду, 2-фтор-N-{{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гексил}бензолсульфонаміду, 2-фтор-N-{{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл}бензолсульфонаміду, 2-фтор-N-{{(1S,2S)-1-[(4-фторфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил}бензолсульфонаміду, N-{{(1S,2S)-1-[(4-хлорфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил}-2-фторбензолсульфонаміду, 2-фтор-N-{{(1S,2S)-1-[гідрокси(4-метоксифеніл)метил]-2-метилбутил}бензолсульфонаміду, N-{{(1S)-4-(1,3-діоксан-2-іл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил}-2-фторбензолсульфонаміду, 4-бром-N-{{(1S,2S)-1-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-метилбутил}бензолсульфонаміду, 4-бром-N-{{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-2-пентилгептил}бензолсульфонаміду, 4-бром-N-{{(1S)-2-бутил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гексил}бензолсульфонаміду, 4-бром-N-{{(1S)-2-гідроксі-2-ізобутил-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]пентил}бензолсульфонаміду, 4-бром-N-{{(1S,2S)-1-[гідрокси(дифеніл)метил]-2-метилбутил}бензолсульфонаміду, N-{{(1S)-2-аліл-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл}-4-бромбензолсульфонаміду, 4-бром-N-{{(1S)-2-етил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил}бензолсульфонаміду, N-{{(1S,2S)-1-[біс(4-хлорфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил}-4-бромбензолсульфонаміду, 4-бром-N-{{(1S)-2-гідроксі-2-ізопропеніл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл}бензолсульфонаміду, 4-бром-N-{{(1S,3E)-2-гідрокси-3-метил-2-[(1E)-1-метил-1-пропеніл]-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл}бензолсульфонаміду, 4-бром-N-{{(1S)-2-(3-бутеніл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл}бензолсульфонаміду, 4-бром-N-((1S,2S)-1-{гідрокси[ди(1-нафтил)]метил}-2-метилбутил}бензолсульфонаміду, 4-хлор-N-{{(1S,2S)-1-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-метилбутил}бензолсульфонаміду, 4-хлор-N-{{(1S)-2-гексил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]октил}бензолсульфонаміду, N-{{(1S)-2-бутил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гексил}-4-хлорбензолсульфонаміду,

4-хлор-N-[(1S)-2-гідроксі-2-ізобутил-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]пентил]бензолсульфонамід, 4-хлор-N-[(1S,2S)-1-[гідрокси(дифеніл)метил]-2-метилбутил]бензолсульфонамід, N-[(1S)-2-аліл-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл]-4-хлорбензолсульфонамід, 4-хлор-N-[(1S)-2-етил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил]бензолсульфонамід, 4-хлор-N-[(1S)-2-гідроксі-2-ізопропеніл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл]бензолсульфонамід, 4-хлор-N-[(1S,2S)-1-{гідрокси[біс(4-метоксифеніл)]метил}-2-метилбутил]бензолсульфонамід, 4-хлор-N-[(1S,3E)-2-гідрокси-3-метил-2-[(1E)-1-метил-1-пропеніл]-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл]бензолсульфонамід, N-[(1S)-2-(3-бутеніл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл]-4-хлорбензолсульфонамід, 4-хлор-N-[(1S,2S)-1-{гідрокси[ди(1-нафтил)]метил}-2-метилбутил]бензолсульфонамід, 4-фтор-N-[(1S,2S)-1-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід, 4-фтор-N-[(1S)-2-гексил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]октил]бензолсульфонамід, 4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-2-пентилгептил]бензолсульфонамід, N-[(1S)-2-бутил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гексил]-4-фторбензолсульфонамід, 4-фтор-N-[(1S)-2-гідроксі-2-ізопропіл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил]бензолсульфонамід, 4-фтор-N-[(1S)-2-гідроксі-2-ізобутил-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]пентил]бензолсульфонамід, N-[(1S)-2-аліл-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл]-4-фторбензолсульфонамід, N-[(1S)-2-етил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил]-4-фторбензолсульфонамід, 4-фтор-N-[(1S)-2-гідроксі-2-ізопропеніл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл]бензолсульфонамід, 4-фтор-N-(1S,2S)-1-{гідрокси[біс(4-метоксифеніл)]метил}-2-метилбутил]бензолсульфонамід, 4-фтор-N-[(1S,3E)-2-гідрокси-3-метил-2-[(1E)-1-метил-1-пропеніл]-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл]бензолсульфонамід, N-[(1S)-2-(3-бутеніл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл]-4-фторбензолсульфонамід, N-[(1S,2S)-1-біс[4-(диметиламіно)феніл](гідрокси)метил]-2-метилбутил]-4-фторбензолсульфонамід, 4-фтор-N-(1S,2S)-1-{гідрокси[ди(1-нафтил)]метил}-2-метилбутил]бензолсульфонамід, 3-хлор-N-[(1S)-2-гексил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]октил]бензолсульфонамід, 3-хлор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-2-пентилгептил]бензолсульфонамід, N-[(1S)-2-бутил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гексил]-3-хлорбензолсульфонамід, 3-хлор-N-[(1S)-2-гідроксі-2-ізобутил-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]пентил]бензолсульфонамід, 3-хлор-N-[(1S,2S)-1-[гідрокси(дифеніл)метил]-2-метилбутил]бензолсульфонамід,

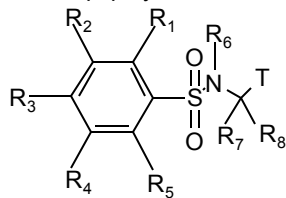
N-[(1S)-2-аліл-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл]-3-хлорбензолсульфонамід, 3-хлор-N-[(1S)-2-етил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил]бензолсульфонамід, N-[(1S,2S)-1-біс(4-хлорфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил]-3-хлорбензолсульфонамід, 3-хлор-N-[(1S)-2-гідроксі-2-ізопропеніл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл]бензолсульфонамід, 3-хлор-N-[(1S,2S)-1-{гідрокси[біс(4-метоксифеніл)]метил}-2-метилбутил]бензолсульфонамід, 3-хлор-N-[(1S,3E)-2-гідрокси-3-метил-2-[(1E)-1-метил-1-пропеніл]-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл]бензолсульфонамід, N-[(1S)-2-(3-бутеніл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл]-3-хлорбензолсульфонамід, 2-фтор-N-[(1S)-2-гексил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]октил]бензолсульфонамід, 2-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-2-пентилгептил]бензолсульфонамід, 2-фтор-N-[(1S,2S)-1-[гідрокси(дифеніл)метил]-2-метилбутил]бензолсульфонамід, N-[(1S)-2-аліл-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл]-2-фторбензолсульфонамід, N-[(1S)-2-етил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил]-2-фторбензолсульфонамід, N-[(1S,2S)-1-біс(4-фторфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил]-2-фторбензолсульфонамід, N-[(1S,2S)-1-біс(4-хлорфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил]-2-фторбензолсульфонамід, 2-фтор-N-[(1S)-2-гідроксі-2-ізопропеніл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл]бензолсульфонамід, 2-фтор-N-[(1S,2S)-1-{гідрокси[біс(4-метоксифеніл)]метил}-2-метилбутил]бензолсульфонамід, 2-фтор-N-[(1S,3E)-2-гідрокси-3-метил-2-[(1E)-1-метил-1-пропеніл]-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл]бензолсульфонамід, N-[(1S)-2-(3-бутеніл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл]-2-фторбензолсульфонамід, 4-хлор-N-[(1S)-1-циклогексил-2-гідроксіетил]бензолсульфонамід, 4-хлор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]бензолсульфонамід, 4-хлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]бензолсульфонамід, 4-бром-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]бензолсульфонамід, 4-йодо-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід і 4-хлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2,2-диметилпропіл]бензолсульфонамід, або їх фармацевтично прийнятих солей, гідратів, метаболітів або проліків.

6. Спосіб за п. 1, де сполукою є 4-хлор-N-[(1S,2S)-2-етил-1-(гідроксиметил)бутил]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятна сіль, метаболіт, гідрат або проліки.

7. Спосіб за п. 1, де R₂ зв'язаний з R₁ з утворенням 1,2,3-оксадіазольного кільця.

8. Спосіб за п. 1, де R₅ зв'язаний з R₄ з утворенням 1,2,3-оксадіазольного кільця.

9. Застосування фармацевтично прийнятної кількості сполуки формули I при отриманні лікарського засобу для зниження рівнів бета амлоїду у суб'єкта, де формулою I є:



де

R₁ вибирають з групи, що складається з Н, галогену і О;

R₂ вибирають з групи, що складається з Н, галогену і N=N;

R₃ вибирають з групи, що складається з Н і галогену;

R₄ вибирають з групи, що складається з Н, галогену, аміно і N=N;

R₅ вибирають з групи, що складається з Н, галогену, метокси, метилу і О; або

R₁ і R₂, R₂ і R₃, R₄ і R₅ або R₃ і R₄ з'єднані з утворенням з бензольним кільцем нафталінового вуглецевого кільця;

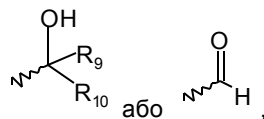
R₆ вибирають з групи, що складається з Н, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, 3-феніл-2-пропін-1-ілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH₂-циклоалкілу, CH₂-2-фурану, (CH₂)₂SCH₃ і (CH₂)₂NHBOC;

R₇ вибирають з групи, що складається з Н, нижчого алкілу і циклоалкілу;

R₈ вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, заміщеного алкілу, циклоалкілу, фенілу, заміщеного фенілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH₂-циклоалкілу, CH₂-3-індолу, СН(нижчий алкіл)-2-фурану, СН(нижчий алкіл)-4-метоксифенілу, СН(нижчий алкіл)фенілу і СН(ОН)-4-SCH₃-фенілу; або

R₇ і R₈ з'єднані з утворенням насиченого вуглецевого кільця;

T являє собою



R₉ і R₁₀ являють собою Н; або

R₉ являє собою Н і R₁₀ вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, CF₃, нижчого алкенілу, метилзаміщеного алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, заміщеного фенілу, 1-нафтилу і CH₂CH₂-1,3-діоксолану; або

R₉ і R₁₀ незалежно вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, фенілу, 4-заміщеного фенілу і 1-нафтилу;

де:

(i) якщо R₅ являє собою метокси; R₂ являє собою галоген і R₁, R₃ і R₄ являють собою Н;

(ii) якщо R₅ являє собою метил; R₁ являє собою галоген і R₂, R₃ і R₄ являють собою Н;

(iii) якщо R₄ являє собою аміно; R₃ являє собою галоген і R₁, R₂ і R₅ являють собою Н;

(iv) якщо R₂ являє собою N=N і R₁ являє собою О; R₂ зв'язаний з R₁ з утворенням гетероциклічного кільця;

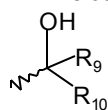
(v) якщо R₄ являє собою N=N і R₅ являє собою О; R₄ зв'язаний з R₅ з утворенням гетероциклічного кільця; і

(vi) принаймні один з R₁, R₂, R₃, R₄ і R₅ являє собою галоген, якщо R₁ і R₂, R₂ і R₃, R₄ і R₅ або R₃ і R₄ не з'єднані з утворенням з бензольним кільцем нафталінового вуглецевого кільця; або її фармацевтично прийнятної солі, метаболіту, гідрату або проліків; і

що далі характеризується стадією контролю рівнів бета амлоїду у суб'єкта після введення суб'єкту вказаного лікарського засобу.

10. Застосування за п. 9 де:

T являє собою:



R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₉ і R₁₀ являють собою Н;

R₃ являє собою галоген; і

R₈ являє собою нижчий алкіл, який має S-стереохімію атома вуглецю, до якого приєднані N, T, R₇ і R₆.

11. Застосування за п. 9, де вказану фармацевтично прийнятну сіль вказаної сполуки вибирають з групи, що складається з солей гідроксиду натрію, гідроксиду калію, гідроксиду кальцію, гідроксиду магнію, діетаноламіну, етиленаміну, солей основ і їх сумішей.

12. Застосування за п. 9, де вказану сполуку вводять суб'єкту перорально або за допомогою ін'єкції.

13. Застосування за п. 9, де вказану сполуку вибирають з групи, яка складається з:

2-бром-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід, 3-бром-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід, 3-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід, 4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]-1,2,3-бензоксадіазол-7-сульфонамід, 2-хлор-4-фтор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід, 5-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]-2-метоксибензолсульфонамід, 2-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]-6-метилбензолсульфонамід, 3,5-дихлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід, 2,4-дифтор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід, 4-фтор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід, 2-фтор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід, N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]нафталін-1-сульфонамід, N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]нафталін-2-сульфонамід, 3-аміно-4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,

4-хлор-N-(3,4-диметиоксibenзил)-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-(2-фурилметил)-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]-N-[2-(метилтіо)етил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]-N-(3-фенілпроп-2-ініл)бензолсульфонаміду,
4-хлор-1R-[(1S,2R)-1-(гідроксиметил)-2-(4-метоксифеніл)пропіл]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2R)-1-(гідроксиметил)-2-метилоктил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2R)-1-(гідроксиметил)-2-фенілпропіл]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S)-2-етил-1-(гідроксиметил)бутил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2R)-2-етил-1-(гідроксиметил)-4-метилпентил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпентил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2S)-2-етил-1-(гідроксиметилпентил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2R)-1-(гідроксиметил)-4-метил-2-пропілпентил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2R)-1-(гідроксиметил)-2-(4-метоксифеніл)пентил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2R)-1-(гідроксиметил)-2-пропілоктил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2R)-1-(гідроксиметил)-2-фенілпентил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2R)-1-(гідроксиметил)-2-метилгептил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2R)-2-етил-1-(гідроксиметил)гептил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2R)-1-(гідроксиметил)-2-пентилоктил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-фенілпропіл]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-4-метил-2-фенілпентил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-фенілоктил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2R)-2-(2-фурил)-1-(гідроксиметил)бутил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2R)-2-(2-фурил)-1-(гідроксиметил)-4-метилпентил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2R)-2-(2-фурил)-1-(гідроксиметил)октил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2,3-диметилбутил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-ізопропілоктил]бензолсульфонаміду,
4-бром-N-[(1S,2R)-1-(гідроксиметил)-2-(4-метоксифеніл)пропіл]бензолсульфонаміду,
4-бром-N-[(1S,2R)-1-(гідроксиметил)-2-метилоктил]бензолсульфонаміду,
4-бром-N-[(1S,2R)-2-етил-1-(гідроксиметил)-4-метилпентил]бензолсульфонаміду,
4-бром-N-[(1S,2R)-1-(гідроксиметил)-2-(4-метоксифеніл)бутил]бензолсульфонаміду.

2-фтор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-3-метилбутил]бензолсульфонаміду,
2-фтор-N-[1-(гідроксиметил)пентил]бензолсульфонаміду,
2-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]бензолсульфонаміду,
2-фтор-N-[(1R)-1-(гідроксиметил)-3-метилбутил]бензолсульфонаміду,
2-фтор-N-[1-(гідроксиметил)циклопентил]бензолсульфонаміду,
N-[(1S)-2-циклогексил-1-(гідроксиметил)етил]-2-фторбензолсульфонаміду,
2-фтор-N-(1S,2S)-2-гідрокси-1-(гідроксиметил)-2-[4-(метилтіо)феніл]етил}бензолсульфонаміду,
2-фтор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)етил]бензолсульфонаміду,
N-[(1S)-1-бензил-2-гідроксіетил]-2-фторбензолсульфонаміду,
2-фтор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]бензолсульфонаміду,
4-бром-N-[1-(гідроксиметил)циклогексил]бензолсульфонаміду,
4-бром-N-[2-(гідроксиметил)біцикло[2.2.1]гепт-2-ил]бензолсульфонаміду,
4-бром-N-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[1-(гідроксиметил)циклогексил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-(1-циклобутил-2-гідрокси-1-фенілетил)бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S,2R)-1-(1-гідроксіетил)-2-метилбутил]бензолсульфонаміду,
N-[(1S,2S)-1-[(циклопентил(гідрокси)метил]-2-метилбутил]-4-фторбензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]октил]бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гептил]бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гексил]бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S,2S)-1-[(гідрокси(2-метилфеніл)метил]-2-метилбутил]бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-3,3-диметил-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил]бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл]бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл]бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил]бензолсульфонаміду,
N-[(1S,2S)-1-[(4-хлорфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил]-4-фторбензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл]бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл]бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S,2S)-1-[(гідрокси(4-метоксифеніл)метил]-2-метилбутил]бензолсульфонаміду,
N-[(1S)-4-(1,3-діоксан-2-іл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил]-4-фторбензолсульфонаміду,

4-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гексил}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил}бензолсульфонаміду,
4-хлор-{{(1S,2S)-1-[гідрокси(2-метилфеніл)метил]-2-метилбутил}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-3,3-диметил-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]пентил}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S,2S)-1-[(4-хлорфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S,2S)-1-[гідрокси(4-метоксифеніл)метил]-2-метилбутил}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S)-4-(1,3-діоксан-2-іл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентиніл}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S,2S)-1-[гідрокси(4-метилсульфаніл)феніл]метил]-2-метилбутил}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S,2S)-1-[[4-(диметиламіно)феніл](гідрокси)метил]-2-метилбутил}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S,2S)-1-[гідрокси(1-нафтил)метил]-2-метилбутил}бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-[(1S,2S)-1-(1-гідроксіетил)-2-метилбутил]бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-{{(1S,2S)-1-[циклопентил(гідрокси)метил]-2-метилбутил}бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]октил}бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гептил}бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гексил}бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил}бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-3,3-диметил-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил}бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]пентил}бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл}бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл}бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил}бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-{{(1S,2S)-1-[(4-хлорфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил}бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл}бензолсульфонаміду,

4-хлор-N-{{(1S,2S)-1-[гідрокси(дифеніл)метил]-2-метилбутил}бензолсульфонаміду,
N-{{(1S)-2-аліл-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл}-4-хлорбензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S)-2-етил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S)-2-гідроксі-2-ізопропеніл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-((1S,2S)-1-{гідрокси[біс(4-метоксифеніл)метил]-2-метилбутил}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S,3E)-2-гідрокси-3-метил-2-[(1E)-1-метил-1-пропеніл]-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл}бензолсульфонаміду,
N-{{(1S)-2-(3-бутеніл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл}-4-хлорбензолсульфонаміду,
4-хлор-N-((1S,2S)-1-{гідрокси[ди(1-нафтил)]метил]-2-метилбутил}бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S,2S)-1-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-метилбутил]бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-{{(1S)-2-гексил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]октил}бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-{{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-2-пентилгептил}бензолсульфонаміду,
N-{{(1S)-2-бутил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гексил}-4-фторбензолсульфонаміду,
4-фтор-N-{{(1S)-2-гідроксі-2-ізопропіл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил}бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-{{(1S)-2-гідроксі-2-ізобутил-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]пентил}бензолсульфонаміду,
N-{{(1S)-2-аліл-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл}-4-фторбензолсульфонаміду,
N-{{(1S)-2-етил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил}-4-фторбензолсульфонаміду,
4-фтор-N-{{(1S)-2-гідроксі-2-ізопропеніл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл}бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-((1S,2S)-1-{гідрокси[біс(4-метоксифеніл)]метил}-2-метилбутил}бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-{{(1S,3E)-2-гідрокси-3-метил-2-[(1E)-1-метил-1-пропеніл]-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл}бензолсульфонаміду,
N-{{(1S)-2-(3-бутеніл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл}-4-фторбензолсульфонаміду,
N-{{(1S,2S)-1-[біс(4-(диметиламіно)феніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил}-4-фторбензолсульфонаміду,
4-фтор-N-(1S,2S)-1-{гідрокси[ди(1-нафтил)]метил]-2-метилбутил}бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-{{(1S)-2-гексил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]октил}бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-{{(1S)-2-гідроксі-1-[(1S)-1-метилпропіл]-2-пентилгептил}бензолсульфонаміду,
N-{{(1S)-2-бутил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гексил}-3-хлорбензолсульфонаміду,
3-хлор-N-{{(1S)-2-гідроксі-2-ізобутил-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]пентил}бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-{{(1S,2S)-1-[гідрокси(дифеніл)метил]-2-метилбутил}бензолсульфонаміду,
N-{{(1S)-2-аліл-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл}-3-хлорбензолсульфонаміду,

3-хлор-N-[(1S)-2-етил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил]бензолсульфонамід, N-[(1S,2S)-1-біс(4-хлорфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил]-3-хлорбензолсульфонамід, 3-хлор-N-[(1S)-2-гідрокси-2-ізопропеніл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл]бензолсульфонамід, 3-хлор-N-[(1S,2S)-1-гідроксибіс(4-метоксифеніл)]метил]-2-метилбутил]бензолсульфонамід, 3-хлор-N-[(1S,3E)-2-гідрокси-3-метил-2-[(1E)-1-метил-1-пропеніл]-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл]бензолсульфонамід, N-[(1S)-2-(3-бутеніл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл]-3-хлорбензолсульфонамід, 2-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]октил]бензолсульфонамід, 2-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-2-пентилгептил]бензолсульфонамід, 2-фтор-N-[(1S,2S)-1-гідрокси(дифеніл)метил]-2-метилбутил]бензолсульфонамід, N-[(1S)-2-аліл-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл]-2-фторбензолсульфонамід, N-[(1S)-2-етил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил]-2-фторбензолсульфонамід, N-[(1S,2S)-1-біс(4-фторфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил]-2-фторбензолсульфонамід, N-[(1S,2S)-1-біс(4-хлорфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил]-2-фторбензолсульфонамід, 2-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-2-ізопропеніл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл]бензолсульфонамід, 2-фтор-N-[(1S,2S)-1-гідроксибіс(4-метоксифеніл)]метил]-2-метилбутил]бензолсульфонамід, 2-фтор-N-[(1S,3E)-2-гідрокси-3-метил-2-[(1E)-1-метил-1-пропеніл]-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл]бензолсульфонамід, N-[(1S)-2-(3-бутеніл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл]-2-фторбензолсульфонамід, 4-хлор-N-[(1S)-1-циклогексил-2-гідроксietил]бензолсульфонамід, 4-хлор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]бензолсульфонамід, 4-хлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]бензолсульфонамід, 4-бром-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]бензолсульфонамід, 4-йодо-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід і 4-хлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2,2-диметилпропіл]бензолсульфонамід, або їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів, метаболітів або проліків.

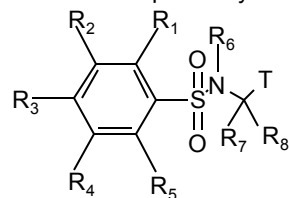
14. Застосування за п. 9, де сполукою є 4-хлор-N-(1S,2S)-2-етил-1-(гідроксиметил)бутил]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятна сіль, метаболіт, гідрат або проліки.

15. Застосування за п. 9, де R₂ зв'язаний з R₁ з утворенням 1,2,3-оксадіазольного кільця.

16. Застосування за п. 9, де R₅ зв'язаний з R₄ з утворенням 1,2,3-оксадіазольного кільця.

17. Спосіб профілактики або лікування хвороби Альцгеймера, синдрому Дауна, помірного порушення пізнавальної здатності і інших захворювань, пов'язаних з бета амілоїдом, що включає стадії:

а) введення пацієнту фармацевтично прийнятної кількості сполуки формули I, якої достатньо для полегшення симптомів або ослаблення розвитку вказаного захворювання,



де

R₁ вибирають з групи, що складається з H, галогену і O;

R₂ вибирають з групи, що складається з H, галогену і N=N;

R₃ вибирають з групи, що складається з H і галогену;

R₄ вибирають з групи, що складається з H, галогену, аміно і N=N;

R₅ вибирають з групи, що складається з H, галогену, метокси, метилу і O; або

R₁ і R₂, R₂ і R₃, R₄ і R₅ або R₃ і R₄ з'єднані з утворенням з бензольним кільцем нафталінового вуглецевого кільця;

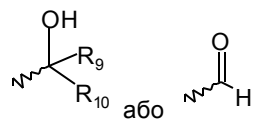
R₆ вибирають з групи, що складається з H, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, 3-феніл-2-пропін-1-ілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH₂-циклоалкілу, CH₂-2-фурану, (CH₂)₂SCH₃ і (CH₂)₂NHBOC;

R₇ вибирають з групи, що складається з H, нижчого алкілу і циклоалкілу;

R₈ вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, заміщеного алкілу, циклоалкілу, фенілу, заміщеного фенілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH₂-циклоалкілу, CH₂-3-індолу, CH(нижчий алкіл)-2-фурану, CH(нижчий алкіл)-4-метоксифенілу, CH(нижчий алкіл)фенілу і CH(OH)-4-SCH₃-фенілу; або

R₇ і R₈ з'єднані з утворенням насиченого вуглецевого кільця;

T являє собою



R₉ і R₁₀ являють собою H; або

R₉ являє собою H і R₁₀ вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, CF₃, нижчого алкенілу, метилзаміщеного алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, заміщеного фенілу, 1-нафтилу і CH₂CH₂-1,3-діоксолану; або

R₉ і R₁₀ незалежно вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, фенілу, 4-заміщеного фенілу і 1-нафтилу;

де:

(i) якщо R₅ являє собою метокси; R₂ являє собою галоген і R₁, R₃ і R₄ являють собою H;

(ii) якщо R₅ являє собою метил; R₁ являє собою галоген і R₂, R₃ і R₄ являють собою H;

(iii) якщо R_4 являє собою аміно; R_3 являє собою галоген і R_1 , R_2 і R_5 являють собою H;
(iv) якщо R_2 являє собою N=N і R_1 являє собою O; R_2 зв'язаний з R_1 з утворенням гетероциклічного кільця;

(v) якщо R_4 являє собою N=N і R_5 являє собою O; R_4 зв'язаний з R_5 з утворенням гетероциклічного кільця; і

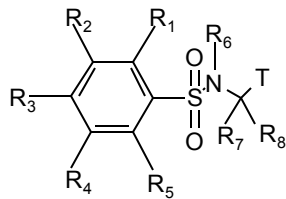
(vi) принаймні один з R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і R_5 являє собою галоген, якщо R_1 і R_2 , R_2 і R_3 , R_4 і R_5 або R_3 і R_4 не з'єднані з утворенням з бензольним кільцем нафталінового вуглецевого кільця;

або її фармацевтично прийнятної солі, метаболіту, гідрату або проліків; і

b) контролю за полегшенням стану або стабілізацією розвитку захворювання у пацієнта.

18. Спосіб за п. 17, де R_3 являє собою галоген і R_8 являє собою нижчий алкіл, що має S-стереохімію атома вуглецю, до якого приєднані N, T, R_7 і R_8 ; або фармацевтично прийнятна сіль.

19. Застосування фармацевтично прийнятної кількості сполуки формули I для отримання лікарського засобу для профілактики або лікування хвороби Альцгеймера, синдрому Дауна, помірного порушення пізнавальної здатності і інших захворювань, пов'язаних з бета амیلідами, де формулою I є:



де

R_1 вибирають з групи, що складається з H, галогену і O;

R_2 вибирають з групи, що складається з H, галогену і N=N;

R_3 вибирають з групи, що складається з H і галогену;

R_4 вибирають з групи, що складається з H, галогену, аміно і N=N;

R_5 вибирають з групи, що складається з H, галогену, метокси, метилу і O; або

R_1 і R_2 , R_2 і R_3 , R_4 і R_5 або R_3 і R_4 з'єднані з утворенням з бензольним кільцем нафталінового вуглецевого кільця;

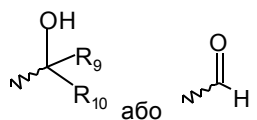
R_6 вибирають з групи, що складається з H, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, 3-феніл-2-пропін-1-ілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH_2 -циклоалкілу, CH_2 -2-фурану, $(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ і $(\text{CH}_2)_2\text{NHBOC}$;

R_7 вибирають з групи, що складається з H, нижчого алкілу і циклоалкілу;

R_8 вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, заміщеного алкілу, циклоалкілу, фенілу, заміщеного фенілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH_2 -циклоалкілу, CH_2 -3-індолу, CH (нижчий алкіл)-2-фурану, CH (нижчий алкіл)-4-метоксифенілу, CH (нижчий алкіл)фенілу і $\text{CH}(\text{OH})$ -4- SCH_3 -фенілу; або

R_7 і R_8 з'єднані з утворенням насиченого вуглецевого кільця;

T являє собою



R_9 і R_{10} являють собою H; або

R_9 являє собою H і R_{10} вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, CF_3 , нижчого алкенілу, метилзаміщеного алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, заміщеного фенілу, 1-нафтилу і CH_2CH_2 -1,3-діоксолану; або

R_9 і R_{10} незалежно вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, фенілу, 4-заміщеного фенілу і 1-нафтилу;

де:

(i) якщо R_5 являє собою метокси; R_2 являє собою галоген і R_1 , R_3 і R_4 являють собою H;

(ii) якщо R_5 являє собою метил; R_1 являє собою галоген і R_2 , R_3 і R_4 являють собою H;

(iii) якщо R_4 являє собою аміно; R_3 являє собою галоген і R_1 , R_2 і R_5 являють собою H;

(iv) якщо R_2 являє собою N=N і R_1 являє собою O; R_2 зв'язаний з R_1 з утворенням гетероциклічного кільця;

(v) якщо R_4 являє собою N=N і R_5 являє собою O; R_4 зв'язаний з R_5 з утворенням гетероциклічного кільця; і

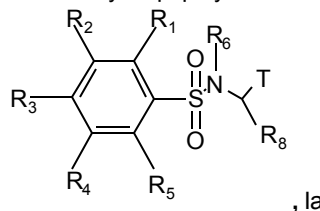
(vi) принаймні один з R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і R_5 являє собою галоген, якщо R_1 і R_2 , R_2 і R_3 , R_4 і R_5 або R_3 і R_4 не з'єднані з утворенням з бензольним кільцем нафталінового вуглецевого кільця;

або її фармацевтично прийнятної солі, метаболіту, гідрату або проліків; і

що далі характеризується стадією контролю рівнів бета амیلіду у суб'єкта після введення лікарського засобу вказаному суб'єкту.

20. Застосування за п. 19, де R_3 являє собою галоген і R_8 являє собою нижчий алкіл, що має S-стереохімію атома вуглецю, до якого приєднані N, T, R_7 і R_8 ; або фармацевтично прийнятна сіль.

21. Сполука формули Ia:



де:

R_1 вибирають з групи, що складається з H, галогену і O;

R_2 вибирають з групи, що складається з H, галогену і N=N;

R_3 вибирають з групи, що складається з H і галогену;

R_4 вибирають з групи, що складається з H, галогену, аміно і N=N;

R_5 вибирають з групи, що складається з H, галогену, метокси, метилу і O;

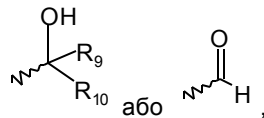
R_6 вибирають з групи, що складається з H, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, 3-феніл-2-пропін-1-ілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH_2 -циклоалкілу, CH_2 -2-фурану, $(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ і $(\text{CH}_2)_2\text{NHBOC}$;

R_8 вибирають з групи, що складається з n-пропілу, ізопропілу, ізобутилу, n-бутилу, трет-бутилу, замі-

щеного бутилу, необов'язково заміщеного гексилу, необов'язково заміщеного гептилу, циклоалкілу, CH_2 -циклоалкілу, CH (нижчий алкіл)-2-фурану, CH (нижчий алкіл)-4-метоксифенілу, CH (нижчий алкіл)фенілу і $\text{CH}(\text{OH})$ -4- SCH_3 -фенілу і $(\text{CH}_2)_2$ -S-нижчого алкілу;

R_7 і R_8 з'єднані з утворенням насиченого вуглецевого кільця;

T являє собою



R_9 і R_{10} являють собою H ; або

R_9 являє собою H і R_{10} вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, CF_3 , нижчого алкенілу, метилзаміщеного алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, заміщеного фенілу, 1-нафтилу і CH_2CH_2 -1,3-діоксолану; або

R_9 і R_{10} незалежно вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, фенілу, 4-заміщеного фенілу і 1-нафтилу;

де:

(i) якщо R_5 являє собою метокси; R_2 являє собою галоген і R_1 , R_3 і R_4 являють собою H ;

(ii) якщо R_5 являє собою метил; R_1 являє собою галоген і R_2 , R_3 і R_4 являють собою H ;

(iii) якщо R_4 являє собою аміно; R_3 являє собою галоген і R_1 , R_2 і R_5 являють собою H ;

(iv) якщо R_2 являє собою $\text{N}=\text{N}$ і R_1 являє собою O ; R_2 зв'язаний з R_1 з утворенням гетероциклічного кільця;

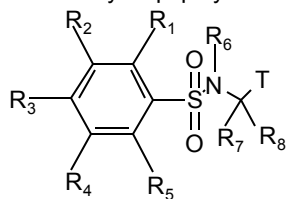
(v) якщо R_4 являє собою $\text{N}=\text{N}$ і R_5 являє собою O ; R_4 зв'язаний з R_5 з утворенням гетероциклічного кільця; і

(vi) один або більше з R_1 - R_5 являє собою галоген, (vii) якщо R_3 являє собою галоген, R_8 являє собою бутил і R_9 і R_{10} являють собою H , принаймні один з R_1 , R_2 , R_4 і R_5 не являє собою H ; і

(viii) якщо R_3 являє собою галоген, R_8 являє собою бутил і T являє собою $-\text{C}=\text{O}$, принаймні один з R_1 , R_2 , R_4 і R_5 не являє собою H ;

або її фармацевтично прийнятна сіль, метаболіт, гідрат або проліки.

22. Сполука формули I:



де

R_1 вибирають з групи, що складається з H , галогену і O ;

R_2 вибирають з групи, що складається з H , галогену і $\text{N}=\text{N}$;

R_3 вибирають з групи, що складається з H і галогену;

R_4 вибирають з групи, що складається з H , галогену, аміно і $\text{N}=\text{N}$;

R_5 вибирають з групи, що складається з H , галогену, метокси, метилу і O ; або

R_1 і R_2 або R_4 і R_5 з'єднані з утворенням вуглецевого ненасиченого кільця;

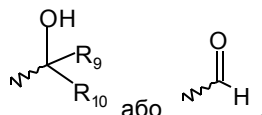
R_6 вибирають з групи, що складається з H , нижчого алкілу, нижчого алкенілу, 3-феніл-2-пропін-1-ілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH_2 -циклоалкілу, CH_2 -2-фурану, $(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ і $(\text{CH}_2)_2\text{NHBOC}$;

R_7 вибирають з групи, що складається з H , нижчого алкілу і циклоалкілу;

R_8 вибирають з групи, що складається з бензилу і заміщеного бензилу;

R_7 і R_8 з'єднані з утворенням насиченого вуглецевого кільця;

T являє собою



R_9 і R_{10} являють собою H ; або

R_9 являє собою H і R_{10} вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, CF_3 , нижчого алкенілу, метилзаміщеного алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, заміщеного фенілу, 1-нафтилу і CH_2CH_2 -1,3-діоксолану; або

R_9 і R_{10} незалежно вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, фенілу, 4-заміщеного фенілу і 1-нафтилу;

де:

(i) якщо R_5 являє собою метокси; R_2 являє собою галоген і R_1 , R_3 і R_4 являють собою H ;

(ii) якщо R_5 являє собою метил; R_1 являє собою галоген і R_2 , R_3 і R_4 являють собою H ;

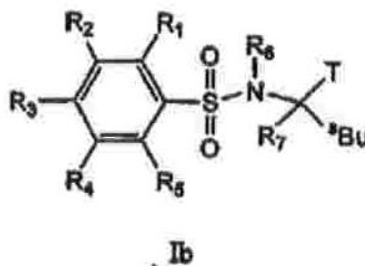
(iii) якщо R_4 являє собою аміно; R_3 являє собою галоген і R_1 , R_2 і R_5 являють собою H ;

(iv) якщо R_2 являє собою $\text{N}=\text{N}$ і R_1 являє собою O ; R_2 зв'язаний з R_1 з утворенням гетероциклічного кільця;

(v) якщо R_4 являє собою $\text{N}=\text{N}$ і R_5 являє собою O ; R_4 зв'язаний з R_5 з утворенням гетероциклічного кільця; і

(vi) один або більше з R_1 - R_5 являє собою галоген; або її фармацевтично прийнятна сіль, метаболіт, гідрат або проліки.

23. Сполука формули Ib:



де

R_1 вибирають з групи, що складається з H , галогену і O ;

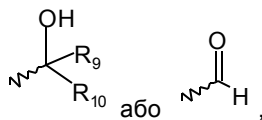
R_2 вибирають з групи, що складається з H , галогену і $\text{N}=\text{N}$;

R_3 вибирають з групи, що складається з H , бром, фтору і йоду;

R_4 вибирають з групи, що складається з H , галогену, аміно і $\text{N}=\text{N}$;

R_5 вибирають з групи, що складається з H , галогену, метокси, метилу і O ;

R_6 вибирають з групи, що складається з Н, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, 3-феніл-2-пропін-1-ілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH_2 -циклоалкілу, CH_2 -2-фурану, $(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ і $(\text{CH}_2)_2\text{NHBOC}$; R_7 вибирають з групи, що складається з Н, нижчого алкілу і циклоалкілу; Т являє собою



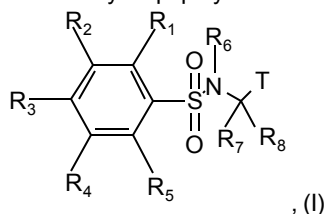
R_9 і R_{10} являють собою Н; або

R_9 являє собою Н і R_{10} вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, метилзаміщеного алкенілу, CF_3 , нижчого алкінілу, циклоалкілу, заміщеного фенілу, 1-нафтилу і CH_2CH_2 -1,3-діоксолану; або R_9 і R_{10} незалежно вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, фенілу, 4-заміщеного фенілу і 1-нафтилу;

де:

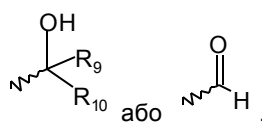
- (i) якщо R_5 являє собою метокси; R_2 являє собою галоген і R_1 , R_3 і R_4 являють собою Н;
- (ii) якщо R_5 являє собою метил; R_1 являє собою галоген і R_2 , R_3 і R_4 являють собою Н;
- (iii) якщо R_4 являє собою аміно; R_3 являє собою галоген і R_1 , R_2 і R_5 являють собою Н;
- (iv) якщо R_2 або R_4 являє собою $\text{N}=\text{N}$; R_1 або R_5 являє собою О і R_2 або R_4 зв'язаний з R_1 або R_5 з утворенням гетероциклічного кільця; і
- (v) один або більше з R_1 - R_5 являє собою галоген; або її фармацевтично прийнятна сіль, метаболіт, гідрат або проліки.

24. Сполука формули I



де:

- R_1 вибирають з групи, що складається з Н, галогену і О;
- R_2 вибирають з групи, що складається з Н, галогену і $\text{N}=\text{N}$;
- R_3 вибирають з групи, що складається з Н і галогену;
- R_4 вибирають з групи, що складається з Н, галогену, аміно і $\text{N}=\text{N}$;
- R_5 вибирають з групи, що складається з Н, галогену, метокси, метилу і О; або
- R_6 вибирають з групи, що складається з Н, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, 3-феніл-2-пропін-1-ілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH_2 -циклоалкілу, CH_2 -2-фурану, $(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ і $(\text{CH}_2)_2\text{NHBOC}$;
- R_7 вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу і циклоалкілу;
- R_8 вибирають з групи, що складається з циклоалкілу, фенілу, заміщеного фенілу, CH_2 -циклоалкілу, CH (нижчий алкіл)-2-фурану, CH (нижчий алкіл)-4-метоксифенілу, CH (нижчий алкіл)фенілу і $\text{CH}(\text{OH})$ -4- SCH_3 -фенілу;
- Т являє собою



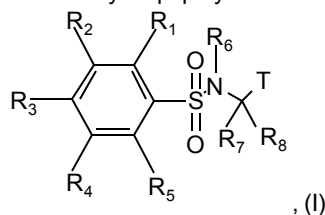
R_9 і R_{10} являють собою Н; або

R_9 являє собою Н і R_{10} вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, метилзаміщеного алкенілу, CF_3 , нижчого алкінілу, циклоалкілу, заміщеного фенілу, 1-нафтилу і CH_2CH_2 -1,3-діоксолану; або R_9 і R_{10} незалежно вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, фенілу, 4-заміщеного фенілу і 1-нафтилу;

де:

- (i) якщо R_5 являє собою метокси; R_2 являє собою галоген і R_1 , R_3 і R_4 являють собою Н;
- (ii) якщо R_5 являє собою метил; R_1 являє собою галоген і R_2 , R_3 і R_4 являють собою Н;
- (iii) якщо R_4 являє собою аміно; R_3 являє собою галоген і R_1 , R_2 і R_5 являють собою Н;
- (iv) якщо R_2 являє собою $\text{N}=\text{N}$ і R_1 являє собою О і R_2 зв'язаний з R_1 з утворенням гетероциклічного кільця; і
- (v) якщо R_4 являє собою $\text{N}=\text{N}$ і R_5 являє собою О і R_4 зв'язаний з R_5 з утворенням гетероциклічного кільця;
- (vi) один або більше з R_1 - R_5 являє собою галоген; або її фармацевтично прийнятна сіль, метаболіт, гідрат або проліки.

25. Сполука формули I



де:

- R_1 вибирають з групи, що складається з Н, галогену і О;
- R_2 вибирають з групи, що складається з Н, галогену і $\text{N}=\text{N}$;
- R_3 вибирають з групи, що складається з Н і галогену;
- R_4 вибирають з групи, що складається з Н, галогену, аміно і $\text{N}=\text{N}$;
- R_5 вибирають з групи, що складається з Н, галогену, метокси, метилу і О; або
- R_1 і R_2 ; R_2 і R_3 , R_4 і R_5 або R_3 R_4 з'єднані з утворенням з бензольним кільцем нафталінового вуглецевого кільця;
- R_6 вибирають з групи, що складається з Н, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, 3-феніл-2-пропін-1-ілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH_2 -циклоалкілу, CH_2 -2-фурану, $(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ і $(\text{CH}_2)_2\text{NHBOC}$;
- R_7 вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу і циклоалкілу, бензилу, заміщеного бензилу;
- R_8 вибирають з групи, що складається з циклоалкілу, фенілу, заміщеного фенілу, CH_2 -циклоалкілу, CH (нижчий алкіл)-2-фурану, CH (нижчий алкіл)-4-метоксифенілу, CH (нижчий алкіл)фенілу і $\text{CH}(\text{OH})$ -4- SCH_3 -фенілу;
- або R_7 і R_8 з'єднані з утворенням насиченого вуглецевого кільця;

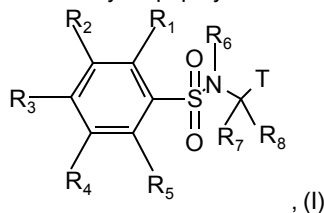
Т являє собою



де:

- (i) якщо R_5 являє собою метокси, R_2 являє собою галоген і R_1, R_3 і R_4 являють собою H;
- (ii) якщо R_5 являє собою метил, R_1 являє собою галоген і R_2, R_3 і R_4 являють собою H;
- (iii) якщо R_4 являє собою аміно; R_3 являє собою галоген і R_1, R_2 і R_5 являють собою H;
- (iv) якщо R_2 являє собою N=N і R_1 являє собою O, R_2 зв'язаний з R_1 з утворенням гетероциклічного кільця;
- (v) якщо R_4 являє собою N=N і R_5 являє собою O, R_4 зв'язаний з R_5 з утворенням гетероциклічного кільця; і
- (vi) якщо кожний з R_1, R_2, R_4, R_5 і R_6 являє собою H, R_3 являє собою галоген, і R_7 являє собою H, тоді R_8 являє собою C_5-C_8 алкіл, або R_7 і R_8 з'єднані з утворенням насиченого вуглецевого кільця;
- (vii) якщо кожний R_3, R_4, R_5, R_6 і R_7 являє собою H, і R_1 і R_2 з'єднані з утворенням нафталінового вуглецевого кільця, тоді R_8 вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, циклоалкілу, фенілу, заміщеного фенілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH_2 -циклоалкілу, CH (нижчий алкіл)-2-фурану, CH (нижчий алкіл)-4-метоксифенілу, CH (нижчий алкіл) фенілу і $CH(OH)$ -4- SCH_3 -фенілу;
- (viii) якщо кожний з R_1, R_2, R_4, R_5 і R_6 являє собою H і R_3 являє собою галоген, тоді R_7 і R_8 обидва не можуть бути CH_3 ; і
- (ix) принаймні один з R_1, R_2, R_3, R_4 і R_5 являє собою галоген, якщо R_1 і R_2, R_2 і R_3, R_4 і R_5 або R_3 і R_4 не з'єднані з утворенням з бензольним кільцем нафталінового вуглецевого кільця; або її фармацевтично прийнятна сіль, метаболіт, гідрат або проліки.

26. Сполука формули I:



, (I)

де:

- R_1 вибирають з групи, що складається з H, галогену і O;
- R_2 вибирають з групи, що складається з H, галогену і N=N;

R_3 вибирають з групи, що складається з H і галогену;

R_4 вибирають з групи, що складається з H, галогену, аміно і N=N;

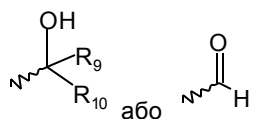
R_5 вибирають з групи, що складається з H, галогену, метокси, метилу і O; або

R_1 і R_2, R_2 і R_3, R_4 і R_5 або R_3 і R_4 з'єднані з утворенням з бензольним кільцем нафталінового вуглецевого кільця;

R_6 вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, 3-феніл-2-пропін-1-ілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH_2 -циклоалкілу, CH_2 -2-фурану, $(CH_2)_2SCH_3$ і $(CH_2)_2NHBOC$;

R_7 і R_8 з'єднані з утворенням насиченого вуглецевого кільця;

Т являє собою



R_9 і R_{10} являють собою H; або

R_9 являє собою H і R_{10} вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, CF_3 , метилзаміщеного алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, заміщеного фенілу, 1-нафтилу і CH_2CH_2 -1,3-діоксолану; або

R_9 і R_{10} незалежно вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, фенілу, 4-заміщеного фенілу і 1-нафтилу;

де:

(i) якщо R_5 являє собою метокси, R_2 являє собою галоген і R_1, R_3 і R_4 являють собою H;

(ii) якщо R_5 являє собою метил, R_1 являє собою галоген і R_2, R_3 і R_4 являють собою H;

(iii) якщо R_4 являє собою аміно; R_3 являє собою галоген і R_1, R_2 і R_5 являють собою H;

(iv) якщо R_2 являє собою N=N і R_1 являє собою O, R_2 зв'язаний з R_1 з утворенням гетероциклічного кільця;

(v) якщо R_4 являє собою N=N і R_5 являє собою O, R_4 зв'язаний з R_5 з утворенням гетероциклічного кільця; і

(vi) принаймні один з R_1, R_2, R_3, R_4 , і R_5 являє собою галоген, якщо R_1 і R_2, R_2 і R_3, R_4 і R_5 або R_3 і R_4 не зв'язані з утворенням з бензольним кільцем нафталінового вуглецевого кільця;

або її фармацевтично прийнятна сіль, метаболіт, гідрат або проліки.

27. Фармацевтична композиція, що містить фізіологічно сумісний носій і сполуку за будь-яким з пп. 21-26.

Даний винахід відноситься до низькомолекулярних сполук, які інгібують продукування бета-амілоїду і застосовуються для лікування хвороби Альцгеймера.

Хвороба Альцгеймера (AD) являє собою найбільш поширену форму слабоумства (втрати пам'яті) у немолодих індивідуумів. Основні патологічні ураження AD, виявлені в мозку, складаються з

позаклітинного відкладення бета-амілоїдного білка в формі бляшок і ангіопатії і внутрішньоклітинних нейрофібрилярних переплетень агрегатів гіперфосфорильованих тау білків. Нові дані свідчать про те, що підвищені рівні вмісту бета-амілоїду в мозку не тільки передують тау-патології, але також корелюють зі зниженням пізнавальної здатності. Передбачаючи далі причинну роль бета-амілоїду в

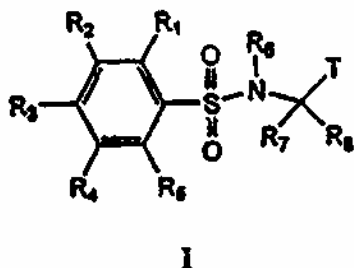
AD, останні дослідження показали, що агрегований бета амілоїд токсичний по відношенню до нейронів в клітинній культурі і надає згубний ефект на пам'ять. Це дозволяє передбачити, що зниження рівнів бета амілоїду є цінною терапевтичною стратегією для лікування AD.

Бета амілоїдний білок складається, головним чином, з 39-42 амінокислотних пептидів і утворюється з більш великого білка-попередника, який носить назву білок попередник амілоїду (APP), внаслідок послідовних дій протеаз бета і гамма секретаз. Хоча вони і рідко зустрічаються, випадки раннього настання AD приписувалися генетичним мутаціям APP, які приводили до надпродукування або повного бета амілоїдного білка, або його більш схильної до агрегації 42-амінокислотної ізоформи. Крім того, пацієнти з синдромом Дауна володіють додатковою хромосомою, яка містить ген, що кодує APP, і, таким чином, мають підвищені рівні бета амілоїду і тому у них пізніше обов'язково розвивається AD.

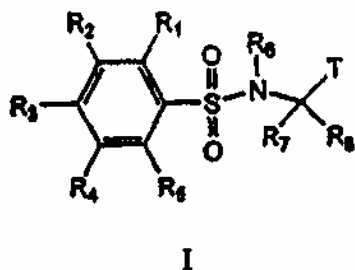
Продовжує існувати необхідність в композиціях, корисних для інгібування продукування бета амілоїду і для профілактики і лікування хвороби Альцгеймера.

В одному аспекті винаходу запропонований спосіб зниження рівнів бета амілоїду, який включає введення пацієнту сполуки фенілсульфонамідів і контроль за рівнями бета амілоїду у пацієнта.

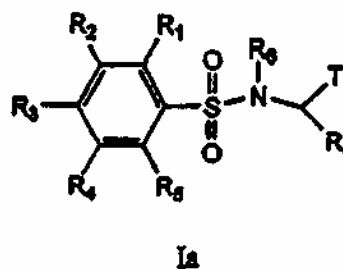
В іншому аспекті запропонований спосіб зниження рівнів бета амілоїду, який включає введення пацієнту сполуки формули I:



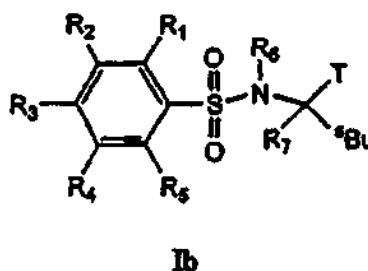
У наступному аспекті запропонований спосіб профілактики або лікування хвороби Альцгеймера, який включає введення пацієнту сполуки формули I:



У ще одному аспекті запропонована сполука формули Ia, де формула Ia являє собою:



У наступному аспекті запропонована сполука формули Ib, де формула Ib являє собою:



Інші аспекти і переваги даного винаходу розкриті нижче в наступному докладному описі його переважних варіантів.

У даному винаході запропоновані способи контролю за продукуванням бета амілоїду у пацієнта, страждаючого AD або схильного до ризику виникнення цього захворювання або інших захворювань, які виникають через підвищені рівні бета амілоїдного білка в мозку.

У даному винаході запропоновані також способи зниження рівнів бета амілоїду, які включають введення пацієнту фармацевтично прийнятної кількості сполуки даного винаходу і контроль за рівнями бета амілоїду у пацієнта.

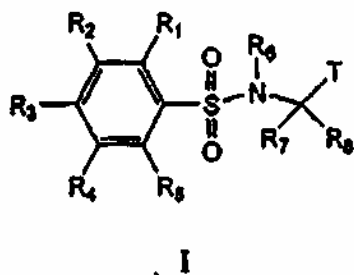
Під терміном "пацієнт", в тому значенні, як використано в даному описі, мають на увазі ссавця, якому поставлений діагноз наявності або ризику виникнення одного або більше станів, при яких бажано модулювання рівнів бета амілоїду. Переважно, пацієнтом є людина, домашня тварина, включаючи собак і кішок, або худоба, і більш переважно - людина. Так, сполуки даного винаходу корисні для лікування і/або профілактики ряду станів, що спостерігаються у людини і у ветеринарії.

Під терміном "зниження рівнів бета амілоїду", в тому значенні, як він використаний в даному описі, мають на увазі зниження або інгібування продукування бета амілоїду у пацієнта. Різні стани, які можна лікувати, знижуючи продукування бета амілоїду у пацієнта, включають, нарівні з іншими, хворобу Альцгеймера, деменцію, синдром Дауна і послаблення пізнавальної здатності.

У тому значенні, як використано в даному описі, термін "профілактика" охоплює попередження виникнення симптомів у пацієнта, який схильний до ризику, або у якого підозрюється ризик виникнення стану, що викликається підвищеними рівнями бета амілоїдного білка в мозку. При цьому у пацієнта ще не поставлений такий діагноз або ще не присутні які-небудь симптоми такого стану.

I. Композиції даного винаходу

В одному з варіантів даного винаходу запропоновані сполуки формули I:



де:

R₁ вибирають з групи, що складається з H, галогену і O;

R₂ вибирають з групи, що складається з H, галогену і N=N;

R₃ вибирають з групи, що складається з H і галогену;

R₄ вибирають з групи, що складається з H, галогену, аміно і N=N;

R₅ вибирають з групи, що складається з H, галогену, метокси, метилу, і O; або

R₁ і R₂; R₂ і R₃; R₄ і R₅; або R₃ і R₄ з'єднані з утворенням з бензольним кільцем нафталінового вуглецевого кільця;

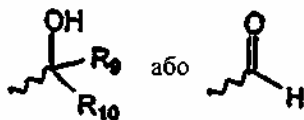
R₆ вибирають з групи, що складається з H, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, 3-феніл-2-пропін-1-ілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH₂-циклоалкілу, CH₂-2-фурану, (CH₂)₂SCH₃ і (CH₂)₂NHBOC;

R₇ вибирають з групи, що складається з H, нижчого алкілу і циклоалкілу;

R₈ вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, заміщеного алкілу, циклоалкілу, фенілу, заміщеного фенілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH₂-циклоалкілу, CH₂-3-індолу, CH(нижчий алкіл)-2-фурану, CH(нижчий алкіл)-4-метоксифенілу, CH(нижчий алкіл)фенілу і CH(OH)-4-SCH₃-фенілу; або

R₇ і R₈ з'єднані з утворенням насиченого вуглецевого кільця;

T являє собою



R₉ і R₁₀ являють собою H; або

R₉ являє собою H і R₁₀ вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, CF₃, нижчого алкенілу, метилзаміщеного алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, заміщеного фенілу, 1-нафтилу і CH₂CH₂-1,3-діоксолану; або

R₉ і R₁₀ незалежно вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, фенілу, 4-заміщеного-фенілу і 1-нафтилу;

де:

(i) якщо R₅ являє собою метокси; R₂ являє собою галоген і R₁, R₃ і R₄ являють собою H;

(ii) якщо R₅ являє собою метил; R₁ являє собою галоген і R₂, R₃ і R₄ являють собою H;

(iii) якщо R₄ являє собою аміно; R₃ являє собою галоген і R₁, R₂ і R₅ являють собою H;

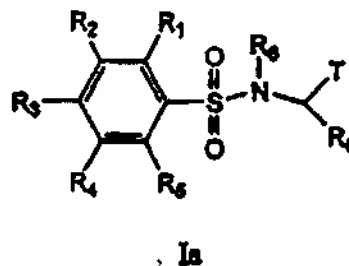
(iv) якщо R₂ являє собою N=N і R₁ являє собою O; R₂ зв'язаний з R₁ з утворенням гетероциклічного кільця;

(v) якщо R₄ являє собою N=N і R₅ являє собою O; R₄ зв'язаний з R₅ з утворенням гетероциклічного кільця; і

(vi) принаймні, один з R₁, R₂, R₃, R₄ і R₅ являє собою галоген, якщо R₁ і R₂; R₂ і R₃; R₄ і R₅; або R₃ і R₄ не зв'язані з утворенням з бензольним кільцем нафталінового вуглецевого кільця;

або її фармацевтично прийнятна сіль, метаболіт, гідрат або проліки.

В іншому варіанті сполука представлена формулою Ia:



де:

R₁ вибирають з групи, що складається з H, галогену і O;

R₂ вибирають з групи, що складається з H, галогену і N=N;

R₃ вибирають з групи, що складається з H і галогену;

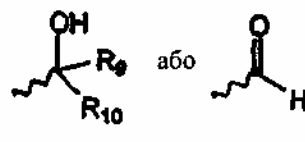
R₄ вибирають з групи, що складається з H, галогену, аміно і N=N;

R₅ вибирають з групи, що складається з H, галогену, метокси, метилу і O;

R₆ вибирають з групи, що складається з H, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, 3-феніл-2-пропін-1-ілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH₂-циклоалкілу, CH₂-2-фурану, (CH₂)₂SCH₃ і (CH₂)₂NHBOC;

R₈ вибирають з групи, що складається з н-пропілу, ізопропілу, ізобутилу, н-бутилу, трет-бутилу, заміщеного бутилу, необов'язково заміщеного гексилу, необов'язково заміщеного гептилу, циклоалкілу, CH₂-циклоалкілу, CH(нижчий алкіл)-2-фурану, CH(нижчий алкіл)-4-метоксифенілу, CH(нижчий алкіл)фенілу, CH(OH)-4-SCH₃-фенілу і (CH₂)₂-S-нижчого алкілу;

T являє собою



R₉ і R₁₀ являють собою H; або

R₉ являє собою H і R₁₀ вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, метилзаміщеного алкенілу, нижчого алкінілу, CF₃, циклоалкілу, заміщеного фенілу, 1-нафтилу і CH₂CH₂-1,3-діоксолану; або

R_9 і R_{10} незалежно вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, фенілу, 4-заміщеного-фенілу і 1-нафтилу; де:

(i) якщо R_5 являє собою метокси; R_2 являє собою галоген і R_1 , R_3 і R_4 являють собою H;

(ii) якщо R_5 являє собою метил; R_1 являє собою галоген і R_2 , R_3 і R_4 являють собою H;

(iii) якщо R_4 являє собою аміно; R_3 являє собою галоген і R_1 , R_2 і R_5 являють собою H;

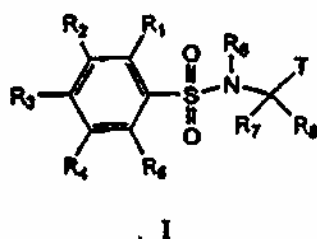
(iv) якщо R_2 являє собою N=N і R_1 являє собою O; R_2 зв'язаний з R_1 з утворенням гетероциклічного кільця;

(v) якщо R_4 являє собою N=N і R_5 являє собою O; R_4 зв'язаний з R_5 з утворенням гетероциклічного кільця;

(vi) один або більше з R_1 - R_5 являє собою галоген;

або її фармацевтично прийнятна сіль, метаболіт, гідрат або проліки.

У наступному варіанті сполука представлена формулою I:

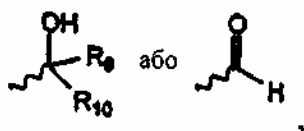


де:

R_1 вибирають з групи, що складається з H, галогену і O; R_2 вибирають з групи, що складається з H, галогену і N=N; R_3 вибирають з групи, що складається з H і галогену; R_4 вибирають з групи, що складається з H, галогену, аміно і N=N; R_5 вибирають з групи, що складається з H, галогену, метокси, метилу і O; або R_1 і R_2 або R_4 і R_5 пов'язані з утворенням вуглецевого ненасиченого кільця; R_6 вибирають з групи, що складається з H, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, 3-феніл-2-пропін-1-ілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH_2 -циклоалкілу, CH_2 -2-фурану, $(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ і $(\text{CH}_2)_2\text{NHBOC}$;

R_7 вибирають з групи, що складається з H, нижчого алкілу і циклоалкілу; R_8 вибирають з групи, що складається з бензилу і заміщеного бензилу;

T являє собою



R_9 і R_{10} являють собою H; або

R_9 являє собою H і R_{10} вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, метилзаміщеного алкенілу, CF_3 , нижчого алкінілу, циклоалкілу, заміщеного фенілу, 1-нафтилу і CH_2CH_2 -1,3-діоксолану; або

R_9 і R_{10} незалежно вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, фенілу, 4-заміщеного-фенілу і 1-нафтилу;

де:

(i) якщо R_5 являє собою метокси; R_2 являє со-

бою галоген і R_1 , R_3 і R_4 являють собою H;

(ii) якщо R_5 являє собою метил; R_1 являє собою галоген і R_2 , R_3 і R_4 являють собою H;

(iii) якщо R_4 являє собою аміно; R_3 являє собою галоген і R_1 , R_2 і R_5 являють собою H;

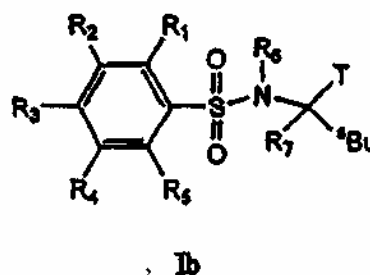
(iv) якщо R_2 являє собою N=N і R, являє собою O; R_2 зв'язаний з R_1 з утворенням гетероциклічного кільця;

(v) якщо R_4 являє собою N=N і R_5 являє собою O; R_4 зв'язаний з R_5 з утворенням гетероциклічного кільця; і

(vi) один або більше з R_1 - R_5 являє собою галоген;

або її фармацевтично прийнятна сіль, метаболіт, гідрат або проліки.

У ще одному варіанті сполука представлена формулою Ib:



де:

R_1 вибирають з групи, що складається з H, галогену і O;

R_2 вибирають з групи, що складається з H, галогену і N=N;

R_3 вибирають з групи, що складається з H, бром, фтору і йоду;

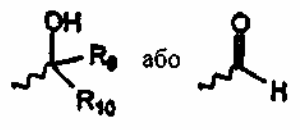
R_4 вибирають з групи, що складається з H, галогену, аміно і N=N;

R_5 вибирають з групи, що складається з H, галогену, метокси, метилу і O;

R_6 вибирають з групи, що складається з H, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, 3-феніл-2-пропін-1-ілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH_2 -циклоалкілу, CH_2 -2-фурану, $(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ і $(\text{CH}_2)_2\text{NHBOC}$;

R_7 вибирають з групи, що складається з H, нижчого алкілу і циклоалкілу;

T являє собою



R_9 і R_{10} являють собою H; або

R_9 являє собою H і R_{10} вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, метилзаміщеного алкенілу, CF_3 , нижчого алкінілу, циклоалкілу, заміщеного фенілу, 1-нафтилу і CH_2CH_2 -1,3-діоксолану; або

R_9 і R_{10} незалежно вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, фенілу, 4-заміщеного-фенілу і 1-нафтилу;

де:

(i) якщо R_5 являє собою метокси; R_2 являє собою галоген і R_1 , R_3 і R_4 являють собою H;

(ii) якщо R_5 являє собою метил; R_1 являє собою галоген і R_2, R_3 і R_4 являють собою H;

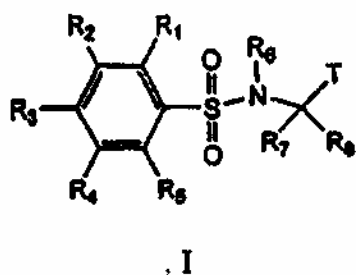
(iii) якщо R_4 являє собою аміно; R_3 являє собою галоген і R_1, R_2 і R_5 являють собою H;

(iv) якщо R_2 або R_4 являє собою $N=N$; R_1 або R_5 являє собою O і R_2 або R_4 зв'язаний з R_1 або R_5 з утворенням гетероциклічного кільця; і

(v) один або більше з R_1-R_5 являє собою галоген;

або її фармацевтично прийнятна сіль, метаболіт, гідрат або проліки.

У ще одному варіанті сполука представлена формулою I:



де:

R_1 вибирають з групи, що складається з H, галогену і O;

R_2 вибирають з групи, що складається з H, галогену і $N=N$;

R_3 вибирають з групи, що складається з H і галогену;

R_4 вибирають з групи, що складається з H, галогену, аміно і $N=N$;

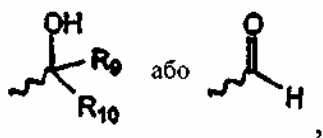
R_5 вибирають з групи, що складається з H, галогену, метокси, метилу і O;

R_6 вибирають з групи, що складається з H, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, 3-феніл-2-пропін-1-ілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH_2 -циклоалкілу, CH_2 -2-фурану, $(CH_2)_2SCH_3$ і $(CH_2)_2NHBOC$;

R_7 вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу і циклоалкілу;

R_8 вибирають з групи, що складається з циклоалкілу, фенілу, заміщеного фенілу, CH_2 -циклоалкілу, CH (нижчий алкіл)-2-фурану, CH (нижчий алкіл)-4-метоксифенілу, CH (нижчий алкіл)фенілу і $CH(OH)$ -4- SCH_3 -фенілу;

T являє собою



R_9 і R_{10} являють собою H; або

R_9 являє собою H і R_{10} вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, метилзаміщеного алкенілу, нижчого алкінілу, CF_3 , циклоалкілу, заміщеного фенілу, 1-нафтилу і CH_2CH_2 -1,3-діоксолану; або

R_9 і R_{10} незалежно вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, фенілу, 4-заміщеного-фенілу і 1-нафтилу;

де:

(i) якщо R_5 являє собою метокси; R_2 являє со-

бою галоген і R_1, R_3 і R_4 являють собою H;

(ii) якщо R_5 являє собою метил; R_1 являє собою галоген і R_2, R_3 і R_4 являють собою H;

(iii) якщо R_4 являє собою аміно; R_3 являє собою галоген і R_1, R_2 і R_5 являють собою H;

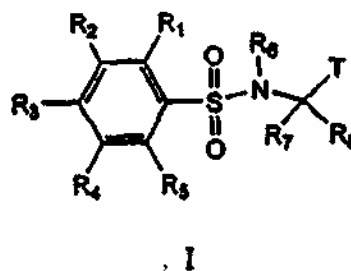
(iv) якщо R_2 являє собою $N=N$ і R_1 являє собою O; R_4 зв'язаний з R_1 з утворенням гетероциклічного кільця;

(v) якщо R_4 являє собою $N=N$ і R_5 являє собою O; R_4 зв'язаний з R_5 з утворенням гетероциклічного кільця; і

(vi) один або більше з R_1-R_5 являє собою галоген;

або її фармацевтично прийнятна сіль, метаболіт, гідрат або проліки.

У ще одному варіанті сполука представлена формулою I:



де:

R_1 вибирають з групи, що складається з H, галогену і O;

R_2 вибирають з групи, що складається з H, галогену і $N=N$;

R_3 вибирають з групи, що складається з H і галогену;

R_4 вибирають з групи, що складається з H, галогену, аміно і $N=N$;

R_5 вибирають з групи, що складається з H, галогену, метокси, метилу і O; або

R_1 і R_2 ; R_2 і R_3 ; R_4 і R_5 ; або R_3 і R_4 з'єднані з утворенням з бензольним кільцем нафталінового вуглецевого кільця;

R_6 вибирають з групи, що складається з H, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, 3-феніл-2-пропін-1-ілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH_2 -циклоалкілу, CH_2 -2-фурану, $(CH_2)_2SCH_3$ і $(CH_2)_2NHBOC$;

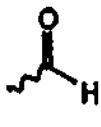
R_7 вибирають з групи, що складається з H, нижчого алкілу і циклоалкілу;

R_8 вибирають з групи, що складається з циклоалкілу, фенілу, заміщеного фенілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH_2 -циклоалкілу, CH (нижчий алкіл)-2-фурану, CH (нижчий алкіл)-4-метоксифенілу, CH (нижчий алкіл)фенілу і $CH(OH)$ -4- SCH_3 -фенілу; або

R_7 і R_8 з'єднані з утворенням насиченого вуглецевого кільця;

T являє собою

11



де:

(i) якщо R_5 являє собою метокси; R_2 являє собою галоген і R_1 , R_3 і R_4 являють собою H;

(ii) якщо R_5 являє собою метил; R_1 являє собою галоген і R_2 , R_3 і R_4 являють собою H;

(iii) якщо R_4 являє собою аміно; R_3 являє собою галоген і R_1 , R_2 і R_5 являють собою H;

(iv) якщо R_2 являє собою $N=N$ і R_1 являє собою O; R_2 зв'язаний з R_1 з утворенням гетероциклічного кільця;

(v) якщо R_4 являє собою $N=N$ і R_5 являє собою O; R_4 зв'язаний з R_5 з утворенням гетероциклічного кільця;

(vi) якщо кожний з R_1 , R_2 , R_4 , R_5 і R_6 являє собою H, R_3 являє собою галоген і R_1 являє собою H, тоді R_8 являє собою C_5 - C_8 алкіл, або R_7 і R_8 з'єднані з утворенням насиченого вуглецевого кільця;

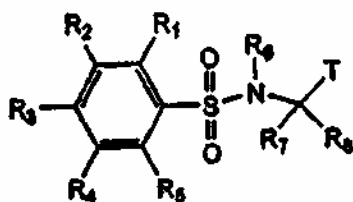
(vii) якщо кожний з R_3 , R_4 , R_5 , R_6 і R_7 являє собою H і R_1 і R_2 з'єднані з утворенням вуглецевого нафталінового кільця, тоді R_8 вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, циклоалкілу, фенілу, заміщеного фенілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH_2 -циклоалкілу, CH (нижчий алкіл)-2-фурану, CH (нижчий алкіл)-4-метоксифенілу, CH (нижчий алкіл)фенілу і $CH(OH)$ -4- SCH_3 -фенілу;

(viii) якщо кожний з R_1 , R_2 , R_4 , R_5 і R_6 являє собою H і R_3 являє собою галоген, тоді R_7 і R_8 обидва не можуть являти собою CH_3 ; і

(ix) принаймні, один з R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і R_5 являє собою галоген, якщо R_1 і R_2 ; R_2 і R_3 ; R_4 і R_5 ; або R_3 і R_4 не зв'язані з утворенням з бензольним кільцем нафталінового вуглецевого кільця;

або її фармацевтично прийнятна сіль, метаболіт, гідрат або проліки.

В іншому варіанті сполука представлена формулою I:



I

де:

R_1 вибирають з групи, що складається з H, галогену і O;

R_2 вибирають з групи, що складається з H, галогену і $N=N$;

R_3 вибирають з групи, що складається з H і галогену;

R_4 вибирають з групи, що складається з H, галогену, аміно і $N=N$;

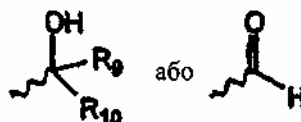
R_5 вибирають з групи, що складається з H, галогену, метокси, метилу і O; або

R_1 і R_2 ; R_2 і R_3 ; R_4 і R_5 ; або R_3 і R_4 з'єднані з утворенням з бензольним кільцем нафталінового вуглецевого кільця;

R_6 вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, 3-феніл-2-пропін-1-ілу, бензилу, заміщеного бензилу, CH_2 -циклоалкілу, CH_2 -2-фурану, $(CH_2)_2SCH_3$ і $(CH_2)_2NHBOC$;

R_7 і R_9 з'єднані з утворенням насиченого вуглецевого кільця;

T являє собою



R_9 і R_{10} являють собою H; або

R_9 являє собою H і R_{10} вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, метилзаміщеного алкенілу, CF_3 , нижчого алкінілу, циклоалкілу, заміщеного фенілу, 1-нафтилу і CH_2CH_2 -1,3-діоксолану; або

R_9 і R_{10} незалежно вибирають з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, фенілу, 4-заміщеного-фенілу і 1-нафтилу;

де:

(i) якщо R_5 являє собою метокси; R_2 являє собою галоген і R_1 , R_3 і R_4 являють собою H;

(ii) якщо R_5 являє собою метил; R_1 являє собою галоген і R_2 , R_3 і R_4 являють собою H;

(iii) якщо R_4 являє собою аміно; R_3 являє собою галоген і R_1 , R_2 і R_5 являють собою H;

(iv) якщо R_2 являє собою $N=N$ і R_1 являє собою O; R_2 зв'язаний з R_1 з утворенням гетероциклічного кільця;

(v) якщо R_4 являє собою $N=N$ і R_5 являє собою O; R_4 зв'язаний з R_5 з утворенням гетероциклічного кільця; і

(vi) принаймні, один з R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і R_5 являє собою галоген, якщо R_1 і R_2 ; R_2 і R_3 ; R_4 і R_5 ; або R_3 і R_4 не зв'язані з утворенням з бензольним кільцем нафталінового вуглецевого кільця;

або її фармацевтично прийнятна сіль, метаболіт, гідрат або проліки.

У ще одному варіанті сполуку вибирають з групи, що складається з:

2-бром-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,

3-бром-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,

3-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,

4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]-1,2,3-бензоксадіазол-7-сульфонамід,

2-хлор-4-фтор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,

5-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]-2-метоксибензолсульфонамід,

2-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]-6-метилбензолсульфонамід,

3,5-дихлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід,

4-бром-N-[(1S)-2-гідрокси-1-
фенілетил]бензолсульфонаміду,
4-бром-N-[(1R)-1-(гідроксиметил)-3-
метилбутил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[1-
(гідроксиметил)циклопентил]бензолсульфонаміду,
4-бром-N-[1-
(гідроксиметил)бутил]бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-[1-
(гідроксиметил)бутил]бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-[(1S)-2-циклогексил-1-
(гідроксиметил)етил]бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-[(1R)-1-(гідроксиметил)-3-
(метилтіо)пропіл]бензолсульфонаміду,
3-хлор-N-[(1S)-1-
(гідроксиметил)пропіл]бензолсульфонаміду,
2-фтор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-3-
метилбутил]бензолсульфонаміду,
2-фтор-N-[1-
(гідроксиметил)пентил]бензолсульфонаміду,
2-фтор-N-[(1R,2S)-2-гідрокси-1-метил-2-
фенілетил]бензолсульфонаміду,
2-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-
фенілетил]бензолсульфонаміду,
2-фтор-N-[(1R)-1-(гідроксиметил)-3-
метилбутил]бензолсульфонаміду,
2-фтор-N-[1-
(гідроксиметил)циклопентил]бензолсульфонаміду,
N-[(1S)-2-циклогексил-1-(гідроксиметил)етил]-
2-фторбензолсульфонаміду,
2-фтор-N-[(1S, 2S)-2-гідрокси-1-
(гідроксиметил)-2-[4-
(метилтіо)феніл]етил]бензолсульфонаміду,
2-фтор-N-[(1S)-1-
(гідроксиметил)етил]бензолсульфонаміду,
N-[(1S)-1-бензил-2-гідроксіетил]-2-
фторбензолсульфонаміду,
2-фтор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-
метилпропіл]бензолсульфонаміду,
4-бром-N-[1-
(гідроксиметил)циклогексил]бензолсульфонаміду,
4-бром-N-[2-(гідроксиметил)біцикло[2.2.1]гепт-
2-ил]бензолсульфонаміду,
4-бром-N-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-
інден-1-іл]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[1-
(гідроксиметил)циклогексил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-
інден-1-іл]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-(1-циклобутил-2-гідрокси-1-
фенілетил)бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S,2R)-1-(1-гідроксиетил)-2-
метилбутил]бензолсульфонаміду,
N-[(1S,2S)-1-[циклопентил(гідрокси)метил]-2-
метилбутил]-4-фторбензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-
метилпропіл]октил]бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-
метилпропіл]гептил]бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-
метилпропіл]гексил]бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S,2S)-1-[гідрокси(2-
метилфеніл)метил]-2-
метилбутил]бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-3,3-диметил-1-[(1S)-

4-бром-N-{{(1S)-2-етил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил}бензолсульфонаміду,
N-{{(1S,2S)-1-[біс(4-хлорфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил}-4-бромбензолсульфонаміду,
4-бром-N-{{(1S)-2-гідрокси-2-ізопропеніл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл}бензолсульфонаміду,
4-бром-N-{{(1S,3E)-2-гідрокси-3-метил-2-[(1E)-1-метил-1-пропеніл]-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл}бензолсульфонаміду,
4-бром-N-{{(1S)-2-(3-бутеніл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл}бензолсульфонаміду,
4-бром-N-((1S,2S)-1-[гідрокси]ди(1-нафтил))метил}-2-метилбутил}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-метилбутил]бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S)-2-гексил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]октил}бензолсульфонаміду,
N-{{(1S)-2-бутил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гексил}-4-хлорбензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-2-ізобутил-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]пентил}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S,2S)-1-[гідрокси(дифеніл)метил]-2-метилбутил}бензолсульфонаміду,
N-{{(1S)-2-аліл-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл}-4-хлорбензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S)-2-етил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S)-2-гідрокси-2-ізопропеніл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-((1S,2S)-1-[гідрокси]біс(4-метоксифеніл))метил}-2-метилбутил}бензолсульфонаміду,
4-хлор-N-{{(1S,3E)-2-гідрокси-3-метил-2-[(1E)-1-метил-1-пропеніл]-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл}бензолсульфонаміду,
N-{{(1S)-2-(3-бутеніл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл}-4-хлорбензолсульфонаміду,
4-хлор-N-((1S,2S)-1-[гідрокси]ди(1-нафтил))метил}-2-метилбутил}бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-[(1S,2S)-1-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-метилбутил]бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-{{(1S)-2-гексил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]октил}бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-{{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-2-пентилгептил}бензолсульфонаміду,
N-{{(1S)-2-бутил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гексил}-4-фторбензолсульфонаміду,
4-фтор-N-{{(1S)-2-гідрокси-2-ізопропіл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил}бензолсульфонаміду,
4-фтор-N-{{(1S)-2-гідрокси-2-ізобутил-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]пентил}бензолсульфонаміду,
N-{{(1S)-2-аліл-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл}-4-фторбензолсульфонаміду,
N-{{(1S)-2-етил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил}-4-фторбензолсульфонаміду,
4-фтор-N-{{(1S)-2-гідрокси-2-ізопропеніл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-

бутеніл}бензолсульфонамід, 4-фтор-N-((1S,2S)-1-{гідрокси[біс(4-метоксифеніл)]метил}-2-метилбутил)бензолсульфонамід, 4-фтор-N-((1S,3E)-2-гідрокси-3-метил-2-[(1E)-1-метил-1-пропеніл]-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл)бензолсульфонамід, N-((1S)-2-(3-бутеніл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл)-4-фторбензолсульфонамід, N-((1S,2S)-1-[біс(4-(диметиламіно)феніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил)-4-фторбензолсульфонамід, 4-фтор-N-((1S,2S)-1-{гідрокси[ди(1-нафтил)]метил}-2-метилбутил)бензолсульфонамід, 3-хлор-N-((1S)-2-гексил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]октил)бензолсульфонамід, 3-хлор-N-((1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-2-пентилгептил)бензолсульфонамід, N-((1S)-2-бутил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гексил)-3-хлорбензолсульфонамід, 3-хлор-N-((1S)-2-гідрокси-2-ізобутил-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]пентил)бензолсульфонамід, 3-хлор-N-((1S,2S)-1-[гідрокси(дифеніл)метил]-2-метилбутил)бензолсульфонамід, N-((1S)-2-аліл-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл)-3-хлорбензолсульфонамід, 3-хлор-N-((1S)-2-етил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил)бензолсульфонамід, N-((1S,2S)-1-[біс(4-хлорфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил)-3-хлорбензолсульфонамід, 3-хлор-N-((1S)-2-гідрокси-2-ізопропеніл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл)бензолсульфонамід, 3-хлор-N-((1S,2S)-1-[гідрокси[біс(4-метоксифеніл)]метил]-2-метилбутил)бензолсульфонамід, 3-хлор-N-((1S,3E)-2-гідрокси-3-метил-2-[(1E)-1-метил-1-пропеніл]-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл)бензолсульфонамід, N-((1S)-2-(3-бутеніл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл)-3-хлорбензолсульфонамід, 2-фтор-N-((1S)-2-гексил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]октил)бензолсульфонамід, 2-фтор-N-((1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-2-пентилгептил)бензолсульфонамід, 2-фтор-N-((1S,2S)-1-[гідрокси(дифеніл)метил]-2-метилбутил)бензолсульфонамід, N-((1S)-2-аліл-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл)-2-фторбензолсульфонамід, N-((1S)-2-етил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил)-2-фторбензолсульфонамід, N-((1S,2S)-1-[біс(4-фторфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил)-2-фторбензолсульфонамід, N-((1S,2S)-1-[біс(4-хлорфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил)-2-фторбензолсульфонамід, 2-фтор-N-((1S)-2-гідрокси-2-ізопропеніл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-

бутеніл}бензолсульфонамід, 2-фтор-N-((1S,2S)-1-{гідрокси[біс(4-метоксифеніл)]метил}-2-метилбутил) бензолсульфонамід, 2-фтор-N-((1S,3E)-2-гідрокси-3-метил-2-[(1E)-1-метил-1-пропеніл]-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл)бензолсульфонамід, N-((1S)-2-(3-бутеніл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл)-2-фторбензолсульфонамід, 4-хлор-N-((1S)-1-циклогексил-2-гідроксидетил)бензолсульфонамід, 4-хлор-N-((1S)-2-гідрокси-1-фенілетил)бензолсульфонамід, 4-хлор-N-((1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл)бензолсульфонамід, 4-бром-N-((1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл)бензолсульфонамід, 4-йодо-N-((1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил)бензолсульфонамід і 4-хлор-N-((1S)-1-(гідроксиметил)-2,2-диметилпропіл)бензолсульфонамід; або їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів, метаболітів або проліків. В іншому варіанті, сполука являє собою 4-хлор-N-((1S)-2-етил-1-(гідроксиметил)бутил)бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, метаболіт, гідрати або проліки.

Сполуки даного винаходу можуть містити один або більше асиметричних атомів вуглецю, і деякі сполуки можуть містити один або більше асиметричних (хиральних) центрів і, таким чином, давати оптичні ізомери і діастереоізомери. Безвідносно до стереохімії, якщо сполуки можуть містити один або більше хиральних центрів, переважно, щоб, принаймні, один з хиральних центрів відповідав би S-стереохімії. Найбільш переважно, щоб атом вуглецю, до якого приєднані N, T, R₇ і R₈ відповідав би S-стереохімії. Таким чином, даний винахід включає такі оптичні ізомери і діастереоізомери; також як рацемічні суміші і виділені енантіомерно чисті стереоізомери; також як і інші суміші R і S стереоізомерів, і фармацевтично прийнятні солі, гідрати, метаболіти і їх проліки.

Термін "алкіл" в тому значенні, як використано в даному описі, відноситься як до розгалужених, так і нерозгалужених насичених аліфатичних вуглеводневих груп, що містять від одного до приблизно десяти атомів вуглецю, переважно від одного до восьми атомів вуглецю, найбільш переважно від одного до шести атомів вуглецю. Термін "нижчий алкіл" в тому значенні, як використано в даному описі, відноситься до розгалужених і нерозгалужених насичених аліфатичних вуглеводневих груп, що містять від одного до шести атомів вуглецю. Термін "алкєніл" в тому значенні, як використано в даному описі, відноситься до розгалужених і нерозгалужених алкєльних груп, що містять, принаймні, один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок і від двох до восьми атомів вуглецю, переважно від двох до шести атомів вуглецю. Термін "алкініл" в тому значенні, як використано в даному описі, відноситься як до розгалужених, так і нерозгалужених алкєльних груп, що містять, при-

наймні, один вуглець-вуглецевий потрібний зв'язок і від близько двох до близько восьми атомів вуглецю, переважно від двох до шести атомів вуглецю.

Терміни "заміщений алкіл", "заміщений алкеніл" і "заміщений алкініл" в тому значенні, як використано в даному описі, відносяться до алкілу, алкенілу і алкінілу, вказаних вище, що містить від одного до трьох замісників, вибраних з групи, що складається з галогену, CN, OH, NO₂, аміно, арилу, гетероциклу, заміщеного арилу, заміщеного гетероциклу, алкокси, арилокси, заміщеного алкілокси, алкілкарбонілу, алкілкарбокси, алкіламіно і арилтіо, причому ці групи можуть бути необов'язково заміщені. Ці замісники можуть бути приєднані до будь-якого з атомів вуглецю алкілу, алкенілу або алкінілу, за умови, що внаслідок приєднання утворюється стабільний хімічний фрагмент.

Термін "арил" в тому значенні, як використано в даному описі, відноситься до карбоциклічної ароматичної системи, яка може являти собою окреме кільце або декілька ароматичних кілець, конденсованих або пов'язаних один з одним, таким чином, що, принаймні, одна частина конденсованих або пов'язаних кілець утворює зв'язану ароматичну систему. Арильні групи включають, але ними не обмежуються, феніл, нафтил, біфеніл, антріл, тетрагідронафтил і фенантріл.

Термін "заміщений арил" в тому значенні, як використано в даному описі, відноситься до арилу, вказаному вище, що містить один або більше замісників, включаючи галоген, CN, OH, NO₂, аміно, алкіл, циклоалкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбокси, алкіламіно і арилтіо. Переважно заміщена арильная група заміщена одним-чотирма замісниками.

Термін "гетероцикл" в тому значенні, як використано в даному описі, відноситься до стабільного 4-7-членного моноциклічного або стабільного поліциклічного гетероциклічного кільця, яке може бути насиченим, частково ненасиченим або повністю ненасиченим. Гетероциклічне кільце містить в своєму скелеті атоми вуглецю і один або більше гетероатомів, включаючи атоми N, O і S. Переважно гетероциклічне кільце містить приблизно від 1 до 4 гетероатомів в скелеті кільця. Якщо гетероциклічне кільце містить атоми азоту або сірки в скелеті кільця, атоми азоту або сірки можуть бути окиснені. Гетероциклічне кільце включає також будь-яке поліциклічне кільце, де будь-яке з вказаних вище гетероциклічних кілець конденсоване з арильним кільцем. Гетероциклічне кільце може бути приєднане по будь-якому гетероатому або атому вуглецю, за умови, що утворена структура буде хімічно стабільною.

У даній галузі відомі різні гетероциклічні групи, і вони включають, але, не обмежуючись ними, кисневмісні кільця, азотвмісні кільця, сірковмісні кільця, кільця, що містять змішані гетероатоми, конденсовані кільця, що містять гетероатоми і їх комбінації.

Кисневмісні кільця включають, але ними не обмежуються, фурильні, тетрагідрофуранільні, піранільні, піронільні і діоксинільні кільця. Азотвмі-

сні кільця включають, але ними не обмежуються, піролільні, піразолільні, імідазолільні, триазолільні, піридинільні, піперидинільні, 2-оксопіперидинільні, піридазинільні, піримідинільні, піразинільні, піперазинільні, азепаїнільні, триазинільні, піролідинільні і азепаїнільні кільця. Сірковмісні кільця включають, але ними не обмежуються, тієнільні і дитіолільні кільця. Кільця, що містять змішані гетероатоми, включають, але ними не обмежуються, оксатіолільні, оксазолільні, тiazолільні, оксадіазолільні, оксатриазолільні, діоксазолільні, оксатіазолільні, оксатіолільні, оксазинільні, оксатіазолільні, морфолінільні, тіаморфолінільні, тіаморфолінільні, сульфоксидні, оксепінільні, тіспінільні і діазепінільні кільця.

Конденсовані кільця, що містять гетероатоми, включають, але ними не обмежуються, бензофуранільні, бензо[*b*]тієнільні або бензо[*c*]тієнільні, індолільні, бензазолільні, пуриндинільні, піранопіролільні, ізоіндазолільні, індоксазинільні, бензоксазолільні, антранілільні, бензопіранільні, хінолінільні, ізохінолінільні, бензодіазолільні, нафтиридинільні, бензотієнільні, піридопіридинільні, бензоксазинільні, ксантенільні, акридинільні і пуринільні кільця.

У тому значенні, як використано в даному описі, N-заміщену піперидинільную групу можна визначити як заміщену гетероциклічну групу. Особливо переважними замісниками є N-алкіл-, N-арил-, N-ацил- і N-сульфонілпіперидинільні групи. Однією особливою відповідною N-ацилпіперидинільною групою є N-трет-бутилолксикарбоніл(BOC)піперидин. Однак фахівці в даній галузі можуть легко визначити інші відповідні замісники.

Термін "заміщений гетероцикл" в тому значенні, як використано в даному описі, відноситься до гетероциклічної групи, що містить один або більше замісників, включаючи галоген, CN, OH, NO₂, аміно, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, алкокси, арилокси, заміщений алкілокси, алкілкарбоніл, алкілкарбокси, алкіламіно і арилтіо. Переважно заміщена гетероциклічна група містить від 1 до 4 замісників.

Термін "алкокси" в тому значенні, як використано в даному описі, відноситься до O(алкільної) групи, яка приєднана по атому кисню, і де алкільна група необов'язково заміщена. Термін "арилокси" в тому значенні, як використано в даному описі, відноситься до O(арильної) групи, яка приєднана по атому кисню, і арильна група необов'язково заміщена.

Термін "алкілкарбоніл" в тому значенні, як використано в даному описі, відноситься до CO(алкільної) групи, яка приєднана по атому вуглецю карбонільного фрагмента, і алкільна група необов'язково заміщена.

Термін "алкілкарбокси" в тому значенні, як використано в даному описі, відноситься до COO(алкільної) групи, яка приєднана по атому вуглецю карбоксигрупи, і алкільна група необов'язково заміщена.

Термін "аміноалкіл" в тому значенні, як використано в даному описі, відноситься до вторинних і третинних амінів, які приєднані по атому азоту, і

алкільні групи необов'язково заміщені. Переважно алкільні групи містять від одного до восьми атомів вуглецю і можуть бути однаковими або різними.

Термін "галоген" в тому значенні, як використано в даному описі, відноситься до Cl, Br, F або I.

Термін "кільцева" структура, наприклад, коли R₃ і R₄ можуть утворити кільцеву структуру, включає моноциклічну структуру, містчкову циклічну структуру і конденсовані циклічні структури, якщо тип кільцевої структури не визначений інакше.

Сполуки даного винаходу охоплюють таутомерні форми представлених вище структур, які характеризуються біоактивністю ілюстративних сполук і зображених структур. Крім того, сполуки даного винаходу можна використати в формі солей, отриманих з фармацевтично або фізіологічно прийнятних кислот, основ, лужних металів і лужноземельних металів.

Фізіологічно прийнятні кислоти включають неорганічні і органічні кислоти. Ряд неорганічних кислот відомий в даній галузі, і вони включають, нарівні з іншими, хлористоводневу, бромистоводневу, йодистоводневу, сірчану, азотну і фосфорну кислоти. Аналогічно, в даній галузі відомі різні органічні кислоти, що включають нарівні з іншими, але що не обмежуються ними, молочну, мурашину, оцтову, фумарову, лимонну, пропіонову, щавлеву, янтарну, гліколеву, глюкуронову, малеїнову, фуранкарбонову, глутамінову, бензойну, антранілову, саліцилову, винну, малонову, яблучну, фенілоцтову, мигдалеву, ембонову, метансульфонову, етансульфонову, пантеноєву, бензолсульфонову, толуолсульфонову, стеаринову, сульфанілову, альгінову і галактуонову кислоти.

Фізіологічно прийнятні основи включають неорганічні і органічні основи. Ряд неорганічних основ відомий в даній галузі, і вони включають, нарівні з іншими, такі сполуки, як гідроксиди алюмінію, кальцію, літію, магнію, калію, натрію і цинку. Ряд органічних основ відомий в даній галузі, і вони включають, нарівні з іншими, але, не обмежуючись ними, НМ-дибензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, меглумін і прокаїн.

Фізіологічно прийнятні солі лужних і лужноземельних металів включають, але, не обмежуючись ними, солі натрію, калію, кальцію і магнію в формі складного ефіру, гідроксидів і карбаматів. Можна також використати інші загальноприйняті "пролікові" форми, які, будучи введені в організм в такій формі, перетворюються в активний фрагмент *in vivo*.

Ці солі, також як і інші сполуки даного винаходу можуть бути в формі складних ефірів, карбаматів і в інших загальноприйнятих "пролікових" формах, які, будучи введені в організм в такій формі, перетворюються в активний фрагмент *in vivo*. Див., наприклад, B. Testa and J. Caldwell, "Prodrugs Revisited: 'The Ad Hoc' Approach as a Complement to Ligand Design", Medicinal Research Reviews, 16

(3): 233-241, ed, John Wiley & Sons (1996).

Сполуки, що обговорюються в даному описі, включають також "метаболіти", які є унікальними продуктами, що утворюються внаслідок обробки сполук формули I, Ia або Ib в клітині або організмі пацієнта. Переважно, метаболіти утворюються *in vivo*.

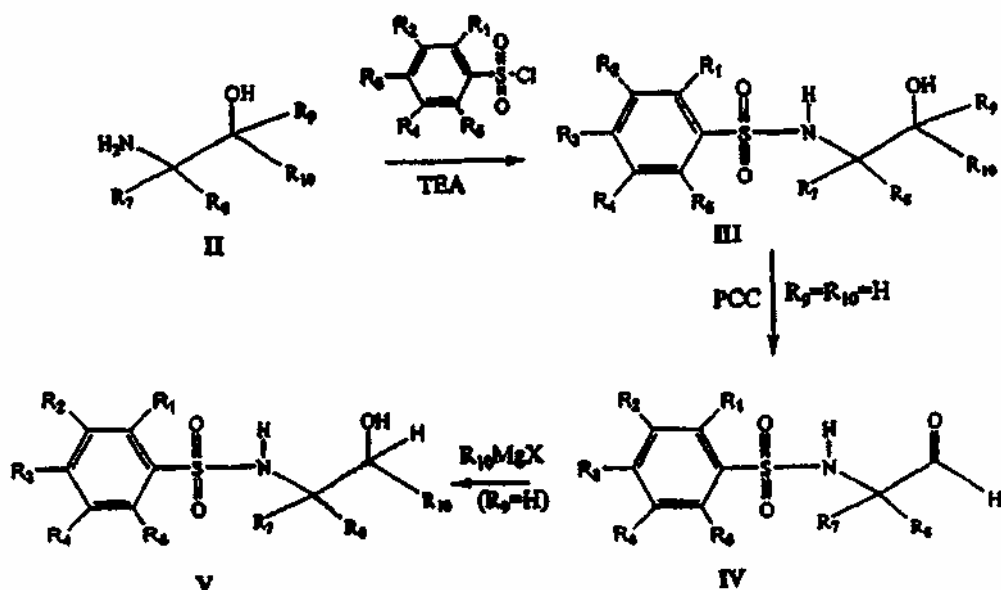
Сполуки даного винаходу можна отримати різними способами, які добре відомі фахівцям в даній галузі. Сполуки даного винаходу можуть бути отримані фахівцями в даній галузі, використовуючи розкриті нижче способи, поряд зі способами синтезу, відомими в галузі органічного синтезу, або варіантами вказаних способів.

Див., загалом, Comprehensive Organic Synthesis, "Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry", ed., I. Fleming, Pergamon Press, New York (1991); Comprehensive Organic Chemistry, "The Synthesis and Reactions of Organic Compounds", ed. J.F. Stoddard, Pergamon Press, New York (1979). Переважні способи включають, але ними не обмежуються, приведені нижче способи.

У деяких варіантах може виявитися бажаним використати в реакціях, що описуються в даному описі, хирально чисті α-амінокислоти, 1,2-аміноспирти, N-сульфоніл-α-амінокислоти і N-сульфоніл-1,2-аміноспирти для отримання фенілсульфонамідів даного винаходу. Ряд способів отримання цих сполук відомий в даній галузі. Серед переважних методик можна указати ті, які розкриті в патентній заявці США No.60/339264, поданій 11 грудня, 2001, і поданій пізніше як патентна заявка США No.10/304322, і в міжнародній патентній заявці PCT/US02/38119, причому обидві подані 26 листопада 2002, "Process for the Synthesis of Chirally Pure α-Amino-Alcohols"; в патентній заявці США No.10/014304, поданій 11 грудня 2001, озаглавленій "Heterocyclic Sulfonamide Inhibitors of Beta Amyloid Production", опублікованій як US-2002-0183361-A 5 грудня 2002; і в патентній заявці США No.10/166896, поданій 11 червня 2002 і в пізніше опублікованій 16 січня 2003 як US-2003-0013892-A1, озаглавленій "Production of Chirally Pure α-Amino Acids and N-Sulfonyl α-Amino Acids".

У першому способі отримання сполук даного винаходу здійснюють взаємодію 1,2-аміноспирту II з відповідним сульфонілгалогенідом в присутності основи, такої як триетиламін (TEA), і у відповідному розчиннику, отримуючи сполуки формули III. Для сполук, в яких R₉ і R₁₀ являють собою водень, окислення N-сульфоніл первинного спирту хлорхроматом піридинію (PCC) або в умовах Сверна (Swern) потім приводить до отримання відповідного альдегіду IV, який можна піддати взаємодії з реагентами Грін'яра, для отримання вторинних спиртів V у вигляді суміші діастереоізомерів, які можна розділити, використовуючи вискоєфективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) або інші відповідні методи (Схема 1).

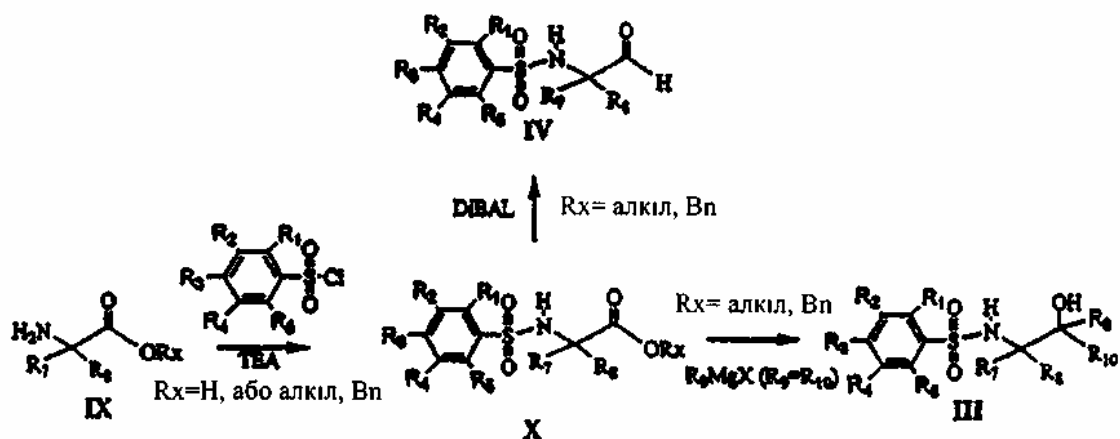
Схема 1

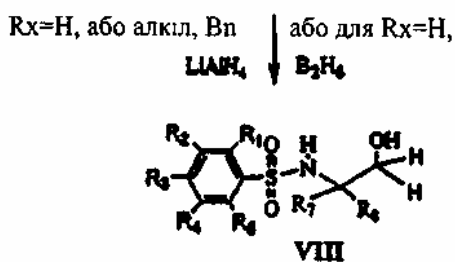


Другий спосіб отримання включає здійснення взаємодії α -амінокислоти або складного ефіру IX з відповідним сульфонілгалогенідом в присутності основи, такої як триетиламін, і у відповідному розчиннику, і отримання сполуки формули X (Схема 2). Проміжну N-сульфоніл кислоту X ($R_x=H$) можна перетворити у відповідний первинний спирт VIII ($R_9=R_{10}=H$), використовуючи стандартні методики, такі як використання $LiAlH_4$ (LAH), B_2H_6 або хлорангідриду ціанурової кислоти/ $NaBH_3$. Проміжний складний N-сульфоніловий ефір X ($R_x=алк\tilde{л}$, Bn) також можна відновити до відповідного первинного спирту VIII, використовуючи стандартні методики,

такі як використання $LiAlH_4$. В іншому варіанті, проміжний складний N-сульфоніловий ефір X ($R_x=алк\tilde{л}$, Bn) можна перетворити в альдегід IV, використовуючи діізобутилалюмінійгідрид (DiBAL). І, нарешті, проміжний складний N-сульфоніловий ефір X ($R_x=алк\tilde{л}$, Bn) можна піддати взаємодії з 2 еквівалентами реагенту Грін'єра, отримуючи третинні спирти III, в яких $R_9=R_{10}$. Альтернативно, для третинних спиртів III, в яких R_9 не дорівнює R_{10} , можна отримати відповідний амід Вейнреба (Weinreb) (див. схему 7) N-сульфонілової кислоти і потім піддати взаємодії з R_9MgX і $R_{10}MgX$.

Схема 2

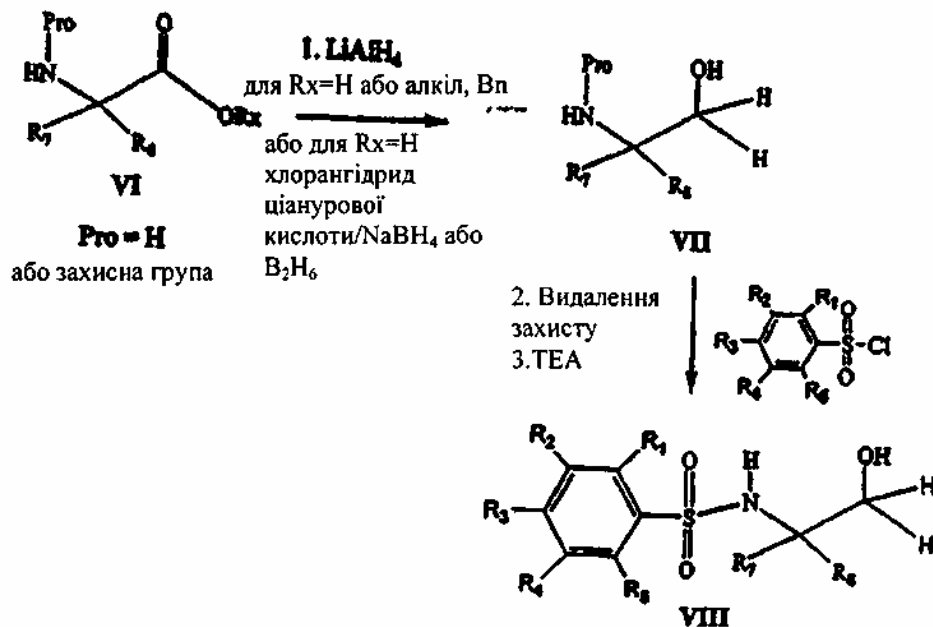




У варіанті другого способу отримання первинних спиртів α -амінокислоту або складний ефір (або їх N-захищене похідне) VI спочатку перетворюють у відповідний первинний 1,2-аміноспирт VII (використовуючи методику, представлену в попере-

дньому розділі), який потім, після видалення захисних груп (якщо необхідно), піддають взаємодії з відповідним сульфонілгалогенідом (Схема 3), отримуючи сполуку формули VIII.

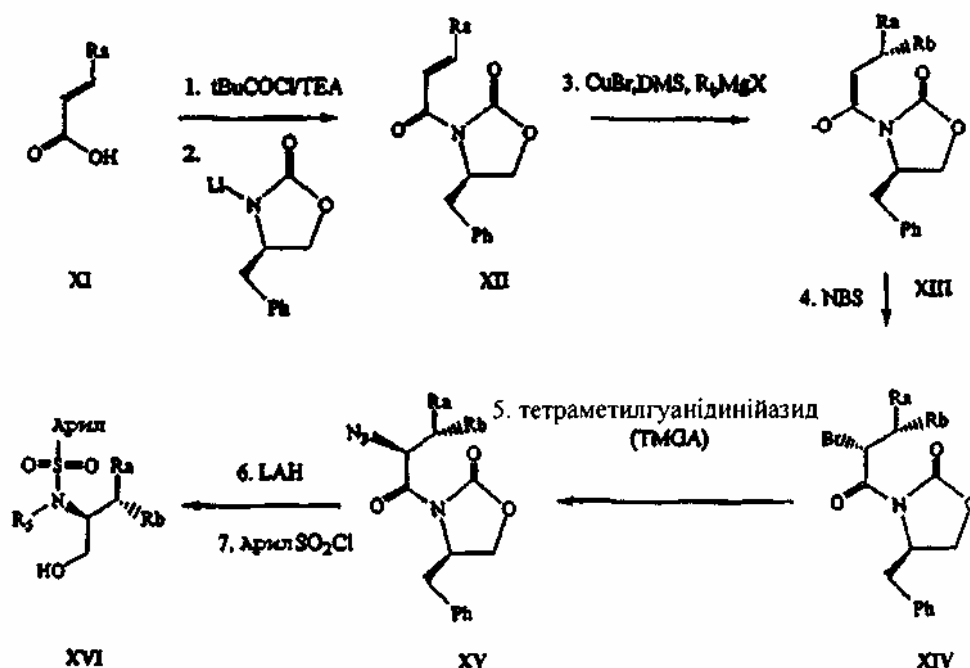
Схема 3



Для отримання сполук, що є похідними неприродних α -амінокислот, які містять бета розгалуження в бічному ланцюгу амінокислоти, на схемі 4 представлений спосіб отримання, оснований на роботі Hruby (Tet. Lett. 38: 5135-5138 (1997)), включеної в даний опис за допомогою посилання. Даний спосіб включає утворення α, β -ненасиченого аміду XII, хірального допоміжного агента Еванса з

α, β -ненасиченої кислоти XI, з подальшим зв'язаним приєднанням органокупрату, захопленням отриманого енолятного аніону XIII N-бромсукцинімідом (NBS), заміною броміду XIV аніоном азиду, що приводить до утворення сполуки XV, з подальшим відновленням до 1,2-аміноспирту і сульфонуванням для отримання необхідної сполуки XVI.

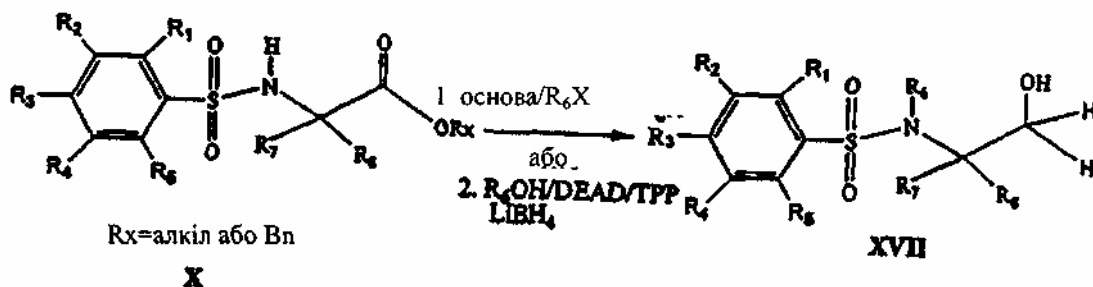
Схема 4



Для отримання N-алкілованих сульфонамідів XVII (R_6 може являти собою алкіл, заміщений алкіл, аліл, заміщений аліл, бензил або заміщений бензил) складний сульфонамідний ефір X можна N-алкілювати або обробляючи відповідною основою, такою як гідрид натрію, з подальшою обробкою алкілюючим агентом R_6X , або використовуючи умови Міцунобу (Mitsunobu) ($\text{R}_6\text{OH/DEAD, TPP}$). Внаслідок відновлення N-алкілованого сульфонамідного складного ефіру з допомогою LiBH_4 отримують

N-алкілований сульфонамід ряду первинних спиртів XVII (схема 5). Ці первинні спирти XVII можна перетворити в їх N-алкіловані аналоги вторинних спиртів V або ряду альдегідів IV, використовуючи представлені вище хімічні перетворення. В іншому варіанті складний ефір N-алкілованих сульфонамідів або відповідні ним аміді Вейнреба можна обробити реагентами Грін'яра для отримання N-алкілованих аналогів третинних спиртів III (в яких R_9 і R_{10} не є воднем).

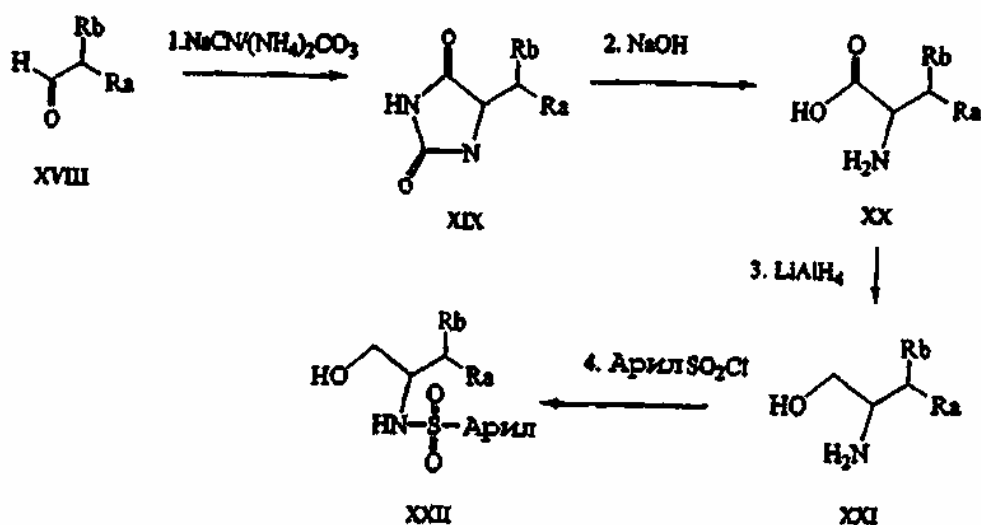
Схема 5



В альтернативному способі отримання сульфонамідів, що є похідними неприродних 1,2-аміноспиртів, використовують модифікацію Бюхера (Bucherer) способу синтезу α -амінокислот Стрекера (Strecker) (схема 6). У цьому способі альдегід XVIII піддають взаємодії з аніоном ціаніду

і карбонатом амонію для отримання гідантоїну XIX, який гідролізують до α -амінокислоти XX. Потім цю сполуку відновлюють до XXI і сульфонілюють до отримання необхідних сполук формули XXII.

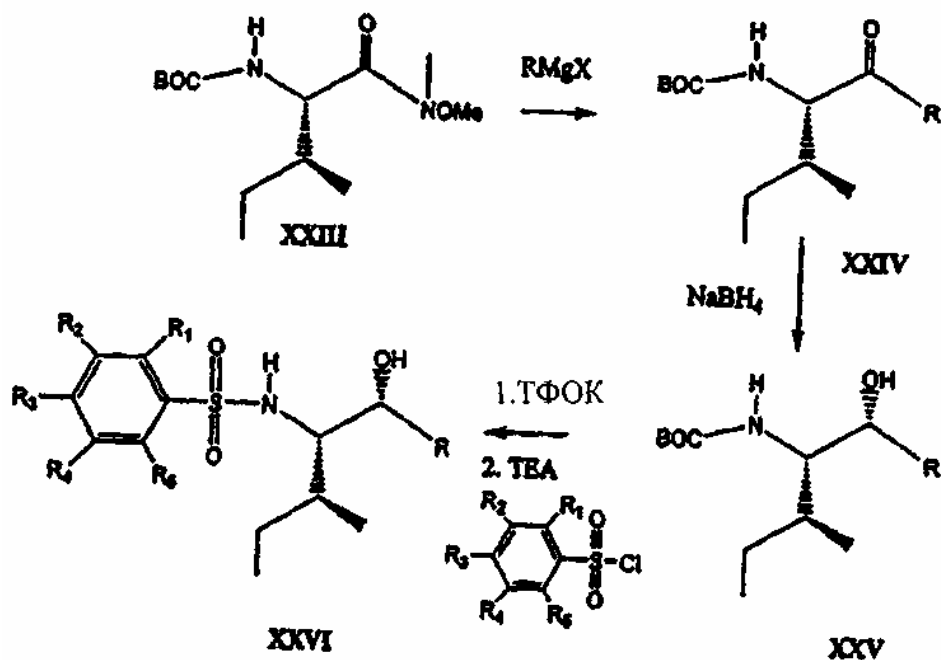
Схема 6



Як було вказано вище (схема 1), отримання сульфонамідів, що є похідними 1,2-аміноспиртів, в ряді вторинних спиртів V приводить до утворення суміші діастереоізомерів. На схемі 7 представлений альтернативний спосіб отримання цих сполук, який приводить до отримання чистого діастереоізомера, для сполук, що є похідними L-ізолейцину. Даний спосіб, який використовує хімію, що раніше застосовувалася Roux (Tetrahedron 50: 5345-5360 (1994)), полягає в приєднанні реагентів Грін'єра до

аміду Вейнреба XXIII (похідного необхідної α-амінокислоти) з подальшим стереоспецифічним відновленням кетону XXIV, з отриманням в результаті одного діастереоізомерного N-захисеного 1,2-аміноспирта XXV. Видалення захисної групи після здійснення взаємодії з сульфонілхлоридами приводить до отримання чистих діастереоізомерних сульфонамідних вторинних спиртів формули XXVI.

Схема 7



Якщо в реакціях даного винаходу на стадіях застосовують каталізатори або розчинники, очікується, що можуть бути використані і інші відомі в даній галузі, але не приведені в даному описі каталізатори або розчинники. Фахівці в даній галузі зможуть легко визначити відповідні каталізатори, розчинники і умови реакцій для кожної стадії, включеної в даний винахід.

Даний винахід включає певні типи реакцій, такі як захоплення енолату, гідроліз і відновні реакції, які звичайно відомі в даній галузі, але раніше не використовувалися в новому способі даного винаходу. Варіанти конкретних методів здійснення індивідуальних стадій даного винаходу повинні бути зрозумілі фахівцям в даній галузі. Хоч всі ці можливі варіанти не можуть бути представлені в даному описі, такі варіанти розглядаються як включені в об'єм даного винаходу.

II. Композиції даного винаходу

Сполуки, що розкриваються в даному описі можна отримати в будь-якій формі, відповідній для бажаного способу введення, використовуючи фармацевтично ефективну кількість одної або більше сполук даного винаходу. Наприклад, композиції даного винаходу можна вводити такими способами, як пероральний, дермальний, трансдермальний, інтрабронхіальний, інтраназальний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, підшкірний, парентеральний, внутрішньочеревинний, сублінгвальний, інтракраніальний, епідуральний, інтратрахеальний, вагінальний, ректальний або способом, що передбачає уповільнене вивільнення. Переважним способом є пероральний.

Фармацевтично ефективна кількість сполуки, яку використовують відповідно до даного винаходу, може мінятися в залежності від конкретної сполуки, способу введення, тяжкості підлягаючого лікуванню стану і будь-яких інших активних інгредієнтів, які використовують в композиції, або вибраного режиму. Режим дозування можна підібрати таким чином, щоб забезпечити оптимальну терапевтичну реакцію. Вводити можна декілька розділених доз щодня або можна вводити одну щоденну дозу. Однак таку дозу можна пропорційно зменшити або збільшити, у разі крайньої необхідності, що диктується терапевтичною ситуацією.

Як розкрито в даному описі, фармацевтично корисною кількістю сполуки даного винаходу є така кількість, яка полегшує симптоми захворювання, наприклад, AD, або така, яка запобігає виникненню симптомів або виникненню більш важких симптомів. Звичайно індивідуальна доза (тобто одинична доза, наприклад, таблетка) сполуки даного винаходу може бути в інтервалі від близько 1мг/кг до близько 10г/кг, більш переважно від 10мг/кг до близько 5г/кг і найбільш переважно від близько 1мг/кг до близько 200мг/кг. Бажано, щоб ці кількості вводилися щодня. Однак дози, які треба використовувати при лікуванні або для профілактики конкретного дефіциту пізнавальної здатності або для іншого стану, в кожному конкретному випадку повинен визначати лікуючий лікар. Такі параметри включають конкретний випадок дефіциту пізнавальної здатності і масу, вік і реакцію пацієнта.

Сполуки даного винаходу можна об'єднати з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями або ексципієнтами, включаючи, але, не обмежуючись ними, тверді або рідкі носії, які сумісні із сполуками даного винаходу. Такі носії можуть включати ад'юванти, сиропи, еліксири, розріджувачі, зв'язуючі, лубриканти, поверхнево-активні агенти, гранулюючі агенти, дезінтегруючі агенти, пом'якшувальні агенти, солюбілізатори, суспендуючі агенти, наповнювачі, гліданти, агенти, що полегшують пресування, матеріали для інкапсулювання, емульгатори, буферуючі агенти, консерванти, загусники, барвники, регулювальники в'язкості, стабілізатори, регулювальники осмотичного тиску і їх комбінації. Необов'язково, одну або більше сполук даного винаходу можна змішувати з іншими активними агентами.

Ад'юванти можуть включати, але, не обмежуючись ними, смакові агенти, підсолоджувачі, барвники, консерванти і додаткові антиоксиданти, які можуть включати вітамін Е, аскорбінову кислоту, бутильований гідрокситолуол (BHT) і бутильований гідроксіанізол (BHA).

Еліксири і сиропи можна отримати з прийнятних підсолоджувачів, таких як цукор, сахарин і біологічні підсолоджувачі, смакові агенти і/або розчинники. В одному з варіантів, сироп може містити від близько 10 до близько 50% цукру-носія. В іншому варіанті, еліксир може містити від близько 20 до близько 50% етанолу-носія. Розріджувачі можуть включати матеріали, в яких сполука може бути диспергована, розчинена або включена в такі матеріали. Переважно, розріджувачі включають воду, нижчі одновалентні спирти, одноатомні спирти, багатомні спирти і гліколи і поліолі низької молекулярної маси, що включають пропіленгліколь, діетиленгліколь, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь, гліцерин, бутиленгліколь, 1,2,4-бутантриол, складні ефіри сорбіту, 1,2,6-гексантриол, етанол, ізопропанол, бутандіол, етилолеат, ізопропілміристат, простий ефір пропанолу, етоксильовані прості ефіри, пропоксильовані прості ефіри, олії, такі як кукурудзяна, арахісова, фракціонована кокосова, кунжутна олії, диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамід (ДМФА), віск, переважно віск з низькою температурою плавлення, декстрин і їх комбінації. Переважно, розріджувачем є вода.

Зв'язуючі можуть включати, але, не обмежуючись ними, нарівні з іншими, целюлозу, метилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, поліпропілпіролідон, полівінілпіролідон, полівінілпіролідін, желатин, гуміарабік, поліетиленгліколь, крохмаль, цукри, такі як сахароза, каолін, целюлозокаолін і лактоза.

Лубриканти можуть включати, нарівні з іншими, стеарат магнію, світлу безводну кременеву кислоту, тальк і натрійлаурилсульфат.

Гранулюючі агенти можуть включати, але, не обмежуючись ними, діоксид кремнію, мікрокристалічну целюлозу, крохмаль, карбонат кальцію, пектин, кросповідон і поліплаздон.

Дезінтегруючі агенти можуть включати, нарівні з іншими, крохмаль, карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілкрохмаль, заміщену гідроксипропілце-

люлозу, бікарбонат натрію, кальційфосфат і кальційцитрат.

Пом'якшувальні агенти можуть включати, але, не обмежуючись ними, стеариловий спирт, норкове масло, цетиловий спирт, олеїловий спирт, ізопропіллаурат, поліетиленгліколь, оливкову олію, петролатум, пальмітинову кислоту, олеїнову кислоту і міристилміристат.

Альтернативно, може виявитися бажаним використання пристроїв, що забезпечують уповільнене вивільнення (доставку), щоб пацієнту можна було уникнути необхідності щоденного прийому ліків. Термін "уповільнене вивільнення" використовують в даному описі для позначення уповільненого вивільнення активного агента, тобто сполуки даного винаходу, при якому після вміщення його в середовище для доставки, йде уповільнене вивільнення агента в більш пізній час. У даній галузі відомий цілий ряд пристроїв для уповільненого вивільнення, які включають гідрогелі [патенти США №5266325; 4959217; 5292515], осмотичні насоси [патенти США №4295987 і 5273752 і Європейський патент №314206, нарівні з іншими]; гідрофобні мембранні матеріали, такі як етиленметакрилат (EMA) і етиленвінілацетат (EVA); біоресорбовані полімерні системи (міжнародна патентна публікація WO 98/44964 і патенти США №5756127 і 5854388); і інші біоресорбовані пристрої, що імплантуються, які складаються, наприклад, з складних поліефірів, поліангідридів або співполімерів молочна кислота/гліколева кислота [патент США №5817343]. Для використання в таких пристроях, що забезпечують уповільнене вивільнення, сполуки даного винаходу можна включати в композиції як вказано вище.

III. Введення композицій

У даному винаході запропоновані способи введення пацієнту сполук даного винаходу. Сполуки можна вводити звичайними способами, такими як пероральний, дермальний, трансдермальний, інтрабронхіальний, інтраназальний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, підшкірний, парентеральний, внутрішньочеревинний, сублінгвальний, інтракраніальний, епідуральний, інтратрахеальний, вагінальний, ректальний, або використовуючи уповільнене вивільнення сполук. Переважним способом введення є пероральний.

В одному з варіантів композиції вводять перорально в твердій або рідкій формі у вигляді порошків, таблеток, капсул, мікрокапсул, диспергованих порошків, гранул, суспензій, сиропів, еліксирів і аерозолів.

Бажано, щоб при введенні сполуки перорально, вона була розділена на дози, що містять відповідні кількості активного інгредієнта. Одиначна дозована форма може бути у вигляді упакованої композиції, наприклад, у вигляді пакетиків порошку, пляшечок, ампул, заздалегідь заповнених шприців або саше, що містять рідини. Одиначною дозованою формою можливо, наприклад сама капсула або таблетка, або вона може складатися з відповідної кількості будь-яких таких композицій в упакованій формі. Переважно порошки і таблетки містять аж до 99% активного інгредієнта.

В іншому варіанті, сполуки вводять внутріш-

ньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно, парентерально і внутрішньочеревинно в формі стерильних розчинів для ін'єкцій, суспензій, дисперсій і порошків, які є до такої міри тягучими, щоб їх можна було вводити за допомогою шприца. Такі композиції для ін'єкцій є стерильними, стабільними в умовах виготовлення і зберігання, і вони не схильні до шкідливого впливу мікроорганізмів, таких як бактерії і грибки.

Композиції для ін'єкцій можна отримати, об'єднуючи сполуки з рідиною. Рідину можна вибрати з води, гліцерину, етанолу, пропіленгліколю і поліетиленгліколю, масел і їх сумішей, і більш переважно, рідким носієм є вода. В одному з варіантів маслом є рослинна олія. Необов'язково рідкий носій може містити деяку кількість суспендуючого агента.

У наступному варіанті сполуки вводять ректально або вагінально в формі звичайних супозиторіїв.

У ще одному варіанті композиції вводять інтраназально або інтрабронхіально в формі аерозолів.

У наступному варіанті композиції вводять трансдермально або уповільненим вивільненням активної речовини, використовуючи трансдермальні пластири, що містять композицію в необов'язковому носії, який інертний відносно сполуки, не токсичний для шкіри і забезпечує доставку сполуки для системної абсорбції в кровоносну систему. Такими носіями можуть бути креми, мазі, пасти, гелі або оклюзивні пристрої. Креми і мазі можуть бути в'язкими рідинами або напівтвердими емульсіями. Пасти можуть включати абсорбуючі порошки, дисперговані в маслах або в гідрофільних маслах. Крім того, можна використати різні оклюзивні пристрої для вивільнення активних інгредієнтів в потік крові, і такі пристрої включають напівпроникні мембрани, якими покриті резервуари, що містять активні реагенти, або матриці, що містять реакційноздатні реагенти.

IV. Способи застосування

Сполуки даного винаходу корисні для профілактики і лікування розладів, які пов'язані з продукуванням бета амیلіоїду, включаючи церебросудинні захворювання, і для профілактики і лікування AD, завдяки їх здатності знижувати продукування бета амیلіоїду.

У попередніх дослідженнях, в яких були використані протеазоспецифічні аналізи, було показано, що сполуки даного винаходу демонструють специфічне інгібування активності протеази. Таким чином, сполуки даного винаходу корисні для лікування і профілактики різних станів, при яких модулювання рівнів бета амیلіоїду забезпечує терапевтичний ефект. Такі стани включають, наприклад, нарівні з іншими, амیلіодну ангіопатію, церебральну амیلіодну ангіопатію, системний амیلіодоз, хворобу Альцгеймера (AD), спадкові церебральні кровотечі з амیلіодозом по типу Dutch, різні міозити, синдром Дауна і помірне ослаблення пізнавальної здатності.

Було також показано, що сполуки даного винаходу інгібують продукування бета амیلіоїду. В одному з варіантів у суб'єкта або пацієнта можна

контролювати рівні циркулюючих сполук і/або рівні бета амілоїду в різні моменти часу після введення сполук даного винаходу або протягом проведення курсу лікування. Для цієї мети можна використати різні аналізи, включаючи описані нижче. Крім того, в даній галузі відомі клітинні, безклітинні або *in vivo* методи скринінгу, а також радіоімунаналізи і твердофазні імуоферментні аналізи (ELISA), для визначення інгібіторів продукування бета амілоїду [див., наприклад, P.O. Mehta, et al., *Techniques in Diagnostic Pathology*, vol.2, eds., Bullock et al, Academic Press, Boston, pages 99-112 (1991), Міжнародна патентна публікація WO 98/22493, Європейський патент №0652009 і патенти США №5703129 і 5593846].

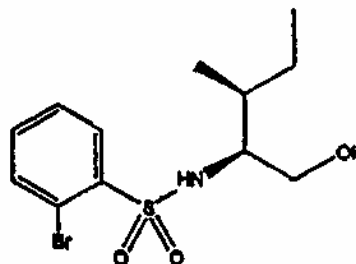
Крім того, сполуки можна використати для створення реагентів, корисних для діагностики станів, пов'язаних з аномальними рівнями бета амілоїду. Наприклад, сполуки формули I можна використати для вироблення антитіл, які можуть бути корисні в різних діагностичних аналізах. Способи отримання моноклональних, поліклональних, рекомбінантних і синтетичних антитіл або їх фрагментів добре відомі фахівцям в даній галузі. Див., наприклад, E. Mark and Padlin, "Humanization of Monoclonal Antibodies", Chapter 4, *The Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol.113, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, Springer-Verlag (June, 1994); Kohler and Milstein, і множина відомих їх модифікацій; Міжнародна патентна заявка №PCT/GB85/00392; публікація заявки на патент Великобританії №GB2188638A; Amit et al., *Science*, 233:747-753 (1986); Queen et al., *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*, 86:10029-10033 (1989); Міжнародна патентна публікація WO 90/07861 і Riechmann et al., *Nature*, 332:323-327 (1988); Huse et al., *Science*, 246:1275-1281 (1988). Альтернативно, сполуки формули I можна використати самі по собі в таких діагностичних аналізах. Незалежно від вибраного реагенту (наприклад, антитіла або сполуки формули I), відповідні діагностичні формати, включаючи, наприклад, радіоімунаналізи і твердофазні імуоферментні аналізи (ELISA), добре відомі фахівцям в даній галузі і не обмежують даний винахід.

Далі приведені приклади, що ілюструють отримання і активність репрезентативних сполук даного винаходу і ілюструють їх використання в аналізі скринінгу. Фахівцям в даній галузі буде очевидно, що хоча в нижченаведених прикладах представлені конкретні реагенти і умови, ці реагенти і умови не обмежують даний винахід.

Приклади

Приклад 1

2-бром-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід



До розчину (S)-ізолейцинолу (23мг, 0,2ммоль) в ТГФ (3мл) додають триетиламін (46мкл, 0,24ммоль) і 2-бромбензолсульфонілхлорид (51мг, 0,2ммоль). Розчин перемішують протягом 8-16 годин, потім концентрують. Залишок розчиняють в MeOH (1,5мл) і очищують, використовуючи напів-препаративну ОФ-ВЕРХ, використовуючи наступні умови:

Колонка: Phenomenex CIS Luna 21,6мм×60мм, 5мк

Розчинник А: вода (буферована 0,02% ТФОК)

Розчинник В: Ацетонітрил (буферований 0,02% ТФОК)

Гradient розчинника: час 0: 10% В; 2,5хв: 10% В; 14хв: 90% В.

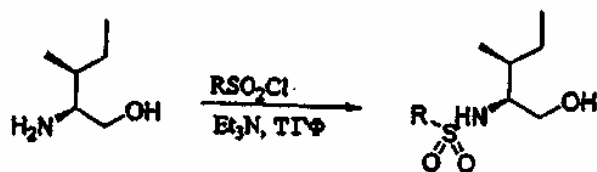
Швидкість потоку: 22,5мл/хв

Продукт з відповідним піком збирають, використовуючи дані УФ поглинання, і концентрують, отримуючи сполуку прикладу 1 (37,7мг).

Наступні сполуки (Таблиця 1; Приклади 1-13) отримують, використовуючи

| | |
|-------------------------------|-----|
| 2-бромбензолсульфонілхлорид, | 2- |
| 3-бромбензолсульфонілхлорид, | 3- |
| 4-хлорбензолсульфонілхлорид, | 4- |
| 2-хлорбензолсульфонілхлорид, | 2- |
| 3-хлорбензолсульфонілхлорид, | 3- |
| 4-хлорбензолсульфонілхлорид, | 4- |
| 5-хлорбензолсульфонілхлорид, | 5- |
| 6-хлорбензолсульфонілхлорид, | 6- |
| 7-хлорбензолсульфонілхлорид, | 7- |
| 8-хлорбензолсульфонілхлорид, | 8- |
| 9-хлорбензолсульфонілхлорид, | 9- |
| 10-хлорбензолсульфонілхлорид, | 10- |
| 11-хлорбензолсульфонілхлорид, | 11- |
| 12-хлорбензолсульфонілхлорид, | 12- |
| 13-хлорбензолсульфонілхлорид, | 13- |

нафталінсульфонілхлорид і по методиці, приведений в прикладі 1. Даний спосіб представлений на наступній схемі.



Таблиця 1

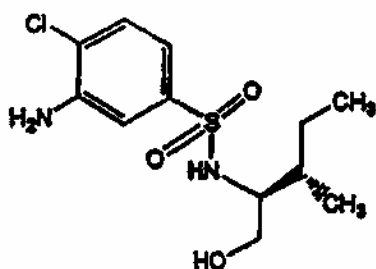
Результати¹ PXMC

| RSO ₂ Cl | Приклад | Молекулярний іон і час втримання |
|---|---------|----------------------------------|
| 2-бромбензолсульфонілхлорид | 1 | (338,0 M+H); 2, 850 хв. |
| 3-бромбензолсульфонілхлорид | 2 | (338,0 M+H); 3,014 хв. |
| 3-хлорбензолсульфонілхлорид | 3 | (292,1 M+H); 2,949 хв. |
| 4-хлор-7-хлорсульфоніл-2,1,3-бензоксадіазол | 4 | (334,1 M+H); 3,073 хв. |
| 2-хлор-4-фторбензолсульфонілхлорид | 5 | (311,1 M+H); 2,910 хв. |
| 5-хлор-2-метоксибензолсульфонілхлорид | 6 | (322,1 M+H); 3,018 хв. |
| 2-хлор-6-метилбензолсульфонілхлорид | 7 | (306,1 M+H); 3,017 хв. |
| 3,5-дихлорбензолсульфонілхлорид | 8 | (326,0 M+H); 3,320 хв. |
| 2,4-дифторбензолсульфонілхлорид | 9 | (294,1 M+H); 2,740 хв. |
| 4-фторбензолсульфонілхлорид | 10 | (277,1 M+H); 2, 691 хв. |
| 2-фторбензолсульфонілхлорид | 11 | (276,1 M+H); 2, 608 хв. |

| | | |
|---------------------------|----|------------------------|
| 1-нафталінсульфонілхлорид | 12 | (308,0 M+H); 3,087 хв. |
| 2-нафталінсульфонілхлорид | 13 | (308,0 M+H); 3,103 хв. |

¹PXMC умови: Hewlett Packard 1100 MSD; YMC ODS-AM 2,0 мм x 50 мм 5 мк колонка при 23°C; введення 3 мкл; Розчинник А: 0,02% ТФОК/вода; Розчинник В: 0,02% ТФОК/ацетонітрил; Градієнт: Час 0: 95% А; 0,3 хв.: 95% А; 4,7 хв.: 10% А; 4,9 хв.: 95% А. Швидкість потоку 1,5 мл/хв.; Детектування: 254 нм DAD; API-ES Scanning Mode Positive 150-700; Фрагментація 70 мВ.

Приклад 14
3-аміно-4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід



А. Отримання 3-нітро-4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамиду

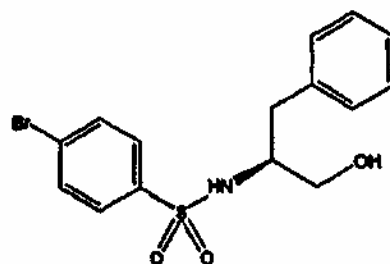
До розчину S-ізолейцинолу (3,0г, 25,6ммоль), триетиламіну (2,85г, 28,2ммоль) і метиленхлориду (30мл) при 0°C додають розчин 4-хлор-3-нітробензолсульфонілхлориду (6,55г, 25,6ммоль) в CH₂Cl₂ (30мл). Через 15 хвилин баню з льодом видаляють і реакційній суміші дають досягнути температури 25°C. Через 16 годин реакцію гасять, виливаючи в насичений розчин бікарбонату натрію (125мл), органічну фазу виділяють і промивають послідовно розчином HCl (100мл), дистильованою водою і насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄ і випаровують, отримуючи неочищений твердий продукт, який перекристалізують з суміші етилацетат-гексан (5,52г, 64%). MS (+ESI) 354 ([M+NH₄]). Аналіз. Розраховано для C₁₂H₁₇ClN₂O₅S: C, 42,80; H, 5,09; N, 8,32; Знайдено: C, 42,82; H, 5,05; N, 8,23.

В. Отримання 3-Аміно-4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід

У стандартну посудину для гідрування завантажують 3-нітро-4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід (0,50г, 1,48ммоль), 10% паладій-на-вугіллі (0,05г), метанол (25мл) і газоподібний водень. Суміш струшують в апараті Парра для гідрування протягом 50 хвилин. Реакційну суміш фільтрують і розчинник випаровують, отримуючи неочищене масло, яке піддають флеш-хроматографії (елюент: етилацетат-гексан, 3-2), отримуючи продукт у вигляді твердої речовини, Т.пл. 89-92°C (0,12г, 26%). Мас-спектр (+APCI) 307,03 ([M+H]⁺). Аналіз: Розраховано для C₁₂H₁₉ClN₂O₃S: C, 46,98; H, 6,24; N, 9,13; Знайдено: C, 47,44; H, 6,32; N, 8,88.

Приклад 15

N-[(1S)-1-бензил-2-гідроксіетил]-4-бромбензолсульфонамід



До розчину (S)-(-)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолу (37мг, 0,25ммоль) в ТГФ (3мл) додають триетиламін (58мкл, 0,3ммоль) і 4-бромбензолсульфонілхлорид (63мг, 0,25ммоль). Розчин перемішують протягом 8-16 годин, потім концентрують. Залишок розчиняють в MeOH (1,5мл) і очищують напівпрепаративною ОФ-ВЕРХ, використовуючи умови, вказані в прикладі 1, отримуючи сполуку прикладу 15 (9,8мг). Дана методика представлена на наступній схемі.



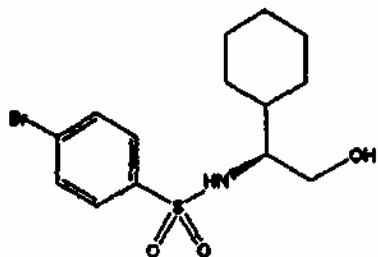
Таблиця 2

(Результати¹ РХМС: Молекулярний іон і час втримання)

| R ₁ R ₂ NH | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| (S)-(-)-2-аміно-3-феніл-1-пропанол | Приклад 15; (372,0 M+H); 3,110 хв. |

Приклад 16

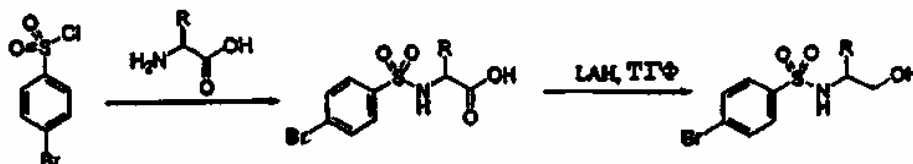
4-бром-N-[(1S)-1-циклогексил-2-гідроксіетил]бензолсульфонамід



До розчину 4-бромбензолсульфонілхлориду (102мг, 0,4ммоль) в ТГФ (1мл) додають L-

циклогексилгліцин (77,4мг, 0,4ммоль) в 1н гідроксиді натрію (1мл). Реакційну суміш струшують при 25°C протягом 16 годин, потім концентрують.

Залишок розчиняють в ТГФ (1мл) і додають літійалюмінійгідрид (1М розчин в ТГФ, 0,8ммоль, 0,8мл) і реакційну суміш струшують протягом 2 годин. Додають воду (240мкл), 15% гідроксид натрію (240мкл) і воду (960мкл), при струшуванні між кожним додаванням. Реакційну суміш фільтрують, фільтрат концентрують і очищують як описано в прикладі 1, отримуючи сполуку прикладу 16 (1,9мг). Дана методика представлена на наступній схемі.



Наступні сполуки (Приклади 16-19, Таблиця 3) отримують, використовуючи 4-бромбензолсульфонілхлорид і L-

циклогексилгліцин, D-4-гідроксифенілгліцин, D-метіонін і L-триптофан по методиці, приведений в прикладі 16.

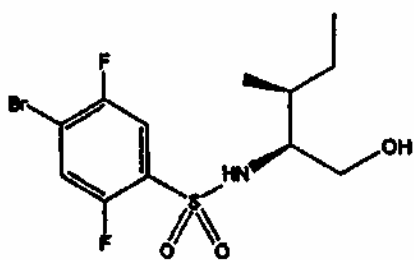
Таблиця 3

(Результати¹ РХМС: Молекулярний іон і час втримання)

| Амінокислоти | Приклад | Молекулярний іон | Час втримання (хв.) |
|-------------------------|---------|------------------|---------------------|
| L-циклогексилгліцин | 16 | (364,0 M+H) | 3,216 |
| D-4-гідроксифенілгліцин | 17 | (374,0 M+H) | 2,371 |
| D-метіонін | 18 | (355,0 M+H) | 2,692 |
| L-триптофан | 19 | (411,0 M+H) | 3,004 |

Приклад 20

4-бром-2,5-дифтор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід



До розчину (S)-ізолейцинолу (23мг, 0,2ммоль) в ТГФ (3мл) додають триетиламін (46мкл, 0,24ммоль) і 4-бром-2,5-дифторбензолсульфонілхлорид (58мг, 0,2ммоль). Розчин перемішують протягом 8-16 годин. Розчин

ник видаляють і залишок очищують по методиці, приведений в прикладі 1, отримуючи сполуку прикладу 20 (4,7мг).

Наступні сполуки (Таблиця 4) отримують, використовуючи (S)-(+)-ізолейцинол, (S)-(+)-2-аміно-3-метил-1-бутанол і (S)-трет-лейцинол з 4-бром-2,5-дифторбензолсульфонілхлоридом, 2,5-дибромбензолсульфонілхлоридом, 3,4-дибромбензолсульфонілхлоридом, 2,3-дихлорбензолсульфонілхлоридом, 3,4-дихлорбензолсульфонілхлоридом, 2,4,5-трихлорбензолсульфонілхлоридом і 2,4,6-трихлорбензолсульфонілхлоридом по методиці, приведений в прикладі 20.

Дана методика представлена на наступній схемі.



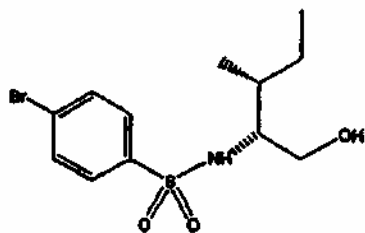
Таблиця 4

(Результати¹ РХМС: Молекулярний іон і час втримання)

| RSO ₂ Cl | Аміноспирт | | |
|--|------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| | (S)-(+)-ізолейцинол | (S)-(+)-2-аміно-3-метил-1-бутанол | (S)-трет-лейцинол |
| 4-бром-2,5-дифторбензолсульфонілхлорид | Пр. 20 (374,0 M+H) 3,663 хв. | Пр. 26 (358,0 M+H) 3,006 хв. | |

| | | | |
|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 2,5-дибромбензолсульфонілхлорид | Пр. 21 (417,9 M+H) 3,340 хв. | | |
| 3,4-дибромбензолсульфонілхлорид | Пр. 22 (415,9 M+H) 3,387 хв. | | Пр. 29 (415,9 M+H) 3,357 хв. |
| 2,3-дихлорбензолсульфонілхлорид | Пр. 23 (328,0 M+H) 3,152 хв. | | |
| 3,4-дихлорбензолсульфонілхлорид | Пр. 24 (328,0 M+H) 3,314 хв. | Пр. 27 (312,0 M+H) 3,105 хв. | Пр. 30 (326,0 M+H) 3,041 хв. |
| 2,4,5-трихлорбензолсульфонілхлорид | Пр. 25 (362,0 M+H) 3,533 хв. | | Пр. 31 (362,0 M+H) 3,505 хв. |
| 2,4,6-трихлорбензолсульфонілхлорид | | Пр. 28 (348,0 M+H) 3,210 хв. | Пр. 32 (362,0 M+H) 3,404 хв. |

Приклад 33
4-бром-N-[(1R,2R)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід

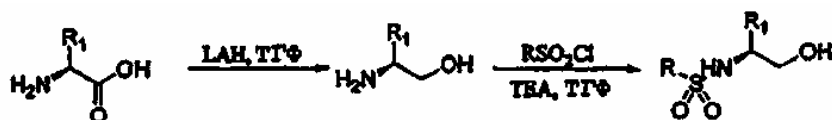


До розчину D-ізолейцину (32,8мг, 0,25ммоль) в ТГФ (2мл) додають літіїалюмінійгідрид (ІМ розчин, в ТГФ) (0,8мл, 0,8ммоль) і розчин нагрівають при 60°C протягом 4 годин. Розчин потім перемішують при 25°C протягом 8-16 годин. Реакційну суміш гасять доданням води (45мкл), 15% водного гідро-

ксиду натрію (45мкл) і води (105мкл) при інтенсивному перемішуванні між кожним доданням. Потім суміш фільтрують і концентрують.

До залишку в ТГФ (3мл) додають триетиламін (69мкл, 0,50ммоль) і 4-бромбензолсульфонілхлорид (63,9мг, 0,25ммоль). Розчин перемішують протягом 8-16 годин, потім концентрують і залишок очищають по методиці, приведеної в прикладі 1, отримуючи 50,8мг.

Наступні сполуки (Приклади 33-39, Таблиця 5) отримують, використовуючи 4-хлорбензолсульфонілхлорид і 4-хлорбензолсульфонілхлорид з D-ізолейцином, L-α-метилваліном, β-метил-DL-фенілаланіном і L-алоізолейцином, і відповідно до методики, приведеної в прикладі 33. Дана методика представлена на наступній схемі.



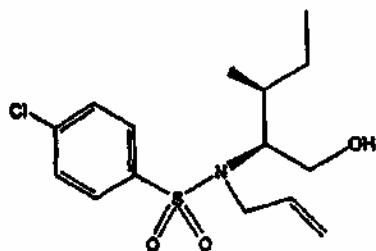
Таблиця 5

(Результати¹ PXMC: Молекулярний іон і час втримання)

| Амінокислота | RSO ₂ Cl | |
|------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | 4-бромбензол-сульфонілхлорид | 4-хлорбензол-сульфонілхлорид |
| D-ізолейцин | Пр.33 (336,0 M+H) 2,858 хв. | |
| L-α-метилвалін | Пр.34 (338,0 M+H); 2,872 хв. | Пр.37 (292,0 M+H); 2,806 хв. |
| β-метил-DL-фенілаланін | Пр.35 (386,0 M+H); 2,089 хв. | Пр.38 (342,0 M+H); 3,035 хв. |
| L-алоізолейцин | Пр.36 (336,0 M+H); 2,828 хв. | Пр.39 (292,0 M+H); 2,763 хв. |

Приклад 40

N-аліл-4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід



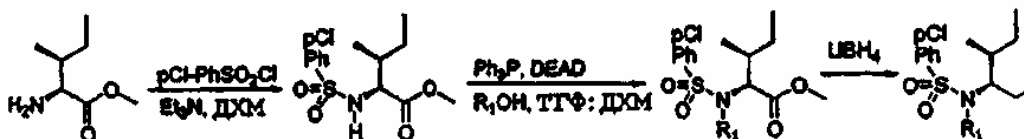
До розчину гідрохлориду складного метилового ефіру L-ізолейцин (1,82г, 10ммоль) і 4-хлорбензолсульфонілхлориду (2,11г, 10ммоль) в CH_2Cl_2 додають триетиламін (4,18мл, 30ммоль). Суміш перемішують при 25°C протягом 16 годин, потім фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 10% етилацетату в гексані, отримуючи складний метиловий ефір N-4-хлорбензолсульфоніл-1-ізолейцину 3,53г.

До розчину складного метилового ефіру N-4-хлорбензолсульфонш-L-ізолейцину (80мг, 0,25ммоль) в суміші ДХМ (1,5мл) і ТГФ (1,5мл)

додають аліловий спирт (17мл, 0,25ммоль), трифенілфосфін (66мг, 0,25ммоль) і діетилазодикарбонат (39мл, 0,25ммоль). Реакційну суміш струшують при 25°C протягом 24 годин.

До реакційного розчину додають боргідрид літію (11мг, 0,5ммоль) і реакційну суміш струшують при 45°C протягом 24 годин, потім гасять додаванням води (2мл) і екстрагують етилацетатом (3,5мл). Органічну фазу випаровують і залишок очищують по методиці, приведений в прикладі 1, отримуючи 11,6мг.

Наступні сполуки (Приклади 40-48, Таблиця 6) отримують, використовуючи аліловий спирт, 4-біфенілметанол, трет-бутил-N-(2-гідроксіетил)карбамат, п-хлорбензиловий спирт, циклобутанметанол, 3,4-диметоксибензиловий спирт, фурфуріловий спирт, 2-(метилтіо)етанол і 3-феніл-2-пропін-1-ол по методиці, приведений в прикладі 40. Дана методика представлена на наступній схемі.

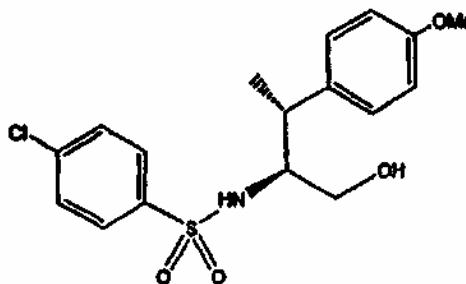


Таблиця 6

(Результати¹ РХМС)

| R_1OH | Приклад | Молекулярний іон | Час втримання |
|---------------------------------------|---------|------------------|---------------|
| аліловий спирт | 40 | 332,24 (M+H) | 3,57 хв. |
| 4-біфенілметанол | 41 | 458,0 (M+H) | 4,225 хв. |
| трет-бутил-N-(2-гідроксіетил)карбамат | 42 | 435,33 (M+H) | 3,68 хв. |
| п-хлорбензиловий спирт | 43 | 416,14 (M+H) | 3,97 хв. |
| циклобутанметанол | 44 | 360,31 (M+H) | 3,97 хв. |
| 3,4-диметоксибензиловий спирт | 45 | 442,1 (M+H) | 3,333 хв. |
| фурфуріловий спирт | 46 | 372,1 (M+H) | 3,403 хв. |
| 2-(метилтіо)етанол | 47 | 366,27 (M+H) | 3,69 хв. |
| 3-феніл-2-пропін-1-ол | 48 | 406,33 (M+H) | 4,05 хв. |

Приклад 49
4-хлор-N-[(1S,2R)-1-(гідроксиметил)-2-(4-метоксифеніл)пропіл]бензолсульфонамід



Частина 1:

Розчин 2-пентенової кислоти (4,05мл, 40ммоль) в ТГФ (100мл) охолоджують до -78°C . Триетиламін (5,85мл, 42ммоль) і триметилацетилхлорид (півалоїлхлорид) (5,17мл, 42ммоль) додають через шприц у вказаному порядку. Баню з сухим льодом замінюють банею з льодом і реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 1 години, потім реакційну суміш знов охолоджують до -78°C . В окремій колбі 4-(R)-4-бензил-2-оксазолідинон (7,0г, 40ммоль) розчиняють в ТГФ (100мл) і охолоджують до -78°C , потім через шприц додають н-бутиллітій (1,6М, 25мл). Суміш перемішують протягом 20хв., потім вказану суміш додають, видаляючи перегородку і швидко виливаючи з однієї колби в іншу (Примітка* спроби перенести реакційну суміш через канюлю закінчилися невдачею через присутність в суміші суспензованого триетиламонійхлориду).

Отриману суміш перемішують при -78°C протягом 30хв., потім дають нагрітися до 25°C протягом 1-2 годин, потім гасять насиченим водним розчином NH_4Cl (100мл). Летку частину видаляють, використовуючи роторний випарник, і водну суспензію розбавляють водою (200мл) і екстрагують етилацетатом ($2 \times 200\text{мл}$). Об'єднані органічні фази сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують. Продукт можна кристалізувати з розчину і забезпечити високу міру чистоти. Якщо необхідне очищення, неочищений продукт можна очистити флеш-хроматографією, використовуючи 20-30% етилацетат в гексані.

Частина 2:

Комплекс бромід міді(I)-диметилсульфід (246мг, 1,2ммоль) в суміші ТГФ/ДМС (2:1, 15мл), охолоджують до -40°C , додають 4-метоксифенілмагнійбромід (4,8мл 0,5М розчин в ТГФ, 2,4ммоль). Розчину дають перемішуватися протягом 10хв., протягом яких він нагрівається до -15°C . Отриману суміш знов охолоджують до -40°C і додають продукт з частини 1 (245мг, 1ммоль) в ТГФ (6мл). Розчин перемішують при 25°C протягом 8-16 годин. Розчин охолоджують до -78°C і додають N-бромсукцинімід (356мг, 2ммоль) в ТГФ

(2мл). Розчин залишають нагріватися до 0°C і струшують при 0°C протягом 3 годин. Реакційну суміш гасять 1:1 насиченим розчином карбонату амонію і 0,5н бісульфату калію (5мл). Органічну фазу відділяють декантуванням і концентрують.

Частина 3:

До продукту з частини 2, розчиненого в ацетонітрилі (5мл), додають тетраметилгуанідиназид (0,6мл, 4ммоль). Розчин перемішують протягом 72-120 годин. Розчин концентрують досуха, знов розчиняють в CH_2Cl_2 і додають 1н HCl (2мл). Шари розділяють і органічний шар фільтрують через шар силікагелю, промивають CH_2Cl_2 (5мл) і концентрують.

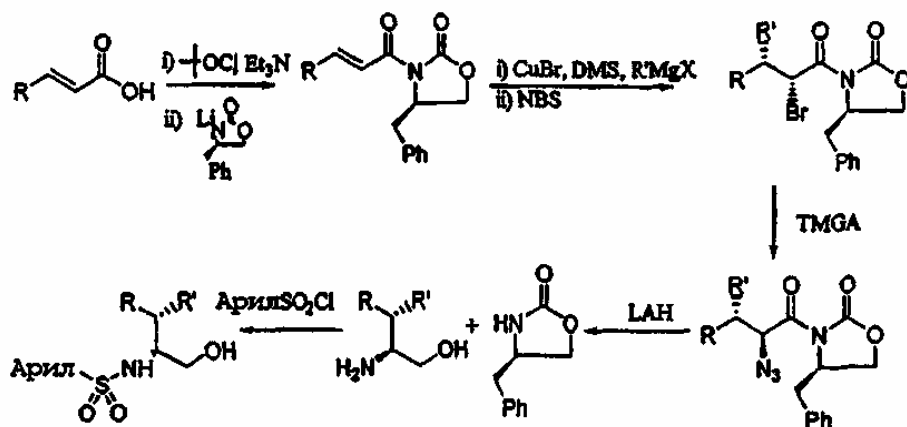
Частина 4:

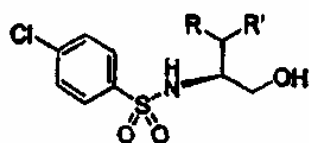
До продукту з частини 3 (131мг, 1ммоль) в ТГФ (5мл) при 0°C додають літійалюмінійгідрид (1М розчин в ТГФ) (2мл, 2ммоль) і розчин перемішують при 25°C протягом 4 годин. Реакційну суміш гасять додаванням води (114мкл), 15% водного гідроксиду натрію (114мкл) і води (266мкл) при інтенсивному перемішуванні між кожним додаванням. Потім суміш фільтрують і концентрують.

Частина 5:

До розчину з частини 4 (0,5ммоль) в ТГФ (2мл) додають триетиламін (83,7мкл, 0,6ммоль) і 4-хлорбензолсульфонілхлорид (130,8мг, 0,5ммоль). Розчин перемішують протягом 8-16 годин, потім концентрують. Розчинник видаляють і залишок очищають по методиці, приведеній в прикладі 1, отримуючи 50,8мг.

Наступні сполуки (Приклади 49-70, Таблиця 7) отримують, використовуючи 4-хлорбензолсульфонілхлорид з кротоновою кислотою, 2-пентеновою кислотою, 2-гексеновою кислотою, 2-октеновою кислотою, коричною кислотою, фурилакровою кислотою і 4-метил-2-пентеновою кислотою і метил-, етил-, ізобутил-, 4-метоксифеніл-, гексил- і фенілмагнійбромідом по методиці, приведеній в прикладі 49. Дана методи-ка представлена на наступній схемі.





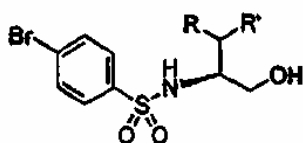
Таблиця 7

(Результати¹ РХМС: Молекулярний іон і час втримання)

| R | R'MgX | | | | | |
|-----------|--|--|---|--|--|--|
| | метил | етил | ізобутил | 4-метокси феніл | н-гексил | феніл |
| метил | | | | Пр. 49 (370,0 M+H); 3,368 хв. | Пр. 50 (348,1 M+H); 4,017 хв. | Пр. 51 (340,0 M+H); 3,244 хв. |
| етил | | Пр. 52 (306,0 M+H); 3,189 хв. | Пр. 53 (334,0 M+H); 3, 648 хв. | | | |
| н-пропіл | Пр. 54 (306,0 | Пр. 55 (320,0 | Пр. 56 (348,1 | Пр. 57 (398,1 | Пр. 58 (376,1 | Пр. 59 (368,1 |
| | M+H); 3,215 хв. | M+H); 3,372 хв. | M+H); 3,891 хв. | M+H); 3,635 хв. | M+H); 4,415 хв. | M+H); 3,706 хв. |
| н-пентил | Пр. 60 (334,1 M+H); 3,746 хв. | Пр. 61 (348,1 M+H); 3,949 хв. | | | Пр. 62 (404,2 M+H); 4,834 хв. | |
| феніл | Пр. 63 (340,0 M+H); 3,259 хв. | | Пр. 64 (382,1 M+H); 3,876 хв. | | Пр. 65 (410,1 M+H); 4,366 хв. | |
| 2-фурил | | Пр. 66 (344,0 M+H); 3,225 хв. | Пр. 67 (372,0 M+H); 3,649 хв. | | Пр. 68 (400,0 M+H); 4,152 хв. | |
| ізопропіл | Пр. 69 (306,0 M+H); 3,199 хв. | | | | Пр. 70 (376,0 M+H); 4,414 хв. | |

Наступні сполуки (Приклади 71-87, Таблиця 8) отримують, використовуючи 4-хлорбензолсульфонілхлорид з кротоновою кислотою, 2-пентеновою кислотою, 2-гексеновою кислотою, 2-октеновою кислотою, коричною кислотою,

(3-(3-піридил)акриловою кислотою, фурилакриловою кислотою і 4-метил-2-пентеновою кислотою і метил-, етил-, ізобутил-, 4-метоксифеніл-, гексил- і фенілмагнійбромідом по методиці, приведений в прикладі 49.



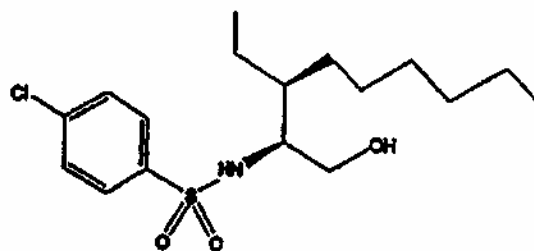
Таблиця 8

(Результати¹ РХМС: Молекулярний іон і час втримання)

| R | R' | | | | |
|----------|---------------|---------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | метил | етил | ізобутил | 4-метоксифеніл | н-гексил |
| метил | | | | Пр. 71 (414,0 М+Н); 3,230 хв. | Пр. 72 (394,0 М+Н); 4,071 хв. |
| етил | | | Пр. 73 (380,0 М+Н); 3,710 хв. | Пр. 74 (430,0 М+Н); 3,460 хв. | Пр. 75 (406,1 М+Н); 4,256 хв. |
| н-пропіл | Пр. 76 (352,0 | Пр. 77 (364,0 | Пр. 78 | | Пр. 79 |

| | | | | | |
|-----------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|------------------------|
| | М+Н); 3,291 хв. | М+Н); 3,422 хв. | (394,0 М+Н); 3,949 хв. | | (422,1 М+Н); 4,466 хв. |
| н-пентил | Пр. 80. (380,0 М+Н); 3,797 хв. | Пр. 81 (392,1 М+Н); 4,007 хв. | | | |
| феніл | Пр. 82 (386,0 М+Н); 3,328 хв. | Пр. 83 (398,0 М+Н); 3,546 хв. | | | |
| 2-фурил | Пр. 84 (376,0 М+Н); 3,057 хв. | Пр. 85 (388,0 М+Н); 3,305 хв. | Пр. 86 (418,0 М+Н); 3,712 хв. | | |
| ізопропіл | | | Пр. 87 (394,0 М+Н); 3,948 хв. | | |

Приклад 88
4-хлор-N-[(1S,2S)-2-етил-1-(гідроксиметил)октил]бензолсульфонамід

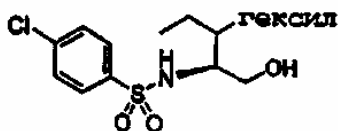


По методиці, приведений в прикладі 49 (части-

ни 1 і 2), 2-пентенову кислоту поєднують з 4-(R)-4-бензил-2-оксазолідином, отримуючи (R)-3-(2'-пентеніл)-4-бензил-2-оксазолідинон. Додання гексилмагнійброміду супроводжується захопленням N-бромсукциніміду. Після обробки продукт очищають флеш-хроматографією, використовуючи 5%

ефір в гексані, отримують приблизно 2:1 суміш (1R-2R):(1R-2S)-3-(2'-бром-3'-етилнонаніл)-4-бензил-2-оксазолідинону.

Кожний ізомер перетворюють у відповідний сульфонілований аміноспирт по методиці, приведений в прикладі 49 (стадії 3-5).



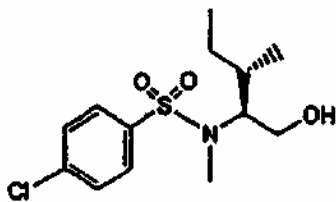
Таблиця 9

(Результати¹ РХМС: Молекулярний іон і час втримання)

| Ізомер | Приклад | Молекулярний іон | Час втримання (хв.) |
|--------|---------|------------------|---------------------|
| 1S-2S | 88 | 363 M+H | 4,24 хв. |
| 1S-2R | 89 | 363 M+H | 4,24 хв. |

Приклад 90

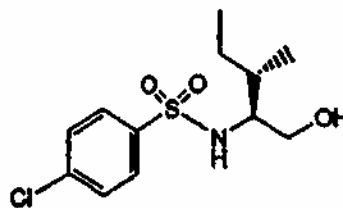
4-хлор-N-метил-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід



До розчину 4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонаміду (0,10г, 0,343ммоль) в ДМФА (2,0мл), додають карбонат калію (47мг, 0,343ммоль). Через 30хв. реакційну суміш охолоджують до 0°C і додають йодометан (50мкл, 0,686ммоль). Через 2 години баню з льодом видаляють і реакційну суміш перемішують при 25°C протягом 24 годин. Потім частину, що не розчинилася, відфільтровують, розчин в ДМФА розбавляють EtOAc (50мл) і промивають послідовно 10% лимонною кислотою (50мл) і насиченим розчином солі (50мл), сушать над MgSO₄ і випаровують, отримуючи прозоре масло, яке промивають Et₂O і потім очищають флеш-хроматографією (елюент: 95-5 CHCl₃/iPrOH), отримуючи необхідний продукт у вигляді прозорого масла (71мг, 68%). Мас-спектр (+APCI): 306 ([M+H]⁺). Аналіз: Розраховано для C₁₃H₂₀ClNO₃S: C, 51,06; H, 6,59; N, 4,58. Знайдено: C, 51,15; H, 6,73; N, 4,36.

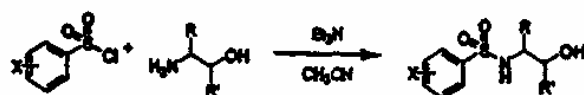
Приклад 91

4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]бензолсульфонамід



До розчину (S)-ізолейцинолу (17,6мг, 0,15ммоль) в CH₃CN (600мкл) додають Et₃N (300мкл, 1М в CH₃CN) і 4-хлорбензолсульфонілхлорид (21,07мг, 0,1ммоль) у вигляді розчину в CH₃CN (400мкл). Ампулу закривають і струшують протягом 8-12 годин при 40°C. Розчинник видаляють і масло розчиняють в EtOAc (1мл). Отриманий розчин промивають 1М HCl (2×1мл). Розчинник видаляють у вакуумі і залишок розчиняють в 1,6мл ДМСО (0,03М).

Наступні сполуки (Приклади 91-119, Таблиця 10) отримують, використовуючи 4-хлор-, 4-бром-, 3-хлор- і 3-фторбензолсульфонілхлорид з (S)-ізолейцинолом, L-лейцинолом, DL-2-аміно-і-гексанолам, (1S,2R)-(+)-фенілпропаноламіном, (S)-(+)-2-фенілгліцинолом, (R)-(-)-лейцинолом, 1-аміно-1-циклопентанметанолам, DL-2-аміно-і-пентанолам, (S)-2-аміно-3-циклогексил-1-пропанолам, Н-тирозинолам(bzl), (R)-(+)-метіонінолам, (S)-(+)-2-аміно-1-бутанолам, (1S,2S)-(+)-тіомікаміном, L-аланінолам, L-фенілаланінолам, L-валінолам і (R)-(+)-2-аміно-2-метил-1-бутанолам по методиці, приведений в прикладі 91. Дана методика представлена на наступній схемі.



Таблиця 10

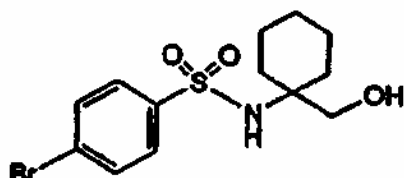
(Результати² РХМС: Молекулярний іон і час втримання)

| Аміноспірт | X-Ph | | | |
|------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| | 4-хлор-Ph | 4-бром-Ph | 3-Ph | 3-фтор-Ph |
| (S)-ізолейцинол | Пр. 91 290,54 (М-Н); 0,96 хв. | Пр. 98 334,48 (М-Н); 1,00 хв. | | |
| L-лейцинол | Пр. 92 290,53 (М-Н); 0,96 хв. | | | Пр. 109 274,57 (М-Н); 0,87 хв. |
| DL-2-аміно-1-гексанол | | Пр. 99 334,49 (М-Н); 1,02 хв. | | Пр. 110 274,55 (М-Н); 0,86 хв. |
| (1S, 2R)-(+)-фенілпропанамін | Пр. 93 324,54 (М-Н); 1,05 хв. | Пр. 100 368,44 (М-Н); 1,09 хв. | | Пр. 111 308,55 (М-Н); 0,96 хв. |
| (S)-(+)-2-фенілгліцинол | | Пр. 101 354,44 (М-Н); 0,96 хв. | | Пр. 112 294,53 (М-Н); 0,81 хв. |
| (R)-(-)-лейцинол | | Пр. 102 334,48 (М-Н); 1,00 хв. | | Пр. 113 274,48 (М-Н); 0,89 хв. |
| 1-аміно-1-циклопентанметанол | Пр. 94 332,47 (М-Н); 0,95 хв. | Пр. 103 288,52 (М-Н); 0,91 хв. | | Пр. 114 272,55 (М-Н); 0,78 хв. |
| DL-2-аміно-1-пентанол | | Пр. 104 320,47 (М-Н); | Пр. 105 276,49 (М-Н); | |

| | | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | | 0, 93 хв. | 0,89 хв. | |
| (S)-2-аміно-3-циклогексил-1-пропанол | Пр. 96 330,57 (М-Н); 1,16 хв. | | Пр. 106 330,57 (М-Н); 1,16 хв. | Пр. 115 314,59 (М-Н); 1,07 хв. |
| H-тирозинол (bzl) | Пр. 96 430,54 (М-Н); 1,22 хв. | | | |
| (R)-(+)-метіонінол | | | Пр. 107 308,50 (М-Н); 0,85 хв. | |
| (S)-(+)-2-аміно-1-бутанол | | | Пр. 108 262,49 (М-Н); 0,80 хв. | |
| (1S, 2S)-(+)-тіомікамін | | | | Пр. 116 370,51 (М-Н); 0,85 хв. |
| L-аланінол | | | | Пр. 117 232,47 (М-Н); 0,52 хв. |
| L-фенілаланінол | | | | Пр. 118 308,56 (М-Н); 0,89 хв. |
| L-валинол | | | | Пр. 119 260,51 (М-Н); 0,74 хв. |
| (R)-(+)-2-аміно-2-метил-1-бутанол | Пр. 97 275,91 (М-Н); 0,49 хв. | | | |

²PXMC умови: ZMD (Waters) або Platform (Micromass) або LCZ (Micromass); колонка: Zorbax SB-C8; розчинник: AcCN+H₂O, що містить 0,1% ТФОК або 0,1% FA; градієнт: 2,5 хв. 15% AcCN-95% AcCN; швидкість потоку: 3 мл/хв; детектування: E1SD детектування (SEDEX 55); UV253 детектування (Schimadzu).

Приклад 120
4-бром-R-[1-(гідроксиметил)циклогексил]бензолсульфонамід



Частина 1:

До суспензії 1-аміно-1-циклогексанкарбонової кислоти (5г, 35ммоль) і ТГФ (100мл) додають диметилсульфідборану (50мл, 2М в ТГФ) при 0°C. Охолоджуючій бані дають нагрітися і реакційну суміш перемішують при 25°C протягом 24 годин. Додають NaOH (3М, 100мл) і суміш перемішують

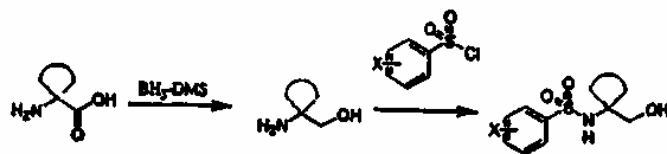
протягом 4 годин. Реакційну суміш насичують K₂CO₃ і екстрагують Et₂O (2×100мл). Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином солі (100мл), сушать над MgSO₄ і випаровують, отримуючи 4,35г (96%) необхідного аміноспирту.

Частина 2:

Аміноспирт сульфонілюють по методиці, приведений в прикладі 91.

Наступні сполуки (Приклади 120-125, Таблиця 11) отримують, використовуючи наступні амінокислоти: 1-аміно-1-циклогексанкарбонову кислоту, 2-аміно-2-норборнанкарбонову кислоту, d,1-1-аміноіндан-1-карбонову кислоту і d,1-2-циклобутил-2-фенілгліцин з 4-бром- і 4-хлорбензолсульфонілхлоридом по методиці, приведений в прикладі 120. Дана методика представ-

лена на наступній схемі.

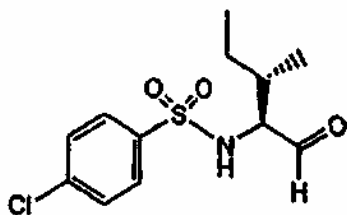


Таблиця 11

(Результати¹ РХМС: Молекулярний іон і час втримання)

| амінокислоти | X-Ph | |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | 4-бром-Ph | 4-Ph |
| 1-аміно-1-циклогексанкарбонова кислота | Приклад 120 348,07 (М-Н); 1,02 хв. | Приклад 123 302,18 (М-Н); 1,0 хв. |
| 2-аміно-2-норборнанкарбонова кислота | Приклад 121 360,05 (М-Н); 1,07 хв. | |
| d,1-1-аміноіндан-1-карбонова кислота | Приклад 122 381,96 (М-Н); 1,06 хв. | Приклад 124 336,17 (М-Н); 1,04 хв. |
| d,1-2-циклобутил-2-фенілгліцин | | Приклад 125 364,21 (М-Н); 1,22 хв. |

Приклад 165A
4-хлор-N-[(1S,2S)-1-форміл-2-метилбутил]бензолсульфонамід

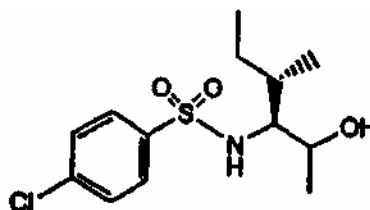


До розчину 4-хлорбензолсульфонілхлориду (1,93г, 9,1ммоль) в CH_3CN (25мл) і (S)-ізолейцинолу (1,07г, 9,1ммоль) додають Et_3N (1,91мл, 13,7ммоль). Реакційну суміш перемішують при 25°C протягом 30хв. Розчинник видаляють і масло розчиняють в CH_2Cl_2 (20мл). Розчин промивають водою (2×20мл) і сушать над Na_2SO_4 . Розчинник видаляють, отримуючи N-4-хлорбензолсульфонілізолейцинол, який використовують без додаткового очищення.

До перемішаного розчину N-4-хлорбензолсульфонілізолейцинолу (приблизно 9,1ммоль) в CH_2Cl_2 (100мл) додають суміш піридиніхлорхромату (5,88г, 27,3ммоль) і силікагелю (приблизно 6 г). Отриману суспензію перемішують при 25°C до повної витрати спирту (за даними ТШХ аналізу). Реакційну суміш розбавляють Et_2O (250мл) і фільтрують через вологий силікагель (елюент: 20% EtOAc /гексан). Після видалення розчинника залишок піддають Biotage™ елюванню, використовуючи 10→20% EtOAc /гексан, отримуючи 1,94г (74%, дві стадії) альдегіду (РХМС=288,14 (М-Н), R_t =1,07 хв.).

Приклад 165
4-хлор-N-[(1S,2S)-1-(гідроксіетил)-2-

метилбутил]бензолсульфонамід



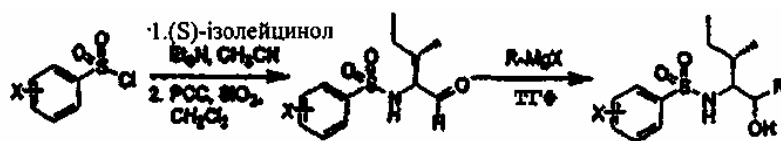
До розчину альдегіду з прикладу 165A (23,1мг, 80ммоль) в ТГФ (400мкл) додають метилмагнійбромід (400мкл, 1,0М в ТГФ, 5екв). Ампулу закривають і вміст перемішують при 50°C протягом 12 годин. Реакцію гасять насиченим водним NH_4Cl (1,5мл) і EtOAc (1мл). Органічний шар переносять в таровану ампулу і водний шар екстрагують EtOAc (1мл). Об'єднані органічні екстракти концентрують (Savant, помірний нагрів) і отриману суміш діастереоізомерів розчиняють в ДМСО таким чином, щоб кінцева концентрація становила 30мМ.

Наступні сполуки (Приклади 126-210, Таблиця 12) отримують, використовуючи N-4-фтор-, 4-бром-, 4-хлор-, 3-хлор- і 2-фторфенілсульфонілізолейцинал з метилмагнійбромідом, цикlopентилмагнійбромідом, гексилмагнійбромідом, пентилмагнійбромідом, бутилмагнійбромідом, ізопропілмагнійбромідом, о-толілмагнійбромідом, трет-бутилмагнійбромідом, ізобутилмагнійбромідом, вінілмагнійбромідом, алілмагнійбромідом, етилмагнійбромідом, 4-фторфенілмагнійбромідом, 4-хлорфенілмагнійбромідом, 2-метил-1-пропенілмагнійбромідом, ізопропенілмагнійбромідом, 4-анізилмагнійбромідом, 1-метил-1-пропенілмагнійбромідом, 2-[2-(1,3-діоксаніл)]етилмагнійбромідом, 3-бутенілмагнійбромідом, 1-

пропілмагнійбромідом,
тіоанізолмагнійбромідом,
диметиланілінмагнійбромідом

i 4-
4-N,N-
1-

нафтилмагнійбромідом з подальшою обробкою по
методиці прикладів 165A і 165. Дана методика
представлена на наступній схемі.



Таблиця 12

(Результати² РХМС: Молекулярний іон і час втримання)

| RMgX | X-Ph | | | | |
|------------------------------|--|--|--|--|--|
| | 4-фтор-Ph | 4-бром-Ph | 4-хлор-Ph | 3-хлор-Ph | 2-фтор-Ph |
| метилмагній- бромід | Пр. 126 288,18 (М- Н); 1,01 хв. | Пр. 145 350,05 (М- Н); 1,12 хв. | Пр. 165 304,10 (М- Н); 1,04 хв., 1,10 хв. | Пр. 185 304,15 (М- Н); 1,05 хв., 1,12 хв. | |
| циклопентил- магнійбромід | Пр. 127 242,21 (М- Н); 1,30 хв. | Пр. 146 404,05 (М- Н); 1,40 хв. | Пр. 166 358,18 (М- Н); 1,37 хв. | Пр. 186 358,18 (М- Н); 1,39 хв. | Пр. 202 342,22 (М- Н); 1,29 хв. |
| гексилмагній- бромід | Пр. 128 358,24 (М- Н); 1,40 хв., 1,44 хв. | | Пр. 167 374,21 (М- Н); 1,48 хв., 1,52 хв. | Пр. 187 374,22 (М- Н); 1,48 хв., 1,53 хв. | Пр. 203 358,24 (М- Н); 1,41 хв., 1,46 хв. |
| пентилмагній- бромід | Пр. 129 344,23 (М- Н); 1,32 хв., 1,36 хв. | Пр. 147 406,10 (М- Н); 1,40 хв., 1,46 хв. | Пр. 168 360,19 (М- Н); 1,40 хв., 1,45 хв. | Пр. 188 360,20 (М- Н); 1,40 хв., 1,46 хв. | Пр. 204 344,22 (М- Н); 1,32 хв., 1,36 хв. |
| бутилмагній- бромід | Пр. 130 330,21 (М- Н); 1,24 хв., 1,28 хв. | Пр. 148 392,07 (М- Н); 1,34 хв., 1,39 хв. | Пр. 169 346,18 (М- Н); 1,33 хв., 1,37 хв. | Пр. 189 346,17 (М- Н); 1,33 хв., 1,38 хв. | Пр. 205 330,23 (М- Н); 1,25 хв., 1,30 хв. |
| ізопропіл- магнійбромід | | | Пр. 170 332,17 (М- Н); 1,25 хв., 1,30 хв. | Пр. 190 332,18 (М- Н); 1,26 хв., 1,31 хв. | |
| о-толілмагній- | Пр. 131 | | Пр. 171 | | |

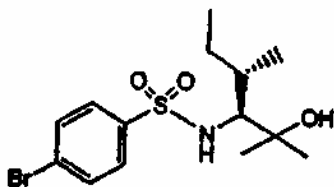
| | | | | | |
|----------------------------------|---|---|--|--|--|
| бромід | 364,19 (М-Н); 1,28 хв. | | 380,17 (М-Н); 1,36 хв. | | |
| трет-бутилмагній-бромід | Пр. 132 330,21 (М-Н); 1,31 хв. | Пр. 149 392,08 (М-Н); 1,42 хв. | Пр. 172 346,17 (М-Н); 1,40 хв. | Пр. 191 346,18 (М-Н); 1,40 хв. | |
| ізобутилмагній-бромід | | Пр. 150 392,06 (М-Н); 1,33 хв., 1,37 хв. | Пр. 173 346,17 (М-Н); 1,31 хв., 1,36 хв. | Пр. 192 346,18 (М-Н); 1,32 хв., 1,37 хв. | |
| вінілмагній-бромід | Пр. 133 300,18 (М-Н); 1,04 хв., 1,08 хв. | Пр. 151 362,07 (М-Н); 1,16 хв., 1,20 хв. | Пр. 174 316,14 (М-Н); 1,13 хв., 1,17 хв. | Пр. 193 316,16 (М-Н); 1,13 хв., 1,18 хв. | Пр. 206 300,18 (М-Н); 1,03 хв., 1,08 хв. |
| алілмагній-бромід | Пр. 134 314,19 (М-Н); 1,12 хв., 1,16 хв. | Пр. 152 376,05 (М-Н); 1,22 хв., 1,26 хв. | Пр. 175 330,14 (М-Н); 1,21 хв., 1,25 хв. | Пр. 194 330,17 (М-Н); 1,20 хв., 1,25 хв. | |
| етилмагній-бромід | Пр. 135 302,19 (М-Н); 1,06 хв., 1, 11 хв. | Пр. 153 364,09 (М-Н); 1,18 хв., 1,21 хв. | Пр. 176 318,16 (М-Н); 1,16 хв., 1,21 хв. | Пр. 195 318,16 (М-Н); 1,16 хв., 1,21 хв. | |
| 4-фторфеніл-магнійбромід | | Пр. 154 429,99 (М-Н); 1,28 хв., 1,33 хв. | | | Пр. 207 368,17 (М-Н); 1,18 хв., 1,23 хв. |
| 4-хлорфеніл-магнійбромід | Пр. 136 384,14 (М-Н); 1,26 хв., 1,30 хв. | Пр. 155 446,01 (М-Н); 1,35 хв., 1,40 хв. | Пр. 177 402,03 (М-Н); 1,33 хв., 1,35 хв. | Пр. 196 402,06 (М-Н); 1,33 хв., 1,38 хв. | Пр. 208 384,14 (М-Н); 1,25 хв., 1,30 хв. |
| 2-метил-1-пропенілмагній-бромід | Пр. 137 238,18 (М-Н); 1,16 хв., 1,21 хв. | Пр. 156 390,04 (М-Н); 1,25 хв., 1,31 хв. | | Пр. 197 344,19 (М-Н); 1,24 хв., 1,30 хв. | |
| Ізопропеніл-магнійбромід | Пр. 138 314,19 (М-Н); 1,14 хв., 1,17 хв. | Пр. 157 376,06 (М-Н); 1,24 хв., 1,28 хв. | | | |
| 4-анізилмагній-бромід | Пр. 139 380,20 (М-Н); 1,15 хв., 1,21 хв. | Пр. 158 442,01 (М-Н); 1,24 хв., 1,30 хв. | Пр. 178 396,16 (М-Н); 1,23 хв., 1,29 хв. | Пр. 198 396,19 (М-Н); 1,22 хв., 1,28 хв. | Пр. 209 380,20 (М-Н); 1,14 хв., 1,19 хв. |
| 1-метил-1-пропенілмагній-бромід | | Пр. 159 390,03 (М-Н); 1,26 хв., 1, 35 хв. | | | |
| 2-[2-(1,3-діоксаніл)]етилмагній- | Пр. 140 388,22 (М-Н); 0,99 хв., | Пр. 160 450,07 (М-Н); 1,09 хв., | Пр. 179 404,18 (М-Н); 1,08 хв., | Пр. 199 404,19 (М-Н); 1,13 хв. | Пр. 210 388,21 (М-Н); 0,98 хв., |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|----------|
| бромід | 1,04 хв. | 1,15 хв. | 1,13 хв. | | 1,03 хв. |
| 3-бутенілмагній- бромід | Пр. 141 328,21 (М- Н); 1,19 хв., 1,23 хв. | Пр. 161 390,06 (М- Н); 1,29 хв., 1,33 хв. | Пр. 180 344,16 (М- Н); 1,27 хв., 1,31 хв. | Пр. 200 344,16 (М- Н); 1,27 хв., 1,31 хв. | |
| 1- пропінілмагній- бромід | | Пр. 162 374,01 (М- Н); 1,19 хв. | Пр. 181 328,15 (М- Н); 1,18 хв. | | |
| 4-тіоанізол- магнійбромід | Пр. 142 396,17 (М- Н); 1,25 хв., 1,29 хв. | Пр. 163 458,01 (М- Н); 1,33 хв., 1,38 хв. | Пр. 182 412,14 (М- Н); 1,32 хв., 1,37 хв. | Пр. 201 412,15 (М- Н); 1,32 хв., 1,37 хв. | |
| 4-N,N- диметиланілін- магнійбромід | Пр. 143 393,24 (М- Н); 0,77 хв., 0,81 хв. | Пр. 164 455,07 (М- Н); 0,95 хв. | Пр. 183 409,22 (М- Н); 0,92 хв. | | |
| 1-нафтилмагній- бромід | Пр. 144 400,21 (М- Н); 1,35 хв. | | Пр. 184 416,18 (М- Н); 1,41 хв. | | |

Приклад 211

4-бром-N-[(1S,2S)-1-(1-гідрокси-1-метилетил)-
2-етилбутил]бензолсульфонамід

Частина 1:

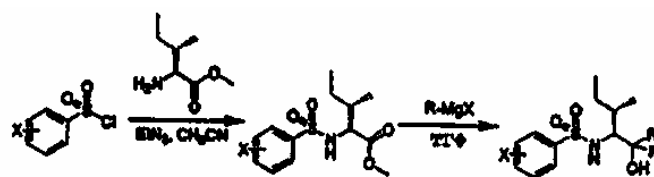


До розчину 4-бромбензолсульфонілхлориду (1,278г, 5ммоль) в CH_3CN (20мл) додають гідрохлорид складного метилового ефіру (L)-ізолейцину (908,5мг, 5ммоль) у вигляді розчину в CH_3CN (10мл) і Et_3N (1мл, 7,2ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 50°C при струшуванні протягом 3 днів. Розчинник видаляють і масло розчиняють в EtOAc (10мл). Розчин промивають водою (5мл), насиченим NH_4OH (5 мл), насиченим розчином солі (5мл) і сушать над MgSO_4 . Розчинник видаляють, отримуючи 1,62г (89%) необхідного складного сульфонамідного ефіру.

До розчину складного сульфонамідного ефіру (45,5мг, 0,125ммоль) в ТГФ (500мкл) додають метилмагнійбромід (333мкл, 3, 0М в ТГФ, 8екв). Ампулу запаюють і перемішують вміст при 50°C про-

тягом 12 годин. Реакційну суміш гасять насиченим NH_4Cl (1,5мл) і EtOAc (1мл). Органічний шар переносять в таровану ампулу і водний шар екстрагують EtOAc (1мл). Об'єднані органічні екстракти концентрують (Savant, помірний нагрів) і продукт розчиняють в ДМСО таким чином, щоб кінцева концентрація становила 30мМ.

Наступні сполуки (Приклади 211-271, Таблиця 13) отримують, використовуючи (з частини 2) складний метиловий ефір N-4-бром-, 4-хлор-, 4-фтор-, 3-хлор- і 2-фторбензолсульфонілізолейцину з метилмагнійбромідом, гексилмагнійбромідом, пентилмагнійбромідом, бутилмагнійбромідом, ізопропілмагнійбромідом, ізобутилмагнійбромідом, алілмагнійбромідом, етилмагнійбромідом, 4-фторфенілмагнійбромідом, 4-хлорфенілмагнійбромідом, 2-метил-1-пропенілмагнійбромідом, ізопропенілмагнійбромідом, 4-анізилмагнійбромідом, 1-метил-1-пропенілмагнійбромідом, 3-бутенілмагнійбромідом, 1-пропінілмагнійбромідом, 4-N,N-диметиланілінмагнійбромідом і 1-нафтилмагнійбромідом по методиці, приведений в прикладі 211. Дана методика представлена на наступній схемі.



Таблиця 13

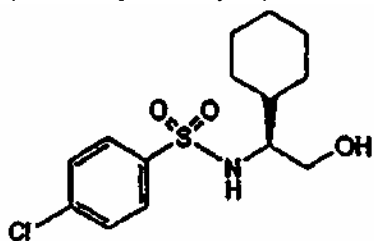
(Результати¹ РХМС: Молекулярний іон і час втримання)

| RMgX | X-Ph | | | | |
|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | 4-бром-Ph | 4-хлор-Ph | 4-фтор-Ph | 3-хлор-Ph | 2-фтор-Ph |
| метилмагній-бромід | Пр. 211 364,51 (M-H); 1,117 хв. | Пр. 223 318,61 (M-H); 1,15 хв. | Пр. 235 302,64 (M-H); 1,06 хв. | | |
| гексилмагній-бромід | | Пр. 224 458,78 (M-H); 1,87 хв. | Пр. 236 442,78 (M-H); 1,80 хв. | Пр. 249 458,75 (M-H); 1,87 хв. | Пр. 261 442,78 (M-H); 1,81 хв. |
| пентилмагній-бромід | Пр. 212 476,49 (M-H); 1,76 хв. | | Пр. 237 414,82 (M-H); 1,70 хв. | Пр. 250 430,76 (M-H); 1,76 хв. | Пр. 262 414,74 (M-H); 1,70 хв. |
| бутилмагній-бромід | Пр. 213 448,59 (M-H); 1,65 хв. | Пр. 225 402,72 (M-H); 1,58 хв. | Пр. 238 386,73 (M-H); 1,58 хв. | Пр. 251 402,68 (M-H); 1,65 хв. | |
| ізопропілмагній-бромід | | | Пр. 239 358,70 (M-H); 1,47 хв. | | |
| ізобутилмагній-бромід | Пр. 214 448,58 (M-H); 1,65 хв. | Пр. 226 402,70 (M-H); 1,63 хв. | Пр. 240 386,73 (M-H); 1,58 хв. | Пр. 252 402,74 (M-H); 1,65 хв. | |
| фенілмагній-бромід | Пр. 215 448,51 (M-H); 1,50 хв. | Пр. 227 442,65 (M-H); 1,48 хв. | | Пр. 253 442,64 (M-H); 1,50 хв. | Пр. 263 426,67 (M-H); 1,43 хв. |
| алілмагній-бромід | Пр. 216 416,53 (M-H); 1,43 хв. | Пр. 228 370,65 (M-H); 1,41 хв. | Пр. 241 354,69 (M-H); 1,34 хв. | Пр. 254 370,64 (M-H); 1,43 хв. | Пр. 264 354,67 (M-H); 1,35 хв. |
| етилмагній-бромід | Пр. 217 392,55 (M-H); 1,37 хв. | Пр. 229 346,67 (M-H); 1,35 хв. | Пр. 242 330,67 (M-H); 1,28 хв. | Пр. 255 346,66 (M-H); 1,37 хв. | Пр. 265 330,74 (M-H); 1,28 хв. |
| 4-фторфенілмагній-бромід | | | | | Пр. 266 462,64 (M-H); 1,45 хв. |
| 4-хлорфенілмагній-бромід | Пр. 218 556,39 (M-H); 1,61 хв. | | | Пр. 256 511,96 (M-H); 1,66 хв. | Пр. 267 494,57 (M-H); 1,56 хв. |

| | | | | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| ізопропенілмагній-бромід | Пр. 219 416,51 (М-Н); 1,50 хв. | Пр. 230 370,64 (М-Н); 1,48 хв. | Пр. 243 354,69 (М-Н); 1,43 хв. | Пр. 257 370,66 (М-Н); 1,48 хв. | Пр. 268 354,68 (М-Н); 1,43 хв. |
| 4-анізилмагній-бромід | | Пр. 231 502,64 (М-Н); 1,43 хв. | Пр. 244 486,67 (М-Н); 1,38 хв. | Пр. 258 502,62 (М-Н); 1,43 хв. | Пр. 269 486,71 (М-Н); 1,37 хв. |
| 1-метил-1-пропенілмагній-бромід | Пр. 220 444,59 (М-Н); 1,63 хв. | Пр. 232 398,69 (М-Н); 1,61 хв. | Пр. 245 382,73 (М-Н); 1,54 хв. | Пр. 259 398,65 (М-Н); 1,61 хв. | Пр. 270 382,50 (М-Н); 1,56 хв. |
| 3-бутенілмагній-бромід | Пр. 221 444,60 (М-Н); 1,54 хв. | Пр. 233 398,66 (М-Н); 1,52 хв. | Пр. 246 382,71 (М-Н); 1,46 хв. | Пр. 260 518,68 (М-Н); 1,21 хв. | Пр. 271 382,70 (М-Н); 1,46 хв. |
| 4-N,N-диметиланілін-магнійбромід | | | Пр. 247 512,73 (М-Н); 0,97 хв. | | |
| 1-нафтилмагній-бромід | Пр. 222 558,46 (М-Н); 1,65 хв. | Пр. 234 542,56 (М-Н); 1,63 хв. | Пр. 248 526,69 (М-Н); 1,58 хв. | | |

Приклад 272

4-хлор-N-[(1S)-1-циклогексил-2-гідроксietил]бензолсульфонамід



А: Отримання (αS)-α-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]аміно]циклогексан оцтової кислоти

До розчину S-циклогексилгліцину (1,00г, 5,16ммоль) в H₂O (10мл) і ТГФ (11мл) додають 4-хлорбензолсульфонілхлорид (1,53г, 7,23ммоль) і потім 2,5 н NaOH (8,26мл) при 25°C при перемішуванні. Через 24 години реакцію гасять додаванням 6н HCl до pH=2. Потім реакційну суміш екстрагують EtOAc (2×50мл). Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином солі (2×50мл), сушать над MgSO₄ і випаровують, отримуючи тверду речовину білого кольору. Тверду білу речовину вміщують в Et₂O, фільтрують і випаровують, отримуючи аморфну речовину білого кольору, яка після промивання гексаном приводить до отримання 0,90г (52%) продукту; Т.пл. 120-128°C. Мас-спектр (+ESI): 354 ([M+Na]⁺). Аналіз: Розраховано для C₁₄H₁₈ClNO₃S: С, 50,68; Н, 5,47; N, 4,22. Знайдено: С, 50,59; Н, 5,46; N, 4,19.

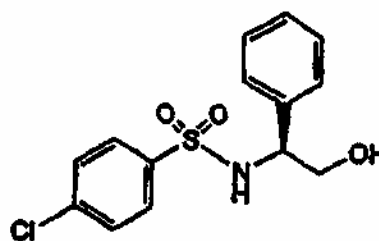
В. Отримання 4-хлор-N-[(1S)-1-циклогексил-2-гідроксietил]бензолсульфонамід

До розчину LАН (1,0М в ТГФ, 1,5мл, 1,5ммоль) по краплях при 0°C додають розчин (αS)-α-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]аміно]циклогексан оцтової кислоти (0,50г, 1,507ммоль) в ТГФ (8,0мл). Після завершення додавання реакційній суміші дають нагрітисся до 25°C. Через 24 години реакцію гасять

послідовно додаючи H₂O (60мл), 15% NaOH (60мл) і H₂O (180мл). Осад, що випав, фільтрують і промивають ТГФ. Об'єднаний ТГФ розчин випарюють до отримання прозорого масла, яке після промивання гексаном дає тверду речовину білого кольору. Тверду білу речовину очищують флеш-хроматографією (елюент: 1:1 гексан/етилацетат), промивають гексаном і відкачують, одержуючи 0,179г (37%) потрібного продукту у вигляді твердої речовини білого кольору. Т.пл. 115-118°C. Мас-спектр (+APCI): 318 ([M+H]⁺). Аналіз: Розраховано для C₁₄H₂₀ClNO₃S: С, 52,91; Н, 6,34; N, 4,41. Знайдено: С, 52,16; Н, 6,25; N, 4,40.

Приклад 273

4-хлор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]бензолсульфонамід

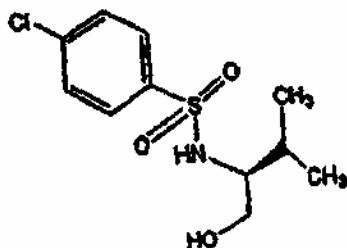


До розчину S-2-фенілгліцинолу (0,50г, 3,645ммоль) і Et₃N (0,561мл, 4,01ммоль) в CH₂Cl₂ (7,5мл) по краплях додають при 0°C розчин 4-хлорбензолсульфонілхлориду (0,769г, 3,645ммоль) в CH₂Cl₂ (7,5мл). Після завершення додавання реакційну суміш залишають нагріватися до 25°C. Через 24 години реакційну суміш розбавляють CH₂Cl₂ (20мл) і промивають послідовно насиченим розчином бікарбонату натрію (30мл), 1н HCl (30мл), H₂O (30мл) і насиченим розчином солі (30мл), сушать над MgSO₄ і випаровують до твердої речовини білого кольору, яку двічі промивають гексаном. Тверду білу речовину очищують флеш-хроматографією (елюент: 1:1 гексан/етилацетат), промивають гексаном і відкачують, отримуючи

0,347г (29%) необхідного продукту у вигляді твердої речовини білого кольору. Т.пл. 127-128°C. Мас-спектр (+APCI): 329 ([M+NH₄]⁺). Аналіз: Розраховано для C₁₄H₁₄ClNO₃S: C, 53,93; H, 4,53; N, 4,49. Знайдено: C, 53,96; H, 4,49; N, 4,39.

Приклад 274

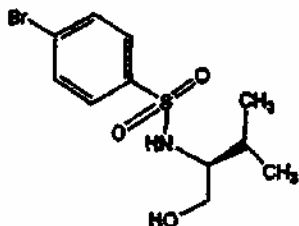
4-хлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]бензолсульфонамід



До розчину S-валінолу (0,52г, 5,0ммоль), триетиламіну (0,55г, 5,5ммоль) і метиленхлориду (10 мл) при 0°C, додають розчин 4-хлорбензолсульфонілхлориду (1,06г, 5,0ммоль) в CH₂Cl₂ (5мл). Через 15хв. баню з льодом видаляють і реакційній суміші дають досягнути температури 25°C. Через 16 годин реакцію гасять, виливаючи в насичений розчин бікарбонату натрію (20мл) і додатковий метиленхлорид (15мл). Органічну фазу виділяють і промивають послідовно 1н розчином HCl (20мл), дистильованою водою і насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄ і випаровують, отримуючи безбарвне масло, яке кристалізується при стоянні. Т.пл. 83-85°C (1,30г, 94%). Мас-спектр (+APCI) 278,1 ([M+H]⁺). Аналіз. Розраховано для C₁₁H₁₆ClNO₃S: C, 41,00; H, 5,00; N, 4,35; Знайдено: C, 41,09; H, 4,85; N, 4,28.

Приклад 275

4-бром-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]бензолсульфонамід

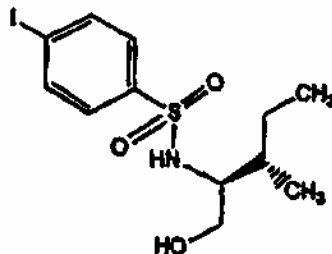


До розчину S-валінолу (0,52г, 5,0ммоль), триетиламіну (0,55г, 5,5ммоль) і метиленхлориду (10мл) при 0°C, додають розчин 4-бромбензолсульфонілхлориду (1,28г, 5,0ммоль) в CH₂Cl₂ (5мл). Через 15хв. баню з льодом видаляють і реакційній суміші дають досягнути температури 25°C. Через 16 годин реакцію гасять, виливаючи в насичений розчин бікарбонату натрію (20мл) і додатковий метиленхлорид (15мл). Органічну фазу виділяють і промивають послідовно 1н розчином HCl (20мл), дистильованою водою і насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄ і випаровують, отримуючи безбарвне масло, яке кристалізується при стоянні у вакуумі. Т.пл. 89-94°C (1,49г, 93%). Мас-спектр (+APCI) 324,03 ([M+H]⁺). Аналіз. Розраховано для C₁₁H₁₆BrNO₃S: C, 41,00;

H, 5,00; N, 4,35; Знайдено: C, 41,09; H, 4,85; N, 4,28.

Приклад 276

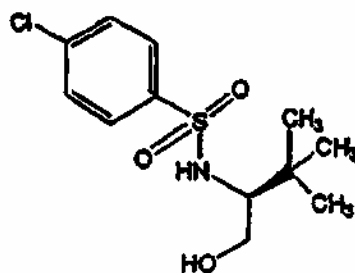
4-йодо-N-[(1S,2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]бензолсульфонамід



До розчину S-ізолейцинолу (0,50г, 4,26ммоль), триетиламіну (0,47г, 4,68ммоль) і метиленхлориду (10мл) при 0°C додають розчин 4-йодобензолсульфонілхлориду (1,29г, 4,26ммоль) в CH₂Cl₂ (5мл). Через 15 хвилин баню з льодом видаляють і реакційній суміші дають досягнути температури 25°C. Через 16 годин реакцію гасять, виливаючи в насичений розчин бікарбонату натрію (22 мл) і додатковий метиленхлорид (15мл). Органічну фазу виділяють і промивають послідовно 1н розчином HCl (25мл), дистильованою водою і насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄ і випаровують, отримуючи неочищену тверду речовину, яку перекристалізують з суміші етилацетат-гексан. Т.пл. 118-120°C (1,07г, 66%). Мас-спектр (+APCI) 383,96 ([M+H]⁺); 283,81; 191,95. Аналіз. Розраховано для C₁₂H₁₈INO₃S: C, 37,61; H, 4,73; N, 3,65; Знайдено: C, 37,55; H, 4,61; N, 3,61.

Приклад 277

4-хлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2,2-диметилпропіл]бензолсульфонамід



До розчину S-трет-лейцинолу (0,20г, 1,70ммоль), триетиламіну (0,19г, 1,87ммоль) і метиленхлориду (10мл) при 0°C, додають розчин 4-хлорбензолсульфонілхлориду (0,36г, 1,70ммоль) в CH₂Cl₂ (5мл). Через 15 хвилин баню з льодом видаляють і реакційній суміші дають досягнути температури 25°C. Через 16 годин реакцію гасять, виливаючи в насичений розчин бікарбонату натрію (20мл) і додатковий метиленхлорид (15мл). Органічну фазу виділяють і промивають послідовно 1н розчином HCl (20мл), дистильованою водою і насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄ і випаровують, отримуючи необхідний продукт у вигляді твердої речовини білого кольору. Т.пл. 128-130°C (0,46г, 94%). Мас-спектр (+APCI) 292,06 ([M+H]⁺). Аналіз. Розраховано для C₁₂H₁₈ClNO₃S: C, 49,39; H, 6,22; N, 4,80; Знайдено: C, 49,40; H, 6,17; N, 4,79.

Таблиця 14

| Приклад № | Сполука |
|-----------|---|
| 1 | 2-бром-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 2 | 3-бром-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 3 | 3-хлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 4 | 4-хлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]-1,2,3-бензоксадіазол-7-сульфонамід |
| 5 | 2-хлор-4-фтор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 6 | 5-хлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]-2-метоксибензолсульфонамід |
| 7 | 2-хлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]-6-метилбензолсульфонамід |
| 8 | 3,5-дихлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 9 | 2,4-дифтор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 10 | 4-фтор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 11 | 2-фтор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 12 | N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] нафталін-1-сульфонамід |
| 13 | N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] нафталін-2-сульфонамід |
| 14 | 3-аміно-4-хлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 15 | N-[(1S)-1-бензил-2-гідроксіетил]-4-бромбензолсульфонамід |
| 16 | 4-бром-N-[(1S)-1-циклогексил-2-гідроксіетил] бензолсульфонамід |
| 17 | 4-бром-N-[(1R)-2-гідрокси-1-(4-гідроксифеніл)етил] бензолсульфонамід |
| 18 | 4-бром-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-3-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 19 | 4-бром-N-[(1S)-2-гідрокси-1-(1H-індол-2-ілметил)етил] бензолсульфонамід |
| 20 | 4-бром-2,5-дифтор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 21 | 2,5-дибром-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 22 | 3,4-дибром-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 23 | 2,3-дихлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 24 | 3,4-дихлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 25 | 2,4,5-трихлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 26 | 4-бром-2,5-дифтор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл] бензолсульфонамід |
| 27 | 3,4-дихлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл] бензолсульфонамід |
| 28 | 2,4,6-трихлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл] бензолсульфонамід |
| 29 | 3,4-дибром-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2,2-диметилпропіл] бензолсульфонамід |
| 30 | 3,4-дихлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2,2-диметилпропіл] бензолсульфонамід |
| 31 | 2,4,5-трихлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2,2-диметилпропіл] бензолсульфонамід |

| | |
|----|--|
| 32 | 2,4,6-трихлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2,2-диметилпропіл] бензолсульфонамід |
| 33 | 4-бром-N-[(1R, 2R)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 34 | 4-бром-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-1,2-диметилбутил] бензолсульфонамід |
| 35 | 4-бром-N-[1-(гідроксиметил)-2-фенілпропіл] бензолсульфонамід |
| 36 | 4-бром-N-[(1S, 2R)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 37 | 4-хлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-1,2-диметилпропіл] бензолсульфонамід |
| 38 | 4-хлор-N-[1-(гідроксиметил)-2-фенілпропіл] бензолсульфонамід |
| 39 | 4-хлор-N-[(1S, 2R)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 40 | N-аліл-4-хлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 41 | N-([1,1'-біфеніл]-4-ілметил)-4-хлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 42 | трет-бутил-2-[[[(4-хлорфеніл)сульфоніл] [(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]аміно]етилкарбамату |
| 43 | 4-хлор-N-(4-хлорбензил)-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 44 | 4-хлор-N-(циклобутилметил)-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 45 | 4-хлор-N-(3,4-диметіоксибензил)-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 46 | 4-хлор-N-(2-фурилметил)-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 47 | 4-хлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]-N-[2-(метилтіо)етил] бензолсульфонамід |
| 48 | 4-хлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил]-N-(3-фенілпроп-2-ініл) бензолсульфонамід |
| 49 | 4-хлор-N-[(1S, 2R)-1-(гідроксиметил)-2-(4-метоксифеніл)пропіл] бензолсульфонамід |
| 50 | 4-хлор-N-[(1S, 2R)-1-(гідроксиметил)-2-метилоктил] бензолсульфонамід |
| 51 | 4-хлор-N-[(1S, 2R)-1-(гідроксиметил)-2-фенілпропіл] бензолсульфонамід |
| 52 | 4-хлор-N-[(1S)-2-етил-1-(гідроксиметил) бутил] бензолсульфонамід |
| 53 | 4-хлор-N-[(1S, 2R)-2-етил-1-(гідроксиметил)-4-метилпентил] бензолсульфонамід |
| 54 | 4-хлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпентил] бензолсульфонамід |
| 55 | 4-хлор-N-[(1S, 2S)-2-етил-1-(гідроксиметил)пентил] бензолсульфонамід |
| 56 | 4-хлор-N-[(1S, 2R)-1-(гідроксиметил)-4-метил-2-пропілпентил] бензолсульфонамід |
| 57 | 4-хлор-N-[(1S, 2R)-1-(гідроксиметил)-2-(4-метоксифеніл) пентил] бензолсульфонамід |
| 58 | 4-хлор-N-[(1S, 2R)-1-(гідроксиметил)-2-пропілоктил] бензолсульфонамід |
| 59 | 4-хлор-N-[(1S, 2R)-1-(гідроксиметил)-2-фенілпентил] бензолсульфонамід |
| 60 | 4-хлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилгептил] бензолсульфонамід |
| 61 | 4-хлор-N-[(1S, 2S)-2-етил-1-(гідроксиметил)гептил] бензолсульфонамід |
| 62 | 4-хлор-N-[(1S, 2R)-1-(гідроксиметил)-2-пентилоктил] бензолсульфонамід |
| 63 | 4-хлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-фенілпропіл] бензолсульфонамід |
| 64 | 4-хлор-N-(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-4-метил-2-фенілпентил] бензолсульфонамід |

| | |
|-----|---|
| 65 | 4-хлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-фенілоктил] бензолсульфонамід |
| 66 | 4-хлор-N-[(1S, 2R)-2-(2-фурил)-1-(гідроксиметил)бутил] бензолсульфонамід |
| 67 | 4-хлор-N-[(1S, 2R)-2-(2-фурил)-1-(гідроксиметил)-4-метилпентил] бензолсульфонамід |
| 68 | 4-хлор-N-[(1S, 2R)-2-(2-фурил)-1-(гідроксиметил) октил] бензолсульфонамід |
| 69 | 4-хлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2,3-диметилбутил] бензолсульфонамід |
| 70 | 4-хлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-ізопропілоктил] бензолсульфонамід |
| 71 | 4-бром-N-[(1S, 2R)-1-(гідроксиметил)-2-(4-метоксифеніл) пропіл] бензолсульфонамід |
| 72 | 4-бром-N-[(1S, 2R)-1-(гідроксиметил)-2-метилоктил] бензолсульфонамід |
| 73 | 4-бром-N-[(1S, 2R)-2-етил-1-(гідроксиметил)-4-метилпентил] бензолсульфонамід. |
| 74 | 4-бром-N-[(1S, 2R)-1-(гідроксиметил)-2-(4-метоксифеніл) бутил] бензолсульфонамід |
| 75 | 4-бром-N-[(1S, 2R)-2-етил-1-(гідроксиметил)октил] бензолсульфонамід |
| 76 | 4-бром-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпентил] бензолсульфонамід |
| 77 | 4-бром-N-[(1S, 2S)-2-етил-1-(гідроксиметил)пентил] бензолсульфонамід |
| 78 | 4-бром-N-[(1S, 2R)-1-(гідроксиметил)-4-метил-2-пропілпентил] бензолсульфонамід |
| 79 | 4-бром-N-[(1S, 2R)-1-(гідроксиметил)-2-пропілоктил] бензолсульфонамід |
| 80 | 4-бром-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилгептил] бензолсульфонамід |
| 81 | 4-бром-N-[(1S, 2S)-2-етил-1-(гідроксиметил)гептил] бензолсульфонамід |
| 82 | 4-бром-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-фенілпропіл] бензолсульфонамід |
| 83 | 4-бром-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-фенілбутил] бензолсульфонамід |
| 84 | 4-бром-N-[(1S, 2R)-2-(2-фурил)-1-(гідроксиметил) пропіл] бензолсульфонамід |
| 85 | 4-бром-N-[(1S, 2R)-2-(2-фурил)-1-(гідроксиметил) бутил] бензолсульфонамід |
| 86 | 4-бром-N-[(1S, 2R)-2-(2-фурил)-1-(гідроксиметил)-4-метилпентил] бензолсульфонамід |
| 87 | 4-бром-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-ізопропіл-4-метилпентил] бензолсульфонамід |
| 88 | 4-хлор-N-[(1S, 2S)-2-етил-1-(гідроксиметил)октил] бензолсульфонамід |
| 89 | 4-хлор-N-[(1S, 2R)-2-етил-1-(гідроксиметил)октил] бензолсульфонамід |
| 90 | 4-хлор-N-метил-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 91 | 4-хлор-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 92 | 4-хлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-3-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 93 | 4-хлор-N-[(1R, 2S)-2-гідрокси-1-метил-2-фенілетил] бензолсульфонамід |
| 94 | 4-бром-N-[1-(гідроксиметил) циклопентил] бензолсульфонамід |
| 95 | 4-хлор-N-[(1S)-2-циклогексил-1-(гідроксиметил) етил] бензолсульфонамід |
| 96 | N-[(1S)-1-[4-(бензилокси)бензил]-2-гідроксіетил]-4-хлорбензолсульфонамід |
| 97 | 4-хлор-N-[(1R)-1-(гідроксиметил)-1-метилпропіл] бензолсульфонамід |
| 98 | 4-бром-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 99 | 4-бром-N-[1-(гідроксиметил) пентил] бензолсульфонамід |
| 100 | 4-бром-N-[(1R, 2S)-2-гідрокси-1-метил-2-фенілетил] бензолсульфонамід |
| 101 | 4-бром-N-[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил] бензолсульфонамід |
| 102 | 4-бром-N-[(1R)-1-(гідроксиметил)-3-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 103 | 4-хлор-N-[1-(гідроксиметил)циклопентил] бензолсульфонамід |
| 104 | 4-бром-N-[1-(гідроксиметил)бутил] бензолсульфонамід |
| 105 | 3-хлор-N-[1-(гідроксиметил)бутил] бензолсульфонамід |
| 106 | 3-хлор-N-[(1S)-2-циклогексил-1-(гідроксиметил)етил] бензолсульфонамід |
| 107 | 3-хлор-N-[(1R)-1-(гідроксиметил)-3-(метилтіо) пропіл] бензолсульфонамід |

| | |
|-----|---|
| 108 | 3-хлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил) пропіл] бензолсульфонамід |
| 109 | 2-фтор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-3-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 110 | 2-фтор-N-[1-(гідроксиметил)пентил] бензолсульфонамід |
| 111 | 2-фтор-N-[(1R, 2S)-2-гідрокси-1-метил-2-фенілетил] бензолсульфонамід |
| 112 | 2-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил] бензолсульфонамід |
| 113 | 2-фтор-N-[(1R)-1-(гідроксиметил)-3-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 114 | 2-фтор-N-[1-(гідроксиметил)циклопентил] бензолсульфонамід |
| 115 | N-[(1S)-2-циклогексил-1-(гідроксиметил)етил]-2-фторбензолсульфонамід |
| 116 | 2-фтор-N-[(1S, 2S)-2-гідрокси-1-(гідроксиметил)-2-[4-(метилтіо)феніл]етил] бензолсульфонамід |
| 117 | 2-фтор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)етил]бензолсульфонамід |
| 118 | N-[(1S)-1-бензил-2-гідроксіетил]-2-фторбензолсульфонамід |
| 119 | 2-фтор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл] бензолсульфонамід |
| 120 | 4-бром-N-[1-(гідроксиметил)циклогексил] бензолсульфонамід |
| 121 | 4-бром-N-[2-(гідроксиметил)біцикло[2.2.1]гепт-2-іл] бензолсульфонамід |
| 122 | 4-бром-N-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл] бензолсульфонамід |
| 123 | 4-хлор-N-[1-(гідроксиметил)циклогексил] бензолсульфонамід |
| 124 | 4-хлор-N-[1-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл] бензолсульфонамід |
| 125 | 4-хлор-N-(1-циклобутил-2-гідрокси-1-фенілетил) бензолсульфонамід |
| 126 | 4-фтор-N-[(1S, 2S)-1-(1-гідроксіетил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 127 | N-[(1S, 2S)-1-[циклопентил(гідрокси)метил]-2-метилбутил]-4-фторбензолсульфонамід |
| 128 | 4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]октил] бензолсульфонамід |
| 129 | 4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гептил] бензолсульфонамід |
| 130 | 4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гексил] бензолсульфонамід |
| 131 | 4-фтор-N-[(1S, 2S)-1-[гідрокси(2-метилфеніл)метил]-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 132 | 4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-3,3-диметил-1-[(1S)-1-метилпропіл] бутил] бензолсульфонамід |
| 133 | 4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл] бензолсульфонамід |
| 134 | 4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл] бензолсульфонамід |
| 135 | 4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил] бензолсульфонамід |
| 136 | N-[(1S, 2S)-1-[(4-хлорфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил]-4-фторбензолсульфонамід |
| 137 | 4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл] бензолсульфонамід |
| 138 | 4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл] бензолсульфонамід |
| 139 | 4-фтор-N-[(1S, 2S)-1-[гідрокси (4-метоксифеніл)метил]-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 140 | N-[(1S)-4-(1,3-діоксан-2-іл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] бутил]-4-фторбензолсульфонамід |
| 141 | 4-фтор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл] бензолсульфонамід |

| | |
|-----|---|
| 142 | 4-фтор-N-((1S, 2S)-1-{гідрокси [4-(метилсульфаніл)феніл]метил}-2-метилбутил)бензолсульфонамід |
| 143 | N-((1S, 2S)-1-[[4-(диметиламіно)феніл](гідрокси)метил]-2-метилбутил)-4-фторбензолсульфонамід |
| 144 | 4-фтор-N-((1S, 2S)-1-[гідрокси(1-нафтил)метил]-2-метилбутил)бензолсульфонамід |
| 145 | 4-бром-N-[(1S, 2S)-1-(1-гідроксіетил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 146 | 4-бром-N-((1S, 2S)-1-[циклопентил(гідрокси)метил]-2-метилбутил)бензолсульфонамід |
| 147 | 4-бром-N-((1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] гептил)бензолсульфонамід |
| 148 | 4-бром-N-((1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] гексил)бензолсульфонамід |
| 149 | 4-бром-N-((1S)-2-гідрокси-3,3-диметил-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил)бензолсульфонамід |
| 150 | 4-бром-N-((1S)-2-гідрокси-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]пентил)бензолсульфонамід |
| 151 | 4-бром-N-((1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл)бензолсульфонамід |
| 152 | 4-бром-N-((1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл)бензолсульфонамід |
| 153 | 4-бром-N-((1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил)бензолсульфонамід |
| 154 | 4-бром-N-((1S, 2S)-1-[(4-фторфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил)бензолсульфонамід |
| 155 | 4-бром-N-((1S, 2S)-1-[(4-хлорфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил)бензолсульфонамід |
| 156 | 4-бром-N-((1S)-2-гідрокси-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл) |

| | |
|------|---|
| | бензолсульфонамід |
| 157 | 4-бром-N-((1S)-2-гідрокси-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл)бензолсульфонамід |
| 158 | 4-бром-N-((1S, 2S)-1-[гідрокси (4-метоксифеніл)метил]-2-метилбутил)бензолсульфонамід |
| 159 | 4-бром-N-((1S, 3E)-2-гідрокси-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл)бензолсульфонамід |
| 160 | 4-бром-N-((1S)-4-(1,3-діоксан-2-іл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] бутил)бензолсульфонамід |
| 161 | 4-бром-N-((1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл)бензолсульфонамід |
| 162 | 4-бром-N-((1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентиніл)бензолсульфонамід |
| 163 | 4-бром-N-((1S, 2S)-1-{гідрокси[4-(метилсульфаніл)феніл]метил}-2-метилбутил)бензолсульфонамід |
| 164 | 4-бром-N-((1S, 2S)-1-[[4-(диметиламіно)феніл](гідрокси)метил]-2-метилбутил)бензолсульфонамід |
| 165 | 4-хлор-N-[(1S, 2S)-1-форміл-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 165A | 4-хлор-N-[(1S, 2S)-1-(1-гідроксіетил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |

| | |
|-----|--|
| 166 | 4-хлор-N-{(1S, 2S)-1-[циклопентил (гідрокси)метил]-2-метилбутил} бензолсульфонамід |
| 167 | 4-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]октил} бензолсульфонамід |
| 168 | 4-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гептил} бензолсульфонамід |
| 169 | 4-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гексил} бензолсульфонамід |
| 170 | 4-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил} бензолсульфонамід |
| 171 | 4-хлор-N-{(1S, 2S)-1-[гідрокси(2-метилфеніл)метил]-2-метилбутил} бензолсульфонамід |
| 172 | 4-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-3,3-диметил-1-[(1S)-1-метилпропіл] бутил} бензолсульфонамід |
| 173 | 4-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-4 -метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]пентил} бензолсульфонамід |
| 174 | 4-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл} бензолсульфонамід |
| 175 | 4-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл} бензолсульфонамід |
| 176 | 4-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] бутил} бензолсульфонамід |
| 177 | 4-хлор-N-{(1S, 2S)-1-[(4-хлорфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил} бензолсульфонамід |
| 178 | 4-хлор-N-{(1S, 2S)-1-[гідрокси(4-метоксифеніл)метил]-2-метилбутил} бензолсульфонамід |
| 179 | 4-хлор-N-{(1S)-4-(1,3-діоксан-2-іл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] бутил} бензолсульфонамід |
| 180 | 4-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл} бензолсульфонамід |
| 181 | 4-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентиніл} бензолсульфонамід |
| 182 | 4-хлор-N-((1S, 2S)-1-{гідрокси[4-(метилсульфаніл)феніл]метил}-2-метилбутил) бензолсульфонамід |
| 183 | 4-хлор-N-{(1S, 2S)-1-[[4-(диметиламіно)феніл](гідрокси) метил]-2-метилбутил} бензолсульфонамід |

| | |
|-----|--|
| 184 | 4-хлор-N-{(1S, 2S)-1-[гідрокси (1-нафтил) метил]-2-метилбутил} бензолсульфонамід |
| 185 | 3-хлор-N-[(1S, 2S)-1-(1-гідроксіетил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 186 | 3-хлор-N-{(1S, 2S)-1-[циклопентил (гідрокси) метил]-2-метилбутил} бензолсульфонамід |
| 187 | 3-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]октил} бензолсульфонамід |
| 188 | 3-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гептил} бензолсульфонамід |
| 189 | 3-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гексил} бензолсульфонамід |
| 190 | 3-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл] бутил} бензолсульфонамід |
| 191 | 3-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-3,3-диметил-1-[(1S)-1-метилпропіл] бутил} бензолсульфонамід |
| 192 | 3-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл] пентил} бензолсульфонамід |
| 193 | 3-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл} бензолсульфонамід |
| 194 | 3-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл} бензолсульфонамід |
| 195 | 3-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]бутил} бензолсульфонамід |
| 196 | 3-хлор-N-{(1S, 2S)-1-[(4-хлорфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил} бензолсульфонамід |
| 197 | 3-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл} бензолсульфонамід |
| 198 | 3-хлор-N-{(1S, 2S)-1-[гідрокси (4-метоксифеніл)метил]-2-метилбутил} бензолсульфонамід |
| 199 | 3-хлор-N-{(1S)-4-(1,3-діоксан-2-іл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] бутил} бензолсульфонамід |
| 200 | 3-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл} бензолсульфонамід |
| 201 | 3-хлор-N-[(1S, 2S)-1-{гідрокси[4-(метилсульфаніл)феніл]метил}-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 202 | N-{(1S, 2S)-1-[циклопентил (гідрокси) метил]-2-метилбутил}-2-фторбензолсульфонамід |
| 203 | 2-фтор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] октил} бензолсульфонамід |
| 204 | 2-фтор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] гептил} бензолсульфонамід |
| 205 | 2-фтор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] гексил} бензолсульфонамід |
| 206 | 2-фтор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл} бензолсульфонамід |
| 207 | 2-фтор-N-{(1S, 2S)-1-[(4-фторфеніл)(гідрокси) метил]-2-метилбутил} бензолсульфонамід |
| 208 | N-{(1S, 2S)-1-[(4-хлорфеніл)(гідрокси) метил]-2-метилбутил}-2-фторбензолсульфонамід |
| 209 | 2-фтор-N-{(1S, 2S)-1-[гідрокси (4-метоксифеніл) метил]-2-метилбутил} бензолсульфонамід |
| 210 | N-{(1S)-4-(1,3-діоксан-2-іл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] бутил}-2-фторбензолсульфонамід |
| 211 | 4-бром-N-[(1S, 2S)-1-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 212 | 4-бром-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-2-пентилгептил} бензолсульфонамід |
| 213 | 4-бром-N-{(1S)-2-бутил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] гексил} |

| | |
|-----|--|
| | бензолсульфонамід |
| 214 | 4-бром-N-{(1S)-2-гідрокси-2-ізобутил-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]пентил} бензолсульфонамід |
| 215 | 4-бром-N-{(1S, 2S)-1-[гідрокси (дифеніл) метил]-2-метилбутил} бензолсульфонамід |
| 216 | N-{(1S)-2-аліл-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл}-4-бром бензолсульфонамід |
| 217 | 4-бром-N-{(1S)-2-етил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] бутил} бензолсульфонамід |
| 218 | N-{(1S, 2S)-1-[біс(4-хлорфеніл)(гідрокси)метил]-2-метилбутил}-4-бромбензолсульфонамід |
| 219 | 4-бром-N-{(1S)-2-гідрокси-2-ізопропеніл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл} бензолсульфонамід |
| 220 | 4-бром-N-{(1S, 3E)-2-гідрокси-3-метил-2-[(1E)-1-метил-1-пропеніл]-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл} бензолсульфонамід |
| 221 | 4-бром-N-{(1S)-2-(3-бутеніл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл} бензолсульфонамід |
| 222 | 4-бром-N-((1S, 2S)-1-{гідрокси [ди (1-нафтил)]метил}-2-метилбутил) бензолсульфонамід |
| 223 | 4-хлор-N-[(1S, 2S)-1-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 224 | 4-хлор-N-{(1S)-2-гексил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] октил} бензолсульфонамід |
| 225 | N-{(1S)-2-бутил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]гексил}-4-хлорбензол сульфонамід |
| 226 | 4-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-2-ізобутил-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл] пентил} бензолсульфонамід |
| 227 | 4-хлор-N-{(1S, 2S)-1-[гідрокси (дифеніл) метил]-2-метилбутил} бензолсульфонамід |
| 228 | N-{(1S)-2-аліл-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл}-4-хлорбензолсульфонамід |
| 229 | 4-хлор-N-{(1S)-2-етил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] бутил} бензолсульфонамід |
| 230 | 4-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-2-ізопропеніл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл} бензолсульфонамід |
| 231 | 4-хлор-N-((1S, 2S)-1-{гідрокси [біс(4-метоксифеніл)]метил}-2-метилбутил) бензолсульфонамід |
| 232 | 4-хлор-N-{(1S, 3E)-2-гідрокси-3-метил-2-[(1E)-1-метил-1-пропеніл]-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл} бензолсульфонамід |
| 233 | N-{(1S)-2-(3-бутеніл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл}-4-хлорбензолсульфонамід |
| 234 | 4-хлор-N-((1S, 2S)-1-{гідрокси[ди (1-нафтил)]метил}-2-метилбутил) бензолсульфонамід |
| 235 | 4-фтор-N-[(1S, 2S)-1-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 236 | 4-фтор-N-{(1S)-2-гексил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] октил} бензолсульфонамід |
| 237 | 4-фтор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-2-пентилгептил} бензол сульфонамід |
| 238 | N-{(1S)-2-бутил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] гексил}-4-фторбензолсульфонамід |

| | |
|-----|--|
| 239 | 4-фтор-N-{(1S)-2-гідроксі-2-ізопропіл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл] бутил} бензолсульфонамід |
| 240 | 4-фтор-N-{(1S)-2-гідроксі-2-ізобутил-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл] пентил} бензолсульфонамід |
| 241 | N-{(1S)-2-аліл-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл}-4-фторбензолсульфонамід |
| 242 | N-{(1S)-2-етил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] бутил}-4-фторбензолсульфонамід |
| 243 | 4-фтор-N-{(1S)-2-гідроксі-2-ізопропеніл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл} бензол сульфонамід |
| 244 | 4-фтор-N-((1S, 2S)-1-{гідрокси[біс (4-метоксифеніл)]метил}-2-метилбутил) бензолсульфонамід |
| 245 | 4-фтор-N-{(1S, 3E)-2-гідрокси-3-метил-2-[(1E)-1-метил-1-пропеніл]-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл} бензолсульфонамід |
| 246 | N-{(1S)-2-(3-бутеніл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл}-4-фторбензолсульфонамід |
| 247 | N-{(1S, 2S)-1-[біс[4-(диметиламіно)феніл] (гідрокси) метил]-2-метилбутил}-4-фторбензол сульфонамід |
| 248 | 4-фтор-N-((1S, 2S)-1-{гідрокси [ди (1-нафтил)]метил}-2-метилбутил) бензолсульфонамід |
| 249 | 3-хлор-N-{(1S)-2-гексил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] октил} бензолсульфонамід |
| 250 | 3-хлор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-2-пентилгептил} бензолсульфонамід |
| 251 | N-{(1S)-2-бутил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] гексил}-3-хлорбензолсульфонамід |
| 252 | 3-хлор-N-{(1S)-2-гідроксі-2-ізобутил-4-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл] пентил} бензолсульфонамід |
| 253 | 3-хлор-N-{(1S, 2S)-1-[гідрокси (дифеніл) метил]-2-метилбутил} бензолсульфонамід |
| 254 | N-{(1S)-2-аліл-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл}-3-хлорбензолсульфонамід |
| 255 | 3-хлор-N-{(1S)-2-етил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] бутил} бензолсульфонамід |
| 256 | N-{(1S, 2S)-1-[біс (4-хлорфеніл)(гідрокси) метил]-2-метилбутил}-3-хлорбензолсульфонамід |
| 257 | 3-хлор-N-{(1S)-2-гідроксі-2-ізопропеніл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл} бензолсульфонамід |
| 258 | 3-хлор-N-((1S, 2S)-1-{гідрокси [біс (4-метоксифеніл)] метил}-2-метилбутил) бензолсульфонамід |
| 259 | 3-хлор-N-{(1S, 3E)-2-гідрокси-3-метил-2-[(1E)-1-метил-1-пропеніл]-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл} бензолсульфонамід |
| 260 | N-{(1S)-2-(3-бутеніл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл}-3-хлорбензолсульфонамід |
| 261 | 2-фтор-N-{(1S)-2-гексил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] октил} бензолсульфонамід |
| 262 | 2-фтор-N-{(1S)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-2-пентилгептил} бензолсульфонамід |
| 263 | 2-фтор-N-{(1S, 2S)-1-[гідрокси (дифеніл) метил]-2-метилбутил} бензолсульфонамід |
| 264 | N-{(1S)-2-аліл-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-4-пентеніл}-2- |

| | |
|-----|--|
| | фторбензолсульфонамід |
| 265 | N-{(1S)-2-етил-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл] бутіл}-2-фторбензолсульфонамід |
| 266 | N-{(1S, 2S)-1-[біс (4-фторфеніл)(гідрокси) метил]-2-метилбутил}-2-фторбензолсульфонамід |
| 267 | N-{(1S, 2S)-1-[біс (4-хлорфеніл)(гідрокси) метил]-2-метилбутил}-2-фторбензолсульфонамід |
| 268 | 2-фтор-N-{(1S)-2-гідрокси-2-ізопропеніл-3-метил-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-бутеніл} бензолсульфонамід |
| 269 | 2-фтор-N-{(1S, 2S)-1-{гідрокси [біс (4-метоксифеніл)] метил}-2-метилбутил} бензолсульфонамід |
| 270 | 2-фтор-N-{(1S, 3E)-2-гідрокси-3-метил-2-[(1E)-1-метил-1-пропеніл]-1-[(1S)-1-метилпропіл]-3-пентеніл} бензолсульфонамід |
| 271 | N-{(1S)-2-(3-бутеніл)-2-гідрокси-1-[(1S)-1-метилпропіл]-5-гексеніл}-2-фторбензолсульфонамід |
| 272 | 4-хлор-N-[(1S)-1-циклогексил-2-гідроксietил] бензолсульфонамід |
| 273 | 4-хлор-N-[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил] бензолсульфонамід |
| 274 | 4-хлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл] бензолсульфонамід |
| 275 | 4-бром-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл] бензолсульфонамід |
| 276 | 4-йод-N-[(1S, 2S)-1-(гідроксиметил)-2-метилбутил] бензолсульфонамід |
| 277 | 4-хлор-N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2,2-диметилпропіл] бензолсульфонамід |

Приклад 278 - Аналіз придушення вивільнення (RRA)

Активність сполук даного винаходу у відношенні інгібування бета амілоїду визначають, використовуючи аналіз придушення вивільнення (Represser Release Assay) (RRA). Див., таблицю 17. Сполуку вважають активною в RRA, якщо вона забезпечує, принаймні, 1,5 кратне збільшення активності люцифери при концентрації 10мкг/мл, і не є токсичною.

А. Культура клітин

CHO-K1 клітини культивують в повному DMEM середовищі (DMEM -середовище з високим вмістом глюкози містить 10% фетальної телячої сироватки, 1% незамінних амінокислот і 1% пеніцилін-стрептоміцину) при 37°C з 5% CO₂. Два мільйони клітин висівають в 10-см чашки за 24 години до трансфекції.

Короточасні трансфекції здійснюють відповідно до рекомендацій Gibco BRL, використовуючи систему Lipofectamine Plus. Спочатку, 6мкг pRSV0-luc і 6мкг APP-iac1 конструкції ДНК додають до 460мкл Opti-Mem трансфекційного середовища і інкубують з 30мкл Plus реагенту протягом 15 хвилин. Потім ліпідну суміш 40мкл реагенту Lipofectamine і 460мкл Opti-Mem трансфекційного середовища інкубують із сумішшю ДНК-плюс реагент протягом 15 хвилин. Під час інкубування су-

міші ДНК-ліпід, CHO-K1 клітини промивають один раз і покривають 5,0мл DMEM середовища без пеніцилін-стрептоміцину. Потім препарат ДНК-ліпід наносять на ці клітини і інкубують при 37°C протягом ночі.

Півтора мільйона трансфікованих клітин на ямку (повний об'єм 100мкл) висівають в стерильні непрозорі 96-ямкові культуральні планшети Packard в чисте DMEM повне середовище (DMEM - без фенольного червоного) і інкубують при 37°C з 5% CO₂ протягом 3-5 годин.

В. Розведення сполуки

Сполуки розводять, використовуючи два різних протоколи; один протокол використовують для сполук, які отримані чистими (зважений порошок в ампулі), і інший протокол використовують для сполук, отриманих в розчині (20мМ в ДМСО в 96-ямкових планшетах). Для обох протоколів як розріджувач використовують свіжеприготовані 25мМ Hepes і 25мМ Hepes/1% ДМСО. Суміш Hepes/ДМСО використовують як контрольний розріджувач у всіх експериментальних планшетах.

У наступній таблиці представлені стадії розведення сполуки (будь ласка, зверніть увагу на те, що останньою стадією є додання сполуки до суміші клітини/середовища в планшеті з культурою тканин).

Таблиця 15

| | Концентрація | Розведення |
|--|--------------|---|
| Вихідний розчин | 10 мг/мл | x мг сполуки (ампула) розведеної 100% ДМСО |
| Розведення 1 | 1 мг/мл | 20 мкл вихідного розчину 180 мкл 25мМ Hepes |
| Розведення 2 | 200 мкг/мл | 60 мкл розведення 1 240 мкл 25 мМ Hepes |
| Розведення 3 (в планшеті з клітинками) | 20 мкг/мл | 11,3 мкл розведення 2 (в 100 мкл клітин/ямка) |

Оскільки деякі сполуки були отримані в 96-ямкових планшетах при 20мМ, далі представлений протокол для їх розведення (зверніть увагу на те, що середня молекулярна маса цих сполук була

використана для розрахунку вказаних розведень, і що, як і раніше, останньою стадією було додання сполуки до суміші клітини/середовища в планшетах з культурою тканин).

Таблиця 16

| | Концентрація | Розведення |
|---------------------------------------|--------------|---|
| Вихідний розчин (початкова конц.) | | 20 мМ розчин |
| Розведення 1 | ~200 мкг/мл | 6 мкл вихідного розчину 194 мкл 25 мМ Hepes |
| Розведення 2 (в планшеті з клітинами) | ~20 мкг/мл | 11,3 мкл розведення 2 (в 100 мкл клітин/ямка) |

Після того, як сполуки розводять, їх наносять (в двох повторях) на клітини в планшеті для культури тканин (який підготовлений як вказано вище). Клітини інкубують із сполукою при 37°C з 5% CO₂ протягом додаткових 36-48 годин.

С. Аналітичні вимірювання

Здійснюють аналізи люциферази (реагент LucLite, Packard) і отримані значення зчитують, використовуючи прилад Packard TopCount. Середовище видаляють з усіх 96-ямкових планшетів і замінюють 100мкл PBS на ямку (з Mg²⁺ і Ca²⁺). У кожну ямку додають рівний об'єм (100мкл) буфера LucLite лізис/субстрат, планшети герметизують і вміст перемішують в темряві, використовуючи роторний шейкер, протягом 15-30 хвилин при кімнатній температурі. Потім зчитують свідчення приладу TopCount для люциферази.

Отримані значення виражають як відносні світлові одиниці (RLU) і розраховують і аналізують, використовуючи MS Excel таким чином:

Д. Аналіз результатів

"Міра збільшення" відноситься до величини активності люциферази (виміряної у відносних світлових одиницях) по відношенню до контрольного розведення. "SEM" означає стандартну помилку середнього для міри збільшення. "Активність": Сполуку вважають активною, якщо вона забезпечує, принаймні, 1,5 кратне збільшення активності люциферази при концентрації 10мкг/мл. У таблиці 17: 1=сполука нетоксична, 0=токсична. "Токсичність" визначають по зникненню сигналу (≤0,75 кратне збільшення).

Е. Стандартний інгібітор бета амілоїду

Порівняльний інгібітор гамма секретази DAPT (LY374973, AN37124: Dovey, H.F. et al, J. Neurochem. 76: 173-181 (2001)) отримують за способом WO 98/22494 і тестують в RRA, при цьому він демонструє 6,0-28,1 кратне збільшення активності люциферази при концентрації 20мкг/мл.

Таблиця 17

Аналіз придушення вивільнення

| Приклад | Концентрація (мкг/мл) | APPI міра збільшення | APPI % прикладу №98 | (%)APPI токсичність |
|---------|--------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| 91 | 10 | 2,38 | 92,18 | 1 |
| | 3 | 1,71 | 66,26 | 1 |
| | 20 | 5 | 116,7 | 1 |
| | 20 | 3,1 | 81 | 1 |
| | 20 | 4,4 | 154,8 | 1 |
| | 20 | 3,8 | 105 | 1 |
| | 20 | 2 | 46,8 | 1 |
| 98 | 10 | 2,58 | 100 | 1 |
| | 10 | 2,91 | 112,76 | 1 |
| | 10 | 3,09 | 100 | 1 |
| | 10 | 3,26 | 100 | 1 |
| | 10 | 2,56 | 100 | 1 |
| | 10 | 2,7 | 100 | 1 |
| | 10 | 2,62 | 100 | 1 |
| | 10 | 2,5 | 100 | 1 |
| | 10 | 2,17 | 100 | 1 |
| | 10 | 2,92 | 100 | 1 |
| | 10 | 2,11 | 100 | 1 |
| | 10 | 2,36 | 100 | 1 |
| | 10 | 2,06 | 100 | 1 |
| | 10 | 2,25 | 100 | 1 |
| | 10 | 2,75 | 100 | 1 |
| | 10 | 2,52 | 100 | 1 |
| | 10 | 5,5 | 100 | 1 |
| | 10 | 3,2 | 100 | 1 |
| | 10 | 4,3 | 100 | 1 |
| | 10 | 3,5 | 100 | 1 |
| | 10 | 3,8 | 100 | 1 |
| | 20 | 3,7 | 100 | 1 |

| | | | | |
|----|----|-------|--------|---|
| | 10 | 3, 3 | 100 | 1 |
| | 10 | 2, 69 | 100 | 1 |
| | 20 | 5, 6 | 100 | 1 |
| | 20 | 5, 5 | 100 | 1 |
| | 20 | 5, 8 | 100 | 1 |
| | 20 | 4, 4 | 100 | 1 |
| | 20 | 3, 2 | 100 | 1 |
| | 20 | 2, 7 | 100 | 1 |
| | 20 | 3, 3 | 100 | 1 |
| | 20 | 3, 3 | 100 | 1 |
| | 20 | 3, 6 | 100 | 1 |
| | 20 | 4, 4 | 100 | 1 |
| | 20 | 3, 9 | 100 | 1 |
| | 20 | 3, 7 | 100 | 1 |
| | 20 | 4, 2 | 100 | 1 |
| | 20 | 7 | 100 | 1 |
| 98 | 20 | 19, 5 | 100 | 1 |
| | 20 | 4, 2 | 100 | 1 |
| | 20 | 5, 5 | 100 | 1 |
| | 20 | 4 | 100 | 1 |
| | 20 | 3, 2 | 100 | 1 |
| | 20 | 4, 4 | 100 | 1 |
| | 20 | 3, 5 | 100 | 1 |
| | 20 | 4, 5 | 100 | 1 |
| | 20 | 5, 7 | 100 | 1 |
| | 20 | 5, 4 | 100 | 1 |
| | 20 | 3, 4 | 100 | 1 |
| | 20 | 2, 9 | 100 | 1 |
| | 20 | 3, 3 | 100 | 1 |
| | 20 | 3, 3 | 100 | 1 |
| | 20 | 3, 2 | 100 | 1 |
| | 20 | 3, 5 | 100 | 1 |
| | 20 | 4, 3 | 100 | 1 |
| | 20 | 4, 3 | 100 | 1 |
| | 20 | 6, 8 | 158, 9 | 1 |
| | 20 | 3, 9 | 100 | 1 |
| | 20 | 4, 2 | 100 | 1 |
| | 20 | 2, 7 | 100 | 1 |
| | 10 | 2, 53 | 100 | 1 |
| | 20 | 3 | 76, 7 | 1 |

| | | | | |
|-----|----|------|-------|---|
| | 10 | 2,9 | 100 | 1 |
| | 10 | 2,78 | 100 | 1 |
| | 10 | 2,47 | 95,68 | 1 |
| | 3 | 1,79 | 69,39 | 1 |
| 274 | 20 | 2,1 | 44,8 | 1 |
| | 20 | 2,4 | 43,2 | 1 |
| 272 | 20 | 2,3 | 81,3 | 1 |
| 275 | 20 | 2 | 41,9 | 1 |
| | 20 | 1,8 | 32,5 | 1 |
| 90 | 20 | 1,6 | 54,4 | 1 |
| 276 | 20 | 2 | 46,3 | 1 |
| | 20 | 2,1 | 73,4 | 1 |
| 277 | 20 | 1,5 | 53,4 | 1 |
| 1 | 20 | 1,6 | 27,2 | 1 |
| 2 | 20 | 2,8 | 48,1 | 1 |
| 3 | 20 | 3,6 | 62,9 | 1 |
| 4 | 20 | 1,5 | 26,5 | 1 |
| 5 | 20 | 2,5 | 43,2 | 1 |
| 6 | 20 | 1,7 | 30,2 | 1 |
| 7 | 20 | 1,6 | 27,1 | 1 |
| 8 | 20 | 2 | 35,3 | 1 |
| 9 | 10 | 2,2 | 63,5 | 1 |
| | 20 | 1,8 | 30,5 | 1 |
| 10 | 20 | 2,4 | 62,5 | 1 |
| | 20 | 3,6 | 63,2 | |
| 10 | 20 | 3,3 | 113,6 | 1 |
| 11 | 20 | 2,3 | 63,2 | 1 |
| 12 | 20 | 2,9 | 54 | 1 |
| 13 | 20 | 1,8 | 33,5 | 1 |
| 15 | 20 | 1,5 | 26,5 | 1 |
| 16 | 20 | 2,7 | 68,5 | 1 |
| 17 | 20 | 2,2 | 56,4 | 1 |
| 18 | 20 | 1,9 | 48,6 | 1 |
| | 20 | 1,7 | 41,8 | 1 |
| 19 | 20 | 1,6 | 40,5 | 1 |
| 273 | 20 | 1,5 | 38,7 | 1 |
| 14 | 20 | 1,9 | 67 | 1 |
| 20 | 20 | 3,3 | 78,2 | 1 |
| 21 | 20 | 1,6 | 37,2 | 1 |

| | | | | |
|-----|----|------|--------|---|
| 22 | 20 | 1,7 | 39,5 | 1 |
| 23 | 10 | 3,6 | 116,23 | 1 |
| | 20 | 8,3 | 197,5 | 1 |
| | 3 | 1,67 | 54,13 | 1 |
| 24 | 20 | 1,6 | 38,6 | 1 |
| 25 | 20 | 1,8 | 44,1 | 1 |
| 26 | 20 | 2,4 | 58 | 1 |
| 27 | 20 | 2,2 | 53,6 | 1 |
| 28 | 20 | 1,5 | 34,8 | 1 |
| 29 | 20 | 2,1 | 49,5 | 1 |
| 30 | 20 | 2,1 | 50,5 | 1 |
| 31 | 20 | 2,8 | 66,7 | 1 |
| 32 | 20 | 2,2 | 51,6 | 1 |
| 33 | 20 | 3,9 | 112 | 1 |
| 34 | 20 | 4,2 | 122,5 | 1 |
| 35 | 20 | 2,4 | 68,1 | 1 |
| 36 | 10 | 3,33 | 107,5 | 1 |
| | 20 | 6,4 | 186,2 | 1 |
| | 20 | 4,5 | 107 | 1 |
| | 1 | 1,6 | 51,68 | 1 |
| | 3 | 2,05 | 66,34 | 1 |
| 37 | 20 | 4,7 | 136,5 | 1 |
| 38 | 20 | 3,3 | 94,8 | 1 |
| 39 | 10 | 2,47 | 79,99 | 1 |
| | 20 | 5,5 | 158,9 | 1 |
| | 3 | 1,56 | 50,53 | 1 |
| 92 | 20 | 1,7 | 43,2 | 1 |
| 99 | 20 | 1,7 | 42,9 | 1 |
| 93 | 20 | 1,5 | 39,2 | 1 |
| 100 | 20 | 1,6 | 41 | 1 |
| 101 | 20 | 1,6 | 42 | 1 |
| 102 | 20 | 1,5 | 39,6 | 1 |
| 94 | 20 | 2,5 | 69,2 | 1 |
| | 20 | 1,7 | 38 | 1 |
| 104 | 20 | 1,5 | 31,2 | 1 |
| 103 | 20 | 2,6 | 70,8 | 1 |
| | 20 | 1,5 | 34,9 | 1 |
| 95 | 20 | 1,6 | 36,3 | 1 |
| 96 | 20 | 1,5 | 44,7 | 1 |
| 106 | 20 | 1,6 | 32,8 | 1 |

| | | | | |
|-----|----|-------|--------|---|
| 107 | 1 | 2,35 | 91,1 | 1 |
| 105 | 10 | 1,54 | 47,3 | 1 |
| 108 | 3 | 1,66 | 59,78 | 1 |
| 112 | 20 | 1,8 | 50,3 | 1 |
| 113 | 20 | 1,6 | 43,9 | 1 |
| 109 | 20 | 1,9 | 52,6 | 1 |
| 110 | 20 | 1,7 | 46,5 | 1 |
| 111 | 20 | 1,7 | 47,8 | 1 |
| 116 | 20 | 1,6 | 44,8 | 1 |
| 114 | 20 | 1,5 | 30,9 | 1 |
| 117 | 20 | 1,5 | 31 | 1 |
| 115 | 20 | 1,8 | 37,3 | 1 |
| 118 | 20 | 1,6 | 33,6 | 1 |
| 119 | 20 | 1,5 | 46,5 | 1 |
| 227 | 10 | 1,65 | 75,91 | 1 |
| 165 | 10 | 2,05 | 70,81 | 1 |
| | 10 | 1,6 | 63,92 | 1 |
| 97 | 20 | 1,5 | 47,3 | 1 |
| 126 | 10 | 1,52 | 59,52 | 1 |
| | 3 | 1,54 | 56,2 | 1 |
| 127 | 10 | 2,97 | 116,04 | 1 |
| 128 | 10 | 10,76 | 420,7 | 1 |
| | 10 | 2,13 | 77,43 | 1 |
| 129 | 10 | 7,12 | 278,35 | 1 |
| | 10 | 1,62 | 59,13 | 1 |
| 130 | 10 | 2,4 | 93,87 | 1 |
| 131 | 10 | 1,65 | 64,57 | 1 |
| 132 | 10 | 1,54 | 60,21 | 1 |
| 133 | 10 | 1,79 | 79,67 | 1 |
| 134 | 10 | 3 | 133,7 | 1 |
| | 10 | 2,6 | 47 | 1 |
| | 3 | 1,5 | 27,5 | 1 |
| 135 | 10 | 1,91 | 84,91 | 1 |
| | 10 | 2 | 37 | 1 |
| 136 | 10 | 3,04 | 135,09 | 1 |
| 137 | 10 | 1,61 | 71,59 | 1 |
| 138 | 10 | 1,57 | 69,78 | 1 |
| 139 | 10 | 2,12 | 94,48 | 1 |
| 140 | 10 | 1,52 | 67,81 | 1 |

| | | | | |
|-----|----|------|--------|---|
| 141 | 10 | 1,79 | 76,02 | 1 |
| 142 | 10 | 2,71 | 114,62 | 1 |
| 143 | 10 | 5,72 | 242,28 | 1 |
| 144 | 10 | 1,69 | 71,37 | 1 |
| 145 | 10 | 3,9 | 153,49 | 1 |
| | 10 | 2,57 | 102,15 | 1 |
| 146 | 10 | 4,26 | 166,6 | 1 |
| | 3 | 1,53 | 60,66 | 1 |
| | 10 | 2,33 | 92,64 | 1 |
| 147 | 10 | 1,94 | 75,86 | 1 |
| 148 | 10 | 1,88 | 73,4 | 1 |
| 149 | 10 | 4,29 | 167,71 | 1 |
| | 10 | 2,02 | 80,24 | 1 |
| 150 | 10 | 3,39 | 132,65 | 1 |
| | 10 | 1,59 | 63,18 | 1 |
| 151 | 10 | 2,9 | 129,13 | 1 |
| 152 | 10 | 6,64 | 295,59 | 1 |
| | 10 | 3,7 | 67,7 | 1 |
| | 3 | 1,6 | 29,7 | 1 |
| 153 | 10 | 4,77 | 212,3 | 1 |
| | 3 | 2 | 36,2 | 1 |
| | 10 | 2,9 | 53,4 | 1 |
| 154 | 10 | 1,68 | 74,73 | 1 |
| 155 | 10 | 4,37 | 194,25 | 1 |
| 156 | 10 | 2,01 | 89,37 | 1 |
| | 10 | 1,64 | 106,77 | 1 |
| | 3 | 1,52 | 98,84 | 1 |
| 157 | 10 | 1,96 | 87,36 | 1 |
| 158 | 10 | 2,28 | 101,49 | 1 |
| 159 | 10 | 2,11 | 94,03 | 1 |
| 160 | 10 | 1,66 | 73,83 | 1 |
| 161 | 10 | 1,69 | 71,57 | 1 |
| 162 | 10 | 1,63 | 68,85 | 1 |
| 163 | 10 | 1,64 | 69,41 | 1 |
| 164 | 10 | 3,53 | 149,31 | 1 |
| 166 | 10 | 5,49 | 189,28 | 1 |
| | 10 | 2,05 | 82,01 | 1 |
| 167 | 10 | 9,66 | 332,83 | 1 |
| 168 | 10 | 8,32 | 286,71 | 1 |
| | 10 | 2,2 | 87,86 | 1 |

| | | | | |
|-----|----|------|--------|---|
| 169 | 10 | 2,85 | 98,28 | 1 |
| | 10 | 2,01 | 80,19 | 1 |
| 170 | 10 | 1,92 | 66,13 | 1 |
| | | | | |
| 171 | 10 | 1,54 | 53,17 | 1 |
| 172 | 10 | 2,51 | 86,45 | 1 |
| | 10 | 1,59 | 63,78 | 1 |
| 173 | 10 | 2,56 | 88,08 | 1 |
| 174 | 10 | 2,1 | 102,08 | 1 |
| 175 | 10 | 4,24 | 205,87 | 1 |
| | 10 | 2,01 | 124,61 | 1 |
| 176 | 10 | 2,63 | 127,84 | 1 |
| | 10 | 1,87 | 116,42 | 1 |
| 177 | 10 | 1,95 | 94,93 | 1 |
| 178 | 10 | 1,68 | 81,88 | 1 |
| 179 | 10 | 1,63 | 79,4 | 1 |
| 180 | 10 | 1,69 | 80,17 | 1 |
| 181 | 10 | 1,76 | 83,43 | 1 |
| 182 | 10 | 2,58 | 122,24 | 1 |
| 183 | 10 | 4,49 | 212,53 | 1 |
| 184 | 10 | 1,7 | 80,39 | 1 |
| 185 | 10 | 1,51 | 51,91 | 1 |
| 186 | 10 | 3,86 | 133,06 | 1 |
| 187 | 10 | 9,02 | 310,99 | 1 |
| 188 | 10 | 3,54 | 122,17 | 1 |
| 189 | 10 | 1,51 | 52,11 | 1 |
| 190 | 10 | 1,76 | 60,57 | 1 |
| 191 | 10 | 2,42 | 83,48 | 1 |
| 192 | 10 | 2,21 | 76,01 | 1 |
| 193 | 10 | 1,78 | 86,66 | 1 |
| 194 | 10 | 3,42 | 166,42 | 1 |
| | 10 | 1,97 | 122,18 | 1 |
| 195 | 10 | 2,16 | 104,89 | 1 |
| 196 | 10 | 1,78 | 86,69 | 1 |
| 197 | 10 | 1,54 | 74,67 | 1 |
| 198 | 10 | 1,54 | 74,68 | 1 |
| 199 | 10 | 1,61 | 78,5 | 1 |
| 200 | 10 | 1,85 | 87,52 | 1 |
| 201 | 10 | 2,45 | 116,18 | 1 |

| | | | | |
|-----|----|------|--------|---|
| 202 | 10 | 1,62 | 55,79 | 1 |
| 203 | 10 | 3,47 | 119,61 | 1 |
| 204 | 10 | 3,73 | 128,72 | 1 |
| 205 | 10 | 1,72 | 59,11 | 1 |
| 206 | 10 | 1,9 | 92,42 | 1 |
| 207 | 10 | 1,81 | 87,79 | 1 |
| 208 | 10 | 2,01 | 97,83 | 1 |
| 209 | 10 | 1,81 | 88,04 | 1 |
| 210 | 10 | 1,68 | 81,7 | 1 |
| 211 | 10 | 2,09 | 71,66 | 1 |
| 212 | 10 | 4,85 | 166,42 | 1 |
| | 10 | 2,4 | 70,1 | 1 |
| 213 | 10 | 3,03 | 103,82 | 1 |
| | 10 | 1,6 | 46,4 | 1 |
| 214 | 10 | 4,93 | 169,16 | 1 |
| | 10 | 1,8 | 53,2 | 1 |
| 215 | 10 | 1,65 | 75,81 | 1 |
| 216 | 10 | 1,58 | 72,76 | 1 |
| 217 | 10 | 1,68 | 77,38 | 1 |
| 218 | 10 | 1,55 | 71,25 | 1 |
| 219 | 10 | 1,8 | 82,73 | 1 |
| | 20 | 2,8 | 75,9 | 1 |
| 220 | 10 | 3,29 | 151,23 | 1 |
| 221 | 10 | 5,73 | 263,29 | 1 |
| 222 | 10 | 1,59 | 54,46 | 1 |
| 223 | 10 | 2,33 | 79,87 | 1 |
| 224 | 10 | 2,22 | 76,16 | 1 |
| 225 | 10 | 6,82 | 234,08 | 1 |
| 226 | 10 | 4,6 | 157,69 | 1 |
| 228 | 10 | 1,56 | 71,57 | 1 |
| 229 | 10 | 1,52 | 69,7 | 1 |
| 230 | 10 | 1,75 | 80,53 | 1 |
| | 20 | 1,9 | 51 | 1 |
| 231 | 10 | 2,49 | 114,39 | 1 |
| 232 | 10 | 1,94 | 89,04 | 1 |
| | 20 | 4,2 | 115 | 1 |
| 233 | 10 | 6,67 | 306,66 | 1 |
| 234 | 10 | 2,9 | 99,47 | 1 |
| | 10 | 1,6 | 49,5 | 1 |

| | | | | |
|-----|-----|------|--------|---|
| 235 | 10 | 1,88 | 64,32 | 1 |
| 236 | 10 | 6,55 | 224,57 | 1 |
| | 10 | 3,2 | 101,3 | 1 |
| 237 | 10 | 6,05 | 207,45 | 1 |
| | 10 | 3,8 | 119,8 | 1 |
| 238 | 10 | 4,5 | 154,18 | 1 |
| 239 | 10 | 1,54 | 52,99 | 1 |
| 240 | 10 | 3,82 | 131,15 | 1 |
| 241 | 10 | 1,58 | 72,82 | 1 |
| 242 | 10 | 1,6 | 73,53 | 1 |
| 243 | 10 | 1,7 | 78,07 | 1 |
| 244 | 10 | 1,51 | 69,29 | 1 |
| 245 | 10 | 2,05 | 94,29 | 1 |
| | 20 | 3,5 | 95,1 | 1 |
| 246 | 10 | 2,42 | 111,39 | 1 |
| | 20 | 1,9 | 50,9 | 1 |
| 247 | 10 | 1,54 | 57,33 | 1 |
| 248 | 10 | 3,53 | 121,19 | 1 |
| | 10 | 1,5 | 46,6 | 1 |
| 249 | 10 | 1,9 | 58,4 | 1 |
| 250 | 10 | 2,4 | 72,2 | 1 |
| 251 | 10 | 3,4 | 103,5 | 1 |
| 252 | 10 | 1,8 | 53,8 | 1 |
| 253 | 10 | 1,61 | 59,95 | 1 |
| 254 | 10 | 1,93 | 71,92 | 1 |
| 255 | 10 | 2,03 | 75,56 | 1 |
| 256 | 10 | 1,5 | 55,91 | 1 |
| 257 | 10 | 2,54 | 94,5 | 1 |
| | 20 | 2,5 | 68,8 | 1 |
| 258 | 10 | 1,72 | 63,9 | 1 |
| 259 | 10 | 2,19 | 81,37 | 1 |
| | 1 | 1,7 | 31,1 | 1 |
| | 0,3 | 1,7 | 31,1 | 1 |
| | 3 | 1,7 | 31,5 | 1 |
| | 10 | 1,6 | 49,1 | 1 |
| | 20 | 4,4 | 119,7 | 1 |
| | 10 | 1,7 | 31,6 | 1 |
| 260 | 10 | 6,23 | 231,76 | 1 |
| | 3 | 1,5 | 26,7 | 1 |

| | | | | |
|-----|----|------|-------|---|
| 261 | 10 | 3,5 | 104,4 | 1 |
| 262 | 10 | 2,2 | 63,8 | 1 |
| 263 | 10 | 1,57 | 58,4 | 1 |
| 264 | 10 | 2 | 74,18 | 1 |
| 265 | 10 | 1,78 | 66,02 | 1 |
| 266 | 10 | 1,57 | 58,25 | 1 |
| 267 | 10 | 1,59 | 58,97 | 1 |
| 268 | 10 | 1,75 | 65,06 | 1 |
| 269 | 10 | 1,58 | 58,74 | 1 |
| 270 | 10 | 1,86 | 69,21 | 1 |
| 271 | 10 | 1,82 | 67,61 | 1 |
| 40 | 20 | 3,4 | 126,2 | 1 |
| 41 | 20 | 4,9 | 182,1 | 1 |
| 42 | 20 | 1,9 | 71,7 | 1 |
| 43 | 20 | 5,1 | 190 | 1 |
| 44 | 20 | 2,6 | 95,7 | 1 |
| 45 | 20 | 1,5 | 55,9 | 1 |
| 46 | 20 | 1,8 | 67,4 | 1 |
| 47 | 20 | 2,4 | 88,9 | 1 |
| 48 | 20 | 3,1 | 116,6 | 1 |
| 120 | 20 | 5 | 135,2 | 1 |
| 121 | 20 | 1,7 | 45,1 | 1 |
| 122 | 20 | 1,5 | 42,1 | 1 |
| 123 | 20 | 4,4 | 121 | 1 |
| | 20 | 3,5 | 97,4 | 1 |
| 124 | 20 | 2 | 55,1 | 1 |
| 125 | 20 | 1,8 | 49,2 | 1 |
| 49 | 20 | 2,5 | 59,1 | 1 |
| 50 | 20 | 2,5 | 59,3 | 1 |
| 51 | 20 | 1,6 | 37,6 | 1 |
| 52 | 20 | 6,2 | 145,7 | 1 |
| | 20 | 8,6 | 43,8 | 1 |
| 53 | 20 | 5,2 | 121,9 | 1 |
| 54 | 20 | 5 | 117 | 1 |
| 55 | 20 | 5,6 | 131,5 | 1 |
| 56 | 20 | 3,6 | 85,4 | 1 |
| 57 | 20 | 1,7 | 39,1 | 1 |
| 58 | 20 | 2,6 | 61,2 | 1 |
| 59 | 20 | 3,2 | 76,3 | 1 |

| | | | | |
|----|----|-------|--------|---|
| 60 | 20 | 4, 6 | 109, 3 | 1 |
| 61 | 20 | 6, 5 | 152, 3 | 1 |
| 62 | 20 | 1, 8 | 42, 2 | 1 |
| 63 | 20 | 2 | 47, 9 | 1 |
| 64 | 20 | 1, 7 | 39, 3 | 1 |
| 65 | 20 | 1, 9 | 44, 6 | 1 |
| 66 | 20 | 5, 5 | 129, 1 | 1 |
| 67 | 20 | 3, 9 | 91, 5 | 1 |
| 68 | 20 | 2 | 47, 5 | 1 |
| 69 | 20 | 3, 1 | 73 | 1 |
| 70 | 20 | 2 | 48 | 1 |
| 71 | 20 | 1, 9 | 43, 9 | 1 |
| 72 | 20 | 3, 2 | 76, 4 | 1 |
| 73 | 20 | 5, 4 | 127, 1 | 1 |
| 74 | 20 | 2, 5 | 57, 7 | 1 |
| 75 | 20 | 4, 8 | 112, 3 | 1 |
| 76 | 20 | 5, 8 | 135, 2 | 1 |
| 77 | 20 | 5, 9 | 139, 8 | 1 |
| 78 | 20 | 4, 4 | 102, 4 | 1 |
| 79 | 20 | 1, 5 | 34, 1 | 1 |
| 80 | 20 | 3, 9 | 91, 1 | 1 |
| 81 | 20 | 5 | 118 | 1 |
| 82 | 20 | 2, 6 | 66 | 1 |
| 83 | 20 | 3, 4 | 86, 8 | 1 |
| 84 | 20 | 3, 4 | 86, 6 | 1 |
| 85 | 20 | 3, 4 | 87, 3 | 1 |
| 86 | 20 | 1, 6 | 41, 4 | 1 |
| 87 | 20 | 8, 8 | 223, 8 | 1 |
| 88 | 20 | 6, 4 | 27, 9 | 1 |
| 89 | 20 | 22, 4 | 97, 9 | 1 |

Всі публікації, цитовані в даному описі, включені за допомогою посилання. Хоча даний винахід розкритий з посиланням на конкретний переважний варіант його здійснення, потрібно враховува-

ти, що можливі його модифікації, не відходячи від суті даного винаходу. Такі модифікації попадають в об'єм прикладеної формули винаходу.